

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»



Научно-исследовательский институт кардиологии

Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю., Сваровская А.В.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по новой медицинской технологии**

**«Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных
сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью
сердца с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией
миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности»**

Томск 2017

1. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1.1 Аннотация

Новая медицинская технология «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности» разработана для улучшения прогнозирования степени риска прогрессирования и тяжести хронической сердечной недостаточностью (ХСН) больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с ХСН. Поставленная задача решается путем оценки уровня экспрессии в сыворотке крови маркера фиброза миокарда тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и величины сердечно-сосудистого сопряжения (ССС), рассчитанного на основе анализа кривой объем-давление левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Обследовано 52 пациента в среднем возрасте $61 \pm 1,8$ лет с ХСН II-IV ФК по NYHA. Установлено, что уровни показателей: ССС более 1,29 (чувствительность – 96,8%, специфичность – 46,7%) и ТИМП-1 более 242,8 пг/мл (чувствительность – 97,1%, специфичность – 61,1%) позволяют с наибольшей вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС.

Внедрение разработанной новой медицинской технологии «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности» позволяет осуществлять объективную оценку тяжести заболевания и определять риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что приведет к сокращению сроков госпитализации и, в конечном итоге, позволит уменьшить затраты государства на лечение и профилактику социально значимой патологии.

Масштаб новизны технологии: 2 - **новая технология для отрасли в стране.**

Уровень новизны технологии: 2 - **улучшающая.**

Метод оказания медицинской помощи: 2 – **неинвазивный.**

Информация о внедрении медицинской технологии

Информация о внедрении медицинской технологии	Внедрена в лечебно-диагностический процесс клиники НИИ кардиологии (акт внедрения № 6 от 12.10.2017)
---	--

1.2 Введение

ИБС по данным эпидемиологических исследований остается одной из ведущих причин преждевременной смертности населения России. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) является патофизиологической стартовой точкой развития ХСН, повышающей в последующем риск развития смерти в 2-3 раза, что в 30% случаев приводит к увеличению риска внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших ИМ, при этом риск развития мозговых инсультов возрастает в 3-4 раза, а у 50-65% больных сохраняется высокая степень риска прогрессирования ишемического и/или постинфарктного ремоделирования ЛЖ с нарастанием симптомов ЛЖ-сердечной

недостаточности. Это обосновывает необходимость разработки высокочувствительных и простых в применении способов прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для своевременного выявления групп высокого риска с последующей коррекцией тактики лечения.

Изучению прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС на фоне ХСН посвящен ряд исследований, однако прогностическое значение малоизвестного и недостаточно изученного биомаркера ТИМП-1 в качестве независимого метаболического фактора баланса коллагенового матрикса и предиктора повышенной сердечно-сосудистой смертности при развитии ХСН представлены только в нескольких краткосрочных исследованиях.

Взаимодействие между сердцем и артериальной системой, так называемое ССС, является ключевым фактором в сердечно-сосудистой деятельности. ССС описывает состояние насосной функции ЛЖ с анализом потери артериальной эластичности и повышения жесткости ЛЖ. Вычисление отношения эффективной артериальной эластичности (E_a) к конечно-систолической эластичности ЛЖ (E_s) будет производиться на основе анализа кривой объем-давление ЛЖ.

Экспериментальные модели показали, что максимальная работа ЛЖ происходит, когда отношение E_a/E_s близко к единице, в то время как максимальная эффективность отмечается при отношении E_a/E_s , приближенном к 0,5. При ХСН вследствие дисфункции ЛЖ ССС субоптимально, потому что E_s уменьшается, в то время как E_a увеличивается (увеличенное сопротивление и уменьшенная эластичность), и есть данные, что изменение ССС предшествует значимому нарушению насосной функции. Патогенетической основой развития ХСН в таких случаях является диастолическая дисфункция сердца с возрастанием давления наполнения ЛЖ за счет снижения эластичности (податливости) миокарда вследствие его фиброза, обусловленного увеличением массы волокон коллагена.

Деградация миокардиального экстрацеллюлярного матрикса способствует ремоделированию ЛЖ, а протеолитической ферментативной системой, ответственной за деградацию миокардиального коллагена, являются матриксные металлопротеиназы (ММП). Им противодействуют ингибиторы ММП, которые связывают ММП, образуя высокоаффинные необратимые комплексы и, тем самым, замедляют расщепление коллагена. Согласно современным представлениям, при фиброзе тканей уровень ММП снижается, а уровень ингибиторов – возрастает; при разрушении коллагена, наоборот, содержание ММП увеличивается, а содержание ингибиторов снижается. В ряде исследований доказано повышение уровня ТИМП-1 при ряде патологических состояний, как то: артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, есть данные о ТИМП-1 как о предикторе смертности, в том числе кардиальной и смертности от всех причин, и риска повторного ИМ у больных ИБС.

Внедрение разработанной новой медицинской технологии позволяет оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН посредством определения в сыворотке крови содержания ТИМП-1 и расчета ССС по данным ЭхоКГ.

1.3 Область применения

Медицинская технология разработана для повышения эффективности прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у

пациентов с ИБС, ассоциированной с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН.

Медицинская технология предназначена для кардиологов, терапевтов и реабилитологов.

1.4 Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на нормативные документы:

- Правила подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации (в ред. Постановлений Правительства РФ от 13.08.1997 г. № 1009, с изменениями от 11.12.1997 г. № 1538, 06.11.1998 г. № 1304, от 11.02.1999 г. № 154, от 30.09.2002 г. № 715, от 07.07.2006 г. № 418, от 29.12.2008 г. № 1048, от 17.03.2009 г. № 242, от 20.02.2010 г. № 336).

- Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».

- ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».

- ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».

- ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».

- ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».

- ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

1.5 Определения, обозначения, сокращения, ключевые слова

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

ЛЖ - левый желудочек

ММП - матриксные металлопротеиназы

ССС - сердечно-сосудистое сопряжение

ТИМП-1 - тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФК - функциональный класс

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ - эхокардиография

Ea - эффективная артериальная эластичность

Es - конечно-систолическая эластичность ЛЖ

1.6 Показания и противопоказания к использованию метода

1.6.1 Показания: наличие ИБС, отягощенной ХСН.

1.6.2 Противопоказания:

Абсолютные противопоказания: нет.

Относительные противопоказания: нет.

1.7 Методика проведения медицинской технологии «Способа прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности»

1.7.1 Последовательность осуществления медицинской технологии

Разработанный способ применяется у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХСН II-IV ФК по NYHA после перенесенного ИМ давностью не менее 6 мес., получающих стандартную медикаментозную терапию в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010), включающую ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, диуретики, антиагреганты, при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды, антикоагулянты.

У пациентов осуществляется забор крови и с помощью иммуноферментного метода определяется содержание сывороточного маркера фиброза ТИМП-1.

Ход определения ТИМП-1:

1. Предварительное разбавление образцов плазмы 1:100 буфером.
2. Подготовка микротитрационных стрипов.
3. Добавление стандартно разведенного буфером материала в лунку микротитрацион-ных стрипов.
4. Приготовление биотинового конъюгата и добавление его в лунки микротитрационных стрипов.
5. Инкубация в течение 2 ч при комнатной температуре.
6. Приготовление стрептавидина.
7. Промывание.
8. Добавление в лунку микротитрационного стрипа стрептавидина и инкубация в течение 1 ч при комнатной температуре.
9. Промывание.
10. Добавление однокомпонентного субстратного раствора на основе тетраметилбензидина.
11. Инкубация при комнатной температуре в течение 10 мин без попадания прямых солнечных лучей.
12. Добавление стоп-раствора в лунки микротитрационных стрипов.
13. Чтение результатов на ИФА-анализаторе незамедлительно после добавления стоп-раствора.

Оценка ССС производится путем вычисления отношения эффективной артериальной эластичности (E_a) к конечно-систолической эластичности ЛЖ (E_s) на основе анализа кривой объем-давление ЛЖ: $ССС = E_a/E_s$ по данным ЭхоКГ [5, 9, 14]. E_a - показатель эластического сопротивления артериальной системы, рассчитывается неинвазивно по ЭхоКГ-показателям по формуле $E_a = КСД/УО$, где КСД – конечно-систолическое давление в ЛЖ, УО-ударный объем. КСД будет рассчитываться по формуле $КСД = 0,9 \times САД$ [15], где САД - систолическое артериальное давление. E_s рассчитывается в упрощенном виде как $КСД/КСО$ [16], где КСО - конечно-

систолический объем. В окончательном варианте формула для определения ССС выглядит как: $ССС = (КСД/УО) / (КСД/КСО) = КСО/УО$.

Каких-либо негативных иммунных, коронарогенных или гемодинамических эффектов за период наблюдения не выявлено.

При применении ROC-анализа показателей чувствительности и специфичности прогнозирования риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события по значениям ССС и уровня ТИМП-1 выявлено, что уровни показателей: ССС более 1,29 (чувствительность – 96,8%, специфичность – 46,7%) и ТИМП-1 более 242,8 нг/мл (чувствительность – 97,1%, специфичность – 61,1%) позволяют с наибольшей вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН (рис. 1). Так, площадь под кривой ($AUC \pm S.E.$) для ССС составила $0,692 \pm 0,09$ (95% ДИ 0,54-0,82, $p=0,04$), для ТИМП-1 $0,832 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,7-0,92, $p < 0,0001$), что превышает подобные показатели для классических факторов риска.

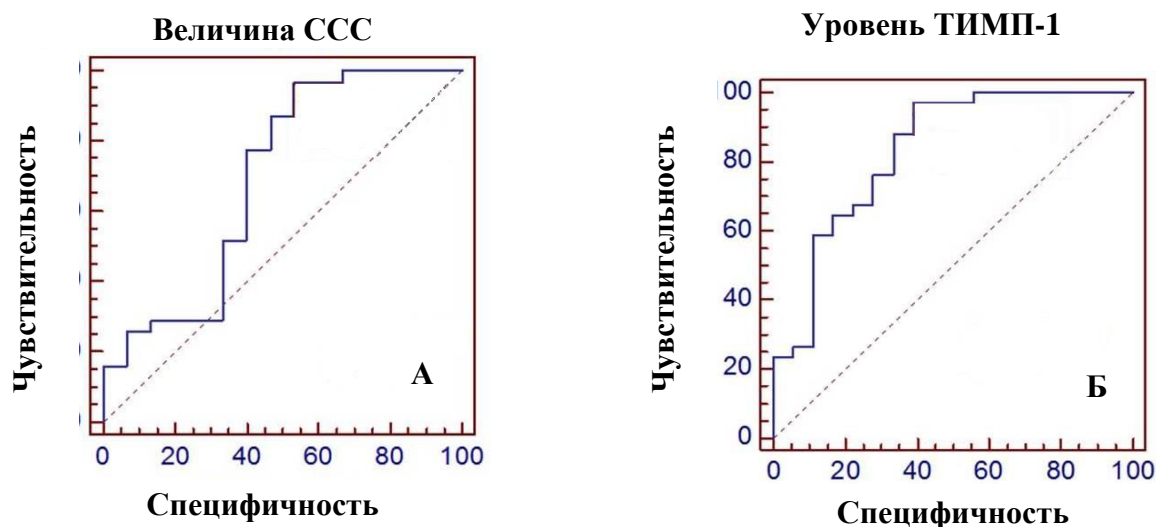


Рис. 1. Чувствительность и специфичность прогнозирования риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события (ROC-анализ) по: А - значениям сердечно-сосудистого сопротивления; Б - уровням ТИМП-1

Следовательно, показатели $ССС > 1,29$ и $ТИМП-1 > 242,8$ нг/мл влияли на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на этапах 12-месячного наблюдения у пациентов с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией ЛЖ, отягощенной ХСН.

Применение данной методики позволяет осуществлять объективную оценку тяжести заболевания и определять риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

1.7.2 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

Оборудование:

- Иммуноферментный анализатор Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США).
- Ультразвуковой аппарат EnVisor (“Philips”, США).

Расходный материал:

- Набор реактивов для определения ТИМП-1 (“Biosorse EUROPE S.A.”, Бельгия).

Список используемых лекарственных препаратов: стандартная комбинированная терапия, соответствующая национальным и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (2013), включающая ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, диуретики, дезагреганты, статины при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды в индивидуально подобранных дозах.

1.8 Осложнения и способы их устранения

Осложнений при осуществлении методики не было зарегистрировано ни в одном случае.

1.9 Заключение

Полученные результаты доказывают безопасность и высокую эффективность применения методики «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности» путем количественной оценки ряда инструментальных показателей. Прогностическая роль биомаркера метаболизма соединительной ткани ТИМП-1 с полученными доказательствами предсказующей значимости состояния миокардиально-артериальной жесткости позволяют не только совершенствовать стратификацию риска у больных с манифестной ХСН, но и выявить группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС для диспансерного наблюдения, оценивая персональный риск прогрессирования ХСН еще на ранней стадии манифестации заболевания, что приводит к своевременной коррекции тактики лечения и снижению риска исключительно высокой преждевременной смертности у данной тяжелой когорты больных. В конечном итоге это позволяет обеспечить снижение экономических затрат на профилактику и лечение социально значимой сердечно-сосудистой патологии.

1.10 Библиография

Библиографические данные методических рекомендаций по применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии)	1. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности [Текст]: пат. 2568577 Рос. Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/68. / Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Андриянова А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" (RU). - № 2014122627; заявл. 03.06.2014; опубл. 20.11.2015, Бюл.№ 32.
--	---

2. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Сулова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. — 2016. — № 4. — С. 42-48.
3. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 // Сиб. мед. журн. (Томск). — 2015. — Т. 30, № 2. — С. 50-59.
4. Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю., Сулова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при ХСН // Сиб. мед. журн. (Томск). — 2014. — Т. 29, № 2. — С. 28-32.

2. ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРОЙ БУДЕТ ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ ВНЕДРЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности с указанием перечня работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи; специализированной медицинской помощи; высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Должна включать в себя профилактику, диагностику и лечение ХСН у больных ИБС.

3. ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология разработана для кардиологической и терапевтической практики (для врачей терапевтов, кардиологов, врачей-лаборантов) и будет

использоваться в поликлиниках, кардиологических диспансерах, кардиологических стационарах, стационарах сердечно-сосудистой хирургии.

**4. ТРЕБОВАНИЯ К ОСНАЩЕНИЮ И ИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ,
НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗА
ПРЕДЕЛАМИ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКА ТЕХНОЛОГИИ**

Необходим иммуноферментный анализатор, набор для определения ТИМП-1 в сыворотке крови, ультразвуковая диагностическая система.