

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202100259** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.30

(51) Int. Cl. **G01N 33/68 (2006.01)**
G01N 33/82 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.18

**(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

(96) **2021/005 (AZ) 2021.03.18**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**БАБАЕВА ГЮЛЮСТАН ГАМИД
КЫЗЫ (AZ)**

(57) Предложен новый способ оценки степени тяжести состояния больных воспалительными заболеваниями кишечника на основе лабораторных анализов. Определяемые параметра показаны в таблице.

Лаб.тест/ степень тяжести	норма	I степень	II степень	III степень
В/чувствительный CRP	N	до 1.3 N	1.3-1.5 N	>1.5 N
Гомоцистеин	N	до 1.3 N	1.3-1.5 N	>1.5 N
Тромбоциты	N	до 1.1 N	1.1-1.2 N	>1.2 N
Витамин D	N	до 0.7 N	0.7-0.4 N	<0.4 N
Фекальный кальпротектин	N	до 2 N	2 N- 3 N	> 3 N
Альбумин в моче	N	-	Микро-	Макро-
Баллы	0	1	2	3

В таблице представлено значение параметров в балльной системе. N - нормальные значения показателя; коэффициенты выше 1 - увеличение значений результатов по отношению к верхней границы нормы, а коэффициенты ниже 1 - уменьшение значений результатов по отношению к нижней границы нормы. Полученные данные указывают на степень тяжести состояния больного. При этом суммарные показатели в пределах до 3 баллов соответствуют клинико-эндоскопической ремиссии, от 3 до 6 - легкому, от 6 до 9 - среднему, от 9 баллов и выше - тяжелому состоянию больного.

202100259

A1

A1

202100259

Способ оценки степени тяжести состояния больных воспалительными заболеваниями кишечника

Изобретение относится к медицине, а именно к области внутренних болезней, и предназначено для диагностики воспалительных заболеваний кишечника.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются актуальной проблемой современной медицины. Это обусловлено не только повсеместным ростом заболеваемости, но также тяжестью течения заболевания с большим процентом инвалидизации пациентов. Немаловажное значение имеет возрастающая стоимость лечения, особенно, ввиду развития гормонально-рефрактерных и гормонально-зависимых форм заболевания. Одним из факторов, влияющих на стоимость лечения, является необходимость проведения повторных дорогостоящих методов исследования (эндоскопия с обязательным патоморфологическим исследованием, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии и др.). Помимо этого, необходимо учитывать и психологические сложности, возникающие у больных, при проведении данных медицинских манипуляций.

Наряду с этим, клинико-лабораторная диагностика, в соответствии с общепринятыми протоколами ЕССО (European Crohn's and Colitis Organisation) основывается в основном на измерении уровней двух маркерах – «С»-реактивного белка (СРБ) в крови и фекального кальпротектина (К). Следует отметить, что оба данных параметра не являются строго специфичными для данной группы заболеваний и могут меняться при целом ряде схожих патологий. Так, СРБ повышается практически при всех воспалительных заболеваниях различных систем органов, а фекальный кальпротектин возрастает при некоторых патологиях кишечника (туберкулёз, колоректальный рак, цитомегаловирусный колит и др). Одновременно, в литературе имеется обширный материал, посвященный изучению других маркеров повреждения при ВЗК. Так, были проведены исследования по изучению роли маркера поражения целостности эндотелия сосудов – гомоцистеина – при ВЗК (Sabiye Akbulut, Emin Altiparmak, Firdevs Topal, Ersan Ozaslan, Metin Kucukazman, Ozlem Yonem. *Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis. World J Gastroenterol. May 21, 2010;16 (19): 2411-2416/Published online May 21, 2010. doi: 10.3748/wjg.v16.i19.2411; Danuta Owczarek et all. Homocysteine in patients with inflammatory bowel diseases. August 2014 Przegląd Lekarski 71(4):189-92). Есть сообщения о повышении содержания микроальбумина в моче как проявление внекишечных осложнений данных патологий (N Mahmud, JStinson, MAO'Connell, TJMantle, PWN Keeling, JFeely, DGWeir, DKelleher. Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. December 1994. Gut 35(11):1599-604/DOI: 10.1136/gut.35.11.1599). Многочисленные публикации посвящены изучению роли витамина D (Ole Haagen Nielsen, Thomas Irgens Hansen, John Mark Gubatan, Kim Bak Jensen, Lars Rejnmark. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. Frontline Gastroenterology 2019; 10:394–400. doi: 10.1136/flgastro-2018-101055).*

Вместе с тем, в доступной нам литературе, мы не нашли указаний на методики, позволяющих оценить состояние тяжести больного без необходимости проведения дорогостоящих инструментальных исследований.

Задачей изобретения является разработка системы оценки степени тяжести клинического течения заболевания с использованием дополнительных лабораторных маркеров.

Поставленная задача решается тем, что в способе оценки степени тяжести больных с воспалительными заболеваниями кишечника на основе определения лабораторных показателей высокочувствительного С-реактивного белка и фекального кальпротектина, согласно изобретению дополнительно определяют показатели гомоцистеина, тромбоцитов и витамина Д в крови, альбумина в моче.

Материал и методы. Из более 300 больных с установленным диагнозом ВЗК после исключения лиц с выраженными коморбидными состояниями, были отобраны 183 пациента, согласившихся на проведение обследования. Средний возраст больных составил $42,3 \pm 3,8$ лет (от 17 до 60). По половому признаку было 102 мужчины и 81 женщина. У 104 больных был установлен диагноз БК и у 79 – ЯК. Степень тяжести состояния больных определялась в соответствии с принятыми протоколами (Meuo, HBS при БК и TW при ЯК) на основании результатов клинического, эндоскопического и патоморфологического исследований.

167 больных обследованы амбулаторно, а 16 – в стационарных условиях. Больные находились под динамическим наблюдением в среднем $14,2 \pm 3,8$ месяцев (от 9 до 36). В процессе динамического наблюдения в данной группе больных проведено 250 исследований с сопоставлением результатов.

Всем больным, помимо проводимого в соответствии со стандартами ЕССО обследования, дополнительно определялись следующие показатели: содержание в крови количества тромбоцитов, уровней витамина D, гомоцистеина и высокочувствительного СРБ (в/ч СРБ), а в моче – содержание микро- и макроальбумина.

Полученные результаты дополнительных лабораторных показателей сопоставлялись со стандартно установленной степенью тяжести течения заболевания с использованием информационной технологии многоуровневого интеллектуального мониторинга. Использовался метод группового учета аргументов (GMDH – group method of data handling).

Также применялись общепринятые методы описательной статистики с расчетом средних арифметических величин признака (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней (m). Коэффициент t Стьюдента использовали при сравнении количественных величин в группах, определяли вероятность ошибки (p); межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$). Для установления связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования. В таблице 1 представлены распределение изучаемых показателей в зависимости от степени тяжести клинического течения заболевания.

Таблица 1

N	в/ч СРБ (N до 1 mg/L)	вит. D (N 30- 100 ng/ mL)	Гомоци- теин (N до 12 $\mu\text{mol/L}$)	Тромбоциты (N 150-400 тысяч/ mm^3)	Фекальный кальпротектин (N до 50 $\mu\text{g/g}$)	Альбумин в моче (N до 20 mg/L, 20-	Степень тяжести ^x
---	-----------------------------	------------------------------------	--	--	--	---	---------------------------------

						30 mg/L микро-)	
1	2	3	4	5	6	7	8
1	17.4	21.5	5.8	394	2437	6.4	111
2	0.8	30.4	6.8	252	381	18	0
3	0.5	32.1	8.9	283	33	14	0
4	0.4	14.9	6.2	324	1180	11	1
5	1.5	32.9	4.9	251	184	9	11
6	1.2	19.9	8.4	371	22	13	0
7	4.6	18.5	6.3	364	208	11	11
8	21.9	15.0	7.1	274	2408	10	11
9	4.6	20.0	11.9	519	540	12	11
10	1.2	13.6	24.1	327	234	7	111
11	3.3	32.0	8.4	213	66	6	0
12	0.1	20.7	8.7	299	10	6	0
13	0.4	13.7	6.4	261	42	5	0
14	6.6	13.0	13.1	301	58	12	11
15	2.6	14.7	7.7	328	64	14	11
16	0.2	25.1	19.9	180	757	1	111
17	3.9	30.4	7.2	356	197	3	1
18	1.0	22.9	7.7	303	127	17	0
19	0.8	15.4	6.4	285	64	13	0
20	0.7	16.4	7.8	266	122	14	1
21	1.2	22.3	11.0	329	101	17	0
22	0.6	11.6	18.5	207	83	19	1
23	2.4	14.9	8.3	246	49	12	1
24	0.5	11.1	11.0	295	30	5	0
25	1.5	21.4	14.3	256	94	22	1
26	0.8	19.8	8.3	261	103	14	0
27	19.3	14.2	10.3	343	2170	46	11
28	3.2	21.4	17.8	286	2372	15	111
29	0.3	31.1	11.7	166	105	45	0
30	1.2	9.2	9.4	306	25	24	1

X 0 – соответствует клинико-эндоскопической ремиссии;

1 – легкое течение заболевания;

11 – средняя тяжесть течения;

111 – тяжелое течение.

Во время проведения анализа выявлена корреляционная связь между уровнем изучаемых лабораторных показателей и степенью тяжести клинического течения заболевания ($r = 0.8643$). При этом, не выявлено статистически достоверной разницы между группами больных с ЯК и БК, а также между пациентами разных полов ($p > 0.05$). В обобщенном виде данную корреляционную связь можно выразить в виде таблицы 2.

Таблица 2.

Лаб.тест/ степень тяжести	норма	I степень	II степень	III степень
В/чувствительный СРБ	N	до 1.3 N	1.5 N	>1.5 N
Гомоцистеин	N	до 1.3 N	1.5 N	>1.5 N
Тромбоциты	N	1.1 N	1.2 N	>1.2 N

Витамин D	N	0.7 N	0.4 N	< 0.4 N
Фекальный кальпротектин	N	2 N	3 N	> 3 N
Альбумин в моче	N	-	Микро-	Макро-
Баллы	0	1	2	3

В данной простой для исчисления таблице представлено значение измененных параметров в балльной системе. При этом N – соответствует нормальным значениям показателя; коэффициенты выше 1 предполагают соответствующее увеличение значений полученных результатов по отношению к верхней границы нормы, а коэффициенты ниже 1 предполагают соответствующее уменьшение значений полученных результатов по отношению к нижней границы нормы.

Примеры расчета:

1. Значение витамина D, равное 11 соответствует 3 баллам ($30 \times 0,4 = 12$; норма от 30 до 100 ng/mL);
2. Значение в/ч СРБ 1,8 соответствует 3 баллам ($1 \times 1,5 = 1,5$; норма до 1 mg/L).

Т.о, при проведении соответствующего подсчета, мы получаем данные, указывающие на степень тяжести состояния больного на данный момент. При этом, показатели, находящиеся в пределах до 3 баллов соответствуют клинко-эндоскопической ремиссии, от 3 до 6 баллов - легкому, от 6 до 9 баллов - среднему, а от 9 баллов и выше – тяжелому состоянию больного.

При этом, анализ данных по методу GMDH выявил разную степень значимости изучаемых параметров для каждого конкретного случая с учетом фенотипических особенностей течения заболевания. Только значения фекального кальпротектина $> 88 \mu\text{g/g}$ и витамина D менее 45,6 ng/mL оказались универсальными по значимости и являлись независимыми предикторами ухудшения состояния.

Научно-практическое значение. Выше указывалось, что ВЗК, характеризующееся как хронически-рецидивирующим, так и хронически-непрерывным течением, требует постоянного пристального контроля состояния больного, выражающемся в проведении повторных (не менее 2-х раз в год) дорогостоящих манипуляций. Кроме того, данные манипуляции требуют особой подготовки больного, что ухудшает приверженность больного к обследованию и лечению (комплаинс).

Предложенная нами методика определения степени тяжести состояния больных имеет следующие преимущества:

1. Быстрота определения - результаты определяются в течении рабочей смены врача (в режиме реального времени);
2. Простота проведения – необходимо только взять на исследование анализы;
3. Высокий комплаинс больных - отсутствие тягостных для больного исследований;
4. Экономическая целесообразность;
5. Возможность предупредить рецидив заболевания (например, по уровню содержания витамина D в крови).

Предлагаемая методика не подменяет собой другие методы исследования и может быть применена лишь у больных с предварительно установленным диагнозом ВЗК с целью мониторинга динамики развития патологического процесса. Относительная дешевизна, скорость и простота подсчета данного индекса обуславливают актуальность его использования, прежде всего в каждодневной амбулаторной практике.

Заявитель:



Бабаева Г.Г.

Формула изобретения.

Способ оценки степени тяжести состояния больных воспалительными заболеваниями кишечника на основе определения лабораторных показателей высокочувствительного С-реактивного белка и фекального кальпротектина, отличающийся тем, что дополнительно определяют показатели гомоцистеина, тромбоцитов и витамина Д в крови, альбумина в моче.

Заявитель:



Бабаева Г.Г.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки:

202100259**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/82 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

G01N 33/68, 33/82, 33/49

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

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	БАБАЕВА Г.Г. и др. Новый подход к оценке клинического состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2019, 162(2), стр.19-23, страница 19, абзац 3, страница 21, таблица 2, страница 22, колонка 1, абзац 1	1
A	RU 2647838 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) 19.03.2018	1
A	RU 2602300 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) 20.11.2016	1
A	RU 2339956 C1 (БУРКОВСКАЯ ВЕРА АНТОНОВНА и др.) 27.11.2008	1
A	US 10023918 B2 (UNIVERSITY OF OTTAWA) 17.07.2018	1
A	US 7759079 B2 (PROMETHEUS LABORATORIES INC.) 20.07.2010	1

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

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

«О» - 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

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

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

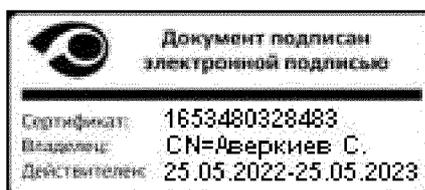
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 04 июля 2022 (04.07.2022)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев