

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046188**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.14

(51) Int. Cl. *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(21) Номер заявки
202390536

(22) Дата подачи заявки
2023.02.20

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

(43) **2024.02.13**

(72) Изобретатель:

(96) **2023000030 (RU) 2023.02.20**

Ермоленко Ксения Юрьевна,

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

Пшениснов Константин

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ "САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ МИНЗДРАВА
РОССИИ) (RU)**

Викторович, Александрович Юрий

Станиславович, Конев Александр

Иванович, Ермоленко Константин

Дмитриевич (RU)

(56) RU-C1-2372839
RU-C2-2299019
CN-A-111627559

LUCAS M.J. ET AL., Outcome in patients with bacterial meningitis presenting with a minimal Glasgow Coma Scale score, *NEUROL NEUROIMMUNOL NEUROINFLAMMATION*, 2014; 1:e9; abstract, DOI: 10.1212/NXI.0000000000000009

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, и может применяться для прогнозирования неблагоприятных исходов и раннего выявления групп риска при тяжёлых формах инфекций центральной нервной системы у детей. В способе прогнозирования неблагоприятного исхода тяжёлых форм инфекций ЦНС у детей, заключающемся в оценке баллов шкалы комы Глазго, индекса Горовица и уровня тромбоцитопении, дополнительно определяют среднее АД в интервале 55-75 мм рт. ст. и фракцию выброса по Тейхольцу, после чего прогнозируют неблагоприятный исход по формулам: $ЛДФ_1 = -58,06 + 2,56X_1 + 0,78X_2 + 1,73X_3 + 0,0004X_4 + 0,18X_5$; $ЛДФ_2 = -36,68 + 2,75X_1 + 0,68X_2 + 1,58X_3 - 0,0068X_4 + 0,1X_5$, где $ЛДФ_1$ - линейная дискриминантная функция высокой вероятности благоприятного исхода; $ЛДФ_2$ - линейная дискриминантная функция высокой вероятности неблагоприятного исхода; X_1 - среднее артериальное давление (1 - в интервале 55-75 мм рт. ст., 2 - менее 55 и более 75 мм рт. ст.); X_2 - фракция выброса по Тейхольцу; X_3 - баллы по шкале комы Глазго при поступлении; X_4 - уровень тромбоцитопении; X_5 - индекс Горовица, сравнивают значения показателей $ЛДФ_1$ и $ЛДФ_2$ и при $ЛДФ_2 > ЛДФ_1$ прогнозируют высокую вероятность неблагоприятного исхода. Заявляемый способ создает условия для раннего прогнозирования неблагоприятного исхода тяжёлых форм инфекций ЦНС у детей в связи с тем, что параметры, используемые как предикторы, являются неинвазивными, информативными и высоковоспроизводимыми в раннем определении клинико-лабораторных и инструментальных признаков, позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать неблагоприятный исход инфекций ЦНС.

B1**046188****046188****B1**

Изобретение относится к области медицины, в частности к анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, и может применяться для прогнозирования неблагоприятных исходов и раннего выявления групп риска при тяжёлых формах инфекций центральной нервной системы у детей.

Известен способ прогнозирования исходов и характера течения и исходов гнойных менингитов у детей путем выявления таких предикторов, как возраст пациентов, сроки госпитализации от начала заболевания, наличие в анамнезе судорожного синдрома, нарушение сознания, показателей цереброспинальной жидкости и данных акустических стволовых вызванных потенциалов. Выявленные предикторы не представлены как калькуляционная система для подсчета суммарных составляющих (Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: Клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений 14.01.09 - Инфекционные болезни, Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2019 г.).

Недостатком этого способа является невозможность использования в остром периоде тяжёлых нейроинфекций показателей цереброспинальной жидкости и данных акустических стволовых вызванных потенциалов, что определяется не только противопоказаниями со стороны состояния пациента, но и временной и аппаратной трудоемкостью.

Известен способ прогнозирования исхода течения острых нейроинфекций у детей, включающий определение возраста больного и нарушения сознания на момент госпитализации. Учитывают время поступления в стационар от начала болезни, концентрацию белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), наличие генерализованных судорог. На основе полученных данных рассчитывают математическую формулу, которая определяет порог возможности развития неблагоприятного исхода (патент РФ № 2467696 от 27.11.2012).

Недостатком этого способа является отсутствие возможности объективного подсчета формулы, так как одна из составляющих, а именно концентрация белка в спинно-мозговой жидкости, невозможна к получению в острый период тяжёлых нейроинфекций.

Известен способ диагностики стадии внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей в остром периоде путем получения данных при нейросонографии с оценкой структуры головного мозга и ликвородинамики, церебральной гемодинамики с помощью транскраниального дуплексного сканирования, измерения толщины зрительного нерва и его оболочек, оценки глазного дна (патент РФ № 2755648).

Недостатком этого способа является то, что данный способ оценивает инструментальные предикторы повышенной внутричерепной гипертензии изолированно от общей оценки состояния пациента, что не дает возможности объективно прогнозировать неблагоприятный исход пациента.

Ближайшим к заявляемому является способ прогнозирования в интенсивной терапии по возраст-адаптированной шкале рSOFA (педиатрическая SOFA). (Ермоленко К.Ю., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. и др. (2021). Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями. Инфекционные болезни, 19(2), 76-82).

Недостатком способа, выбранного в качестве прототипа, является отсутствие предикторов, указывающих на состояние мозговой перфузии, т.е. на основной синдром, определяющий неблагоприятный исход пациентов с тяжёлыми формами инфекций ЦНС у детей.

Задачей настоящего изобретения является создание условий для раннего прогнозирования неблагоприятного исхода тяжелых форм инфекций ЦНС у детей.

Технический результат поставленной задачи достигается тем, что в способе прогнозирования неблагоприятного исхода тяжелых форм инфекций ЦНС у детей, заключающемся в оценке баллов шкалы комы Глазго, индекса Горовица и уровня тромбоцитопении, дополнительно определяют среднее АД в интервале 55-75 мм рт. ст. и фракцию выброса по Тейхольцу, после чего прогнозируют неблагоприятный исход по формулам:

$$\text{ЛД}\Phi_1 = -58,06 + 2,56X_1 + 0,78X_2 + 1,73X_3 + 0,0004X_4 + 0,18X_5;$$

$$\text{ЛД}\Phi_2 = -36,68 + 2,75X_1 + 0,68X_2 + 1,58X_3 - 0,0068X_4 + 0,1X_5,$$

где ЛД Φ_1 - линейная дискриминантная функция высокой вероятности благоприятного исхода;

ЛД Φ_2 - линейная дискриминантная функция высокой вероятности неблагоприятного исхода;

X_1 - среднее артериальное давление в интервале 55-75 мм рт. ст. равно 1, при менее 55 мм рт. ст. и более 75 мм рт. ст. равно 2;

X_2 - фракция выброса по Тейхольцу;

X_3 - баллы по шкале комы Глазго при поступлении;

X_4 - уровень тромбоцитопении;

X_5 - индекс Горовица,

сравнивают значения показателей ЛД Φ_1 и ЛД Φ_2 и при ЛД $\Phi_2 > \text{ЛД}\Phi_1$ прогнозируют высокую вероятность неблагоприятного исхода.

Основным синдромом, определяющим неблагоприятный исход у пациентов с инфекциями ЦНС, является ухудшение перфузионного давления у пациентов, который, в свою очередь, обусловлен двумя причинами: повышение внутричерепного давления и снижение, в большинстве случаев, системного давления крови. Поэтому в модель прогнозирования должны входить параметры оценки как системной гипоперфузии, так и церебральной гипоперфузии. При оценке системной гипоперфузии одним из доступ-

ных параметров является оценка фракции выброса по Тейхольцу, характеризующей систолическую функцию левого желудочка. При определении низких значений ФВ по Тейхольцу можно сделать вывод сниженной системной гипоперфузии, что является прогностически неблагоприятным предиктором неблагоприятного исхода, позволяющим прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с инфекцией ЦНС.

В то же время одним из показателей церебрального кровотока и степени выраженности ВЧГ является цереброваскулярная резистивность. Достаточно доступным методом оценки степени тяжести внутривенной гипертензии и отека головного мозга у детей с тяжёлыми инфекциями ЦНС является ультразвуковая диагностика, которая может использоваться непосредственно у постели пациента в режиме реального времени.

При гемодинамической поддержке на уровне показателей ср. АД 55-75 мм рт. ст. перфузия ГМ адекватна условиям синдрома ВЧГ. Поэтому измерение среднего АД в этом диапазоне позволяет косвенно судить о перфузии ГМ, что позволяет прогнозировать неблагоприятный исход тяжелых форм инфекций ЦНС у детей в случае, если ср. АД не попадает в интервал.

С учетом выявления нескольких предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с тяжёлыми формами нейроинфекций только рассмотрение их в совокупности позволяет более объективно подходить к раннему выявлению групп риска по неблагоприятному исходу.

Точность прогноза развития неблагоприятного исхода тяжёлых инфекций ЦНС у детей по решающим правилам созданной дискриминантной модели составила 90% (9 из 10), точность детерминирования факторов, указывающих на отсутствие риска развития 10, точность детерминирования факторов, указывающих на отсутствие риска развития неблагоприятного исхода, - 98,8% (87 из 88), общая точность модели - 97,95%. Статистическая значимость созданной модели прогноза составила $p < 0,05$ (см. таблицу).

Классификация детей с тяжёлыми нейроинфекциями с помощью модели прогноза и наблюдавшиеся исходы

Наблюдавшиеся	Исходы			Прогнозируемая вероятность исходов, %
	прогнозируемые			
	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	всего детей	
Выжившие пациенты	87	1	88	98,86364
Умершие пациенты	1	9	10	90,00000
Всего в прогнозе	88	10	98	97,95918

Способ осуществляется следующим образом. При поступлении пациента в ОРИТ осуществляют сбор данных: клинически оценивается уровень сознания по шкале комы Глазго; с помощью возраст-адаптированной манжеты измеряется АД, получают данные систолического и диастолического давления, из которых монитор ОРИТ автоматически считает уровень среднего АД в интервале 55-75 мм рт. ст. Если такой функции монитора нет, среднее АД считается по формуле: ср АД = $1/3 \times$ систолическое артериальное давление + $2/3 \times$ диастолическое артериальное давление; рассчитывается индекс Горовица как соотношение процентного содержания кислорода вдыхаемого воздуха к степени насыщения гемоглобина крови кислородом (оценивается посредством пульсоксиметрии, что является обязательной частью мониторинга пациента в ОРИТ).

После забора венозной крови проводится исследование клинического анализа крови в лаборатории, которое не занимает большого количества времени и затрат, после чего врач получает информацию об уровне тромбоцитопении; с помощью аппарата УЗИ, который круглосуточно имеется в наличии в отделениях ОРИТ, врач с помощью конвексного датчика выводит на экран УЗ аппарата четыре камеры сердца, при подсчете максимального систолического поперечного размера ЛЖ и минимального диастолического поперечного размера ЛЖ аппарат автоматически считает по формуле ФВ по Тейхольцу и выводит на экран. Данный вид исследования врач-реаниматолог проводит в соответствии с Профстандартом 02.040 специальности Анестезиолог-реаниматолог (протокол ЭХО-исследования сердца для врачей реаниматологов).

После этого рассчитывают показатели линейных дискриминантных функций ЛДФ₁ (высокая вероятность благоприятного исхода) и ЛДФ₂ (высокая вероятность неблагоприятного исхода) по формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -58,06 + 2,56X_1 + 0,78X_2 + 1,73X_3 + 0,0004X_4 + 0,18X_5;$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -36,68 + 2,75X_1 + 0,68X_2 + 1,58X_3 - 0,0068X_4 + 0,1X_5;$$

где X_1 - среднее артериальное давление в интервале 55-75 мм рт. ст. равно 1, при менее 55 мм рт. ст. и более 75 мм рт. ст. равно 2;

X_2 - фракция выброса по Тейхольцу;

X_3 - баллы по шкале комы Глазго при поступлении;

X_4 - уровень тромбоцитопении;

X_5 - индекс Горовица,

При $\text{ЛДФ}_2 > \text{ЛДФ}_1$ прогнозируют высокую вероятность неблагоприятного исхода. Также при работе

с такими предикторами, как уровень среднего АД, и фракцией выброса по Тейхольцу есть возможность снизить вероятность наступления неблагоприятного исхода путем коррекции тактики интенсивной терапии с возможностью достижения целевых параметров, определяющих адекватную церебральную перфузию, представленную в данной модели прогнозирования.

Пример 1.

Больная Э., 8 л. 4 м., поступила в учреждение, дата на первые сутки заболевания, диагностирована ГФМИ фульминантной формы (менингококцемия + БГМ), осложненная декомпенсированным септическим шоком от 22.09, СПОН (отек ГМ, синдром ВЧГ, ДН-3, ССН-3, ДВС-3, синдром Уотерхауса-Фридериксена). С момента поступления начата терапия по протоколу ведения ГФМИ, по тяжести состояния септического процесса принято решение о начале проведения экстракорпоральной гемокоррекции. Проведено прогнозирование заявляемым способом.

Сделан прогноз развития неблагоприятного исхода ГФМИ, бактериального гнойного менингита менингококковой этиологии.

При расчёте показателей линейных дискриминантных функций оказалось, что $ЛДФ_2 < ЛДФ_1$:

$$ЛДФ_1 = -58,06 + 2,40*2 + 0,83*62 + 0,64*12 + 1,42*168 + 0,64*100 = 424,56;$$

$$ЛДФ_2 = -36,68 + 2,75*2 + 1,13*62 + 0,93*12 - 2,02*168 + 5,09*100 = 219,68,$$

что позволило прогнозировать благоприятный исход данного клинического случая.

Больная на 4-е сутки отключена от процедуры ГДФ, экстубирована на 10-е сутки без признаков церебральной дисфункции, на 14-е сутки переведена на профильное отделение без признаков огранной дисфункции.

Пример 2.

Пациентка Д, 1 г. 1 м., поступила в ОРИТ с диагнозом: ГФМИ. БГМ? Проведено прогнозирование заявляемым способом.

При расчёте показателей линейных дискриминантных функций оказалось, что $ЛДФ_2 > ЛДФ_1$:

$$ЛДФ_1 = -58,06 + 2,40*1 + 0,83*53 + 0,64*8 + 1,42*59 + 0,64*150 = 289,35;$$

$$ЛДФ_2 = -36,68 + 2,75*1 + 1,13*53 + 0,93*8 - 2,02*59 + 5,09*150 = 751,08.$$

Это позволило прогнозировать неблагоприятный исход данного клинического случая.

Через 14 ч после поступления в стационар состояние с отрицательной динамикой в виде нарастания синдрома полиорганной дисфункции, констатирована биологическая смерть больной.

Заявляемый способ создает условия для раннего прогнозирования неблагоприятного исхода тяжелых форм инфекций ЦНС у детей в связи с тем, что параметры, используемые как предикторы, являются неинвазивными, информативными и высоковоспроизводимыми в раннем определении клинико-лабораторных и инструментальных признаков, позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать неблагоприятный исход инфекций ЦНС.

Способ доступен врачам специальности анестезиолог-реаниматолог, не требует дорогостоящего оборудования и проведения большого количества лабораторных и инструментальных исследований.

Полученные результаты позволяют оптимизировать диагностику и интенсивную терапию, направленную на устранение ведущего компонента СПОД, непосредственно угрожающего жизни больного.

Выполнение заявляемого способа дает возможность не только эффективно прогнозировать неблагоприятные исходы, а также предупреждать их развитие, что имеет высокую медико-социальную значимость.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования неблагоприятного исхода тяжелых форм инфекций ЦНС у детей, заключающийся в оценке баллов шкалы комы Глазго, индекса Горовица и уровня тромбоцитопении, отличающийся тем, что дополнительно определяют среднее АД в интервале 55-75 мм рт. ст. и фракцию выброса по Тейхольцу, после чего прогнозируют неблагоприятный исход по формулам:

$$ЛДФ_1 = -58,06 + 2,56X_1 + 0,78X_2 + 1,73X_3 + 0,0004X_4 + 0,18X_5;$$

$$ЛДФ_2 = -36,68 + 2,75X_1 + 0,68X_2 + 1,58X_3 - 0,0068X_4 + 0,1X_5,$$

где $ЛДФ_1$ - линейная дискриминантная функция высокой вероятности благоприятного исхода;

$ЛДФ_2$ - линейная дискриминантная функция высокой вероятности неблагоприятного исхода;

X_1 - среднее артериальное давление в интервале 55-75 мм рт. ст. равно 1, при менее 55 мм рт. ст. и более 75 мм рт. ст. равно 2;

X_2 - фракция выброса по Тейхольцу;

X_3 - баллы по шкале комы Глазго при поступлении;

X_4 - уровень тромбоцитопении;

X_5 - индекс Горовица,

сравнивают значения показателей $ЛДФ_1$ и $ЛДФ_2$, и при $ЛДФ_2 > ЛДФ_1$ прогнозируют высокую вероятность неблагоприятного исхода.

