



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/53 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019123210, 18.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.07.2019

Дата регистрации:
15.10.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.07.2019

(45) Опубликовано: 15.10.2019 Бюл. № 29

Адрес для переписки:

614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26,
патентный отдел ФГБОУ ВО ПГМУ им.
академика Е.А. Вагнера Минздрава России

(72) Автор(ы):

Фурман Евгений Григорьевич (RU),
Пермякова Анна Владимировна (RU),
Биянов Алексей Николаевич (RU),
Бахметьева Оксана Борисовна (RU),
Битхаева Мария Вячеславовна (RU),
Породиков Артем Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2538714 C1, 10.01.2015.

САИДОВА В.Т. Диагностическое значение
натрийуретических пептидов в педиатрии.
Казанский медицинский журнал, 2013, т.94,
N3, с.350-354. ЗВЯГИНА Ж.А. и др.
Современный взгляд на функционирующий
артериальный проток у недоношенных детей.
Мать и дитя в Кузбассе, 2018, N4(75), с.4-12.
JOHANNES BUCA LETSHWITI ET AL. Serial
(см. прод.)

(54) Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к педиатрии и детской кардиологии, и может быть использовано для прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) у недоношенных новорожденных. Для этого у недоношенного новорожденного в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяют уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического

пептида (NT-pro BNP) и рассчитывают коэффициент вероятности ГЗФАП по формуле:

$$P = \frac{(e^{-2,4+0,0006X})}{(1 + e^{-2,4+0,0006X})} \times 100\%$$

где P - вероятность в % ГЗФАП; e - основание натурального логарифма, равное 2,7; X - значение NT-pro BNP конкретного больного в пг/мл. При значении P, равном и более 50%, делают вывод

о наличии ГЗФАП, и менее 50% - об отсутствии ГЗФАП. Изобретение обеспечивает объективизацию способа, а также повышение точности прогнозирования ГЗФАП и назначение

своевременного лечения за счет использования количественного критерия прогнозирования. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *European Journal of Pediatrics*, 2014, vol.173, pp.1491-1496. LU KAI-SHAN ET AL. Value of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictive marker of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*, 2015 Nov, 17(11):1160-4, abstract. D. MARTINOVICI ET AL. Early NT-proBNP Is Able to Predict Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates, But Not the Need of Its Treatment. *Pediatric Cardiology*, 2011, 32:953-957.

RU 2702990 C1

RU 2702990 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/53 (2019.08)

(21)(22) Application: **2019123210, 18.07.2019**

(24) Effective date for property rights:
18.07.2019

Registration date:
15.10.2019

Priority:

(22) Date of filing: **18.07.2019**

(45) Date of publication: **15.10.2019 Bull. № 29**

Mail address:

**614990, g. Perm, ul. Petropavlovskaya, 26,
patentnyj otdel FGBOU VO PGMU im.
akademika E.A. Vagnera Minzdrava Rossii**

(72) Inventor(s):

**Furman Evgenij Grigorevich (RU),
Permyakova Anna Vladimirovna (RU),
Biyanov Aleksej Nikolaevich (RU),
Bakhmeteva Oksana Borisovna (RU),
Bitkhaeva Mariya Vyacheslavovna (RU),
Porodikov Artem Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet imeni akademika E.A.
Vagnera" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF HAEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT FUNCTIONING ARTERIAL DUCT IN PREMATURE NEWBORNS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to paediatrics and pediatric cardiology, and can be used for prediction of hemodynamically significant functioning arterial duct (HSFAD) in premature newborns. For this purpose, the premature newborn blood serum by enzyme immunoassay is used to determine the level of the N-terminal fragment of the medullary natriuretic peptide (NT-pro BNP) precursor and calculate the probability coefficient HSFAD by formula:

$$P = \frac{(e^{-2,4+0,0006X})}{(1 + e^{-2,4+0,0006X})} \times 100\%$$

where P is probability in % HSFAD; e is base of natural logarithm equal to 2.7; X is NT-pro BNP of specific patient in pg/ml. If P is equal to or more than 50 %, conclusion is made on availability HSFAD, and less than 50 % – absence HSFAD.

EFFECT: invention provides objectification of the method, as well as high accuracy of prediction HSFAD and prescribing timely treatment by using a quantitative prediction criterion.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области медицины, педиатрии, неонатологии и детской кардиологии и представляет собой способ экспресс-диагностики гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) на раннем этапе заболевания у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г.

5 В мире ежегодно рождается около 15 млн недоношенных детей [Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 379 (9832): 2162-272. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4].

10 Известно, что летальность среди детей, родившихся живыми, с массой до 1000 г достигает 40-50%, а с массой 500-750 г - 70-90% [Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - Т. 6. - №1. - С. 34-41].

15 Большое значение для прогноза жизни и здоровья недоношенных детей имеет ряд осложнений, связанных с морфофункциональной незрелостью таких пациентов. Одним из признаков незрелости у данной категории детей является функционирующий артериальный проток (ФАП). При выраженных изменениях гемодинамики, сопряженных с массивным сбором крови через артериальный проток, он становится гемодинамически значимым [Волянюк Е.В. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток
20 у недоношенных новорожденных // Практическая медицина. 2010. - №5. - С. 73-75].

Ранняя диагностика гемодинамически значимого функционирующего артериального протока по клиническим данным затруднена, и может быть осуществлена только в течение нескольких дней наблюдения для решения вопроса терапии данного состояния.

Известен метод эхокардиографии (Эхо-КГ), посредством которого устанавливается
25 размер ГЗФАП, определяющий диагноз. Эхо-КГ проводят на первой неделе жизни новорожденных. Основными Эхо-КГ-критериями гемодинамически значимого открытого артериального протока являются: диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных весом ≥ 1500 г или более 1,4 мм/кг у новорожденных весом >1500 г; наличие лево-правого шунтирования крови по протоку; наличие
30 ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего $\geq 50\%$ антеградного кровотока [Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Т. 10. - №1. - С. 58-65].

35 Недостатки метода: субъективный характер интерпретации полученных данных, так как зависит от квалификации врача и технических возможностей оборудования.

Таким образом, существует потребность в простом, лишенном вышеперечисленных недостатков методе экспресс-диагностики ГЗФАП, позволяющем определить дальнейшую тактику лечения.

40 Технический результат, достигаемый изобретением, заключается в объективизации способа, а также в повышении точности прогнозирования ГЗФАП и назначения своевременного лечения за счет использования количественного критерия прогнозирования.

Указанный результат достигается тем, что у недоношенных новорожденных в сыворотке крови определяют концевой N-терминальный фрагмент предшественника
45 мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP).

N-терминальный фрагмент pro BNP (NT-pro BNP) появляется в процессе расщепления pro BNP-прогормона, натрийуретического пептида В типа. Увеличение секреции натрийуретических пептидов клетками предсердий и желудочков является ответом на

перегрузку сердца объемом или давлением.

Способ осуществляется следующим образом: у недоношенных новорожденных массой тела менее 1500 г на третьи сутки жизни производят забор крови и методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяют концентрацию NT-pro BNP, после чего рассчитывают вероятность ГЗФАП в % по формуле:

$$P = \frac{(e^{-2,4+0,0006X})}{(1+e^{-2,4+0,0006X})} \times 100\%$$

где P - вероятность в % ГЗФАП;

e - основание натурального логарифма, равное 2,7;

X - значение NT-pro BNP конкретного больного в пг/л.

При значении P равном и более 50% делают вывод о наличии ГЗФАП, менее 49% - об отсутствии ГЗФАП.

Для удобства расчетов и оценки полученных данных используют таблицу определения вероятности ГЗФАП:

Значения NT-pro BNP (пг/мл)	0-3000	3001-4000	4001-5500	>5501
Вероятность ГЗФАП (%)	≤30,0	31,0-50,0	51,0-70,0	71,0-100

Определение NT-pro BNP проводят иммуноферментным методом набором реагентов («АО ВЕКТОРБЕСТ», Россия). Принцип метода заключается в следующем: внести в соответствующие лунки по 100 мкл калибровочного образца, контрольного образца, анализируемых образцов сыворотки крови и по 50 мкл рабочего раствора конъюгата. Планшет заклеить пленкой и инкубировать в течение 60 мин при встряхивании на шейкере при температуре 37°C, с интенсивностью перемешивания 650 об/мин. Лунки планшета промывают 5 раз промывочным раствором. Во все лунки вносят по 100 мкл раствора тетраметилбензидина и инкубируют в темноте в течение 15 мин при встряхивании на шейкере при температуре 37°C, с интенсивностью перемешивания 650 об/мин. Далее во все лунки вносят по 100 мкл стоп-реагента; при этом содержимое лунок окрашивается в желтый цвет (Инструкция по применению «Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови» Утверждена 14.10.2010 Приказом Росздравнадзора №9839-Пр/10).

Далее измеряют величину оптической плотности растворов в лунках стрипов на спектрофотометре (HUMAN, Германия) вертикального сканирования в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм; допускается измерение при длине волны 450 нм (выведение спектрофотометра на нулевой уровень («бланк»)) осуществлять по воздуху). Измерение проводить не позднее 10 мин после остановки реакции.

Учет результатов: в линейных координатах выстраивается калибровочный график зависимости оптической плотности (ед. опт. плотн.) от концентрации NT-pro BNP в калибровочных образцах (пг/мл), по которому определяют содержание NT-pro BNP в контрольном и анализируемых образцах.

ПРИМЕРЫ КОНКРЕТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Пример №1

Пациент П. третьи сутки жизни, родился от первой беременности в сроке 27 недель. Масса при рождении 1100 г. Анемия I ст. Субклинический гипотиреоз. Поступил из родовой в отделение реанимации. ИВЛ. Состояние тяжелое. По данным кислотно-

щелочного состояния крови - респираторный ацидоз. Сатурация в пределах нормы. С заместительной целью в родовой введен Куросурф 200 мг/кг. В легких дыхание жесткое, ослабленное в задненижних отделах, проводится во все отделы, проводные и крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, легкий систолический шум. ЧСС в пределах нормы. Пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения. Гемодинамика стабильная, без инотропной поддержки.

На третьи сутки состояние тяжелое. Находится на ИВЛ. По данным кислотно-щелочного состояния крови компенсация. ЧСС и сатурация в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, легкий систолический шум. Пульс на периферических артериях лабильный, гемодинамически нестабильный, титруется добутамин 10 мкг/кг/мин.

Выполнен анализ NT-pro BNP 18218 пг/мл. Подставив вместо X значение NT-pro BNP = 18218 в формулу

$$P = \frac{(e^{-2,4+0,0006X})}{(1+e^{-2,4+0,0006X})} \times 100\%$$

получим P=99,9%. Тот же результат получаем при вычислении через таблицу, в столбце которой для значений NT-pro BNP=18218 пг/мл, вероятность гемодинамически значимого артериального протока P=70-90%.

По Эхо-КГ подтверждается гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, функционирующее овальное окно, умеренная легочная гипертензия.

Таким образом, у данного ребенка на третьи сутки диагностирован гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, с чем связана гемодинамическая нестабильность пациента, что потребовало проведения соответствующей терапии.

Пример №2

Пациент Г. Третьи сутки жизни, родился от шестой беременности в сроке 28 недель. Масса при рождении 700 г.

Поступил из операционной в отделение реанимации. ИВЛ. Состояние тяжелое. По КЩС крови - компенсированный метаболический ацидоз. Сатурация в пределах 92-94%. С заместительной целью в родовой введен Куросурф 200 мг/кг. В легких дыхание жесткое, ослабленное в задненижних отделах и незначительно слева, проводится во все отделы, крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, легкий систолический шум. Пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения. Гемодинамика стабильная.

На третьи сутки состояние тяжелое с отрицательной динамикой за счет нарастания дыхательной недостаточности, находится на ИВЛ, переведен на высокочастотную искусственную вентиляцию легких. По КЩС компенсирует, сатурация (SaO₂) в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, легкий систолический шум. ЧСС в пределах нормы. Пульс на периферических артериях удовлетворительных свойств. Гемодинамика стабильная. Энтерально кормится в трофическом объеме, усваивает.

Выполнен анализ NT-pro BNP 912 пг/мл. Подставив вместо X значение NT-pro BNP=912, в формулу

$$P = \frac{(e^{-2,4+0,0006X})}{(1+e^{-2,4+0,0006X})} \times 100\%$$

получим P=19%. Тот же результат получаем при вычислении через таблицу, в столбце которой для значений NT-pro BNP=912, вероятность гемодинамически значимого

артериального протока составляет $P < 30\%$.

По Эхо-КГ подтверждается функционирующий артериальный проток, гемодинамически незначимый, функционирующее овальное окно, умеренная легочная гипертензия.

5 Таким образом, у данного ребенка на третьи сутки диагностирован гемодинамически незначимый функционирующий артериальный проток, требующий динамического наблюдения. Ухудшение состояния обусловлено снижением пневматизации обоих легких по всем легочным полям чередование участков вздутия и очаговых затемнений.

Пример №3

10 Пациентка П. Третьи сутки жизни, родилась от седьмой беременности в срок 30 недель. Масса при рождении 1360 г.

Поступила из операционной в отделение реанимации, на неинвазивной вентилиционной поддержке через нозальные канюли. Состояние тяжелое. По КЩС - декомпенсированный метаболический ацидоз. SpO_2 в пределах нормы. В легких дыхание 15 жесткое, ослабленное в задненижних отделах, проводится во все отделы, проводные и крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, легкий систолический шум. ЧСС в пределах нормы 150 в мин. Пульс на периферических артериях лабильный. Гемодинамика стабильная, поддерживается добутамином 5 мкг/кг/мин и дофамином 5 мкг/кг/мин.

20 На третьи сутки жизни состояние остается тяжелым, сохраняется гемодинамическая нестабильность, кислородо-зависимость. Энтерально кормится в трофическом объеме, периодически срыгивает.

Выполнен анализ NT-pro BNP 3098 пг/мл.

Подставив вместо X значение NT-pro BNP=3098, в формулу

$$25 \quad P = \frac{(e^{-2.4+0.0006X})}{(1+e^{-2.4+0.0006X})} \times 100\%$$

получим $P=37\%$. Тот же результат получаем при вычислении через таблицу, в столбце 30 которой для значений NT-pro BNP=3098, вероятность гемодинамически значимости артериального протока $P=30-50\%$.

По Эхо-КГ подтверждается функционирующий артериальный проток, гемодинамически незначимый. Функционирующее овальное окно. Умеренная легочная гипертензия.

35 Таким образом, у данного ребенка на третьи сутки диагностирован гемодинамически незначимый функционирующий артериальный проток, требующий динамического наблюдения. Сохраняется O_2 -зависимость, Rg-признаки двусторонних инфильтративных изменений, гиповентиляция в нижнем отделе правого легкого.

40 Таким образом, использование предлагаемого способа позволяет прогнозировать наличие ГЗФАП у недоношенных новорожденных массой менее 1500 г и проводить им своевременное лечение.

(57) Формула изобретения

45 Способ прогнозирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) у недоношенных новорожденных с помощью инструментальных исследований, отличающийся тем, что у новорожденного в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяют уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP), производят расчет коэффициента вероятности ГЗФАП по формуле:

$$P = \frac{(e^{-2,4+0,0006X})}{(1+e^{-2,4+0,0006X})} \times 100\%,$$

где Р - вероятность в % ГЗФАП; е - основание натурального логарифма, равное 2,7;
 5 X - значение NT-pro BNP конкретного больного в пг/мл, и при значении Р, равном и более 50%, делают вывод о наличии ГЗФАП, менее 50% - об отсутствии ГЗФАП.

10

15

20

25

30

35

40

45