

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192681** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.12.07

(51) Int. Cl. **G01N 33/50** (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.21

(54) **СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19**

(96) **2021000111 (RU) 2021.10.21**

(72) Изобретатель:

(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)**

**Аврусин Илья Сергеевич, Часнык
Вячеслав Григорьевич, Костик
Михаил Михайлович (RU)**

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к педиатрии и детской ревматологии, и может применяться в диагностике мультисистемного воспалительного синдрома у детей (МВС-Д), ассоциированного с COVID-19, и дифференциальной диагностике МВС-Д и болезни Кавасаки (БК) у пациентов детского возраста, перенесших инфекцию, в способе диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19, заключающемся в оценке возраста больных, острых желудочно-кишечных симптомов, показателей крови СРБ и Д-димера, определяют уровень тромбоцитов в крови, присваивают балльные коэффициенты следующим признакам: СРБ > 110 г/л - 18, Д-димер > 607 нг/мл - 27, возраст старше 5 лет - 30, тромбоцитопения - 25, острое поражение желудочно-кишечного тракта - 28 и при сумме баллов более 55 диагностируют наличие мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, а при сумме баллов 55 и менее диагностируют наличие болезни Кавасаки. Своевременная дифференциальная диагностика, обеспечиваемая заявляемым способом, позволяет вовремя поставить верный диагноз, оценить риски и преимущества возможной терапии, назначить соответствующие обследования для уточнения характера и степени патологических изменений, назначить соответствующее соразмерное лечение, тем самым минимизируя риск осложнений и улучшая прогноз исхода заболевания.

**202192681
A1**

202192681

A1

Способ диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19

МПК А61В 5/00

Изобретение относится к медицине, в частности, к педиатрии и детской ревматологии и может применяться в диагностике мультисистемного воспалительного синдрома у детей (МВС-Д), ассоциированного с COVID-19 и дифференциальной диагностике МВС-Д и болезни Кавасаки (БК) у пациентов детского возраста, перенесших инфекцию.

На настоящий момент известно три способа диагностики МВС-Д. Для этих целей существуют диагностические критерии Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) [World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>], Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья (RCPCH) (Великобритания) [<https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>], Центров по контролю и предотвращению заболеваний (CDC) (США) [Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>]. Во всех трёх аналогах для постановки диагноза МВС-Д используется набор клинических, лабораторных, инструментальных и анамнестических критериев.

Недостатками этих способов является отсутствие строгих числовых параметров для большинства характеристик, отсутствие балльных коэффициентов для включённых признаков. Более того, данные способы не предоставляют возможности дифференциальной диагностики МВС-Д и БК.

Ближайшим к заявляемому является способ диагностики МВС-Д по критериям ВОЗ [World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>]. Он включает 6 критериев: возраст от 0 до 19 лет, лихорадка в течение 3 и более дней, клинические признаки мультисистемного поражения (сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления кожи и слизистых (полости рта, рук или ног), гипотензия или шок, сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая эхокардиографические

данные или повышенный тропонин/BNP), признаки коагулопатии (длительная ПТВ или ЧПТВ, повышенный уровень Д-димера), острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе), повышенные маркеры воспаления (например, СОЭ, СРБ или прокальцитонин), Отсутствие других очевидных микробных причин воспаления, включая бактериальный сепсис и синдромы стафилококкового/стрептококкового токсического шока, Признаки инфекции SARS-CoV-2: положительный ПЦР SARS-CoV-2 / положительные серологические исследования / положительный тест на антиген / контакт с человеком с подтверждённым COVID-19.

Недостатком способа, выбранного в качестве прототипа, является то, что он не предоставляет возможности проводить дифференциальную диагностику между МВС-Д и БК, а также в нём есть только качественные показатели без наличия количественных параметров, и отсутствует объективная балльная оценка для присутствующих признаков.

Задачей настоящего изобретения является дифференциальная диагностика между мультисистемным воспалительным синдромом у детей, ассоциированным с COVID-19, и болезнью Kawasaki.

Технический результат поставленной задачи достигается тем, что в способе диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19, заключающемся в оценке возраста больных, острых желудочно-кишечных симптомов, показателей крови СРБ и Д-димера, определяют уровень тромбоцитов в крови, присваивают балльные коэффициенты следующим признакам: СРБ > 110 г/л – 18, Д-димер > 607 нг/мл – 27, возраст старше 5 лет – 30, тромбоцитопения – 25, острое поражение желудочно-кишечного тракта – 28 и при сумме баллов более 55 диагностируют наличие мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, а при сумме баллов 55 и менее диагностируют наличие болезни Kawasaki.

Основным отличием заявляемого способа являются наличие количественных критериев, а именно, балльной системы оценки заболевания. Присваивание баллов каждому из диагностических признаков дает простой и удобный инструмент для различия МВС-Д и БК, что позволяет объективно и беспристрастно проводить дифференциальную диагностику этих состояний, опираясь не только на данные о возможной связи с предшествовавшей инфекцией COVID-19 и уже имеющиеся диагностические критерии.

Способ осуществляется следующим образом. Проводится оценка жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования, среди которых обязательно должны быть оценены уровни тромбоцитов, СРБ, Д-димера, а также должен быть учтён возраст пациента и

наличие у него жалоб на нарушения ЖКТ (боли, тошнота, рвота, расстройство стула). Необходимо оценить наличие пяти признаков у пациента: СРБ > 110 мг/л (18 баллов), D-димер > 607 нг/мл (27 баллов), возраст > 5 лет (30 баллов), тромбоцитопения (25 баллов) и вовлечение желудочно-кишечного тракта (28 баллов). При сумме баллов более 55 может быть поставлен диагноз МВС-Д.

Пример 1. Пациентка В., 8 л. Заболела остро, с подъёмом температуры тела до 40С, появлением мелкоточечных зудящих высыпаний между пальцами на руках и ногах, в местах локтевых и коленных сгибов с распространением в динамике. На момент поступления в клинику СПбГПМУ 05.01.2021 отмечались жалобы на сыпь, лихорадку, боли в животе, жидкий стул, боли в мышцах и суставах, покраснение глаз и губ, гиперемии ладоней. Родители ребёнка за месяц до текущего заболевания перенесли COVID-19. Лабораторно: Клинический анализ крови: Гемоглобин 84 г/л, Эритроциты $3,0 \cdot 10^{12}/л$, Лейкоциты $27,5 \cdot 10^9/л$, Тромбоциты $82 \cdot 10^9/л$.

В соответствии с существующими критериями был выставлен диагноз «Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19».

Произведена диагностика заявляемым способом. В данном клиническом случае у пациентки имелись все 5 из 5 предложенных критериев:

- возраст 8 лет (>5 лет (30 баллов)),
- боли в животе, жидкий стул (28 баллов),
- тромбоцитопения (25 баллов),
- СРБ 286,0 мг/л (>110 мг/л (18 баллов)),
- Д-димер 1800 нг/мл (>607 нг/мл (27 баллов)),

Сумма баллов составила 128 (>55), что позволило подтвердить диагноз «Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19».

За время наблюдения в течение недели состояние стабилизировалось после назначения гормональной терапии в высоких дозах. За время госпитализации отмечалось транзиторное нарушение ритма и проводимости сердца. Получала антибактериальную, антикоагулянтную и гормональную терапию с хорошим эффектом. Была выписана с клинико-лабораторным улучшением, в удовлетворительном состоянии, под наблюдение поликлиники по месту жительства.

Пример 2. Пациент Б., 7 мес. Заболел остро с появления лихорадки до 39,0С, затем присоединился конъюнктивит, потрескались губы, мелкопятнистая сыпь. При поступлении в

клинику СПбГПМУ 14.01.2019 отмечалось повышение температуры, явления конъюнктивита, сыпь на теле, покраснение губ, шейный лимфаденит.

Лабораторно: Клинический анализ крови: Гемоглобин 103 г/л, Эритроциты $4,11 \cdot 10^{12}/л$, Лейкоциты $13,6 \cdot 10^9/л$, Тромбоциты $439 \cdot 10^9/л$. Биохимический анализ крови: СРБ 20 мг/л. Коагулограмма: Д-димер 252 нг/мл. В лечении получал ВВИГ 2 г/кг (однократно), аспирин.

Диагноз «Болезнь Kawasaki, полная форма» был поставлен на основании существующих критериев ACR [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999.]

Произведена диагностика заявляемым способом. В данном клиническом случае у пациента не наблюдалось ни одного из 5 предложенных критериев, сумма баллов составила 0 (до 55), что позволило подтвердить диагноз «Болезнь Kawasaki».

Лихорадка снизилась через 7 дней. Течение заболевания гладкое. Повторных эпизодов лихорадки не было. На момент выписки нет лабораторной и клинической активности. Выписан под наблюдение педиатра по месту жительства.

Пример 3. Пациент Д., 1 г. Заболел остро с появления лихорадки, болей в животе, болей в горле, появления кожной сыпи. Поступил в клинику СПбГПМУ 25.05.2018. При поступлении отмечается температура тела до 39С, кожная сыпь, покраснение задней стенки глотки, красные потрескавшиеся губы, шейная лимфаденопатия, боли в животе, жидкий стул, гепатомегалия и спленомегалия. Лабораторно: Клинический анализ крови: Гемоглобин 126 г/л, Эритроциты $5,61 \cdot 10^{12}/л$, Лейкоциты $9,34 \cdot 10^9/л$, Тромбоциты $300 \cdot 10^9/л$. Биохимический анализ крови: СРБ 0,64 мг/л. Коагулограмма: Д-димер 1603 нг/мл.

Диагноз «Болезнь Kawasaki, полная форма» был поставлен на основании существующих критериев ACR [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention.

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999.]

Произведена диагностика заявляемым способом. В данном клиническом случае у пациента наблюдалось два из пяти предложенных критериев:

- боли в животе, жидкий стул (28 баллов),
- Д-димер 1603 нг/мл (>607 нг/мл (27 баллов)).

Сумма баллов составила 55, что позволило поставить диагноз «Болезнь Кавасаки».

Терапия применена с положительным эффектом. Лихорадка купирована через 8 дней. Пациент выписан под наблюдение педиатра по месту жительства через 15 дней в удовлетворительном состоянии.

Своевременная дифференциальная диагностика, обеспечиваемая заявляемым способом, позволяет вовремя поставить верный диагноз, оценить риски и преимущества возможной терапии, назначить соответствующие обследования для уточнения характера и степени патологических изменений, назначить соответствующее соразмерное лечение, тем самым, минимизируя риск осложнений и улучшая прогноз исхода заболевания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19, заключающийся в оценке возраста больных, острых желудочно-кишечных симптомов, показателей крови СРБ и Д-димера, отличающийся тем, что определяют уровень тромбоцитов в крови, присваивают балльные коэффициенты признакам: СРБ > 110 г/л – 18, Д-димер > 607 нг/мл – 27, возраст старше 5 лет – 30, тромбоцитопения – 25, острое поражение желудочно-кишечного тракта – 28 и при сумме баллов более 55 диагностируют наличие мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, а при сумме баллов 55 и менее диагностируют наличие болезни Кавасаки.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки:

202192681**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***G01N 33/50 (2006.01)**G01N 33/53 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

G01N 33/50, 33/53, 33/569, 33/68

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

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	ZHANG QY. ET AL. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. DOI: 10.1007/s12519-021-00435-y WORLD J PEDIATR. 2021 Aug;17(4):335-340 Реферат, с.336-339	1
A	CN104866713 A (NANJING JIYUN INFORMATION TECHNOLOGY CO LTD) 2015-08-26 реферат, формула	1
A	US5780237 A (CELL THERAPEUTICS INC) 1998-07-14 Реферат, формула пп.1-6	1
A	CATTALINI M, et al., Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multi-center survey. PEDIATR RHEUMATOL Online J. 2021 Mar 16;19(1):29. DOI: 10.1186/s12969-021-00511-7 реферат	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

«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: **28/02/2022**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



 _____ А.В. Чебан