

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192310** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.24

(51) Int. Cl. **G16H 50/30** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.09.17

**(54) СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ НЕЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ У ДЕТЕЙ**

(96) **2021000096 (RU) 2021.09.17**

(74) Представитель:
Насонова К.В. (RU)

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**НАЧАРОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА;
НАЧАРОВ АЛЕКСЕЙ ПЕТРОВИЧ
(RU)**

(57) Изобретение относится к медицине, к области иммунологии, вакцинопрофилактики, педиатрии, инфектологии и может быть использовано для улучшения точности диагностики побочных проявлений после иммунизации, не связанных с вакцинацией (осложненного течения поствакцинального периода). Способ заключается в реализации с помощью компьютера, процессора и устройств ввода и вывода этапов по сбору информации о пациенте, ее обработке, и получению данных, на основании которых возможно прогнозирование развития побочных проявлений, а также принятие решения о вакцинации.

A1

202192310

202192310

A1

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ НЕЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ У ДЕТЕЙ

Область изобретения

Изобретение относится к медицине, к области иммунологии, вакцинопрофилактики, педиатрии, инфектологии и может быть использовано для улучшения точности диагностики побочных проявлений после иммунизации, не связанных с вакцинацией (осложненного течения поствакцинального периода).

Сущностью изобретения является способ прогнозирования или диагностики побочных проявлений после иммунизации, связанных и несвязанных с вакцинацией у детей. Диагностика осуществляется с помощью четырех анамнестических показателей и восьми клинических симптомов. Способ позволяет оперативно без применения лабораторных исследований оценить состояние пациента после вакцинации и выявить больных из группы риска, состояние которых не связано с проведенной прививкой с целью дальнейшей дифференциальной диагностики.

Уровень техники

Традиционно в целях диагностики неблагоприятных событий (в нашей стране принят термин “побочные проявления после иммунизации”, ПППИ) используют заранее определенные критерии. (*Klein N.P., Ray P., Carpenter D., Hansen J., Lewis E., Fireman B., Baxter R., Black S., Galindo C., Schmidt J. Rates of autoimmune diseases in kaiser permanente for use in vaccine adverse event safety studies. Vaccine. 2010. T. 28. № 4. P. 1062-1068*). Этот подход хорош своей простотой в применении, однако эвристики, лежащие в его основе, не позволяют достаточно достоверно и интегрально оценить реакцию организма на вакцинацию и прогнозировать развитие побочных проявлений.

Известен также способ оценки состояния системы иммунитета путем лабораторного исследования уровней в крови цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-5, и IL-10. У лиц без развития побочных проявлений через 1 неделю после иммунизации наблюдаются повышение уровня IFN- γ в крови, а затем снижение до исходного уровня после острой фазы. При развитии поствакцинальных неблагоприятных событий и после острой фазы наблюдается повышенные уровни не только IFN- γ , но и TNF- α , IL-2, IL-5, и IL-10 (Rock M.T., Yoder S.M., Talbot T.R., Edwards K.M., Crowe J.E. Jr. *Adverse events after smallpox immunizations are associated with alterations in systemic cytokine levels. J. Infect. Dis.* 2004;189(8):1401-10). Лабораторные исследования уровней цитокинов проясняют механизм иммунизации организма, но требуют дополнительных затрат на их проведение и не позволяет отличать побочные проявления после иммунизации связанные и не связанные с самой вакциной. Побочные проявления после иммунизации, не связанные с вакцинацией, включают обострения сопутствующих хронических воспалительных заболеваний, острые инфекционные болезни, сопровождающиеся повышением уровней в крови провоспалительных цитокинов.

Патент RU 2639128 описывает способ прогнозирования течения вакцинального процесса при вакцинации живыми вакцинами детей с неблагоприятным преморбидным фоном (часто болеющими, с поражением нервной системы, аллергическими заболеваниями, внутриутробными инфекциями в анамнезе, с сочетанной патологией). Способ включает иммунологическое обследование детей перед вакцинацией с определением субпопуляции лимфоцитов CD16⁺, CD25⁺. При относительном значениях субпопуляции лимфоцитов с фенотипом CD16⁺ ниже 20% и CD 25⁺ ниже 24%, прогноз считается благоприятным и вакцинация живыми вакцинами проводится, при относительном значениях субпопуляции лимфоцитов с фенотипом CD16⁺, CD 25⁺ выше 20% и 24% прогноз считается неблагоприятным и, соответственно, вакцинация живыми вакцинами временно откладывается. Иммунологическое исследование носит

прогностический характер, что позволяет предотвратить развитие побочных проявлений после иммунизации. Такой подход является дорогостоящим, требует инвазивного вмешательства, в связи с чем не применим для массового использования. Прогноз носит только качественный характер и не позволяет количественно оценить риски развития осложненного течения поствакцинального периода для каждого конкретного пациента.

В статье исследователей из университета Мариленда описан способ детектирования побочных проявлений после иммунизации с помощью логистической регрессии и комбинирования надежных и ненадежных данных (Wang, Junxiang et al. "Adverse event detection by integrating twitter data and VAERS" *Journal of biomedical semantics* vol. 9,1 19. 20 Jun. 2018). Авторы работы предлагают использовать для диагностики неблагоприятных событий логистическую регрессию, модифицированную для многовариантного обучения (multi-instance learning): записи из твиттера сопоставлялись с их авторами. Если по крайней мере хотя бы одна запись одного автора, содержащая определенный набор ключевых слов, помечалась как позитивная (т.е. содержащая сообщение о негативном событии), то и пользователь целиком помечался как позитивный по правилу максимизации. Правило максимизации ассиметрично по отношению к записям и пользователям: для позитивных пользователей обрабатываются только позитивно распознанные записи, для негативных же -- вообще все. Правило максимизации устойчиво к шумам, что позволило авторам модели достичь на комбинированных данных качества заметно превосходящее качество альтернативных алгоритмов.

Однако описанный способ обладает рядом недостатков:

- качество способа (площадь под кривой ошибок ROC) ниже 90%,
- способ не дает возможности количественной оценки точности каждого индивидуального прогноза,
- способ использует большое число (234) признаков, что создает сложности при интерпретации и проверке модели.

Описание изобретения

Предложен компьютерно-реализуемый способ прогнозирования проявления побочных проявлений после иммунизации неживыми вакцинами у детей, включающий следующие этапы:

- сбор данных об анамнезе и клинических симптомов пациента;
- отбор и группировка значимых признаков из собранных данных в виде следующих признаков: судороги (из анамнеза), болезнь на момент прививки, больные в семье на момент прививки, частота простудных заболеваний, дисфункция кишечника, сыпь, реакция на коже, судороги (симптом), катаральный синдром (выраженность), катаральный синдром (бинарный признак), длительность катарального синдрома, температура, длительность температуры;
- нормализация отобранных значимых признаков;
- присвоение коэффициентов отобранным значимым признакам по следующим классам:

признаки	Тип	Негативный класс	Позитивный класс
Судороги	анамнез	8.835106	4.970379
Болезнь на момент прививки	анамнез	8.835106	4.970379
Больные в семье на момент прививки	анамнез	5.093483	3.929754
Частота простудных заболеваний	анамнез	2.156495	2.093399
Дисфункция кишечника	симптом	5.940954	4.284299
Сыпь	симптом	8.835106	4.034562
Реакция на коже	симптом	2.085710	3.078201

Судороги	симптом	4.569211	3.493266
Катаральный синдром	симптом	3.099613	2.031888
Катаральный синдром бинарный	симптом	3.853034	3.226937
Длительность катарального синдрома	симптом	3.048324	1.964361
Температура	симптом	0.915341	1.528157
Длительность температуры	симптом	1.485532	1.573416

- суммирование взвешенных признаков по классам с получением суммы по каждому классу;
- сравнение полученных значений сумм по негативному и позитивному классу, при этом, большее значение используется для принятия решения о высоком риске побочного проявления, при этом, если сумма по позитивному классу больше суммы по негативному классу, то делают вывод о высоком риске побочного проявления после вакцинации;
- принятие решения о вакцинации или ее отложении.

В одном из вариантов реализации, при использовании данного способа и сравнении сумм по позитивному и негативному классу, и в случае, если сумма по позитивному классу превышает сумму по негативному классу, делают вывод о наличии интеркурентного заболевания и высоком риске побочных проявлений.

В одном из вариантов реализации, данный способ прогнозирования используется дополнительно для диагностики присутствия интеркурентного заболевания, т.е. заболевания, присутствующего в организме и проявляющегося на фоне вакцинации.

Целью настоящего способа является устранение по меньшей мере некоторых технических недостатков, имеющихся на нынешнем уровне техники. В частности необходимо:

- достичь качества (площадь под кривой ошибок ROC) выше 90%;
- предоставить возможность количественной оценки точности каждого индивидуального прогноза при использовании способа;
- использовать менее 15 прогностических признаков и только таких, которые могут быть получены без лабораторных исследований;

Техническим результатом нашего способа является:

- качество диагностики (площадь под кривой ошибок ROC) выше 95%;
- вычисление вероятности каждого индивидуального прогноза;
- использование 4 анамнестических признаков и 8 клинических симптомов.

Технический результат достигается за счет использования сбора данных по 4 анамнестическим признакам и 8 клиническим симптомам, их обработки (отнесения к позитивному или негативному классу, нормализации, присвоения коэффициентов и суммированию по каждому отдельному классу, сравнению полученных данных и прогнозированию рисков проявления побочных явлений).

Как правило, что в большинстве случаев врач, сталкивающийся с задачей дифференциальной диагностики побочных проявлений после иммунизации, располагает небольшим числом диагностических критериев, позволяющих определить связано ли данное состояние пациента с проведенной вакцинацией или с другими причинами. Критерии носят качественный, а не количественный характер (наличие или отсутствие признака, степень выраженности признака, а не точное значение какой-либо величины). Авторы настоящего изобретения выделили симптомы, которыми располагает врач при диагностике, и определили коэффициенты, которые дают наиболее точный прогноз побочных проявлений. Кроме того, способ согласно настоящему

изобретению позволяет установить наличие интеркурентного заболевания, которое может приводить к побочным проявлениям после вакцинации, без использования средств лабораторной диагностики.

Так, авторы также определили, что высокой точности диагностики побочных проявлений после иммунизации (сверх 95%) можно достигнуть с использованием всего 12 параметров: 4 анамнестических признаков и 8 клинических симптомов)

Симптомы:

- Дисфункция кишечника
- Сыпь
- Реакция на коже
- Судороги
- Катаральный синдром
- Длительность катарального синдрома
- Температура
- Длительность температуры

Анамнез:

- Судороги
- Болезнь на момент прививки
- Больные в семье на момент прививки
- Частота простудных заболеваний.

После сбора данных по указанным признакам проводят нормализацию отобранных значимых признаков и, далее, им присваивают коэффициенты отобранным значимым признакам по следующим классам:

признаки	Тип	Негативный класс	Позитивный класс
Судороги	анамнез	8.835106	4.970379
Болезнь на момент прививки	анамнез	8.835106	4.970379

Больные в семье на момент прививки	анамнез	5.093483	3.929754
Частота простудных заболеваний	анамнез	2.156495	2.093399
Дисфункция кишечника	симптом	5.940954	4.284299
Сыпь	симптом	8.835106	4.034562
Реакция на коже	симптом	2.085710	3.078201
Судороги	симптом	4.569211	3.493266
Катаральный синдром	симптом	3.099613	2.031888
Катаральный синдром бинарный	симптом	3.853034	3.226937
Длительность катарального синдрома	симптом	3.048324	1.964361
Температура	симптом	0.915341	1.528157
Длительность температуры	симптом	1.485532	1.573416

При этом, признак относят в негативный класс, если он не проявлялся ранее, и в позитивный – если были его проявления.

Далее, по каждому из классов (негативному и позитивному) суммируют значения с получением сумм, и эти полученные суммы сравнивают между собой. В случае, если сумма по негативному классу имеет большее значение, чем по позитивному, то делают вывод об отсутствии интеркурентного заболевания и низких рисках побочных проявлений после вакцинации. И в случае, если значение суммы по позитивному классу больше значения суммы по негативному классу, делают вывод о присутствии интеркурентного

заболевания, высоких рисках побочных проявлений и возможном отводе от вакцинации.

Следует иметь в виду, что значение суммы выбранного класса является вероятностью правильности выбранного класса, при этом сумма никогда не превышает 1, то есть 100%. Таким образом, данный способ позволяет количественно прогнозировать вероятность побочного проявления после вакцинации, в т.ч. в случае не связанного с вакцинацией заболевания, которое могло быть не выявлено ранее, но будет иметь проявления после вакцинации. Таким образом, сумма значений по негативному классу представляет собой вероятность невозникновения побочного проявления, а сумма значений по позитивному классу представляет собой вероятность побочных проявлений после вакцинации. Следовательно, если при получении суммы по позитивному классу большей, чем суммы по негативному классу, делают вывод о высоком риске побочных проявлений.

Предлагаемый способ позволяет оперативно, неинвазивно и интегрально провести дифференциальную диагностику побочных проявлений после иммунизации, связанных и несвязанных с вакцинацией. Предложенный способ может быть использован как непосредственно исследователями и врачами на местах, так и в составе автоматизированных систем мониторинга побочных проявлений в поствакцинальном периоде.

Врачам предложенный способ позволяет оперативно, в течение нескольких минут провести дифференциальную диагностику связанных и несвязанных с вакцинацией побочных проявлений после иммунизации, что определяет дальнейшую тактику оказания медицинской помощи пациенту.

Исследователи с помощью данного способа могут обрабатывать собранные данные с тем, чтобы выделить группы риска развития побочных проявлений после иммунизации, не связанных с вакцинацией. Своевременное назначение и проведение адекватной терапии у таких пациентов позволяет снизить число больных с развитием осложнений, что, в свою очередь, обуславливает значительное снижение материальных затрат на лечение.

В составе автоматизированных систем предложенный способ позволяет выявлять случаи побочных проявлений после иммунизации в электронных историях болезни, что увеличит полноту описаний известных (ожидаемых) побочных проявлений после иммунизации и позволит более точно оценивать безопасность тех или иных вакцин, а также позволит накопить больше данных о связи побочных проявлений после иммунизации с вакцинацией при использовании различных препаратов.

Данный способ является компьютерно-реализуемым, т.к. включает данные, которые необходимо обрабатывать с помощью соответствующей программы и программного кода, которые могут быть размещены на машиночитаемом носителе. Данная программа и программный код выполнены с возможностью исполнения процессором под управлением программного кода следующих операций:

- сбор данных об анамнезе и клинических симптомов пациента, например, через устройство ввода;
- отбор и группировка значимых признаков из собранных данных в виде следующих признаков: судороги (из анамнеза), болезнь на момент прививки, больные в семье на момент прививки, частота простудных заболеваний, дисфункция кишечника, сыпь реакция на коже, судороги (симптом), катаральный синдром (выраженность), катаральный синдром (бинарный признак), длительность катарального синдрома, температура, длительность температуры, например, с помощью обработки процессором, встроенным в компьютер;
- нормализация отобранных значимых признаков, например, с помощью обработки процессором, встроенным в компьютер;
- присвоение коэффициентов отобранным значимым признакам по следующим классам:

признаки	Тип	Негативный класс	Позитивный класс

Судороги	анамнез	8.835106	4.970379
Болезнь на момент прививки	анамнез	8.835106	4.970379
Больные в семье на момент прививки	анамнез	5.093483	3.929754
Частота простудных заболеваний	анамнез	2.156495	2.093399
Дисфункция кишечника	симптом	5.940954	4.284299
Сыпь	симптом	8.835106	4.034562
Реакция на коже	симптом	2.085710	3.078201
Судороги	симптом	4.569211	3.493266
Катаральный синдром	симптом	3.099613	2.031888
Катаральный синдром бинарный	симптом	3.853034	3.226937
Длительность катарального синдрома	симптом	3.048324	1.964361
Температура	симптом	0.915341	1.528157
Длительность температуры	симптом	1.485532	1.573416

Присвоение может происходить с помощью процессора, который сортирует при введении пользователем признаки с присвоением им коэффициентов в зависимости от отметки пользователем класса (негативного или позитивного). Далее, после присвоения коэффициента процессор проводит суммирование взвешенных признаков по классам с получением суммы по каждому классу и сравнение полученных значений сумм по негативному и позитивному классу. Далее, при получении значения суммы, большего по позитивному классу,

пользователю выводится сообщение о высоком риске побочных проявлений. В случае, если значение суммы по негативному классу больше значения суммы по позитивному классу, пользователю на устройство вывода выводится сообщение о низком риске побочных проявлений. При этом, значения суммы по негативному и позитивному классу также выводятся на устройство вывода, чтобы показать, количественные значения рисков побочных проявлений. Врач (пользователь) принимает решение о вакцинации или ее отложении. Далее предложенный способ будет подтвержден примерами, которые не ограничивают объем изобретения.

Примеры

Ранее проведенные исследования показали высокую степень расхождения диагнозов стационара и догоспитального звена при оценке связи ПППИ с вакцинацией. Так, без использования предложенного метода врачами на догоспитальном этапе ошибочно предполагалась связь с вакцинацией в 69,7% [Воронина О.Л. «Клинико-иммунологическая характеристика заболеваний поствакцинального периода и разработка мер их профилактики». Автореф. дисс. канд. мед. наук, СПб, 2007, 24 с.] - 72,36% [Начарова Е.П., Харит С.М., Константинова Ю.Е. Клинические и анамнестические аспекты побочных проявлений после иммунизации инаktivированными вакцинами у детей (ретроспективное исследование) Уральский медицинский журнал. 2020. № 10 (193). С. 55-63.]. При использовании предложенного способа риск такой ошибки минимизируется, т.к. врач получает результат, из которого видно, с какой долей вероятности у ребенка имеет место ПППИ, не связанное с вакцинацией. Для примера использованы данные детей той же группы, которым на догоспитальном этапе был поставлен диагноз, связывающий их состояние с проведенной вакцинацией.

Примеры

Пример 1.

Девочка А. В возрасте 1 год 1 месяц (13 месяцев) была проведена первая вакцинация комбинированной бесклеточной коклюшной вакциной с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, инактивированной полиовакциной и вакциной против гепатита В. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, срочных родов. С первого месяца жизни наблюдалась неврологом с диагнозом перинатальное поражение нервной системы, гипотония. С рождения наблюдалась педиатром с диагнозом «дисфункция кишечника», что проявлялось клинически неустойчивым стулом (при обследовании выделяли стафилококк и клебсиеллу). Прививки в роддоме – БЦЖ-М и первая вакцинация гепатита В, далее до года не проводили прививки, вначале по рекомендации невролога, затем участкового педиатра в связи с дисфункцией кишечника. Аллергических проявлений не было, Острыми респираторными инфекциями на первом году жизни не болела. На момент вакцинации дома все были здоровы. Из анамнеза известно, что и у матери и у отца регистрировали приступы афебрильных судорог, однако диагноз эпилепсия выставлен у них не был.

Анамнез заболевания: В день вакцинации к вечеру повышение температуры до $37,7\text{ }^{\circ}\text{C}$; жаропонижающие препараты не получала; на второй день сохранялось повышение температуры тела - $37,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (без терапии) к 19 часам отмечали повышение температуры до $39,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Девочка посинела, закатила глаза, развились тонические судороги с потерей сознания, которые длились 7 минут. Врачом скорой помощи поставлен диагноз «патологическая реакция на прививку» была госпитализирована. При поступлении в приемном покое отмечен умеренно выраженный катаральный синдром, была осмотрена неврологом - диагноз: «фебрильные судороги». Повышение температуры тела до фебрильных цифр сохранялось в течение 4 дней. Повторного развития судорожного синдрома на фоне адекватной терапии гипертермии не

отмечалось.

Данные анамнеза и клинической картины, полученные при поступлении в стационар были использованы как критерии прогноза с учетом заявленного способа. Расчетные данные показали, что в данном случае имеет место интеркуррентное заболевание (ПППИнеСВ) с вероятностью 71,39 %.

В дальнейшем, при обследовании в условиях стационара было проведено лабораторное и инструментальное обследование ребенка, на основании полученных данных окончательный диагноз был сформулирован как: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ этиологии, фебрильные судороги», проводилась соответствующая терапия. Таким образом данные прогноза при использовании предложенного метода подтвердились.

Пример 2

Девочка Б. В возрасте 7 месяцев была проведена третья вакцинация комбинированной цельноклеточной коклюшной вакциной комбинированной с вакциной против гепатита В, дифтерийным и столбнячным анатоксинами (АКДС-ГепВ) и инактивированной вакциной против полиомиелита (ИПВ). Из анамнеза жизни известно, что беременность у матери первая, протекала на фоне токсикоза, кольпита, вульвовагинита, роды срочные. С периода новорожденности ребенок наблюдался педиатром по поводу перенатальной энцефалопатии с подозрением на внутриутробную инфекцию. Девочка два раза за 7 месяцев болела респираторными инфекциями. Аллергологический анамнез спокойный. На момент вакцинации в семье все были здоровы. Прививки получала по возрасту в соответствии с календарем. Первая вакцинация АКДС - без реакции, после второй прививки АКДС отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, тоническое напряжение конечностей в первые сутки, что рассматривалось, как нормальная сильная реакция и не было учтено при проведении дальнейшей вакцинации.

Анамнез заболевания: Вакцинирована АКДС-Геп В и ИПВ, к вечеру стала вялая, капризная, отказывалась от еды, возникло тоническое напряжение

конечностей, фиксация взора, акроцианоз, затруднение дыхания, левосторонний парепарез. Приступ продолжался около 40 минут. Госпитализирована с диагнозом «патологическая реакция на вакцинацию». На отделении в те же сутки повторный приступ, купирован введением реланиума. Осмотрена окулистом, патологии не выявлено. По заключению невролога имел место эпилептиформный приступ. Со второго дня после вакцинации у ребенка отмечалось повышение температуры до 38 С⁰, которое сохранялось в течение 3 дней. Повторного эпизода судорог в стационаре на фоне адекватной терапии гипертермии - не было.

Анамнестические и клинические данные, зарегистрированные при поступлении ребенка в стационар были использованы для получения прогноза развития связанного или не связанного с вакцинацией побочного проявления после иммунизации. При применении заявленного способа, был получен результат, свидетельствующий об отсутствии связи данного ПППИ с проведенной вакцинацией и 98,3% процентной вероятностью наличия интеркуррентного заболевания (ПППИ не связанного с вакцинацией). После соответствующего клинико-лабораторного обследования на основании анамнестических, клинических лабораторных данных (методом ПЦР в крови и спинномозговой жидкости обнаружен ДНК цитомегаловируса) и результатах инструментального обследования (на электроэнцефалограмме выявлена эпилептиформная активность – комплекс пик-волна) окончательный диагноз был сформулирован как: «ЦМВ-инфекция». Сопутствующий диагноз - «Эпилепсия». Что подтверждает результат, полученный с помощью предложенного способа прогноза.

Пример 3

Девочка 7 месяцев была вакцинирована комбинированной четырехвалентной цельноклеточной четырёхвалентной вакциной. Из анамнеза жизни известно, что родилась в срок от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в течение всего срока, предыдущая беременность у матери –

замершая. Период новорожденности протекал без особенностей. Инфекционных заболеваний не было. Аллергологический анамнез спокойный. На момент вакцинации в семье все были здоровы. После первой прививки вакциной той же серии отмечалось повышение температуры тела до 38 С°. Анамнез заболевания: через несколько часов после вакцинации ребенок стал беспокойным, отмечалась субфебрильная температура, затем подъем до 39,6 С°, с плохим эффектом от жаропонижающих средств, фиксация взора, потеря сознания около 15-20 минут, цианоз. Катаральных явлений не отмечалось. Вызвана неотложная помощь, введен реланиум, дексазон. Ребенок госпитализирован с диагнозом «патологическая реакция на вакцинацию»

Анамнестические и клинические данные, зарегистрированные при поступлении ребенка в стационар были внесены для расчета прогноза с помощью заявленного способа, на выходе получен результат, свидетельствующий об отсутствии связи данного неблагоприятного события с проведенной вакцинацией и вероятностью 86,1% наличия интеркуррентного заболевания (побочное проявление после иммунизации, не связанное с вакцинацией).

При обследовании в стационаре в клиническом анализе крови было выявлено: лейкоциты $7,4 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,48 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 123 г/л; цветовой показатель 0,82; тромбоциты 299×10^9 кл/л; лимфоциты 22%; палочкоядерные 0% сегментоядерные 61%; моноцитов 16,8%; СОЭ 5 мм/ч, эозинофилов 0%. При исследовании образца сыворотки крови методом ПЦР была обнаружена ДНК вируса герпеса человека 6 типа. При серологическом исследовании мазка из зева и носа обнаружен РС-вирус. Ребенок был осмотрен неврологом – диагноз: фебрильные судороги. При осмотре лор-врачом выявлен острый бактериальный тонзиллит. Ребенок получал симптоматическую, антибактериальную терапию в течение 7 дней, антигистаминные препараты.

Таким образом, при обследовании в стационаре были получены свидетельства того, что в данное побочное проявление после иммунизации не связано с

вакцинацией и ребенок переносит интеркуррентное заболевание, прогноз, полученный с использованием предложенного способа подтвержден.

Пример 4

Девочка 7 месяцев была привита комбинированной четырехвалентной цельноклеточной четырехвалентной коклюшной вакциной. Анамнез жизни: беременность, роды, период новорожденности без особенностей. Нет данных о частых респираторных или аллергических заболеваниях, а также о контактах с инфекционными больными перед прививкой. У матери и тети в детстве были эпизоды афебрильных судорог (диагноз эпилепсия поставлен не был). Анамнез заболевания: через несколько часов после вакцинации повышение температуры тела до $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, закатывала глаза, не реагировала на окружающих в течение несколько минут. Утром следующего дня отмечался аналогичный повторный эпизод на фоне температуры тела $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Госпитализирована с диагнозом «патологическая реакция на вакцинацию».

В для оценки наличия связи с вакцинацией данного ПППИ и расчета точности прогноза был использован предложенный способ, показавший, что в данном случае имеет место побочное проявление после иммунизации, не связанное с вакцинацией (интеркуррентное заболевание), с вероятностью 88,4%.

В дальнейшем, при обследовании в стационаре отмечалось повышение температуры тела до $37,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, повторных приступов не было. При осмотрена неврологом диагностированы «Фебрильные судороги», ЛОР - диагноз: «Острый ринофарингит». В клиническом анализе крови: лейкоциты $11,0 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,81 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 114 г/л; цветовой показатель 0,71; тромбоциты 367×10^9 кл/л; лимфоциты 24%; палочкоядерные 5% сегментоядерные 66%; моноцитов 4%; СОЭ 10 мм/ч, эозинофилов 4%. С учетом возраста ребенка, умеренно выраженных признаков острого фарингита, умеренных воспалительных изменениях в клиническом анализе крови была назначена антибактериальная терапия. При серологическом исследовании образца сыворотки крови были обнаружены иммуноглобулины

(ИГ) класса G к цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса 1 типа.

Таким образом, при обследовании в стационаре были получены свидетельства того, что в данное побочное проявление после иммунизации не связано с вакцинацией и ребенок переносит интеркуррентное заболевание и прогноз, полученный с использованием предложенного способ подтвержден.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Компьютерно- реализуемый способ прогнозирования проявления побочных проявлений после иммунизации неживыми вакцинами у детей, включающий следующие этапы:

- сбор данных об анамнезе и клинических симптомов пациента;
- отбор и группировка значимых признаков из собранных данных в виде следующих признаков: судороги (из анамнеза), болезнь на момент прививки, больные в семье на момент прививки, частота простудных заболеваний, дисфункция кишечника, сыпь, реакция на коже, судороги (симптом), катаральный синдром (выраженность), катаральный синдром (бинарный признак), длительность катарального синдрома, температура, длительность температуры;
- нормализация отобранных значимых признаков;
- присвоение коэффициентов отобранным значимым признакам по следующим классам:

признаки	Тип	Негативный класс	Позитивный класс
Судороги	анамнез	8.835106	4.970379
Болезнь на момент прививки	анамнез	8.835106	4.970379
Больные в семье на момент прививки	анамнез	5.093483	3.929754
Частота простудных заболеваний	анамнез	2.156495	2.093399
Дисфункция кишечника	симптом	5.940954	4.284299
Сыпь	симптом	8.835106	4.034562

Реакция на коже	симптом	2.085710	3.078201
Судороги	симптом	4.569211	3.493266
Катаральный синдром	симптом	3.099613	2.031888
Катаральный синдром бинарный	симптом	3.853034	3.226937
Длительность катарального синдрома	симптом	3.048324	1.964361
Температура	симптом	0.915341	1.528157
Длительность температуры	симптом	1.485532	1.573416

- суммирование взвешенных признаков по классам с получением суммы по каждому классу;
- сравнение полученных значений сумм по негативному и позитивному классу, при этом, большее значение используется для принятия решения о высоком риске побочного проявления, при этом, если сумма по позитивному классу больше суммы по негативному классу, то делают вывод о высоком риске побочного проявления после вакцинации;
- принятие решения о вакцинации или ее отложении.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в случае, если сумма по позитивному классу превышает сумму по негативному классу, делают вывод о наличии интеркуррентного заболевания и высоком риске побочных проявлений.

3. Способ по п. 1-2, отличающийся тем, что используется дополнительно для диагностики присутствия интеркуррентного заболевания.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
202192310

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
G16H 50/30 (2018.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61B 5/00, G16H 50/30

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google

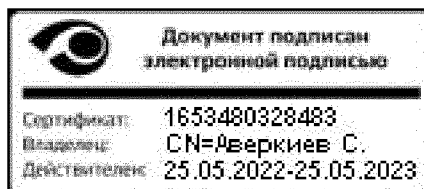
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2258225 C1 (ХАРСЕЕВА ГАЛИНА ГЕОРГИЕВНА и др.) 10.08.2005	1-3
A	RU 2190850 C2 (РОСИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ) 10.10.2002	1-3
A	GONZALEZ-DIAS Patricia et al. Methods for predicting vaccine immunogenicity and reactogenicity. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS, 2020, VOL. 16, NO. 2, 269–276	1-3
A	SAEED Balsam Qubais et al. Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination. International Journal of Infectious Diseases 111 (2021) 219–226	1-3

☐ 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. "Р" - 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: 07 июня 2022 (07.06.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев