

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042900**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.31

(21) Номер заявки
202291243

(22) Дата подачи заявки
2022.04.29

(51) Int. Cl. **G01N 33/68** (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ
МУЛЬТИСИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ,
АССОЦИИРОВАННОМ С COVID-19**

(43) **2023.03.27**

(96) **2022000033 (RU) 2022.04.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**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:
**Костик Михаил Михайлович,
Аврусин Илья Сергеевич, Белозеров
Константин Евгеньевич, Часнык
Вячеслав Григорьевич, Калашникова
Ольга Валерьевна, Корнишина**

**Татьяна Леонидовна, Масалова
Вера Васильевна, Сорокина Любовь
Сергеевна, Снегирева Людмила
Степановна, Гайдар Екатерина
Владимировна, Канева Мария
Александровна, Исупова Екатерина
Алексеевна (RU)**

(56) KUNDU Anusrita et al. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. Clinical Epidemiology and Global Health, 14, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100966>, реферат, с. 2, правая колонка, с. 3, правая колонка, с. 4, левая колонка

POULETTY Marie et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis 2020; 79:999-1006, doi:10.1136/annrheumdis-2020-2179, реферат, с. 999, левая колонка, с. 1001, табл. 1, с. 1002, правая колонка, с. 1003, левая колонка

VUKOMANOVIC Vladislav et al. Myocardial damage in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents. J Res Med Sci., 2021, Nov. 29; 26: 113, реферат, с. 2

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к педиатрии, реанимации, детской кардиологии и ревматологии, и может применяться для выявления признаков поражений сердца при мультисистемном воспалительном синдроме у детей (МВС-Д), ассоциированном с COVID-19. В способе прогнозирования поражения миокарда при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19, основанном на оценке тропонина в крови, дополнительно оценивают уровень Д-димера в крови и наличие клинических признаков отека лица, при наличии уровня тропонина выше 32 пг/мл присваивают этому показателю 52 балла, при наличии отека лица присваивают 32 балла, при наличии уровня Д-димера выше 1300 нг/мл присваивают этому показателю 29 баллов и при сумме баллов более 32 диагностируют поражение миокарда. Способ обеспечивает быструю диагностику поражения миокарда в МВС-Д. Способ является простым, удобным и неинвазивным. В условиях жизнеугрожаемых состояний, которым является МВС-Д, необходима быстрая оценка поражения жизненно важных органов, в частности сердца. Способ, основанный на доступных исследованиях маркеров крови тропонина и Д-димера, а также простого и явного клинического признака - отека лица - позволяет решить эту задачу и обеспечить дальнейшие необходимые диагностические манипуляции, своевременный динамический контроль за функциями миокарда, а также вовремя начать грамотную лечебную тактику.

042900 B1

042900 B1

Изобретение относится к медицине, в частности к педиатрии, реанимации, детской кардиологии и ревматологии, и может применяться для выявления признаков поражений сердца при мультисистемном воспалительном синдроме у детей (МВС-Д), ассоциированном с COVID-19.

Известен способ прогнозирования поражения миокарда при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19, основанный на использовании классических критериев миокардита [Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr, Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 Sep; 17(9):1463-1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32387246; PMCID: PMC7199677].

Недостатками этого способа являются отсутствие учета специфики педиатрического контингента, сложность и объемность диагностических методов.

Ближайшим к заявляемому является способ прогнозирования вовлечения миокарда в мультисистемный воспалительный синдром, основанный на оценке уровня сердечного тропонина, электрокардиограммы и эхокардиографии [Mele D., Flamigni F., Rapezzi C., Ferrari R. Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. *Intern Emerg Med*. 2021 Aug; 16(5):1123-1129. doi: 10.1007/s11739-021-02635-w. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33484452; PMCID: PMC7823176].

Недостатком способа, выбранного в качестве прототипа, является объемность исследований.

Задачей настоящего изобретения является ускорение и упрощение прогнозирования риска поражения миокарда при МВС-Д.

Технический результат поставленной задачи достигается тем, что в способе прогнозирования поражения миокарда при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19, основанном на оценке тропонина в крови, дополнительно оценивают уровень Д-димера в крови и наличие клинических признаков отека лица, при наличии уровня тропонина выше 32 пг/мл присваивают этому показателю 52 балла, при наличии отека лица присваивают 32 балла, при наличии уровня Д-димера выше 1300 нг/мл присваивают этому показателю 29 баллов и при сумме баллов более 32 диагностируют поражение миокарда.

Тропонин - это белок, состоящий из трех субъединиц, находящийся в мышечной ткани, в частности сердечной мышце, но не содержится в гладкой мускулатуре. При повреждении мышцы сердца этот белок освобождается, и уровень его в крови повышается более 32 пг/мл. Поскольку это прямой маркер повреждения миокарда - в данном изобретении это большой критерий, и по результатам математического анализа оценивается в 52 балла.

Д-димер - это фрагмент белка, продукт распада фибрина. Является важным маркером тромботических событий, ДВС-синдрома. Его патофизиологический механизм образования основывается на разрушении плазмином фибриновых сгустков (фибринового геля). Высокие уровни данного маркера позволяют быстро оценить факт тромбообразования в организме. Нарушения свертываемости крови крайне характерны при COVID-19 инфекции, учитывая патогенетический путь проникновения SARS-CoV-2 в клетку по средствам ACE2-рецептора.

При уровне Д-димера более 1300 нг/мл можно говорить об усиленном тромбообразовании. Факт повышенного тромбообразования способен нарушить гемодинамику, микроциркуляцию, а следовательно, и трофику миокарда, вызывая тем самым ишемию и инфаркт тканей. Также Д-димер крайне важен для оценки вероятности развития тромбозов в различных локализациях, в частности легочной артерии и коронарных артерий. Более того, уровень этого показателя принципиален и для диагностики ДВС-синдрома, который также возможен у пациентов с МВС-Д и ассоциирован с поражениями миокарда. Данный маркер косвенно показывает риск вовлечения миокарда в процесс, поэтому расценивается как малый критерий и по результатам математического анализа оценивается в 29 баллов.

Отек лица - простой для диагностики клинический признак и важный маркер начинающейся сердечной недостаточности, легочной эмболии и нарушений сократимости миокарда у пациентов в тяжелом состоянии. При нарушении функционирования миокарда, в частности сердечного выброса, недостаточности левого или правого желудочков, нарушениях ритма или блокирования тока крови в магистральных сосудах, компенсаторно, для поддержания гемодинамического гомеостаза, происходит веноконстрикция, перегрузка функционирующих отделов сердца, изменяется коронарный и почечный кровоток, микроциркуляция и перфузия тканей.

Все эти механизмы направлены на сохранение жизнедеятельности организма в целом, однако нарушают локальный метаболизм в миокарде, тем самым повреждая его и истощая запасы его ресурсов. При перераспределении кровотока, для сохранения витальных функций изменяется натрий-калиевый обмен в почках, что, в свою очередь, может вызвать некроз кардиомиоцитов и аритмии, а также вызывает задержку жидкости с увеличением объема интерстициальной жидкости. Клиническим признаком данных патофизиологических механизмов являются отеки, в частности, лица. У пациентов, длительно находящихся в положении лежа и с мультисистемными нарушениями (как при МВС-Д), характерен отек мягких тканей лица, что прогностически отвечает за изменения метаболизма миокарда и гемодинамики в целом. Поскольку данный признак позволяет оценить гемодинамическую функцию - он расценен как малый критерий и по результатам математического анализа максимальный балл равен 32.

Способ осуществляется следующим образом. Проводится оценка жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования, среди которых обязательно должны быть оценены уровни тропонина, Д-димера. Оцениваются уровень тропонина менее 32 пг/мл (0 баллов), более 32 пг/мл (52 балла), наличие Д-димера более 1300 нг/мл - 29 баллов, менее данного уровня - 0 баллов. Факт наличия отека лица (нет - 0 баллов, да - 32 балла). При сумме баллов более 32 диагностируют поражение миокарда при МВС-Д.

Пример 1.

Пациентка В., 8 л. Заболела остро, с подъёмом температуры тела до 40°C, появлением мелкоточечных зудящих высыпаний между пальцами на руках и ногах, в местах локтевых и коленных сгибов с распространением в динамике. Поступила в СПбГПМУ 03.01.2021 г. Отмечались жалобы на сыпь, лихорадку, боли в животе, жидкий стул, боли в мышцах и суставах, покраснение глаз и губ, гиперемия ладоней, отечность лица. Родители ребёнка за 1 месяц до текущего заболевания перенесли COVID-19.

Лабораторно: биохимический анализ крови: тропонин 800,800 пг/мл; коагулограмма: Д-димер 1800 нг/мл.

В данном клиническом случае у пациентки имелись все три из трех предложенных критериев: отечность лица (32 балла), тропонин 800,800 пг/мл (> 32 пг/мл (52 балла)), Д-димер 1800 нг/мл (>1300 нг/мл (29 баллов)). Сумма баллов составила 113, что позволило спрогнозировать поражение миокарда у данной пациентки с диагнозом "Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19". При дальнейшем обследовании диагноз миокардита, ассоциированного с МВС-Д, подтвержден.

Пример 2.

Пациент И., 2 г. Заболел остро с появления лихорадки, увеличения шейного лимфоузла. Поступил в СПбГПМУ 12.03.2021 г. с жалобами на повышение температуры, явления конъюнктивита, стоматита, боли в суставах, сыпь на теле, покраснение губ.

Лабораторно: биохимический анализ крови: тропонин 1,005 пг/мл; коагулограмма: Д-димер 512 нг/мл.

В данном клиническом случае у пациента не наблюдалось ни одного из трех предложенных критериев, сумма баллов составила 0 (до 32), что позволило прогностически исключить поражение миокарда. При дальнейшем обследовании повреждения миокарда, ассоциированного с МВС-Д, не диагностировано.

Пример 3.

Пациент Д., 1 г. Заболел остро с появления лихорадки, болей в животе, болей в горле, появления кожной сыпи. При поступлении в СПбГПМУ 21.02.2021 г. отмечена температура тела до 39°C, кожная сыпь, покраснение задней стенки глотки, красные потрескавшиеся губы, пастозность (отечность) лица, шейная лимфаденопатия, боли в животе, жидкий стул, гепатомегалия и спленомегалия.

Лабораторно: биохимический анализ крови: тропонин 64,003 пг/мл; коагулограмма: Д-димер 803 нг/мл.

В данном клиническом случае у пациента наблюдалось два из трех предложенных критериев: отечность лица (32 балла), тропонин 64,003 пг/мл (>32 пг/мл (52 баллов)), Д-димер 803 нг/мл (0 баллов). Сумма баллов составила 84, что позволило спрогнозировать поражение миокарда. При дальнейшем обследовании диагноз миокардита, ассоциированного с МВС-Д, подтвержден.

Заявляемый способ обеспечивает быструю диагностику поражения миокарда в МВС-Д.

Способ является простым, удобным и неинвазивным. В условиях жизнеугрожаемых состояний, которым является МВС-Д, необходима быстрая оценка поражения жизненно важных органов, в частности сердца.

Данный способ, основанный на доступных исследованиях маркеров крови тропонина и Д-димера, а также простого и явного клинического признака - отека лица - позволяет решить эту задачу и обеспечить дальнейшие необходимые диагностические манипуляции, своевременный динамический контроль за функциями миокарда, а также вовремя начать грамотную лечебную тактику с учетом фармакологического действия различных препаратов на миокард. Способ позволяет достоверно, быстро и доступно оценить риск вовлечения миокарда в МВС-Д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования поражения миокарда при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19, основанный на оценке тропонина в крови, отличающийся тем, что при наличии уровня тропонина в крови выше 32 пг/мл диагностируют поражение миокарда у данной группы детей.

