

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291243** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.03.27

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

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.29

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

(96) 2022000033 (RU) 2022.04.29

(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:

**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)**

(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. Заявляемый способ обеспечивает быструю диагностику поражения миокарда в МВС-Д. Способ является простым, удобным и неинвазивным. В условиях жизнеугрожаемых состояний, коим 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.

**202291243  
A1**

**202291243**

**A1**

Способ прогнозирования поражения миокарда при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19

МПК А61В 5/02

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 [SiripanthongB, NazarianS, MuserD, DeoR, SantangeliP, KhanjiMY, CooperLTJr, ChahalCAA. 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 является 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 [MeleD, FlamigniF, RapezziC, FerrariR. MyocarditisinCOVID-19 patients: currentproblems. 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 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 нг/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 позволяет 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 балла.

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. Отмечались жалобы на сыпь, лихорадку, боли в животе, жидкий стул, боли в мышцах и суставах, покраснение глаз и губ, гиперемию ладоней, отечность лица. Родители ребёнка за 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, в 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 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, в 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 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 нг/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, коим 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 дополнительно оценивают уровень Д-димера в крови и наличие клинических признаков отека лица, при наличии уровня тропонина выше 32 нг/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.

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**

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

Номер евразийской заявки:

**202291243****А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

G01N 33/00, 33/49, 33/50, 33/68

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 №
Y	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 <a href="https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100966">https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.100966</a> , реферат, страница 2, правая колонка, страница 3, правая колонка, страница 4, левая колонка	1
Y	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, страница 999, левая колонка, страница 1001, таблица 1, страница 1002, правая колонка, страница 1003, левая колонка	1
Y	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, страница 2	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

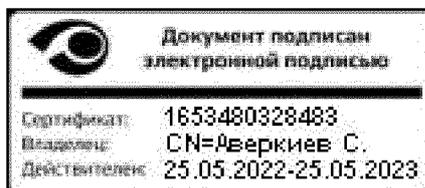
«&amp;» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 19 октября 2022 (19.10.2022)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев