

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, стр. 3
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 623-86-36 prof.boytsov@gmail.com
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка с помощью оценки деформации миокарда ультразвуковым методом
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	140 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 14 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор

Бойцов С.А.

2015 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод)

Оказание медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка с помощью оценки деформации миокарда ультразвуковым методом

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Москва, Петроверигский пер., дом 10 стр.3.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Бойцов Сергей Анатольевич, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, д.м.н., профессор

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Хроническая сердечная недостаточность представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отёки нижних конечностей), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при физической нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

Традиционно хроническую сердечную недостаточность разделяют на систолический и диастолический варианты. Систолический вариант хронической сердечной недостаточности ассоциируется со снижением сократительной способности миокарда левого желудочка и фракцией выброса левого желудочка ниже 40%. Диастолический вариант хронической сердечной недостаточности характеризуется нарушением процессов расслабления и наполнения, потерей эластичности и повышением жёсткости при сохранённой фракции выброса левого желудочка более 50%.

С появлением новых ультразвуковых технологий было установлено, что при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка нарушается не только диастолическая, но и систолическая функция миокарда левого желудочка. Однако доказательств этому на сегодняшний день получено немного, что, в первую очередь, обусловлено отсутствием надёжных инструментальных методов неинвазивной количественной оценки систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка.

С внедрением в клиническую практику современных цифровых технологий стал

доступен новый метод количественной и более детальной оценки глобальной и регионарной сократительной функции левого желудочка, основанный на определении глобальной продольной деформации миокарда при помощи отслеживания пятнистых структур (естественных акустических маркеров) на стандартном эхокардиографическом 2D изображении миокарда в В-режиме серой шкалы в течение всего сердечного цикла, что позволяет получать значение деформации и скорости деформации, тем самым оценивать глобальную и сегментарную сократимость миокарда левого желудочка. В англоязычной литературе методика получила название speckle-tracking echocardiography (STE) или ультразвуковая методика оценки деформации миокарда на русском языке.

В зарубежной литературе в консенсусе японского общества по эхокардиографии от 2011 года представлен глубокий анализ информативности современных ультразвуковых методов исследования сердца, где указано, что показатель глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка является более устойчивым и может выступать в роли приемлемой альтернативы оценки фракции выброса левого желудочка. В норме его значения варьируют от -18 до -20%. Продольное сокращение миокарда левого желудочка отражает фактически его насосную работу по продольной оси. Снижение этого показателя наступает значительно раньше, чем снижение фракции выброса левого желудочка. Хотя все вышеперечисленные результаты и обнадеживают нас, в настоящее время в повседневной клинической практике ультразвуковую методику с отслеживанием пятнистых структур, как считают эксперты, применяют нечасто. Последнее обусловлено слабо разработанными вопросами воспроизводимости результатов и их стандартизации. В Российской Федерации ультразвуковая методика оценки деформации миокарда в основном применяется в научных исследованиях.

Преимуществами ультразвуковой методики оценки деформации миокарда являются высокая воспроизводимость, и то, что она лишена угловых ограничений, присущих тканевой миокардиальной доплерографии. Ультразвуковая методика оценки деформации миокарда позволяет в автономном режиме рассчитать параметры, которые крайне важны для правильного понимания систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка, ишемии миокарда и многих других патофизиологических процессов в сердце.

Технология ультразвуковой методики оценки деформации миокарда лишена ограничений, связанных с параллельностью движения объекта и ультразвукового луча и использует совершенно другой алгоритм для оценки деформации миокарда. Она основана не только на принципе отслеживания пятнистых структур, но и на технологии согласования глобального движения с периодичностью сердечных циклов. Методика позволяет проводить более сложный анализ, включающий в себя обводку эндокарда, обеспечивающую более высокую точность измерения движения сердца для достоверной и количественной оценки глобальной и регионарной функции миокарда. Это дает возможность получить информацию о направлении и скорости движения миокарда на протяжении всего сердечного цикла. С ее помощью стало возможно исследование деформации, скорости деформации, показателей апикальной и базальной ротации, скручивания и раскручивания сердца во время систолы и диастолы, что позволяет по-новому оценивать физиологию сокращения и расслабления миокарда.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты

Хроническая сердечная недостаточность представляет собой серьёзную медико-социальную проблему современной кардиологии и общественного здравоохранения в целом. Несмотря на успехи, достигнутые в ее лечении и профилактике, распространенность в общей популяции достаточно высока и является одной из наиболее частых причин летальных исходов среди сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, пережившие острую хроническую сердечной недостаточность, в дальнейшем имеют высокий риск возникновения декомпенсации, для которой характерны неуклонно

прогрессирующее течение и значительное снижение качества жизни, а также сокращение её продолжительности. Учитывая, что в последнее время хроническая сердечная недостаточность нередко встречается у лиц молодого возраста и приводит к стойкой утрате трудоспособности, данная проблема считается не только медицинской, но и социальной.

Ультразвуковая методика оценки деформации миокарда позволяет на раннем этапе диагностировать пациентов без клинических проявлений сердечной недостаточности, что приведет к снижению затрат здравоохранения на диагностику и повторные госпитализации данной категории пациентов. Кроме того, применение данного метода снизит риск и уменьшит показатели сердечно-сосудистой смертности.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов

Сократительную способность миокарда позволяют оценить трансторакальная эхокардиография, тканевая миокардиальная доплерография, радиовентрикулография, магнитно-резонансная томография сердца и ультразвуковая методика оценки деформации миокарда левого желудочка.

Длительное время эхокардиография продолжает оставаться важным неинвазивным методом исследования, который позволяет получить данные о морфологическом строении и функциональном состоянии миокарда в рутинной клинической практике. Основными её недостатками являются ограниченное поле обзора из-за плохого акустического окна у пациента, зависимость от квалификации исследователя и четкости визуализации эндокардиальной поверхности миокарда левого желудочка.

В последние годы к обычным показателям эхокардиографии добавилась методика тканевой миокардиальной доплерографии, которая является более чувствительной, чем стандартная эхокардиография, так как представляет собой инструмент количественной оценки систолической и диастолической функций левого желудочка даже в тех случаях, когда при визуальной оценке их выявление не предоставляется возможным.

Однако и у тканевой миокардиальной доплерографии по сравнению с ультразвуковой методикой оценки деформации миокарда имеются свои недостатки и ограничения. Прежде всего, это зависимость от направления луча сканирования по отношению к направлению движения миокарда и от параметров глобальной сократимости. Погрешности измерений возможны из-за ротационных движений, которые совершает сердце во время цикла сокращения, что искажает результаты. Исследователь может столкнуться с феноменом «подтягивания», когда рубцовая ткань подтягивается сокращающимся миокардом во время систолы и движение миокарда в этом участке ложно приобретает отрицательное значение деформации, а рубцовый сегмент принимается за активно сокращающуюся ткань.

Относительно радиоизотопной вентрикулографии следует отметить, что этот неинвазивный метод обследования позволяет точно оценить не только сократимость миокарда в целом, но и также отдельных сегментов миокарда левого желудочка и ряд других объемных и скоростных параметров. Чаще всего радиоизотопная вентрикулография выполняется при изучении перфузии миокарда для оценки его жизнеспособности и оценки степени ишемии миокарда. Технически и организационно радиоизотопная вентрикулография более сложная процедура, чем эхокардиография, и может быть выполнена с высоким качеством даже при отсутствии хорошего акустического окна у пациента. Кроме того, оценка фракции выброса левого желудочка при радиоизотопной вентрикулографии не зависит от формы желудочка и не требует геометрических построений, а результаты отличаются высокой воспроизводимостью и практически не зависят от оператора. Но, к сожалению, этот метод малоприменим при определении объемов камер сердца и расчете тонких показателей систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка.

Магнитно-резонансная томография сердца является золотым стандартом оценки

деформации миокарда. Однако учитывая высокую стоимость и малую доступность этого метода обследования из-за ограничений у пациентов с металлическими имплантатами (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор и др.), хронической почечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, морбидным ожирением, проведение диагностической магнитно-резонансной томографии оправдано только в случаях недостаточно полной информативности других визуализирующих методик. При сравнении магнитно-резонансной томографии с ультразвуковой методикой оценки деформации миокарда были получены сходные результаты. Но по сравнению с магнитно-резонансной томографией метод ультразвуковой оценки деформации миокарда более доступен, менее дорогой, может быть использован «у постели больного» и анализ данных занимает меньше времени.

В протоколе клинической апробации впервые будут оценены возможности метода ультразвуковой оценки деформации миокарда в диагностике пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различной величиной фракции выброса левого желудочка, как в покое, так и на фоне физической нагрузки. Впервые будет проанализирована взаимосвязь параметров структуры, систолической и диастолической функций миокарда левого желудочка, полученных методом трансоракальной эхокардиографии с параметрами ультразвуковой методики оценки деформации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различной величиной фракции выброса левого желудочка, как в покое, так и на фоне физической нагрузки.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений

В рамках клинической апробации будет проводиться стандартное ультразвуковое исследование сердца, которое не несет потенциальных рисков для пациентов. Данное исследование ассоциировано с минимальными рисками для пациентов, так как не предполагает активного вмешательства и не сопровождается назначением лекарственных препаратов или какого-либо другого воздействия.

Редко во время проведения стресс-эхокардиографии с велоэргометрией встречаются:

- сердечно-сосудистые осложнения: острый коронарный синдром, остановка кровообращения, нарушения ритма сердца: фибрилляция/трепетание предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, наджелудочковая тахикардия, нарушения проводимости сердца, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, разрыв аневризмы аорты, артериальная гипо- и гипертония;

- легочные осложнения: бронхоспазм (при бронхиальной астме физического усилия), пневмоторакс, анафилактические реакции физического усилия, обострения хронических легочных заболеваний. Желудочно-кишечные осложнения: рвота, боли в животе, диарея. Неврологические осложнения: головокружения, обмороки;

- осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. Roberto M. Lang L.P. Badano Victor M.-A., 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. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28 (1): 1-39. ИФ 3,987.

2. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. и др. Тканевая доплерография в ранней диагностике функциональных нарушений миокарда при артериальной

- гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; 1: 39-43. ИФ 0,611.
3. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21 (10): 1138-1144. ИФ 2,256.
 4. Liu Y.W., Tsai W.C., Su C.T., et al. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. J Card Fail 2009; 15 (9): 782-789. ИФ 3,254.
 5. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K., et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014; 63 (5): 447-456. ИФ 15,343.
 6. Tan Y.T., Wenzelburger F., Lee E., et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (1): 36-46. ИФ 15,343.
 7. Karagoz A., Bezgin T., Kutluturk I., et al. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in diabetic patients and echocardiography study. Herz 2014; Sep 11. ИФ 0,912.
 8. Stampehl M.R., Mann D.L., Nguyen J.S., et al. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. Echocardiography 2014; 00: 1–8. ИФ 1,254.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: определить возможности ультразвукового метода оценки деформации миокарда в ранней диагностике нарушений сократительной функции миокарда и оценить систолическую и диастолическую функции миокарда левого желудочка в условиях покоя и при физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различной величиной фракции выброса левого желудочка.

Задачи:

1. Оценить изменения параметров структуры и функции сердца с помощью стандартной эхокардиографии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различной величиной фракции выброса левого желудочка.
2. Сравнить параметры деформации миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и различной величиной фракции выброса левого желудочка в покое и при физической нагрузке при помощи ультразвуковой методики оценки деформации миокарда. Сопоставить полученные данные с результатами стандартной эхокардиографии.
3. Описать особенности клинической картины и параметров деформации миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.
4. Определить наличие и характер корреляционных связей между величиной фракции выброса левого желудочка, E/A, E/Em и параметрами деформации миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности

В протокол клинической апробации планируется включение 140 человек, что достаточно для достоверной статистической обработки. Планируется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, который не несет потенциальных рисков для пациентов. Период наблюдения не сопровождается назначением лекарственных препаратов или какого-либо другого воздействия.

12. Описание дизайна клинической апробации:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

Основные: забор анализа крови на уровень NT-proBNP, проведение теста с шестиминутной ходьбой, проведение трансторакальной эхокардиографии: передне-задний размер левого предсердия, толщина задней стенки миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, конечно-диастолический объем, E/A, E/Em, проведение стресс-эхокардиографии с велоэргометрией, проведение ультразвуковой методики оценки деформации миокарда в покое и на пике физической нагрузки: глобальная деформация миокарда левого желудочка в 4-х камерной и 2-х камерной позиции, циркулярная и радиальная деформация миокарда, твист, антвист, базальная и апикальная ротация.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения);

В протокол клинической апробации планируется включить 140 пациентов старше 18 лет с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности, удовлетворяющих современным критериям постановки диагноза.

Диагноз хронической сердечной недостаточности будет верифицирован при наличии у пациента следующих критериев: характерные симптомы хронической сердечной недостаточности (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек); уровень NT-proBNP > 125 пг/мл, данные трансторакальной эхокардиографии.

Клиническая апробация планируется как одномоментное наблюдение. У больных сердечной недостаточностью планируется оценить тяжесть клинического состояния по ШОКС в модификации Мареева В.Ю. и определить функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA на основании результатов теста с шестиминутной ходьбой.

По данным эхокардиографии все больные с ХСН будут распределены на 3 группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ: <40%, 41-49% и >49%. В группы пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <40% и 41-49% будет набрано равное количество больных – по 50 человек. В группу пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >50% планируется включить 40 человек.

Всем обследуемым планируется выполнить трансторакальную эхокардиографию и ультразвуковую методику оценки деформации миокарда. В этот же день пациенту будет проведен нагрузочный тест (стресс-эхокардиографии с велоэргометрией) и ультразвуковая методика оценки деформации миокарда при физической нагрузке.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Количественный анализ деформации миокарда проводится в режиме off-line на рабочей станции анализа деформаций. Анализ должен быть выполнен тремя исследователями, а также одним исследователем с разницей в 2 недели для определения

внутри и межоператорской вариабельности.

Для исследования предварительно записывают двумерные эхокардиографические изображения с увеличением градации серой шкалы (gray-scale harmonic) при частоте кадров 60-80 в секунду. Из парастернальной позиции получены изображения миокарда левого желудочка по короткой оси на базальном уровне (основание левого желудочка, видны створки митрального клапана) и апикальном уровне (верхушка левого желудочка). Также должны быть сделаны изображения из апикального доступа в четырех, двух- и трехкамерной позициях левого желудочка. В каждой позиции записывают по 3 последовательных сердечных цикла в конце выдоха. Первоначально определяют время закрытия аортального клапана (AVC) и время открытия митрального клапана (MVO). AVC определяется из апикальной трехкамерной позиции левого желудочка в момент закрытия створок аортального клапана. Время от пика зубца R на электрокардиограмме до закрытия клапанов аорты вычислялось автоматически и использовалось для всех последующих расчетов. MVO оценивается из апикального доступа в момент открытия створок.

С помощью ультразвуковой методики оценки деформации миокарда оценивают следующие виды деформаций миокарда левого желудочка: продольную, радиальную и циркулярную по короткой оси. После выбора соответствующих изображений и расстановки ключевых точек программное обеспечение автоматически определяет границы эндокарда, эпикарда и срединную линию в каждом кадре цикла. Границы могут быть скорректированы исследователем в зависимости от качества отслеживания движения миокарда на кинопетле. Качество отслеживания при любом виде анализа оценивается визуально, а также по графику кривых. Возврат в исходную точку считается адекватным отслеживанием. При этом значения деформации должны совпадать в начале и конце сердечного цикла. Показатели соседних сегментов на кривых также должны быть рядом. Изображения, имеющие плохое качество отслеживания, должны быть исключены из анализа.

Оценка продольной деформации миокарда левого желудочка (Longitudinal strain, LS, %). Продольная деформация левого желудочка отражает деформацию миокарда, направленную от основания левого желудочка к его верхушке. Во время систолы продольные волокна укорачиваются, совершая поступательные движения в сторону верхушки левого желудочка, в результате чего расстояние между спеклами будет уменьшаться, и значения LS будут отрицательными. Для анализа продольной деформации миокарда левого желудочка отбирают изображения, полученные апикальным доступом. Обработку изображений проводят последовательно в четырёх-, двух- и трёхкамерной позициях. В кадре, отражающем конец диастолы, устанавливают точки на миокарде по краям створок митрального клапана и в области верхушки. В результате получены значения продольной деформации и их кривые для каждого сегмента миокарда левого желудочка отдельно в каждой позиции. Для анализа используют значения глобальной продольной деформации (Global LS или GLS), которое рассчитывают автоматически после оценки LS во всех позициях.

Оценка радиальной деформации миокарда левого желудочка (Radial strain, RS, %). Радиальная деформация левого желудочка представляет собой радиально направленную по отношению к оси левого желудочка деформацию миокарда. Во время систолы, учитывая движение миокарда в сторону оси левого желудочка, происходит увеличение расстояния между спеклами, и значения радиальной деформации миокарда будут положительными. Для оценки радиальной деформации миокарда используют изображения левого желудочка, полученные из парастернальной позиции короткой оси левого желудочка на уровне основания левого желудочка (видны створки митрального клапана) и его верхушки. После определения центра полости левого желудочка программное обеспечение автоматически определяет границы эндокарда, эпикарда в каждом кадре цикла. После оценки качества отслеживания и обработки были получены значения

радиальной деформации и их кривые для 6 сегментов миокарда левого желудочка, а также их среднее значение. Для анализа используют усреднённое значение RS за 3 сердечных цикла отдельно для основания и верхушки левого желудочка.

Оценка циркулярной деформации миокарда левого желудочка (Circumferential strain, CS, %). Циркулярная деформация миокарда является следствием сокращения циркулярных волокон по круговому периметру левого желудочка. Во время систолы происходит уменьшение расстояния между отслеживаемыми спеклами, в связи с чем, значения SC будут отрицательными. Определение циркулярной деформации миокарда происходит по тем же принципам, что и при оценке радиальной деформации. Для анализа используют усредненное значение RS за 3 сердечных цикла отдельно для основания и верхушки левого желудочка.

Оценка параметров ротации миокарда левого желудочка. Ротацию миокарда левого желудочка оценивают на уровне базальных сегментов (RotMV), папиллярных мышц (RotPM) и верхушечных сегментов (Rotapex), а также скорость ротации (град/с-1) на вышеуказанных уровнях рассчитывают по двумерным изображениям левого желудочка из парастернальной позиции. Для оценки кручения миокарда анализируют изображения левого желудочка по короткой оси на уровне основания и верхушки левого желудочка. На конечно-диастолическом кадре вручную определяют центр полости левого желудочка, после чего автоматически отмечают границы эндокарда и эпикарда. После оценки качества отслеживания и последующей обработки получают параметры ротации и их кривые для каждого сегмента, а также их усредненные значения. Для оценки скручивания и раскручивания миокарда левого желудочка используют изображения, записанные по короткой оси на апикальном и базальном уровнях. После последовательной обработки каждого из них программным обеспечением получают сведения о базальной и апикальной ротации (AP), а также о скручивании и раскручивании миокарда левого желудочка.

Скручивание левого желудочка (Twist). Скручивание миокарда левого желудочка (англ. Torsion) вычисляется как разница между апикальной и базальной ротацией левого желудочка. Ротация миокарда против часовой стрелки, рассматриваемая с верхушки, выражается положительной величиной, тогда как ротация по часовой стрелке — величина отрицательная. Апикальная, базальная ротация (БР) и скручивание миокарда левого желудочка измеряются в градусах. На кривой скручивания определяют значения максимального систолического скручивания миокарда левого желудочка (в момент закрытия аортального клапана), максимальной апикальной и базальной ротации левого желудочка, значение скручивания в момент открытия митрального клапана. Временные интервалы измеряли в мс и выражали в процентах от продолжительности систолы. За 100% принимали время, соответствующее концу систолы.

Раскручивание (Untwist/Torsion Rate). Раскручивание миокарда левого желудочка вычисляли как отношение разницы максимального систолического скручивания левого желудочка и скручивания в момент открытия митрального клапана к максимальному скручиванию, выраженное в процентах. Так как продолжительность периода изоволюмического расслабления (IVRT, мс) левого желудочка различается даже у здоровых людей, то для вычисления скорости раскручивания (англ. untwisting rate) полученный показатель раскручивания делят на продолжительность периода IVRT левого желудочка.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен

Планируется один период клинической апробации. Данная апробация будет завершена до декабря 2015 года.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в

медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации

Забор анализа крови на уровень NT-proBNP

Проведение теста с шестиминутной ходьбой

Проведение трансторакальной эхокардиографии

Проведение стресс-эхокардиографии с велоэргометрией

Проведение ультразвуковой методики оценки деформации миокарда в покое

Проведение ультразвуковой методики оценки деформации миокарда на пике физической нагрузки

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- клинические проявления хронической сердечной недостаточности I-II функциональный класс по NYHA в стадии компенсации;
- сумма баллов ШОКС не менее 3;
- NT-proBNP > 125 пг/мл;
- синусовый ритм на электрокардиограмме;
- отсутствие изменений базовой медикаментозной терапии в предшествующий месяц;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

14. Критерии невключения пациентов

- возраст моложе 18 лет;
- декомпенсация хронической сердечной недостаточности любой стадии, функциональный класс хронической сердечной недостаточности выше II;
- сумма баллов по ШОКС менее 3 баллов;
- врождённые и приобретённые пороки сердца;
- острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 месяцев;
- нарушения ритма и проводимости сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- хроническая болезнь почек;
- тромбоэмболия лёгочной артерии в анамнезе;
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- хронический алкоголизм и наркомания;
- острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование;
- ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²);
- дефицит массы тела (индекс массы тела $< 18,5$ кг/м²);
- сахарный диабет 1 типа;
- увеличение массы тела более чем на 5 кг за последний месяц;
- беременность и ранний послеродовой период;
- отказ от участия в исследовании.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода)

Исключение пациентов рассматривается по требованию участника исследования; административному распоряжению Инициатора исследования; по требованию

федеральных регуляторных инстанций.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

В рамках клинической апробации пациентам будут осуществлены консультативно-диагностические мероприятия в следующем объеме:

- консультация кардиолога. Будут даны рекомендации по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. При необходимости – коррекция принимаемых лекарственных препаратов;
- физикальное обследование 1,0
- проведение теста с шестиминутной ходьбой 1,0
- забор анализа крови на уровень NT-proBNP 1,0
- проведение электрокардиографии в 12 отведениях 1,0
- проведение комплексной трансторакальной эхокардиографии 1,0
- проведение стресс-эхокардиографии с велоэргометрией 1,0
- проведение ультразвуковой методики оценки деформации миокарда левого желудочка в покое 1,0
- проведение ультразвуковой методики оценки деформации миокарда левого желудочка на пике физической нагрузки 1,0

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

- наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;
- перечень используемых биологических материалов;
- наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;
- иное.

Отсутствуют.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

В качестве параметров эффективности будет оценена предсказательная способность параметров ультразвуковой методики деформации миокарда и данных трансторакальной эхокардиографии в диагностике ранних нарушений сократительной функции миокарда, будут проанализированы корреляционные связи параметров ультразвуковой методики деформации миокарда и данных трансторакальной эхокардиографии.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Кроме ранней (доклинической) диагностики систолической и диастолической дисфункций миокарда левого желудочка, ультразвуковая методика оценки деформации миокарда может быть использована для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточности.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности

Оценку эффективности использования параметров ультразвуковой методики оценки деформации миокарда в диагностике ранних нарушений сократительной функции планируется провести до декабря 2015 года с помощью стандартизированных методов исследования.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Результаты исследования будут представлены в виде средних значений (стандартное отклонение) для количественных величин или как значения и проценты для качественных. Количественные величины будут сопоставлены с помощью оценочных систем для повторяющихся измерений (Т-тест, repeated measures ANOVA и тест Wilcoxon on-Mann-Whitney при отсутствии нормального распределения). Качественные величины будут сравнены с помощью χ^2 или точного критерия Фишера. Для первичной и вторичной конечной точки будет выполнен анализ Kaplan-Meier для выявления среднего времени возникновения в двух группах. Разница между группами будет оценена с помощью лог-рангового критерия (log-ranktest) и многофакторной логистической регрессии (Cox regression). Результаты будут представлены как отношение рисков (hazard ratio) с 95% доверительным интервалом. Многофакторная логистическая регрессия (Cox regression) будет так же использована для выявления независимых предикторов наступления конечной точки. Статистически достоверным считается значение $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования

В апробацию планируется включение 140 пациентов. Впервые будет проведена оценка параметров деформаций миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной величиной фракции выброса левого желудочка и анализ их связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапе лечения в стационаре, а так же для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях.

Объем расходов на выполнение протокола клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты) и затрат, на общехозяйственные нужды (косвенные затраты).

К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации:

- оплата труда основного персонала;
- начисления на оплату труда основного персонала;
- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.);

К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемые непосредственно в процессе клинической апробации:

- оплата труда общеучрежденческого персонала;
- начисления на оплату труда общеучрежденческого персонала;
- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества;
- затраты на приобретение услуг связи;
- хозяйственные затраты (затраты на материалы и предметы для текущих хозяйственных целей, на канцелярские товары, инвентарь и оплату услуг, включая затраты на текущий ремонт и т.д.);
- затраты на командировки и служебные разъезды;
- затраты на прочие общехозяйственные нужды.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту:

- перечень медицинских услуг:

Перечень	Количество услуг	Стоимость 1 ой услуги, руб.
Консультация кардиолога первичная/повторная	2	750
Эхокардиография трансторакальная	1	1900
Стресс-эхокардиография с велоэргометрией	1	3700
Снятие ЭКГ с расшифровкой	1	700
Тест с шестиминутной ходьбой	1	830
Ультразвуковой оценка деформации миокарда левого желудочка в покое и на пике физической нагрузки	1	3800
Взятие крови	2	260
Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (NT pro BNP)	2	2600

Пациенты принимают собственные лекарственные препараты.

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет: 2 436 000 руб. Планируемое количество случаев апробации – 140, в том числе, в 2015 г. – 140.

Прямые расходы:

- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.) – 1 461 600 руб.

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации

Амбулаторное наблюдение включает в себя: консультации специалистов 2 шт, лабораторные и диагностические исследования.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	4 175
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	10 440
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	2 785
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	1 044
Итого:	17 400

Директор ФГБУ «ГНИЦПМ»
Минздрава России

Бойцов С.А.

« _____ » _____ 2015 г.