РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 853 414**(13) **C1**

(51) МПК
A61B 5/20 (2006.01)
A61B 5/107 (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61B 5/20 (2025.08); A61B 5/107 (2025.08); G16H 50/30 (2025.08)

(21)(22) Заявка: **2025116185, 11.06.2025**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.06.2025

Дата регистрации:
23.12.2025

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **11.06.2025**

(45) Опубликовано: **23.12.2025** Бюл. № **36**

Адрес для переписки:
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Малюгина Наталья Леонидовна

(72) Автор(ы):
Атабеков Тариель Абдилазимович (RU),
Корепанов Вячеслав Андреевич (RU),
Голубенко Мария Владимировна (RU),
Афанасьев Сергей Александрович (RU),
Баталов Роман Ефимович (RU),
Попов Сергей Валентинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2527768 C1, 10.09.2014. RU 2677607 C2, 17.01.2019. RU 2807272 C1, 13.11.2023. Лебедев Д.С. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020, Российский кардиологический журнал, 2021, 7, с. 128-189. Zhao D., et al., Mitochondrial DNA copy number and incident atrial fibrillation.** (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска развития устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии. У пациента определяют возраст и расчётную скорость клубочковой фильтрации, проводят генотипирование полиморфизма митохондриальной ДНК A2706G, по результатам которой определяют отсутствие или наличие замены митохондриальной ДНК A2706G. Затем рассчитывают вероятность развития устойчивой желудочковой тахикардии, используя прогностическую модель, рассчитывают прогностический коэффициент. Если прогностический коэффициент составляет более 0,6, то у пациента прогнозируют высокий риск развития устойчивой желудочковой тахикардии. Способ позволяет повысить точность прогнозирования риска развития устойчивых желудочковых тахикардий у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии, а также позволяет оптимизировать терапию у пациентов-кандидатов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, тем самым улучшит качество жизни пациентов. 4 пр., 2 табл., 1 ил.

RU 2853414 C1

RU 2853414 C1

(56) (продолжение):
BMC Med. 2020 Sep 16;18(1):246.

RU 2853414 C1

RU 2853414 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 853 414**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61B 5/20 (2006.01)
A61B 5/107 (2006.01)
G16H 50/30 (2018.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61B 5/20 (2025.08); A61B 5/107 (2025.08); G16H 50/30 (2025.08)

(21)(22) Application: **2025116185, 11.06.2025**

(24) Effective date for property rights:
11.06.2025

Registration date:
23.12.2025

Priority:
(22) Date of filing: **11.06.2025**

(45) Date of publication: **23.12.2025** Bull. № **36**

Mail address:
634012, g. Tomsk, ul. Kievskaya, 111a, NII kardiologii Tomskogo NIMTS, Malyugina Natalya Leonidovna

(72) Inventor(s):
Atabekov Tariel Abdilazimovich (RU),
Korepanov Viacheslav Andreevich (RU),
Golubenko Mariia Vladimirovna (RU),
Afanasev Sergei Aleksandrovich (RU),
Batalov Roman Efimovich (RU),
Popov Sergei Valentinovich (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe nauchnoe uchrezhdenie «Tomskii natsionalnyi issledovatelskii meditsinskii tsentr Rossiiskoi akademii nauk» (Tomskii NIMTs) (RU)

(54) METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING SUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND INDICATIONS FOR IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IMPLANTATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine; cardiology.

SUBSTANCE: in a patient, age and estimated glomerular filtration rate are determined, genotyping of the mitochondrial DNA polymorphism A2706G is performed, based on the results of which the absence or presence of the mitochondrial DNA substitution A2706G is determined. Then the probability of developing sustained ventricular tachycardia is calculated using a prognostic model, and a prognostic coefficient is calculated. If the prognostic coefficient is more than 0.6, a high risk of developing sustained ventricular tachycardia is predicted in the patient.

EFFECT: increasing the accuracy of predicting the risk of developing sustained ventricular tachycardias in patients with chronic heart failure of various aetiologies, optimising therapy in patient-candidates for implantable cardioverter-defibrillator implantation, thereby improving the quality of life of patients.

1 cl, 4 ex, 2 tbl, 1 dwg

RU 2853414 C1

RU 2853414 C1

Изобретение относится к области медицины, в частности к кардиологии, и предназначено для определения вероятности возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (УЖТ). Его цель – повысить точность оценки риска развития УЖТ у пациентов-кандидатов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (КД). Данный способ может быть применен у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различного происхождения (ишемического и неишемического характера), которые имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) и нуждаются в имплантации КД.

Основными механизмами ВСС являются УЖТ и/или фибрилляция желудочков, которые вызывают хаотичное сокращение сердечной мышцы и неспособность сердца эффективно перекачивать кровь. Эти аритмии могут развиваться на фоне ишемической болезни сердца, кардиомиопатий и других сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, факторы риска, такие как диабет, гипертония и история сердечно-сосудистых заболеваний, могут способствовать возникновению ВСС. Эффективная профилактика таких событий включает в себя использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов и меры по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день основным средством профилактики ВСС является имплантируемый КД [1]. Тем не менее, исследование, проведенное Merchant F. и соавт., выявило, что лишь у 25% пациентов с КД наблюдается УЖТ, в то время как у 75% пациентов желудочковые тахиаритмии не развиваются [2]. Это указывает на необходимость улучшения прогноза риска развития УЖТ.

В связи с этим ведется поиск оптимальных прогностических маркеров УЖТ.

Известен способ прогнозирования риска жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий, основанный на оценке фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [3]. Снижение ФВЛЖ ниже 35% является основным показанием для имплантации КД у пациентов с ХСН различной этиологии, что отражено в современных российских и международных рекомендациях [3]. Недостатком данного способа является то, что использование ФВЛЖ в качестве единственного критерия для отбора пациентов на имплантацию КД не дает желаемых результатов, так как количество жизнеугрожающих аритмий и, соответственно, срабатываний устройств в этой группе остается относительно небольшим [2]. Это приводит к увеличению числа имплантированных устройств с низкой вероятностью срабатывания, что может негативно сказаться на качестве жизни пациентов и экономике системы здравоохранения.

Известен способ прогнозирования УЖТ у пациентов с ХСН и нормальной ФВЛЖ (патент РФ № 2645958). Данный способ включает стандартную трансторакальную эхокардиографию для определения толщины межжелудочковой перегородки, индекса конечного диастолического объема и степени диастолической дисфункции левого желудочка. Прогнозирование УЖТ в данной группе пациентов осуществляется с помощью специальной формулы, основанной на указанных предикторах. Если прогностический коэффициент составляет 0,4 и более, это указывает на вероятность УЖТ. Данный способ обеспечивает высокую точность прогнозирования у пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ.

Недостатками данного способа является то, что поиск независимого предиктора УЖТ проводился только среди показателей эхокардиографии. В то время как, для полноценного прогноза можно анализировать такие дополнительные показатели как, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), а также проводить генотипирование полиморфизма мтДНК A2706G.

В проанализированной патентной и научно-медицинской литературе адекватного

прототипа не обнаружено.

Задачей изобретения является создание способа, позволяющего повысить точность прогноза УЖТ и тем самым улучшить эффективность лечения у пациентов с ХСН различной этиологии и показаниями для имплантации КД.

Поставленная задача решается тем, что определяют возраст пациента и рСКФ, а также проводят генотипирование полиморфизма мтДНК A2706G, по результатам которой определяют отсутствие или наличие замены мтДНК A2706G. Далее используют прогностическую модель, созданную на основе формулы уравнения логистической регрессии и собранных данных. Значения возраста и рСКФ вводят в уравнение в годах и мл/мин/1,73 $м^2$, соответственно. Параметр наличия замены аденина на гуанин в мтДНК A2706G указывают в уравнении путем присвоения значения 1 (да) или 0 (нет). Результатом логистического уравнения является вероятность (p) развития УЖТ. Если значение более 0,6, этот показатель риска позволяет идентифицировать среди пациентов с ХСН различной этиологии тех, у кого высокий риск развития УЖТ.

В предлагаемом изобретении определяют возраст пациента и значение рСКФ, а также выявляют наличие замены аденина на гуанин в мтДНК A2706G, косвенно отражающего функцию митохондрий кардиомиоцитов и определяют вероятность развития УЖТ по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

z=-0,52-1,09×x1+0,05×x2 [лет]-0,02×x3[мл/мин/1,73$м^2$]

где p – вероятность развития устойчивой желудочковой тахикардии;

e – основание натурального логарифма (e=2,718);

-0,52 – константа логистической регрессии;

-1,09, 0,05, -0,02 – весовые коэффициенты соответствующих показателей;

x1 – при наличии замены аденина на гуанин в мтДНК A2706G следует подставлять в уравнение числовое значение 1, при отсутствии - 0;

x2 – возраст;

x3 – расчётная скорость клубочковой фильтрации;

и при значении p более 0,6 прогнозируют риск развития УЖТ.

Существенные признаки, характеризующие изобретение, проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники в данной области и не являющиеся очевидными для специалиста.

Идентичной совокупности признаков не обнаружено при изучении патентной и научно-медицинской литературы.

Данное изобретение может быть применено в практическом здравоохранении для более точного определения риска развития устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с ХСН различной этиологии, которые имеют высокий риск ВСС и нуждаются в имплантации КД. Данное изобретение может быть использовано в качестве прогностического маркера риска развития УЖТ у пациентов, планирующихся на имплантацию КД.

Исходя из вышеизложенного, следует считать предлагаемое изобретение соответствующим условиям патентоспособности «Новизна», «Изобретательский уровень», «Промышленная применимость».

Изобретение будет понятно из следующего описания и предложенной к нему фигуры.

На Фиг. 1 изображена ROC-кривая прогностической модели возникновения УЖТ с площадью под кривой 0,761 и уровнем достоверности менее 0,001. Чувствительность

данной модели составила 65,7 при специфичности 76,9.

Способ осуществляют следующим образом.

Пациенту определяют возраст и рСКФ, рассчитанную по формуле Кокрофта-Голта, а также проводят генотипирование полиморфизма мтДНК A2706G. Генотип в сайте 2706 мтДНК определяют с помощью генотипирования сцепленного с ним полиморфизма C7028T, который изменяет сайт узнавания для эндонуклеазы Alu I. Для генотипирования проводят полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с применением специфических праймеров (структура праймеров взята из открытых источников). Процедура ПЦР включает следующие этапы: денатурация ДНК (5 минут при 95 ºС) и амплификация (35 циклов), состоящая из режимов денатурации (95 ºС), отжига праймеров (52 ºС) и элонгации продуктов реакции (72 ºС) (по 30 секунд каждый шаг цикла). Для проведения ПЦР используют наборы БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color (2×) (Биолабмикс, Новосибирск). Смесь для проведения процедуры рестрикции включает в себя амплификат (10 мкл), рестрикционный буфер, поставляемый с ферментом (1,2 мкл), 1 е.а. фермента Alu I (Сибэнзим, Новосибирск), деионизованную воду до итогового объема рестрикционной смеси в 12 мкл. Рестрикцию проводят в течение 12-24 часов при оптимальной температуре работы фермента (37 ºС). Продукты рестрикции разделяют с помощью электрофореза в 2% полиакриламидном геле. Отсутствие сайта рестрикции для Alu I соответствовало аллелю "C" полиморфизма C7028T и аллелю "A" полиморфизма A2706G. Наличие сайта рестрикции для Alu I соответствовало аллелю "T" полиморфизма C7028T и аллелю "G" полиморфизма A2706G.

Предлагаемый способ применен у 122 (100,0%) пациентов с ХСН различной этиологии и показаниями к имплантации КД. Перед имплантацией КД всем пациентам проведено полное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя определение возраста, рСКФ, и а также генотипирование полиморфизма мтДНК A2706G, для определения наличия замены мтДНК A2706G.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 12.1.14.0. Категориальные переменные были представлены в виде чисел (n) и процентов (%), а непрерывные переменные – либо в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD) для нормально распределенных переменных, либо в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов [Q1; Q3] для переменных с ненормальным распределением. Распределение непрерывных данных проверялось на нормальность с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Групповые различия непрерывных данных анализировались с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных или U-критерия Манна-Уитни для порядковых или ненормально распределенных данных. Распределение категориальных переменных анализировали с использованием хи-квадрата или точного критерия Фишера. Для полного набора данных было проведено сравнение пациентов с УЖТ и без нее.

Бинарный логистический регрессионный анализ использовался для идентификации переменных, связанных с возникновением УЖТ. Перед многофакторным анализом исключалась мультиколлинеарность. После проверки достоверности результатов однофакторного анализа была выполнена многофакторная логистическая регрессия. Метод пошагового исключения использовался для поиска параметров независимо связанных с УЖТ. В окончательную модель были включены только переменные с $p < 0,05$. Степень соответствия оценивали с помощью теста Хосмера-Лемешоу. Значимые корреляции между предикторами и другими измерениями исследовали с использованием корреляции Пирсона и t-критерия. Результаты нашего регрессионного анализа были

представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

В итоге, три параметра (возраст, рСКФ и полиморфизм мтДНК A2706G), были независимо связаны с развитием УЖТ, которые были включены в прогностическую модель. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали для оценки дискриминационной способности показателя прогностической модели.

У 122 (100,0%) пациентов, включенных в исследование, средний возраст составил 63,7 ± 10,8 лет, из них 94 (77,0%) пациента были мужчинами. В 1-й группе было 70 (56,6%) пациентов с УЖТ. Во 2-й группе было 52 (43,4%) пациента без УЖТ. Исходные характеристики пациентов представлены в Таблице 1. Пациенты с УЖТ были значительно старше пациентов без УЖТ (66,9 ± 9,9 лет против 59,5 ± 10,6 лет, p<0,001). Группы пациентов с и без УЖТ также значительно различались по функциональному классу (ФК) ХСН по классификации NYHA: ФК I (7,1% против 25,0%, p=0,006) и II (65,7% против 38,4%, p=0,002). Однако показатель теста шестиминутной ходьбы не различался между группами (p=0,635). У пациентов с УЖТ чаще встречалась фибрилляция желудочков (8,6% против 0,0%, p=0,030), также у них была выявлена более меньшие значения рСКФ (65,7 ± 19,7 мл/мин/1,73 $м^2$ против 77,9 ± 16,1 мл/мин/1,73 $м^2$, p<0,001) и конечного систолического объема левого желудочка (74,5 [42,0; 106,0] мл против 147,5 [114,0; 205,0] мл, p<0,001), а также более высокие значения ФВЛЖ (47,5 [41,0; 62,0] % против 32,5 [28,0; 36,0] %, p<0,001). Значительные различия в эхокардиографических показателях были обусловлены тем, что все пациенты без УЖТ имели показания для первичной профилактики внезапной сердечной смерти при имплантации КД. Кроме того, пациенты без УЖТ чаще получали петлевые диуретики (59,6% против 27,1%, p<0,001), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (84,6% против 50,0%, p<0,001), ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (34,6% против 8,6%, p<0,001) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (44,2% против 10,0%, p<0,001) из-за того, что пациенты имели ХСН со сниженной ФВЛЖ и получали терапию в соответствии с актуальными рекомендациями по лечению ХСН. У пациентов с УЖТ корригированный интервал QT был значительно больше, чем у пациентов без УЖТ (429,3 ± 33,8 мс против 419,8 ± 31,3 мс, p=0,031). Это значительное различие было обусловлено тем, что большинство пациентов с УЖТ получали амиодарон (62,8% против 38,4%, p=0,007). Также пациенты с УЖТ чаще принимали статины (92,8% против 80,7%, p=0,044). Исходная клиническая и демографическая характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная клиническая и демографическая характеристика пациентов

Демографические и клинические характеристики	Всего (n=122)	1[я] группа Пациенты с УЖТ (n=70)	2[я] группа Пациенты без УЖТ (n=52)	p_{2-3}
	1	2	3	
Возраст, лет, M ± SD	63.7 ± 10.8	66.9 ± 9.9	59.5 ± 10.6	*<0.001*
Мужской пол, n (%)	94 (77.0)	53 (75.7)	41 (78.8)	0.684
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	73 (59.8)	45 (64.3)	28 (53.8)	0.244
Стентирование КА в анамнезе, n (%)	48 (39.3)	28 (40.0)	20 (38.4)	0.863
АКШ/МКШ, n (%)	29 (23.8)	19 (27.1)	10 (19.2)	0.310
Исходный функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA:				
I, n (%)	18 (14.7)	5 (7.1)	13 (25.0)	*0.006*
II, n (%)	66 (54.1)	46 (65.7)	20 (38.4)	*0.002*
III, n (%)	38 (31.1)	19 (27.1)	19 (36.5)	0.267
Исходный ТШХ, м, M ± SD	353.9 ± 85.3	352.1 ± 77.3	356.3 ± 95.8	0.635
Аритмии, зарегистрированные до имплантации кардиовертера-дефибриллятора:				
УЖТ, n (%)	70 (56.6)	70 (100.0)	0 (0.0)	*<0.001*
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	46 (37.7)	30 (42.8)	16 (30.7)	0.173
Фибрилляция желудочков, n (%)	6 (4.9)	6 (8.6)	0 (0.0)	*0.030*
Сопутствующая патология:				
Артериальная гипертензия, n (%)	41 (33.6)	26 (37.1)	15 (28.8)	0.337
Сахарный диабет, n (%)	26 (21.3)	18 (25.7)	8 (15.4)	0.168
Исходный ИМТ, кг/м^2, M ± SD	28.9 ± 5.1	29.2 ± 4.8	28.5 ± 5.5	0.324
Дислипидемия, n (%)	61 (50.0)	37 (52.8)	24 (46.1)	0.464
рСКФ, мл/мин/1.73 м^2, M ± SD	70.9 ± 19.2	65.7 ± 19.7	77.9 ± 16.1	*<0.001*
ХОБЛ, n (%)	16 (13.1)	10 (14.3)	6 (11.5)	0.656
Инсульт, n (%)	3 (2.4)	1 (1.4)	2 (3.8)	0.393
Исходные электрокардиографические и эхокардиографические показатели:				
QTc, мс, M ± SD	425.3 ± 33.0	429.3 ± 33.8	419.8 ± 31.3	*0.031*
КСОЛЖ, мл, Me [Q1; Q3]	105.0 [59.0; 150.0]	74.5 [42.0; 106.0]	147.5 [114.0;205.0]	*<0.001*
ФВЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	40.0 [32.0; 55.0]	47.5 [41.0; 62.0]	32.5 [28.0; 36.0]	*<0.001*
Исходная медикаментозная терапия:				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	110 (90.2)	61 (87.1)	49 (94.2)	0.193
Петлевые диуретики, n (%)	50 (41.0)	19 (27.1)	31 (59.6)	*<0.001*
АМКР, n (%)	79 (64.7)	35 (50.0)	44 (84.6)	*<0.001*
иАПФ, n (%)	72 (59.0)	44 (62.8)	28 (53.8)	0.316
Антиагреганты, n (%)	72 (59.0)	41 (58.6)	31 (59.6)	0.907
Статины, n (%)	107 (87.7)	65 (92.8)	42 (80.7)	*0.044*
БРА, n (%)	24 (19.7)	18 (25.7)	6 (11.5)	0.051
иАРН, n (%)	24 (19.7)	6 (8.6)	18 (34.6)	*<0.001*
Амиодарон, n (%)	64 (52.4)	44 (62.8)	20 (38.4)	*0.007*
Антикоагулянты, n (%)	52 (42.6)	34 (48.6)	18 (34.6)	0.123
иSGLT2, n (%)	30 (24.6)	7 (10.0)	23 (44.2)	*<0.001*

NYHA, Нью-Йоркская ассоциация сердца; АКШ/МКШ, аорто-/маммарокоронарное шунтирование; АМКР, антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА, блокаторы рецепторов ангиотензина II; иSGLT2, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа; иАРН, антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина; иАПФ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ, индекс массы тела; КА, коронарные артерии; КСОЛЖ, конечный систолический объем левого желудочка; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТШХ, тест шестиминутной ходьбы; УЖТ, устойчивая желудочковая тахикардия, ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка; ФП, фибрилляция предсердий.

Сравнение частоты полиморфизмов мтДНК между группами показало, что у пациентов с УЖТ реже встречалась замена мтДНК A2706G (55,7% против 76,9%, p= 0,015). Другие два полиморфизма G3010A и G9055A не продемонстрировали статистически значимых различий. Подробное сравнение параметров полиморфизмов мтДНК между группами представлено в Таблице 2.

	мтДНК A2706G, n (%)		мтДНК G3010A, n (%)		мтДНК G9055A, n (%)	
	A	G	G	A	G	A
1[a] группа Пациенты с УЖТ (n=70)	31 (44.3)	39 (55.7)	13 (18.6)	57 (81.4)	7 (10)	63 (90.0)
2[a] группа Пациенты без УЖТ (n=52)	12 (23.1)	40 (76.9)	12 (23.1)	40 (76.9)	5 (9.6)	47 (90.4)
p	*0.015*		0.542		0.943	

A, аденин; G, гуанин; УЖТ, устойчивая желудочковая тахикардия.

На основе оцененных показателей возраст оказался параметром, наиболее тесно связанным с УЖТ. Его дискриминационная способность была оценена с помощью ROC анализа, который показал AUC 0,698 (95% ДИ: 0,608-0,778). Способность рСКФ различать наличие УЖТ была аналогичной, с AUC 0,688 (95% ДИ: 0,598-0,769). Что касается полиморфизма мтДНК A2706G, расчет кривой ROC показал AUC 0,606 (95% ДИ: 0,514-0,693).

По результатам однофакторной логистической регрессии было выявлено, что возраст (ОШ=1,073; 95% ДИ 1,032-1,116; p<0,001), рСКФ (ОШ=0,964; 95% ДИ 0,943-0,985; p<0,001), отсутствие полиморфизма мтДНК A2706G (ОШ=0,377; 95% ДИ 0,169-0,839; p=0,014) и прием статинов (ОШ=3,095; 95% ДИ 0,988-9,692; p=0,045) были независимо связаны с развитием УЖТ. Только три показателя (возраст, рСКФ и отсутствие замены мтДНК A2706G) остались статистически значимыми по результатам многофакторной логистической регрессии, даже после поправки на мужской пол, наличие инфаркта миокарда и корригированный интервал QT (ОШ=1,055, 95% ДИ 1,009-1,103, p=0,017; ОШ=0,974, 95% ДИ 0,949-0,999, p=0,041; ОШ=0,335, 95% ДИ 0,141-0,797, p=0,013; соответственно).

Оценка риска развития УЖТ была создана с использованием логистической регрессии на основе собранных данных. Возраст, рСКФ и отсутствие полиморфизма мтДНК A2706G были включены в окончательную модель, поскольку эти параметры оставались значимыми по результатам многофакторной логистической регрессии, даже после поправки на мужской пол и другие факторы. AUC рассчитывали для оценки дискриминационной способности показателя стратификации риска. Прогностическая модель продемонстрировала способность распознавать пациентов с высоким риском развития УЖТ, о чем свидетельствует AUC 0,761 (Фиг. 1). При пороговом значении более 0,6 модель продемонстрировала чувствительность 65,71% и специфичность 76,92% при стратификации риска развития УЖТ у пациентов с показаниями для имплантации КД. Разработанная стратификационная модель позволила нам правильно спрогнозировать развитие УЖТ в нашей когорте пациентов с точностью 68,99%.

Замена аденина на гуанин в мтДНК A2706G была указана в уравнении оценки риска с присвоением значения 1 (да) или 0 (нет), соответственно. Дополнительно необходимо вставить значения возраста (в годах) и рСКФ (в мл/мин/1,73 м^2). Результатом логистического уравнения, приведенного ниже, является вероятность (p) развития УЖТ. Если значение превышает 0,6, эта модель риска позволяет идентифицировать лиц с показаниями к имплантации КД, находящихся в группе повышенного риска развития УЖТ, и, следовательно, требует усиленной терапии.

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = -0{,}52 - 1{,}09 \times x1 + 0{,}05 \times x2\ [\text{лет}] - 0{,}02 \times x3[\text{мл/мин/1,73м2}]$$

где p – вероятность развития устойчивой желудочковой тахикардии;

e – основание натурального логарифма (e=2,718);

- 0,52 – константа логистической регрессии;

- 1,09, 0,05, - 0,02 – весовые коэффициенты соответствующих показателей;

x1 – наличие замены аденина на гуанин в мтДНК A2706G;

x2 – возраст;

x3 – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

и при значении p более 0,6 прогнозируют развитие УЖТ.

Таким образом, способ стратификации риска развития УЖТ у пациентов с ХСН различной этиологии, которые имеют высокий риск ВСС, и нуждаются в имплантации КД заключается в следующем: пациенту определяют возраст и рСКФ, выявляют наличие замены аденина на гуанин в мтДНК A2706G. Используя показатели возраста, рСКФ и наличие замены аденина на гуанин в мтДНК A2706G в выведенной формуле, при значении p более 0,6 прогнозируют развитие УЖТ.

Клинические примеры:

Пример 1 (пациент с УЖТ). Пациент П. 78 л. Диагноз - ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ХСН III ФК по классификации NYHA. По данным ХМЭКГ: ритм синусовый, документированы пароксизмы УЖТ. По данным теста 6-минутной ходьбы пациент прошел 290 м без одышки, что соответствует ХСН III ФК по классификации NYHA. ФВЛЖ по данным ТТЭ составила 62%. рСКФ составила 52 мл/мин/1,73 м^2. По данным генотипирования полиморфизма мтДНК A2706G замена A на G не произошла. Используя полученные данные, было рассчитано значение вероятности развития УЖТ:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

z=-0,52-1,09×0+0,05×78 [лет]-0,02×52[мл/мин/1,73м^2]

p=0,9

Полученное значение p=0,9 позволяет прогнозировать на дооперационном этапе, что у данного пациента высокий риск развития УЖТ. Согласно современным рекомендациям, пациенту был имплантирован КД в целях вторичной профилактики ВСС. Через 11 месяцев после имплантации КД, у пациента развился пароксизм УЖТ, купированный терапией КД.

Пример 2. Пациент Ч. 78 лет. Диагноз - ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ишемическая кардиомиопатия, ХСН III ФК по классификации NYHA. По данным ХМЭКГ: ритм синусовый, документирован пароксизмов УЖТ. По данным теста 6-минутной ходьбы пациент прошел 250 м без одышки, что соответствует ХСН III ФК по классификации NYHA. ФВЛЖ по данным ТТЭ составила 39%. рСКФ составила 61 мл/мин/1,73 м^2. По данным генотипирования полиморфизма мтДНК A2706G замена A на G не произошла. Используя полученные данные, было рассчитано значение вероятности развития УЖТ:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

z=-0,52-1,09×0+0,05×78 [лет]-0,02×61[мл/мин/1,73м^2]

p=0,8

Полученное значение p=0,8 позволяет прогнозировать на дооперационном этапе, что у данного пациента высокий риск развития УЖТ. Согласно современным рекомендациям, пациенту был имплантирован КД в целях вторичной профилактики ВСС. Через 14 месяцев наблюдения по данным записи эндограмм КД у пациента документированы 2 пароксизма УЖТ, купированные терапией КД.

Пример 3 (пациент без УЖТ). Пациент Ф. 41 г. Диагноз - ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ишемическая кардиомиопатия, ХСН III ФК по классификации NYHA. По данным ХМЭКГ: ритм синусовый, пароксизмов УЖТ не документировано. По данным теста 6-минутной ходьбы пациент прошел 268 м без одышки, что соответствует ХСН III ФК по классификации NYHA. ФВЛЖ по данным ТТЭ составила 33%. рСКФ составила 86 мл/мин/1,73 м^2. По данным генотипирования полиморфизма мтДНК A2706G замена A на G произошла. Используя полученные данные, было рассчитано значение вероятности развития УЖТ:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

z=-0,52-1,09×1+0,05×41 [лет]-0,02×86[мл/мин/1,73м^2]

p=0,1

Полученное значение p=0,1 позволяет прогнозировать на дооперационном этапе, что у данного пациента низкий риск развития УЖТ. Согласно современным рекомендациям, пациенту был имплантирован КД в целях первичной профилактики ВСС. В ходе 18 месячного наблюдения по данным записи эндограмм КД у пациента не документировано УЖТ. Нарушений в работе устройств выявлено не было.

Пример 4 (пациент без УЖТ). Пациент Я. 38 л. Диагноз - Дилатационная кардиомиопатия, ХСН I ФК по классификации NYHA. По данным ХМЭКГ: ритм синусовый, пароксизмов УЖТ не документировано. По данным теста 6-минутной ходьбы пациент прошел 540 м без одышки, что соответствует ХСН I ФК по классификации NYHA. ФВЛЖ по данным ТТЭ составила 38%. рСКФ составила 63 мл/мин/1,73 м^2. По данным генотипирования полиморфизма мтДНК A2706G замена A на G произошла. Используя полученные данные, было рассчитано значение вероятности развития УЖТ:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

z=-0,52-1,09×1+0,05×38 [лет]-0,02×63[мл/мин/1,73м^2]

p=0,2

Полученное значение p=0,2 позволяет прогнозировать на дооперационном этапе, что у данного пациента низкий риск развития УЖТ. Согласно современным рекомендациям, пациенту был имплантирован КД в целях первичной профилактики ВСС. В ходе 26 месячного наблюдения по данным записи эндограмм КД у пациента не документировано УЖТ. Нарушений в работе устройств выявлено не было.

Таким образом, данный подход способствует повышению эффективности лечения пациентов, страдающих от ХСН различной этиологии. Эти пациенты находятся в группе с высоким риском внезапной сердечной смерти и нуждаются в установке КД для предотвращения жизнеугрожающих аритмий. В результате применения предлагаемого способа можно более точно определить, кто из пациентов нуждается в усиленной терапии, что в конечном итоге улучшает результаты лечения и повышает безопасность

пациентов.

Предлагаемый в качестве изобретения способ был апробирован на 122 пациентах и позволяет значительно улучшить точность в прогнозировании риска развития УЖТ. Это, в свою очередь, помогает своевременно решить задачу оптимизации терапии у пациентов, которые могут стать кандидатами для имплантации КД.

Источники информации

Zeitler EP, Al-Khatib SM, Friedman DJ, Han JY, Poole JE, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Moss AJ, Lee KL, Dorian P, Cappato R, Kadish AH, Kudenchuk PJ, Mark DB, Inoue LYT, Sanders GD. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28(11):1345-1351. doi: 10.1111/jce.13307.

Merchant FM, Quest T, Leon AR, El-Chami MF. Implantable cardioverter-defibrillators at end of battery life: opportunities for risk (re)-stratification in ICD recipients. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(4):435-444. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.033.

Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора, характеризующийся тем, что определяют возраст и расчетную скорость клубочковой фильтрации, а также проводят генотипирование полиморфизма митохондриальной ДНК A2706G, отражающего отсутствие или наличие замены аденина на гуанин, и определяют прогностическую вероятность развития устойчивой желудочковой тахикардии по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = -0{,}52 - 1{,}09 \times x1 + 0{,}05 \times x2\ [\text{лет}] - 0{,}02 \times x3[\text{мл/мин/1,73м2}]$$

где p – вероятность развития устойчивой желудочковой тахикардии;

e – основание натурального логарифма (e=2,718);

-0,52 – константа логистической регрессии;

-1,09, 0,05, -0,02 – весовые коэффициенты соответствующих показателей;

x1 – наличие замены аденина на гуанин в митохондриальной ДНК A2706G;

x1=1 наличие замены аденина на гуанин в митохондриальной ДНК A2706G;

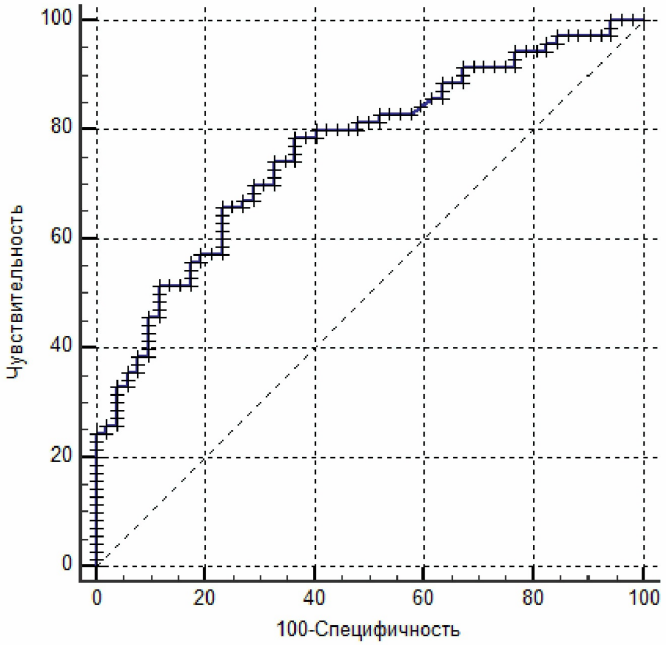
x1=0 отсутствие замены аденина на гуанин в митохондриальной ДНК A2706G;

x2 – возраст;

x3 – расчётная скорость клубочковой фильтрации;

и при значении p более 0,6 прогнозируют высокий риск развития устойчивой желудочковой тахикардии.

1


100
80
60
40
20
0
Чувствительность
0
20
40
60
80
100
100-Специфичность

Фиг. 1