

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390536** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2024.02.13(51) Int. Cl. *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2023.02.20(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ**

(96) 2023000030 (RU) 2023.02.20

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

(72) Изобретатель:
**Ермоленко Ксения Юрьевна,
Пшениснов Константин
Викторович, Александрович Юрий
Станиславович, Коненв Александр
Иванович, Ермоленко Константин
Дмитриевич (RU)**

(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 тяжелых форм инфекций ЦНС у детей, заключающемся в оценке баллов шкалы ком Глазго, индекса Горовица и уровня тромбоцитопении, дополнительно определяют среднее АД в интервале 55-75 мм рт.ст. и фракцию выброса по Тейхольц, после чего прогнозируют неблагоприятный исход 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 ЛДФ₁ - линейная дискриминантная функция высокой вероятности благоприятного исхода, ЛДФ_{2м} - линейная дискриминантная функция высокой вероятности неблагоприятного исхода, X₁ - среднее артериальное давление (1 - в интервале 55-75 мм рт.ст. 2 - менее 55 мм рт.ст. и более 75 мм рт.ст.), X₂ - фракция выброса по Тейхольц, X₃ - баллы по шкале ком Глазго при поступлении, X₄ - уровень тромбоцитопении, X₅ - индекс Горовица, сравнивают значения показателей ЛДФ₁ и ЛДФ₂, и при ЛДФ₂ > ЛДФ₁ прогнозируют высокую вероятность неблагоприятного исхода. 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.

A1**202390536****202390536****A1**

Способ прогнозирования неблагоприятных исходов тяжёлых форм инфекций центральной нервной системы у детей

МПК А61В 5/00

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, нарушения 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: клиничко-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 (Пат. 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 (пат. РФ № 2755648).

Недостатками 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 pSOFA (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 ком Глазго, индекса Горовица и уровня тромбоцитопении, дополнительно определяют среднее АД в интервале 55-75 мм рт. ст. и фракцию выброса по Тейхольц, 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 $\Phi_{2м}$ – линейная дискриминантная функция высокой вероятности неблагоприятного исхода,

X_1 – среднее артериальное давление (1 – в интервале 55-75 мм рт ст 2 – менее 55 мм рт ст и более 75 мм рт ст),

X_2 – фракция выброса по Тейхольц,

X_3 – баллы по шкале ком Глазго при поступлении,

X_4 – уровень тромбоцитопении,

X_5 – индекс Горовица,

сравнивают значения показателей ЛДФ₁ и ЛДФ₂, и при ЛДФ₂ > ЛДФ₁ 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 доступных параметров является оценка фракции выброса по Тейхольц, характеризующей систолическую функцию левого желудочка. При определении низких значений ФВ по Тейхольц 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 внутричерепной гипертензии и отёка 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 мм рт ст - 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 НЦС у детей по решающим правилам созданной дискриминантной модели составила 90% (9 из 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 $p < 0,05$ (табл 1).

Таблица 1 Классификация детей с тяжёлыми нейроинфекциями с помощью модели прогноза и наблюдавшиеся исходы

Наблюдавшиеся	Исходы прогнозируемые			Прогнозируемая вероятность исходов, %
	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	всего детей	
	Выжившие пациенты	87	1	
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 ком 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 $ср\ АД = 1/3 * \text{систолическое артериальное давление} + 2/3 * \text{диастолическое артериальное давление}$; 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 Тейхольц 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:

X₁ – среднее артериальное давление (1 – в интервале 55-75 мм рт ст 2 – менее 55 мм рт ст и более 75 мм рт ст),

X₂ – фракция выброса по Тейхольц,

X₃ – баллы по шкале ком Глазго при поступлении,

X₄ – уровень тромбоцитопении,

X₅ – индекс Горовица,

При ЛДФ₂ > ЛДФ₁ прогнозируют высокую вероятность неблагоприятного исхода.

Также при работе с такими предикторами, как уровень среднего АД и фракцией выброса по Тейхольц 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 (менингококкцемия+ 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 ЛДФ₂ < ЛДФ₁:

$$\text{ЛДФ}_1 = 58,06 + 2,40*2 + 0,83*62 + 0,64*12 + 1,42*168 + 0,64*100 = 424,56;$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -36,68 + 2,75*2 + 1,13*62 + 0,93*12 - 2,02*168 + 5,09*100 = 219,68$$

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 часов 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 высоко воспроизводимыми 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 позволят 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 ком Глазго, индекса Горовица и уровня тромбоцитопении, отличающийся тем, что дополнительно определяют среднее АД в интервале 55-75 мм рт. ст. и фракцию выброса по Тейхольц, 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:

$\text{ЛД}\Phi_1$ – линейная дискриминантная функция высокой вероятности благоприятного исхода,

$\text{ЛД}\Phi_{2м}$ – линейная дискриминантная функция высокой вероятности неблагоприятного исхода,

X_1 – среднее артериальное давление (1 – в интервале 55-75 мм рт ст 2 – менее 55 мм рт ст и более 75 мм рт ст),

X_2 – фракция выброса по Тейхольц,

X_3 – баллы по шкале ком Глазго при поступлении,

X_4 – уровень тромбоцитопении,

X_5 – индекс Горовица,

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

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202390536**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***A61B 5/00 (2006.01)**G01N 33/49 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61B 5/00, 10/00, G01N 33/00, 33/48, 33/49

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, PatentScope, Pubmed**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2372839 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ) 2009.11.20 формула, реферат, примеры 1-4	1
A	RU 2299019 C2 (ГУСЕВ ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ) 20.05.2007 формула, реферат	1
A	CN 111627559 A (PEKING UNIV) 2020.09.04 реферат, формула пп.1-14	1
A	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	1

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

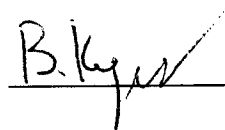
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **06/06/2023**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан