



(51) МПК
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016111758, 29.03.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.03.2016

Дата регистрации:
 26.06.2017

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 29.03.2016

(45) Опубликовано: 26.06.2017 Бюл. № 18

Адрес для переписки:
 625026, Тюменская обл., г. Тюмень, ул.
 Мельникайте, 111, Тюменский
 кардиологический научный центр - филиал
 Томского НИМЦ

(72) Автор(ы):
 Кузнецов Вадим Анатольевич (RU),
 Солдатова Анна Михайловна (RU),
 Криночкин Дмитрий Владиславович (RU),
 Енина Татьяна Николаевна (RU),
 Петелина Татьяна Ивановна (RU),
 Рычков Александр Юрьевич (RU),
 Мельников Николай Николаевич (RU)

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

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: YANAGISAWA S. Clinical
 characteristics and predictors of super-response
 to cardiac resynchronization therapy: a
 combination of predictive factors. Pacing Clin
 Electrophysiol. 2014. Nov; 37(11):1553-64 -
 реферат. RU 2013107827 A, 27.08.2014. RU
 2551636 C1, 27.05.2015. KZ 18304 A, 15.03.2007.
 КУЗНЕЦОВ В.А. "Суперответ" на
 сердечную (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРЕДСКАЗАНИЯ СУПЕРОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к клинической кардиологии. Проводят эхокардиографическое обследование. Определяют длительность задержки выброса из аорты (длительность периода аортального предызгнания). Также определяют у пациента возраст в годах и уровень NT-proBNP в нг/л в крови. На основании полученных данных определяют значение функции F по заявленной формуле. Далее проводят прогнозирование суперответа на сердечную ресинхронизирующую

терапию (P). При значении P меньше 0,5 определяют принадлежность к группе не суперреспондеров. При значении P больше 0,5 - к группе суперреспондеров и прогнозируют суперответ на сердечную ресинхронизирующую терапию. Способ позволяет повысить эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, улучшить отбор пациентов на имплантацию устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии за счет оценки наиболее значимых показателей. 1 пр.

(56) (продолжение):

ресинхронизирующую терапию у больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность, N 3, 2015, стр.131-136. DING L.G. Decrease of plasma N-terminal pro beta-type

natriuretic peptide as a predictor of clinical improvement after cardiac resynchronization therapy for heart failure. Chin Med J (Engl). 2009. Mar 20; 122(6):617-21 - реферат.

R U 2 6 2 3 4 8 7 C 1

R U 2 6 2 3 4 8 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 8/06 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2016111758, 29.03.2016**

(24) Effective date for property rights:
29.03.2016

Registration date:
26.06.2017

Priority:
(22) Date of filing: **29.03.2016**

(45) Date of publication: **26.06.2017** Bull. № 18

Mail address:
**625026, Tyumenskaya obl., g. Tyumen, ul.
Melnikajte, 111, Tyumenskij kardiologicheskij
nauchnyj tsentr - filial Tomskogo NIMTS**

(72) Inventor(s):
**Kuznetsov Vadim Anatolevich (RU),
Soldatova Anna Mikhajlovna (RU),
Krinochkin Dmitrij Vladislavovich (RU),
Enina Tatyana Nikolaevna (RU),
Petelina Tatyana Ivanovna (RU),
Rychkov Aleksandr Yurevich (RU),
Melnikov Nikolaj Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):
**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
nauchnoe uchrezhdenie "Tomskij natsionalnyj
issledovatel'skij meditsinskij tsentr Rossijskoj
akademii nauk" (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF SUPER RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: echocardiographic examination is conducted. Duration of the delayed ejection from the aorta (aortic pre-exposure period duration) is determined. Also, the patient's age in years and the level of NT-proBNP in ng/l in blood are determined. Based on the data obtained, the value of function F is determined according to the claimed formula. Further, a super response is predicted for cardiac resynchronization therapy (P). At a value of P less than 0.5, non-super-responders group is determined. At a

value of P greater than 0.5, super-responders group is determined, and a super response to the cardiac resynchronization therapy is predicted.

EFFECT: method allows to increase the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure, to improve the selection of patients for implantation of devices for cardiac resynchronization therapy, due to evaluation of the most significant indicators.

1 ex

RU 2 623 487 C1

RU 2 623 487 C1

Изобретение относится к разделу медицины, а именно к клинической кардиологии, направлено на повышение эффективности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), улучшение отбора пациентов на проведение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

5 В настоящее время «золотым стандартом» лечения пациентов с выраженной ХСН является СРТ. Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности СРТ, свидетельствуют об улучшении качества жизни, увеличении продолжительности жизни, снижении частоты госпитализации по поводу прогрессирования сердечной недостаточности, смертности от ХСН и общей смертности [Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. ESC Guidelines on cardiac
10 pacing and cardiac resynchronization therapy 2013 The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). European heart journal. 2013; Vol. 34 (29): 2281-329]. В совокупности эффекты СРТ приводят к обратимости процессов ремоделирования сердца. Известно, что, несмотря на жесткие критерии отбора, около трети пациентов не отвечают должным образом на данный вид терапии [Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. - М.: Абис 2007; 128 с]. В то же время есть пациенты, у которых на фоне СРТ происходит выраженное обратное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) со значительным улучшением сократительной
20 функции сердца, так называемые суперреспондеры [Rickard J., Kumbhani D.J., Popovic Z. et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm. 2010; 7: 885-9]. Впервые данные о суперответе были опубликованы в 2005 г. в двух исследованиях: работе Bulawa A и соавт., которые описали клинический случай 72-летнего пациента с полным восстановлением размеров и функции ЛЖ через 1 год после имплантации СРТ и исследовании Blank J.J. и соавт., которыми была описана группа
25 пациентов с неишемической кардиомиопатией (КМП) и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с нормализацией фракции выброса (ФВ) ЛЖ более 50% на фоне СРТ [Bulawa A., Lukl J., Skvarilová M. et al. Dramatically improved left ventricular function after biventricular pacemaker implantation-a case report. Eur. J. Heart Fail. 2005; 7: 231-3; Blank J.J., Fatemi M., Bertault V. et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-
30 ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. Europace. 2005; 7:604-610].

До сих пор нет единого мнения о том, какого критерия придерживаться при определении понятия «суперреспондер». В нашем исследовании, как в ряде других
35 крупных исследований, пациенты были отнесены в группу суперреспондеров, если снижение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ составило 30% и более [Yanagisawa S., Inden Y., Shimano M. et al. Clinical Characteristics and Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy: A Combination of Predictive Factors. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2014; T. 37 (11): 1553-1564].

40 В литературе описаны разные факторы, ассоциированные с суперответом, например, длительность заболевания, неишемический генез КМП, ширина комплекса QRS, наличие БЛНПГ. По данным исследования MADIT-CRT в дополнение к вышеуказанным показателям могут быть использованы мужской пол, отсутствие в анамнезе
45 перенесенного инфаркта миокарда, индекс массы тела $<30 \text{ кг/м}^2$, нормальный размер левого предсердия [Hsu J.C., Solomon S.D., Bourgoun M. et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) study. J Am Coll Cardiol. 2012; 59:2366-2373]. Вопрос о возможном использовании

эхокардиографических показателей в предсказании ответа на СРТ дискутируется. В литературе описаны работы, в которых авторы продемонстрировали возможности тканевой доплерографии в предсказании суперответа на ресинхронизирующую терапию [Maréchaux S., Guiot A., Castel A. et al. Relationship between Two-Dimensional Speckle-Tracking Septal Strain and Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Left Bundle Branch Block: A Prospective Pilot Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014; Т. 27 (5): 501-511]. В ранее опубликованном нами исследовании была описана достоверная независимая связь длительности периода аортального предызгнания с развитием суперответа на СРТ (ОШ 1,03; 95% ДИ 1,007-1,055, $p = 0,011$), чувствительность и специфичность данной модели в предсказании суперответа составили 73,7% и 75% соответственно [Кузнецов В.А., Мельников Н.Н., Криночкин Д.В. и соавт. «Суперответ» на сердечную ресинхронизирующую терапию у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность*. - 2015. - 3. DOI: 10.18087/rhfj.2015.3.2069].

В действующих рекомендациях по проведению СРТ при отборе кандидатов на ресинхронизацию упор делается на электрокардиографические признаки диссинхронии [Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2013. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal*. 2013; Vol. 34 (29): 2281-329]. Однако длительность комплекса QRS и наличие БЛНПГ в качестве критериев для отбора больных для СРТ неоднократно ставились под сомнение [Silva E., Bijnens B., Berruezo A. et al. Integration of Mechanical, Structural and Electrical Imaging to Understand Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2014. - Т. 67. - №. 10. - С. 813-821]. Если говорить о нашем опыте отбора больных на СРТ, то

первоначально мы опирались на общепринятые критерии, которые, как известно, не включают непосредственные признаки механической диссинхронии. Однако с 2005 г. и до настоящего времени мы использовали в своей практике протокол госпиталя Св. Марии (Лондон) для направления на СРТ, основу которого составляют данные тканевого доплеровского исследования [Whinnett Z.I., Davies J.E., Lane R.E. et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol*. - 2005. - 53(3):211-20].

Мозговой натрийуретический гормон (NT-proBNP) является общепризнанным маркером тяжести ХСН. В ряде исследований было продемонстрировано, что лечение, приводящее к компенсации ХСН, сопровождается достоверным снижением уровней натрийуретических пептидов [В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. - Т. 14 - №7 (81). 2013]. Также авторами была продемонстрирована динамика NT-proBNP в течение первого года после имплантации ресинхронизирующих устройств, были выявлены корреляции динамики натрийуретических пептидов с улучшением функционального класса (ФК) ХСН по нью-йоркской классификации (НУНА), увеличением ФВ ЛЖ, уменьшением конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ [V.A. Kuznetsov, A.M. Soldatova, T.N. Enina et al. Dynamics of natriuretic peptide and inflammatory markers in patients with implanted devices for cardiac resynchronisation therapy. *European journal of Heart failure* 2014. Vol. 16 - 2S - 2014. - P 857; W. Dichtl, B. Strohmer, F. Fruhwald. Clinical outcome after 1 year of cardiac resynchronisation therapy: national results from the European CRT survey. *Wiener klinische Wochenschrift*. - 2013. - Т. 125. - №. 23-24. -

C. 750-754; A. Brenyo, A. Barsheshet, M. Rao et al. Brain natriuretic peptide and cardiac resynchronization therapy in patients with mildly symptomatic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. - 2013. - Т. 6. - №. 5. - С. 998-1004]. При оценке динамики натрийуретических пептидов у пациентов в зависимости от ответа на СРТ достоверное снижение описано
 5 только у респондеров, при этом снижение его связано с улучшением сократительной функции сердца, КСО ЛЖ [Y.X. Dong, J.C. Burnett Jr, H.H. Chen et al Effect of cardiac resynchronization therapy on broad neurohormone biomarkers in heart failure. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. - 2011. - Т. 30. - №. 3. - С. 241-249; C. Brouwers, H. Versteeg, M. Meine et al. Association between brain natriuretic peptide, markers of inflammation
 10 and the objective and subjective response to cardiac resynchronization therapy. *Brain, behavior, and immunity*. - 2014 - Т. 40. - С. 211-218, Ding L.G., Hua W., Zhang S. et al. Decrease of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide as a predictor of clinical improvement after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Chinese Medical Journal*. - 2009. - Vol. 122. - №. 6. - P. 617-621]. Однако динамика натрийуретических пептидов у пациентов с суперответом
 15 на СРТ в доступной литературе не описана.

В качестве прототипа мы взяли исследование Yanagisawa S. и соавт., в котором оценивалась связь клинических и эхокардиографических данных с развитием суперответа на СРТ, оцененном в контрольной точке 3 месяца [Yanagisawa S., Inden Y., Shimano M. et al. Clinical characteristics and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: a combination of predictive factors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Nov; 37 (11): 1553-64. doi: 10.1111 / pace. 12506. Epub 2014 Sep 16]. По результатам логистической регрессии развитие суперответа на СРТ было связано с наличием постоянной правожелудочковой стимуляции (OR 7.28, 95% CI 1.52-34.9; P = 0.013), отсутствием в анамнезе желудочковых нарушений ритма (OR 5.32, 95% CI 1.52-18.6; P = 0.009), меньшим диаметром левого
 25 предсердия (OR 0.92, 95% CI 0.86-0.98; P = 0.014). Недостатком данного исследования является то, что оно не включало показатели механической диссинхронии и определение уровней натрийуретического пептида, являющегося признанным маркером тяжести ХСН. К тому же, существенным недостатком является то, что оценка ответа проводилась в строго определенные сроки, то есть 3 месяца, без учета последующей динамики
 30 показателей, что в ряде случаев может не отражать реальную динамику на фоне терапии, поскольку ответ на СРТ и сроки его наступления являются достаточно индивидуальными.

Предлагаемый способ предсказания суперответа на СРТ отличается тем, что методика определения суперответа использует не фиксированный срок наблюдения, как в
 35 прототипе, а тот срок, в котором было зафиксировано наилучшее снижение КСО ЛЖ в течение всего периода наблюдения с использованием данных о возрасте пациента, данных исходного эхокардиографического обследования и уровней NT-proBNP, что позволяет прогнозировать у пациента с ХСН на дооперационном этапе выраженное обратное ремоделирование ЛЖ, выраженный рост ФВ ЛЖ, то есть суперответ на СРТ.
 40 Другими словами, предлагаемый способ позволяет прогнозировать потенциально лучший результат ответа на СРТ, который может быть достигнут для конкретного пациента.

Цель настоящего исследования - выявить признаки, связанные с развитием суперответа у пациентов с ХСН, направляемых на имплантацию устройств для СРТ;
 45 создать модель, используя которую можно было бы предсказывать развитие суперответа; проверить полученную модель, в конечном итоге повысить эффективность лечения пациентов с выраженной ХСН.

Суть предлагаемого нами способа предсказания суперответа на СРТ у пациентов с

ХСН заключается в использовании ЭхоКГ - широко распространенного, безвредного и доступного метода и результатов лабораторного исследования уровней NT-proBNP. Предлагаемый способ предсказания суперответа на СРТ был разработан следующим образом. Из 188 лиц, включенных в "Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии" © Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620077, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 года, прошедших с 2005 по 2013 год в Тюменском кардиологическом центре комплексное клиничко-инструментальное обследование, были исключены пациенты с нестабильной стенокардией с изменениями ST и T на электрокардиограмме, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения (<6 месяцев), наличием гемодинамически значимых стенозов и окклюзии, многососудистого поражения коронарных артерий без эффективной реваскуляризации миокарда, пациенты с тяжелой соматической патологией, прогностическая продолжительность жизни которых не превышала 1 год. Возможность проведения динамического наблюдения с оценкой показателей механической дисинхронии по данным ЭхоКГ и лабораторного исследования уровней NT-proBNP имела не у всех пациентов, в связи с чем, полноценное проспективное наблюдение было выполнено у 60 пациентов, направленных для проведения СРТ.

Все пациенты исходно, через 1, 3, 6 месяцев и каждые последующие 6 месяцев после имплантации устройств для СРТ прошли клиническое, эхокардиографическое и лабораторное обследование с определением уровней NT-proBNP. Средний срок наблюдения составил $33,7 \pm 15,1$ месяца. ЭхоКГ проводили с использованием стационарного ультразвукового аппарата Philips IE-33 - США, мультисекторными датчиками 2,5-5,0 МГц. Стандартная глубина сканирования составляла 16 см. В качестве контактной среды применялся ультразвуковой гель "Медиагель". Использовали парастернальный доступ (изображение ЛЖ по длинной и короткой осям на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, на уровне верхушки ЛЖ и изображение аортального клапана по короткой оси; апикальный доступ с использованием четырех-, пяти-, двух- и трехкамерной позиций). Эхокардиографические синдромы диагностировали согласно стандартным критериям [Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Практика. 2005, 344].

Критерием для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии в М-режиме считалось время задержки между пиками амплитуды сокращения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки превышавшее 130 мс. Импульсно-волновая доплерография потока в выводном тракте ЛЖ использовалась для диагностики внутрижелудочковой диссинхронии, о которой свидетельствовало удлинение периода предвыброса из ЛЖ более 140 мс [El Missiri A.M. Echocardiographic assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony - A practical approach. The Egyptian Heart Journal. - 2014. - Т. 66. - №. 3. - С. 217-225]. О наличии механической межжелудочковой диссинхронии свидетельствовало удлинение времени межжелудочковой механической задержки более 40 мс. Внутрижелудочковая диссинхрония определялась при помощи тканевой доплерографии по величине разности интервала между базальными сегментами боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки более 60 мс [Cazeau S.J., Daubert J.C., Tavazzi L. et al. Responders to cardiac resynchronisation therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: The DESIRE study. Eur. J. Heart. Fail. 2008; 10: 273-280; Auricchio A., Faletra F.F. Mechanical dyssynchrony in CRT patients: Still searching for the Holy Grail! Eur J Heart Fail. 2008; 10(3): 217-219]. Измерение ФВ ЛЖ и объемов сердца проводилось при помощи двухмерного режима

по методу Simpson [R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging //Journal of the American Society of Echocardiography. - 2015. - Т. 28. - №.1. - С. 1-39. e14].

5 Диагноз ишемической болезни сердца был верифицирован на основании российских рекомендаций, разработанных Комитетом экспертов ВНОК [Акчури Р.С., Васюк Ю.А., Карпов Ю.А. и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. №6]. Группу с КМП неишемического генеза составили пациенты с наличием КМП на фоне системной гипертензии (более 160/100 мм рт. ст.), а также пациенты с
10 установленным диагнозом дилатационной КМП [Camm AJ, Lüscher TF Serruys PW. The ESC textbook of cardiovascular medicine. - Oxford University Press, 2009].

Диагноз ХСН выставлялся на основании Национальных рекомендации по диагностике и лечению ХСН [В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и соавт. Национальные
15 рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. - Т. 14 - №7 (81). 2013]. Верификация диагноза артериальной гипертензии осуществлялась на основе действующих рекомендаций [Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. Российский
20 кардиологический журнал, 2014; 1(105):7-94].

Уровни NT-proBNP были определены методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич метод») аналитическими наборами NT-proBNP турбо-режим (Siemens Diagnostics, США) на хемилюминесцентном анализаторе
IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США).

25 Основными критериями для отбора больных были:

1. ХСН II-IV ФК по классификации NYHA;
2. ФВ ЛЖ $\leq 35\%$;
3. Ширина комплекса QRS более 120 м/сек;
4. Наличие данных за диссинхронию по результатам ЭхоКГ.

30 По данным ЭхоКГ срок наибольшего снижения КСО ЛЖ учитывался как срок лучшего ответа на СРТ. В соответствии с наилучшим ответом на СРТ пациенты были разделены на две группы: I группа (28 пациентов) с уменьшением КСО ЛЖ более 30% от исходного (суперреспондеры) и II группа (32 пациента) - уменьшение КСО ЛЖ менее 30%.

35 Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ (фирма SPSS Inc., версия 21.0).

Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты были представлены как $M \pm sd$, где M - среднее значение, sd - стандартное отклонение, в случае ненормального распределения, как
40 med (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей. Для сравнения величин в несвязанных группах при их нормальном распределении использовали t - критерий Стьюдента, при ненормальном - критерий Манна-Уитни, в связанных группах использовали парный t критерий либо критерий Вилкоксона. При
45 анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления предикторов суперответа использовалась бинарная логистическая регрессия. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Мейера. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень $p < 0,05$.

Рассмотрев особенности клинико-функциональных параметров пациентов, мы поставили перед собой цель - отобрать из множества рассмотренных признаков лишь существенные, то есть имеющие диагностическую ценность при прогнозировании суперответа на СРТ. Данных по использованию результатов клинического, лабораторного обследования и данных ЭхоКГ для предсказания суперответа на СРТ в доступной литературе мы не нашли.

Для решения поставленной задачи мы использовали мультивариантный анализ - бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов. В исходную совокупность переменных были включены признаки, достоверно различающие группы больных. В их число вошли: пол и возраст обследуемых пациентов, ширина комплекса QRS, длительность периода аортального предъизгнания по данным ЭхоКГ, исходный уровень NT-proBNP. В результате анализа были отобраны существенные признаки, характеризующие изобретение, создана модель с тремя переменными.

Технический результат выражается формулой расчета значения функции F:

$$F = -7,449 + 0,024 \times \text{Длительность периода аортального предъизгнания} - 0,466 \times \text{NT-proBNP} + 0,090 \times \text{Возраст},$$

где переменная «Длительность периода аортального предъизгнания» означает длительность задержки выброса из аорты в м/сек;

переменная «NT-proBNP» - уровень NT-proBNP в нг/л;

переменная «Возраст» - возраст пациента в годах.

Далее проводят прогнозирование суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-F}),$$

где P - вероятность того, что произойдет интересующее событие (развитие суперответа на СРТ);

e - математическая константа, равная 2,718;

F - значение функции F.

При значении P меньше 0,5 определяют принадлежность к группе не суперреспондеров, а при значении P больше 0,5 - к группе суперреспондеров и прогнозируют суперответ на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Специфичность данной модели составила 71,9%, чувствительность - 82,1%. Площадь под кривой ROC - для нашей модели она составила 0,827 (p<0,001). Что, согласно экспертной шкале для площади кривой ROC, соответствует очень хорошему качеству модели.

Таким образом, предлагаемый способ заключается в следующем: после клинического обследования пациента, планируемого на проведение операции по имплантации устройства для СРТ (а именно, получив данные о его возрасте), он проходит дообследование - ЭхоКГ на предмет наличия и выраженности механической диссинхронии, а также лабораторное обследование с оценкой уровней NT-proBNP.

Далее, используя полученную нами формулу, можно с достаточно высокой точностью определить его принадлежность к группе пациентов с планируемым суперответом на СРТ, то есть выраженным обратным ремоделированием ЛЖ.

Существенные признаки, характеризующие изобретение и отличающие заявляемое техническое решение от прототипа, проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники и не являющиеся очевидными для специалиста.

Идентичной совокупности признаков не обнаружено в патентной и научно-медицинской литературе данной и смежных областей медицины.

Предлагаемый способ может быть использован в практическом здравоохранении, не требует специальных условий для проведения, экономичен во времени, прост в эксплуатации. Метод СРТ является дорогостоящим, а использование предлагаемой нами модели позволит проводить более тщательный отбор на данный вид терапии с возможностью прогнозирования суперответа, что позволит сократить затраты на его проведение и в конечном итоге приведет к экономии бюджетных средств.

Исходя из вышеизложенного, следует считать предлагаемое изобретение соответствующим условиям патентоспособности «новизна», «изобретательский уровень», «промышленная применимость».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная С., 60 лет, поступила в отделение коронарной недостаточности Филиала НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр» с жалобами на одышку при незначительных нагрузках, периодически удушье ночью, общую слабость, утомляемость, перебои в работе сердца, периодически ноющие, жгучие боли за грудиной, иногда с иррадиацией в левую руку, возникающие при эмоциональном напряжении, эффект от нитроглицерина неполный, отечность ног к вечеру. Регулярно получала стационарное лечение по поводу прогрессирования ХСН, отмечая постепенное ухудшение самочувствия. Исходно по данным электрокардиографии: синусовый ритм, признаки дилатации левого предсердия, обоих желудочков, QRS - 110 мс.

По данным ЭхоКГ: атеросклероз аорты. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Дилатация левых отделов сердца с умеренной митральной регургитацией. На фоне диффузного гипокинеза снижение глобальной сократительной функции ЛЖ в покое (ФВ ЛЖ 35%, КСО ЛЖ 106 мл). Эхопризнаки внутри- и межжелудочковой диссинхронии (длительность периода аортального предызгнания составила 211 м/сек). Исходный уровень NT-proBNP 0,65 нг/л.

Используя имеющиеся данные мы рассчитали сначала значение функции F:

$$F = -7,449 + 0,024 \times \text{Длительность периода аортального предызгнания} - 0,466 \times \text{NT-proBNP} + 0,090 \times \text{Возраст} = -7,449 + 0,024 \times 211 - 0,466 \times 0,65 + 0,090 \times 60 = 2,712$$

Затем рассчитали значение вероятности P:

$$P = 1 / (1 + e^{(-F)}) = 1 / (1 + 2,712^{2,712}) = 0,938$$

Полученное значение P равно 0,938 позволяет у данной пациентки на дооперационном этапе с высокой вероятностью предположить развитие суперответа на СРТ.

Пациентке был имплантирован постоянный бивентрикулярный кардиостимулятор с функцией ИКД - MAXIMO II CRT-D Medtronic с эндокардиальными электродами. Выписана с диагнозом: Артериальная гипертензия II, степень 3, риск 4 (очень высокий). Постоянный бивентрикулярный ИВР с функцией ИКД MAXIMO II CRT-D с эндокардиальными электродами от 11.06.2013 г. ХСН IIА. ФК III (NYHA).

В динамике пациентка отмечает субъективное улучшение самочувствия уже на вторые сутки после имплантации, улучшение ФК ХСН (NYHA). По данным ЭхоКГ через 3 месяца уменьшение всех полостей сердца, увеличение ФВ ЛЖ до 43%. ЭхоКГ через 1 год - ФВ ЛЖ 57%, КСО ЛЖ 53 мл.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет с высокой точностью прогнозировать у пациента развитие суперответа на СРТ, что обеспечивает эффективный отбор пациентов на имплантацию, а также снижение количества нереспондеров.

Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включающий проведение эхокардиографии, отличающийся тем, что в процессе эхокардиографии определяют длительность задержки выброса из аорты (длительность периода аортального предызгнания), дополнительно определяют у пациента возраст в годах и уровень NT-proBNP в нг/л в крови; на основании полученных данных определяют значение функции F:

$$F = -7,449 + 0,024 \times \text{Длительность периода аортального предызгнания} - 0,466 \times \text{NT-proBNP} + 0,090 \times \text{Возраст},$$

далее проводят прогнозирование суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (P): $P = 1 / (1 + e^{(-F)})$,

где e - математическая константа, равная 2,718,

и при значении P меньше 0,5 определяют принадлежность к группе не суперреспондеров, а при значении P больше 0,5 - к группе суперреспондеров и прогнозируют суперответ на сердечную ресинхронизирующую терапию.

20

25

30

35

40

45