

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391964** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.11

(51) Int. Cl. *A61B 5/00* (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.07.28

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

(96) 2023000124 (RU) 2023.07.28

(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:
**Медведев Константин Валерьевич,
Александрова Юлия Анатольевна,
Карпова Римма Андреевна, Русанов
Дмитрий Сергеевич, Протченков
Михаил Александрович, Гусев Денис
Александрович (RU)**

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии, инфекционным заболеваниям и эндоскопии, и может применяться в прогнозировании развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В способе прогнозирования кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией, основанном на определении степени поражения легочной паренхимы по данным КТ, уровня D-димера, уровня АЧТВ, дополнительно определяют необходимость респираторной поддержки, а также оценивают наличие в анамнезе у пациента нарушения ритма сердца, после чего присваивают баллы каждому из следующих признаков: степень поражения легочной паренхимы по данным КТ - 0-4 балла, уровень D-димера - 0-3 балла, проведение респираторной поддержки - 0-2 балла, уровень АЧТВ - 0-1 балл, наличие нарушения ритма сердца в анамнезе - 0-1 балл и при сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения, при сумме баллов от 5 до 7 диагностируют умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более - высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения. Заявляемый способ позволяет оценить риск развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19. Он может быть использован для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и способствует не только прогнозированию, но и позволяет предупредить развитие кровотечения путем своевременной корректировки лечебно-диагностических мероприятий.

**202391964
A1**

202391964

A1

Способ прогнозирования риска развития кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией

МПК А61В 5/00

Изобретение относится к медицине, в частности, к хирургии, инфекционным заболеваниям и эндоскопии, и может применяться в прогнозировании развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Известен способ прогнозирования тромбозов и кровотечений у пациентов с COVID-19 в условиях проведения ЭКМО [пат. РФ №2766350]. Определяют следующие показатели: объем гепаринизации нефракционированным гепарином (МЕ/кг/час), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень активности антитромбина-III, концентрацию оксида азота, концентрацию малонового диальдегида, концентрацию ангиотензинпревращающего фермента и тотальный антиоксидантный статус.

Недостатком данного способа является возможность прогнозирования кровотечений и тромбозов исключительно у тяжелых пациентов, получающих лечение (в том числе высокие дозы антикоагулянтов) в условиях реанимации, находящихся на ЭКМО. Другим недостатком является необходимость сложного и дорогостоящего оборудования. Также способ ограничен в системной оценке состояния больного: данный способ оценивает лишь нарушения системы гемостаза, не принимая в расчет микроциркуляторные нарушения, степень выраженности тканевой ишемии и некробиоза, которые неизбежно возникают у пациентов вследствие длительной гипоксемии на фоне поражения легочной паренхимы коронавирусной инфекцией.

Другой известный способ определения риска желудочно-кишечных кровотечений основан на определении ряда клинико-лабораторных критериев, таких как: определение уровня МНО, билирубина, АЛТ и АСТ, наличие у пациента гипертонической болезни, геморрагического синдрома в анамнезе, прием пациентом ряда лекарственных препаратов [Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299623].

Недостатками вышеуказанного способа являются его низкая прогностическая способность, отсутствие опыта применения и информативности в прогнозе развития кровотечений у пациентов, инфицированных COVID-19. Также к недостаткам можно отнести узконаправленность данного способа прогнозирования, так как он учитывает исключительно

но клинико-лабораторные показатели, без учета инструментальных методов обследования.

Ближайшим к заявляемому является способ прогнозирования тромботических и геморрагических событий у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [Коршунова А.А., Куликов А.Н., Трофимов В.И., Теплов В.М., Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Гинзбург А.М., Лапин С.В. Прогнозирование тромботических и геморрагических событий у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Терапия*. - 2022. - Т. 8. - №6. - С. 41-53. doi: 10.18565/therapy.2022.6.41-53]. Сущность данного способа сводится к определению уровня воспалительных маркеров (D-димера, прокальцитонина), оценки тяжести состояния пациента, степени поражения легочной паренхимы по данным КТ, наличия в анамнезе ишемической болезни сердца и типа антицитокиновой терапии.

Недостатком способа, выбранного в качестве прототипа, является отсутствие степени валидности шкалы, а также интегральной обобщенной системы оценки полученных показателей. В связи с этим данный способ не может применяться на большом количестве пациентов из-за трудоемкости.

Другим недостатком данного способа является общая оценка риска геморрагического синдрома, а не сугубо риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Задачей настоящего изобретения является прогнозирование развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, инфицированных COVID-19.

Технический результат поставленной задачи достигается тем, что в способе прогнозирования кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией, основанном на определении степени поражения легочной паренхимы по данным КТ, уровня D-димера, уровня АЧТВ, дополнительно определяют необходимость респираторной поддержки, а также оценивают наличие в анамнезе у пациента нарушения ритма сердца, после чего присваивают баллы каждому из следующих признаков: степень поражения легочной паренхимы по данным КТ – 0-4 балла, уровень D-димера – 0-3 балла, проведение респираторной поддержки – 0-2 балла, уровень АЧТВ – 0-1 балл, наличие нарушения ритма сердца в анамнезе – 0-1 балл и при сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения, при сумме баллов от 5 до 7 диагностируют умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более – высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

Оценка потребности в респираторной поддержке прогнозирует степень выраженности гипоксии и гипоксемии на тканевом уровне в стенке желудочно-кишечного тракта, а нарушения ритма сердца могут достоверно отражать нарушения микроциркуляции вследствие системного изменения типа тока крови с ламинарного на турбулентный. Сочетание данных показателей и балльная оценка всех диагностических показателей позволяет в полной мере оценить взаимодействие всех факторов, которые в совокупности приводят к некробиозу стенки ЖКТ с развитием эрозивно-язвенных поражений, что вместе с особенностями строения сосудистого русла приводит к развитию желудочно-кишечного кровотечения.

При ретроспективном анализе данных пациентов, страдающих НКВИ было выявлено, что из всех 100% при диагностической рутинной эзофагогастродуоденоскопии у 37% пациентов не имелось признаков поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Данная группа пациентов имела 0-2 степень поражения легочной паренхимы по данным КТ, что соответствует 0-2 баллам; уровень D-димера находился в промежутке значения 400-1000 нг/мл - 1 балл; не требовали респираторной поддержки – 0 баллов; могли иметь нарушения ритма сердца в анамнезе- 1 балл; не имели изменений в референтных показателях уровня АЧТВ - 0 баллов. Таким образом максимальный показатель в группе пациентов, которые имеют минимальный риск развития ЖКК с учетом данных эзофагогастроскопии - 4 балла. В группе среднего риска, 26% пациентов, у которых при эзофагогастродуоденоскопии имелось эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, но при этом не было ни клинических, ни эндоскопических признаков желудочно-кишечного кровотечения на момент осмотра, имели следующие показатели значимых факторов: степень поражения легочной паренхимы по КТ 1-3, что составляет 1-3 балла, уровень D-димера находился в промежутке значения 1000-1500 нг/мл -2 балла, могла быть потребность в неинвазивной вентиляции легких - 1 балл, могли иметь нарушения ритма сердца в анамнезе- 1 балл, не имели изменений в референтных показателях уровня АЧТВ -0 баллов. В группе среднего риска, максимальный показатель составляет 7 баллов, а референсный интервал 5-7 баллов. У пациентов с клинической картиной желудочно-кишечного кровотечения на фоне НКВИ, 37% пациентов, которые потребовали различные виды эндоскопического гемостаза, при оценке тяжести состояния имелись следующие результаты значимых факторов: степень поражения легочной паренхимы по данным КТ 3-4, что соответствует 3-4 баллам, уровень D- димера более 1500 нг/мл - 3 балла, могла быть потребность в протезировании дыхательной функции - 2 балла, могли быть нарушения ритма сердца в анамнезе- 1 балл, имели изменения в референтных показателях

уровня АЧТВ - 1 балл. Таким образом, при высоком риске кровотечения референсный интервал составлял 8-11 баллов, на наивысший балл 11.

Способ осуществляется следующим образом. На первом этапе пациенту определяют степень поражения легочной паренхимы по данным КТ, уровень D-димера, и АЧТВ в крови, необходимость проведения респираторной поддержки, а также наличие нарушения ритма сердца в анамнезе. Присваивают баллы каждому из следующих признаков: степень поражения легочной паренхимы по данным КТ – 0-4 балла, уровень D-димера – 0-3 балла, проведение респираторной поддержки – 0-2 балла, уровень АЧТВ – 0-1 балл, наличие нарушения ритма сердца в анамнезе – 0-1 балл. При сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения, при сумме баллов 5-7 диагностируют умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более баллов – высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

Пример 1. Пациентка Л. 92 г., поступила в СПб ГБУЗ «Боткинская больница» 18.03.2023 на 4-и сутки болезни с предварительным диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, тяжелое течение.

Выполнено прогнозирование с помощью заявляемого способа. Общая сумма баллов: 4, что соответствовало низкому риску развития кровотечения. Начата терапия ингибиторами протонной помпы в профилактических дозах по стандартной схеме.

В течение госпитализации кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентки выявлено не было. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения на 21-е сутки.

Пример 2. Пациент Л, 66 л., госпитализирован в СПб ГБУЗ «Боткинская больница» 11.09.2022 на 3-е сутки от начала заболевания с предварительным диагнозом: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелое течение.

Выполнено прогнозирование заявляемым способом: 6 баллов, что свидетельствовало о среднем риске развития кровотечения. Начата консервативная терапия. Однако на 3-и сутки госпитализации, несмотря на проводимое лечение, возникло кровотечение из хронической язвы двенадцатиперстной кишки Forrest 1b, что подтвердило прогноз. На 30-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Рецидива кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлено не было.

Пример 3. Пациент Ф., 76 л., поступил переводом из СПб ГБУЗ Покровская больница. При поступлении в СПб ГБУЗ «Боткинская больница» 04.08.2022г установлен предварительный диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма (вирус идентифицирован ПЦР + от 04.08.2022г), осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией, ДН 2 ст, сепсис.

При поступлении выполнено прогнозирование по заявляемому способу. Сумма баллов: 9, что свидетельствовало о высоком риске развития кровотечения. Начата терапия ингибиторами протонной помпы в профилактических дозах.

На 12-е сутки госпитализации у пациента по данным ВЭГДС было выявлено кровотечение из острой язвы тела желудка Forrest IIb. Выполнен комбинированный гемостаз.

В послеоперационном периоде начата противоязвенная и гемостатическая терапия, несмотря на которую 16.08.2022 возник рецидив кровотечения из язвы тела желудка с повторным выполнением эндогемостаза. На 30-е сутки был выписан на амбулаторный этап лечения в удовлетворительном состоянии.

Заявляемый способ позволяет оценить риск развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19. Он может быть использован для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и способствует не только прогнозированию, но и позволяет предупредить развитие кровотечения путем своевременной корректировки лечебно-диагностических мероприятий. Предлагаемый способ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его перспективным для применения в клинической практике.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией, основанном на определении степени поражения легочной паренхимы по данным КТ, уровня D-димера, уровня АЧТВ, отличающийся тем, что дополнительно определяют необходимость респираторной поддержки, а также оценивают наличие в анамнезе у пациента нарушения ритма сердца, после чего присваивают баллы каждому из следующих признаков: степень поражения легочной паренхимы по данным КТ – 0-4 балла, уровень D-димера – 0-3 балла, проведение респираторной поддержки – 0-2 балла, уровень АЧТВ – 0-1 балл, наличие нарушения ритма сердца в анамнезе – 0-1 балл и при сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения, при сумме баллов от 5 до 7 диагностируют умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более – высокий риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки:

202391964**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

A61B 5/00 (2006.01)*G16H 50/30* (2018.01)

СПК:

A61B 5/00**G16H 50/30**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

G01N 33/49, 33/50, 33/68, 33/86, A61B 5/00, 5/0205, 5/024, 6/03, G16H 50/30

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

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	IERARDI A.M. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with SARS-CoV-2 Infection Managed by Interventional Radiology. J. Clin. Med., 2021, 10(20):4758, p.1-10	1
A	БЫЧИНИН М.В. и др. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Анестезиология и реаниматология, 2022, №2, страницы 24–32	1
A	KARLAFTI E. et al. The prevalence of gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Medicina, 2023, 59(8):1500	1
A	ИВАНОВ И.В. Нарушения в системе гемостаза при COVID-19 в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2022, страницы 1-24	1
A	RU 2513283 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ГБОУ ВПО НИЖГМ МЗ РОССИИ)) 20.04.2014	1
A	RU 2143837 C1 (НОВОКУЗНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ) 10.01.2000	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

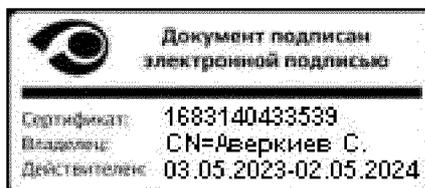
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 14 ноября 2023 (14.11.2023)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев