

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
«КАРДИОЛОГИЯ»**

УДК 616.127-007.61-091/.092-037]:575.1

**КОМИССАРОВА**  
**Светлана Михайловна**

**ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: КЛИНИКО-  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ, ПРОГНОЗ И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск 2015

Работа выполнена в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Научный консультант:** **Мрочек Александр Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

**Официальные оппоненты:** **Тябут Тамара Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
**Сорока Николай Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-ой кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»  
**Саливончик Дмитрий Павлович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом медицинской реабилитации учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 22 декабря 2015 г. в 13 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110, e-mail [info@cardio.by](mailto:info@cardio.by); телефон ученого секретаря (017) 222-16-53.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Автореферат разослан « » ноября 2015 г

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.08.01,  
кандидат медицинских наук



М.М. Ливенцева

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема первичной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в современной кардиологии определяется многообразием и неспецифичностью ее клинических проявлений, неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). ГКМП приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) в молодом возрасте, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляции предсердий [Maron B.J., 2013, Беленков Ю.Н., 2011, Габрусенко С.А., 2006]. У 3,5 % пациентов с ГКМП возможно развитие тяжелой систолической дисфункции, которая определяет крайне неблагоприятный прогноз этих пациентов – 11 % смертность в течение года [Maron B.J., 2008, Бокерия Л.А., 2013]. Подобные варианты течения ГКМП приводят к раннему развитию инвалидности и вносят значительный вклад в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди молодого населения.

ГКМП - одна из основных и наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий, распространенность заболевания в общей популяции составляет от 0,2 % до 0,5 % [B.J Maron et al., 2011, Olivotto I., 2012]. Ежегодная смертность пациентов с ГКМП колеблется в пределах от 1 до 6 % для детей и подростков; у взрослых составляет - 1-3 % [L. Monserrat, 2012]. Особенностью клинической манифестации заболевания является то, что развитие ВСС может быть первым и единственным симптомом заболевания, при этом до 36 % случаев ВСС, обусловлено скрыто протекающей ГКМП [B.J Maron, 2013]. В связи с этим проведение исследований, направленных на своевременное выявление пациентов ГКМП с высоким риском развития этого грозного осложнения заболевания и усовершенствование системы стратификации риска ВСС является актуальной задачей.

По современным представлениям ГКМП является генетически обусловленным заболеванием, с аутосомно-доминантным типом наследования, развивается вследствие мутации в генах, кодирующих синтез саркомерного белка и обычно проявляется в виде асимметричной гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) с частым развитием обструкции выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) [Seidman J.G., Ho CY, 2012]. В настоящее время благодаря появлению новых технологий секвенирования (NGS, New Generation Sequencing) у пациентов с ГКМП идентифицировано более 20 генов, кодирующих саркомерные и структурные белки миокарда, мутации в которых могут привести к развитию заболевания [Lopes L.R. et al., 2013]. Описанные при ГКМП генетические дефекты характеризуются высокой популяционной специфичностью, разной степенью пенетрантности, выраженности структурно-

функциональных и клинических проявлений. Большой интерес представляет поиск мутаций, являющихся генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения заболевания, что может быть использовано для прогнозирования неблагоприятных исходов данной патологии.

Доказана возможность влияния генов-модификаторов на формирование различных вариантов фенотипа заболевания [A. J. Marian, 2010]. К таким генам-модификаторам относят гены, кодирующие компоненты симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Отсутствие информации об особенностях ассоциаций генов-модификаторов с клиническим фенотипом заболевания в белорусской популяции пациентов с ГКМП определяет необходимость изучения данной проблемы.

В настоящее время лечение пациентов с ГКМП носит в основном симптоматический характер. Основными лекарственными средствами (ЛС), рекомендованными для лечения ГКМП согласно Рекомендациям ESC 2014 года, являются  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). Несмотря на обоснованную целесообразность применения  $\beta$ -АБ при ГКМП (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), проводимая терапия существенно улучшая клинические проявления заболевания, практически не оказывает влияния на гипертрофию ЛЖ и прогноз заболевания. Резистентность к традиционной терапии  $\beta$ -АБ, развивающаяся у 30 – 60 % пациентов, снижает эффективность лечения и часто сопровождается нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), что снижает приверженность к лечению у пациентов [Кукес В.Г., 2004, Ewans W.E., 2003]. Внедрение новых классов ЛС, воздействующих на ключевые звенья патогенеза заболевания (блокаторы рецепторов к ангиотензину II) в клиническую практику, не снижает актуальности проблем эффективности и безопасности фармакотерапии. Одним из путей повышения эффективности и безопасности медикаментозной терапии ГКМП является внедрение в клиническую практику технологий «персонализированной» медицины, в основе которой лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и режиму его дозирования с учетом генетических особенностей пациента [Середенин С.Б., 2004, Nebert D.W., 2005, Сычев Д.А., 2007]. Генетические особенности пациента представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике ЛС [McLeod H.L., 2005, Кукес В.Г., 2004]. Выявление аллельных вариантов этих генов у пациентов с ГКМП позволит прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, и следовательно, индивидуализировано подойти к выбору ЛС и режиму его дозирования, тем самым повысить эффективность и безопасность применения ЛС.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках тем НИР подпрограммы «Сердце и сосуды»: «Разработать критерии диагностики, дифференциальной диагностики, определить показатели для выбора лечебной тактики у больных первичной гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от клинической формы заболевания; изучить частоту встречаемости первичной ГКМП в Республике Беларусь» (№ гос. регистрации 20064630 от 10.07.2006); «Разработать и внедрить метод отбора пациентов с первичной гипертрофической кардиомиопатией для дифференцированного лечения (реконструктивные операции на сердце и метод медикаментозного лечения)» (№ гос. регистрации 20091429 от 10.07.2009); «Разработать и внедрить метод клинико-генетической диагностики и выбор лечебной тактики у пациентов с первичной гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от полиморфизма генов (MYH7, MYBPC3, ADRB1, ADRB2)» (№ гос. регистрации 201121611 от 20.07.2011); темы НИР «Изучение влияния полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы на фенотипические проявления и эффективность лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией» (№ гос. регистрации 20112121 от 19.07.2011), выполненной в рамках ГКМНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация».

Тема диссертационной работы соответствует положениям п.п. 4.2 и 4.4. «Перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований РБ на 2006 - 2010 годы» (согласно постановлению Совета Министров РБ от 17 мая 2005г. № 572), положениям п.п. 20, 21, 22, 25 указа Президента РБ № 378 от 22 июля 2010 г. «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в РБ на 2011-2015 гг.» и положению п. 4.2. «Перечня приоритетных направлений научных исследований РБ на 2011 -2015 гг.» (согласно постановлению Совета Министров РБ от 19.04.2010 г. № 585).

#### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** на основе комплексного подхода к оценке клинико-гемодинамических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей первичной гипертрофической кардиомиопатии разработать систему диагностики, прогнозирования течения и индивидуализации лечения.

#### **Задачи исследования:**

1. По данным инструментальных методов обследования изучить клинико-гемодинамические и структурно-функциональные особенности клинической картины и варианты течения первичной ГКМП.

2. Определить на ультраструктурном уровне морфологические особенности строения миокарда у пациентов с ГКМП.

3. Провести поиск мутаций в генах саркомерных белков среди пациентов, проживающих на территории Республики Беларусь, и установить их фенотипические проявления.

4. Оценить влияние полиморфизмов генов-модификаторов, кодирующих симпатoadреналовую и ренин-альдостерон-ангиотензиновую системы, на формирование клинического фенотипа и показатели структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с первичной ГКМП.

5. Разработать модели прогноза развития неблагоприятных событий и исходов у пациентов с ГКМП и стратификационные шкалы для идентификации групп пациентов высокого риска.

6. Разработать метод индивидуализированной медикаментозной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами рецепторов к ангиотензину II с учетом генетических особенностей пациентов с ГКМП.

### **Научная новизна**

Впервые на основании обследования белорусской когорты пациентов с первичной ГКМП в условиях 10-летнего проспективного наблюдения проведено комплексное изучение клинико-гемодинамических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик, а также факторов, определяющих особенности клинического течения и прогноз заболевания. Выявлена взаимосвязь между выраженностью гипертрофии и диастолической дисфункции, гемодинамическими расстройствами и тяжестью ХСН. Установлено наличие субклинической систолической дисфункции у пациентов с ГКМП с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), о чем свидетельствует снижение глобальной деформации миокарда в продольном направлении.

Впервые в когорте белорусских пациентов с ГКМП изучен спектр мутаций в генах саркомеров (*ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM1*) и определены их фенотипические проявления. Выявлена фенотипическая гетерогенность заболевания у пациентов с ГКМП и их ближайших родственников, имеющих одинаковые дефекты генов *MYH7* (мутации *Ala729Pro*, *Glu924Lys*, *Glu930del*) и *MYBPC3* (мутации *Arg502Gln* и *Asn515del*). Установлено, что мутации *Arg403Trp*, *Lys847del*, *Glu930del* и *Arg1712Trp* в гене *MYH7*; мутации *Arg502Gln*, *Trp1214Arg* и *Gln1233Term* в гене *MYBPC3* и мутация *Arg58Gln* в гене *MYL2* являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения ГКМП и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных исходов заболевания.

Впервые доказано наличие ассоциации между носительством генотипа *GC* гена *ADRB2* (полиморфизм *Gln27Glu*) и наличием эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (НЖТ), фибрилляции предсердий (ФП) и

прогрессированием ХСН; носительство генотипов *ID* гена *ACE* и *CC* гена *AGTR1* - с наличием эпизодов НЖТ, ФП и прогрессированием стенокардии; носительство генотипов *CC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) и *GG* гена *ADRB2* (полиморфизм *Arg16Gly*) - с показателями отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела (ОЛП/ППТ) и конечно-диастолическим размером (КДР) у мужчин с ГКМП; носительством генотипов *II* гена *ACE* и *AA* гена *CMAP1* - с показателями индекса массы миокарда (ИММ) и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у мужчин.

Доказано, что независимыми предикторами риска неблагоприятных исходов (летальный исход от прогрессирования ХСН, инвалидизация или летальный исход от ОНМК) является развитие ФП, величина градиента давления в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ), уровень NT-proBNP, величина отношения ОЛП/ППТ и отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального клапана, измеренного с помощью трансмитрального кровотока (E), к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в латеральном отделе митрального кольца в раннюю диастолу (Emlat), измеренного при помощи тканевого доплеровского исследования (E/Emlat). Выявлены новые независимые предикторы риска развития ВСС у пациентов с ГКМП: удлинение скорректированного интервала QT и патологическая микроволновая альтернация зубца T (mTWA), позволяющие выделить группу высокого риска для проведения профилактических мероприятий.

Предложен новый способ выбора индивидуально эффективной дозы бисопролола на основе фармакогенетического исследования аллельного полиморфизма гена *MDR1* (патент на изобретение № 17504), позволяющий повысить безопасность и эффективность лечения  $\beta$ -АБ пациентов с ГКМП. Впервые установлено, что у пациентов с ГКМП, являющихся носителями генотипов *TT* и *CT* гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин, чаще развиваются НЛР в ходе лечения бисопрололом по сравнению с пациентами, имеющими генотип *CC*. Пациенты с ГКМП, имеющие генотипы *TT* и *CT*, могут быть эффективно лечены более низкими дозами бисопролола (5 мг/сутки и менее) по сравнению с пациентами, носителями генотипа *CC*, которым применяются максимально переносимые дозы (10 мг/сутки) этого препарата. Впервые установлено, что наибольший терапевтический эффект под влиянием лечения бисопрололом достигался у носителей генотипов *CC* и *GC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*), что выражалось уменьшением ФК ХСН и продолжительности ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ).

Предложен новый способ индивидуализации лечения блокатором рецепторов к ангиотензину II на основе фармакогенетического исследования аллельного полиморфизма генов, кодирующих белки РААС, (патент на

изобретение № 17505), позволяющий повысить эффективность лечения лозартаном пациентов с ГКМП. Впервые доказано, что регресс гипертрофии ЛЖ под влиянием лечения лозартаном достигается у носителей гомозиготного генотипа *AA* гена *СМА1* и, напротив, ухудшение показателей диастолической функции - у носителей гомозиготного генотипа *II* гена *АСЕ*.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Комплексное клиническое, морфологическое и молекулярно-генетическое обследование и проспективное 10-летнее наблюдение за белорусской когортой пациентов с ГКМП позволяет выделить особенности в клиническом течении и прогнозе заболевания. У пациентов с ГКМП выявлено наличие взаимосвязи между выраженностью гипертрофии и диастолической дисфункции, гемодинамическими расстройствами и тяжестью ХСН. При наличии сохраненной ФВ ЛЖ выявлена субклиническая систолическая дисфункции, о чем свидетельствует снижение глобальной деформации миокарда в продольном направлении.

2. Выявлена фенотипическая гетерогенность заболевания у пациентов с ГКМП и их ближайших родственников, имеющих одинаковые дефекты генов *MYH7* (мутации *Ala729Pro*, *Glu924Lys*, *Glu930del*) и *MYBPC3* (мутации *Arg502Gln* и *Asn515del*). Ранее описанные мутации *Arg403Trp*, *Lys847del*, *Glu930del* и *Arg1712Trp* в гене *MYH7*; мутации *Arg502Gln*, *Trp1214Arg* и *Gln1233Term* в гене *MYBPC3* и мутация *Arg58Gln* в гене *MYL2* характеризовались наибольшей тяжестью клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом. Среди пациентов с ранее не описанными мутациями (*Pro893Gln* в гене *MYBPC3*, *Ser1722Asn* в гене *MYH7*) выявлены пациенты с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом и пациенты с более благоприятным течением заболевания (мутации *Lys847del* *MYH7* и мутации *Arg326Gln* и *Ser236Gly* в гене *MYBPC3*).

3. Аллельный полиморфизм генов-модификаторов, кодирующих  $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -АР) и белки РААС, ассоциирован с клиническим фенотипом ГКМП. Носительство генотипа *GC* гена *ADRB2* (полиморфизм *Gln27Glu*) ассоциировано с риском развития НЖТ и прогрессированием ХСН; генотип *GC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) - с риском развития ФП; генотипы *CC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) и *GC* гена *ADRB2* (полиморфизм *Arg16Gly*) - с увеличением соотношения ОЛП/ППТ и КДР у мужчин; генотип *ID* гена *АСЕ* - с риском развития ФП, НЖТ и прогрессированием стенокардии; генотип *CC* гена *AGTRI* - с риском развития НЖТ; генотип *AA* гена *СМА1* - с прогрессированием стенокардии; генотипы *II* гена *АСЕ* и *AA* гена *СМА1* - с большей величиной ИММ и ММЛЖ.

4. В гипертрофированных кардиомиоцитах при обструктивной форме ГКМП одновременно выявляются признаки усиления пролиферативной и



синтетической активности, атрофии, миолиза и нарушения пространственной ориентации миофибрилл.

5. Наряду с известными факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз заболевания, независимыми предикторами риска развития ВСС являются маркеры электрической нестабильности миокарда (удлинение корригированного интервала QT и патологическая микроволновая альтернация зубца T); прогрессирования ХСН - величина градиента давления в выносящем тракте левого желудочка, старший возраст и уровень NT-proBNP; кардиоваскулярных осложнений - развитие ФП (пароксизмальной или постоянной). Оригинальные многофакторные модели, основанные на клинико-инструментальных и лабораторных маркерах, позволяют с высокой предсказательной точностью прогнозировать летальные исходы и неблагоприятные события при ГКМП (ВСС, прогрессирование ХСН, инвалидизацию или летальный исход от развития ОНМК).

6. Выявлены различия в выборе целевой дозы бисопролола в зависимости от результатов фармакогенетического исследования. Пациенты с ГКМП, имеющие генотипы *TT* и *CT* по полиморфному маркеру C3435T гена *MDR1*, могут быть эффективно лечены более низкими дозами бисопролола (5 мг/сутки и менее) по сравнению с пациентами, носителями генотипа *CC*, которым применяются максимально переносимые дозы (10 мг/сутки) этого препарата, так как носительство генотипов *TT* и *CT* сопровождается большей частотой развития нежелательных лекарственных реакций в ходе лечения бисопрололом, чем носительство генотипа *CC*. Лечение бисопрололом эффективнее у носителей генотипов *CC* и *GC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*), что выражается уменьшением тяжести ФК ХСН и продолжительности ишемии миокарда по данным СМ ЭКГ.

7. Доказано влияние на эффективность лечения лозартаном полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС. Лечение лозартаном эффективнее у носителей гомозиготного генотипа *AA* гена *СМА1*, что выражается регрессом гипертрофии ЛЖ. У носителей гомозиготного генотипа *II* гена *АСЕ* наблюдается резистентность к лечению лозартаном, что выражается ухудшением показателей диастолической функции ЛЖ.

**Личный вклад соискателя.** Автором спланировано основное направление исследований, отраженных в диссертации. В работе использованы фрагменты пяти научно-исследовательских разработок, в которых автор являлся руководителем. Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определен круг нерешенных вопросов, лично выполнен патентный поиск, определены цель и задачи исследования, произведена разработка дизайна исследования, а также объем и методы исследования. Все пациенты, включенные в исследование, наблюдались и консультировались автором. Разработка схем

диагностики, лечения и оценки эффективности лечения проводилась непосредственно диссертантом.

Анализ результатов молекулярно-генетических исследований автором проводился совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории моделирования генетических процессов института генетики и цитологии НАН Б кандидатом биологических наук Н.Н. Чаковой (руководитель лаборатории доктор биологических наук Дромашко С.Е.).

Морфологические и электронно-микроскопические исследования операционных биоптатов пациентов с прогрессирующим течением ГКМП проводились в Институте физиологии НАН Беларуси (руководитель лаборатории доктор биологических наук Л.И. Арчакова). Анализ полученных результатов проводился совместно с ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук С.А. Новаковской.

Статистические расчеты проводились с консультативно-методической помощью ведущего научного сотрудника лаборатории биоинформатики ГНУ «Объединенный институт проблем информатики» НАН Беларуси кандидата технических наук доцента О.В. Красько.

В совместных публикациях соавторы принимали участие в сборе данных, постановке задач и определении стратегии исследования, а также в предварительном анализе полученных результатов. Личный вклад в статьях с соавторами: 90% [7, 8, 11, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 37, 38] и 75% [5,6,9,10, 12,13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 29, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 42], в тезисах - 75% . Получены патенты Республики Беларусь на изобретения: 1) «Способ прогнозирования течения первичной гипертрофической кардиомиопатии» №14903 С2 / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, личный вклад – 90%; 2) «Способ выбора тактики хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии» №15224 / С.М. Комиссарова, А.П. Шкет, личный вклад – 90%; 3) «Способ выбора начальной дозы бисопролола при лечении гипертрофической кардиомиопатии» / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, личный вклад - 75%; 4) «Способ индивидуализации лечения гипертрофической кардиомиопатии блокатором рецепторов к ангиотензину II» / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, личный вклад - 75%; патент Российской Федерации «Способ лечения пациента с гипертрофической кардиомиопатией» / Н.Н. Чакова, С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, личный вклад – 70%.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены инструкции по применению: 1) Методика оценки риска неблагоприятного течения первичной гипертрофической кардиомиопатии и выбора тактики лечения / сост. С.М. Комиссарова, Т.С. Губич, Н.В. Феоктистова, О.А. Погудо // № 173-1208: утв.

МЗ РБ 10.04.2009 личный вклад – 75%; 2) «Алгоритм отбора пациентов с первичной гипертрофической кардиомиопатией для дифференцированного лечения (реконструктивные операции на сердце и методика медикаментозного лечения» № 203 -1210: утв. МЗ РБ 16.07.2010 / сост. Комиссарова С.М., Вайханская Т.Г., Шкет А.П., Спиридонов С.В., Т.В. Глыбовская, Петровская М.Е. личный вклад – 75%.; 3) «Метод индивидуализированного лечения бета-адреноблокаторами пациентов с гипертрофической кардиомиопатией» №144 – 1113: утв. МЗ РБ 29.11.2013 /сост. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Крупнова Э.В., Михаленко Е.П., Ниязова С.С., Чеботарева Н.В., личный вклад - 50%; 4) «Метод индивидуализированного лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II пациентов с гипертрофической кардиомиопатией» № 143 – 1113. – 2013 г.: утв. МЗ РБ 29.11.2013 /сост. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Крупнова Э.В., Михаленко Е.П., Ниязова С.С., Чеботарева Н.В., Петровская М.Е. , личный вклад – 50%.

Интерпретация полученных данных, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов глав и практических рекомендаций выполнена соискателем лично. Личное участие автора в проведенной работе составляет 75 %.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований и основные положения диссертации докладывались и обсуждались: на II Евразийском конгрессе кардиологов и VI Национальном съезде кардиологов Республики Беларусь (Минск, 20-21 октября 2011 г.); Российском национальном Конгрессе кардиологов (Москва, 11-13 октября 2011 г. и 22-25 сентября 2015 г.); Международной научной конференции «Генетика и биотехнологии XXI века: проблемы, достижения и перспективы» (Минск, 8-11 октября 2012 г; Минск 16 октября 2015 г.); научно-практическая конференции с международным участием «Проблемы наследственной и мультифакторной патологии» (Киев, 3-4 апреля 2012 г.); Национальном Конгрессе кардиологов Украины (Киев, 18-20 сентября, 2013 г.); Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от критерия риска до профилактики» (Санкт-Петербург, 11-13 сентября, 2014 г.); Конгрессе Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 4 – 5 декабря 2014 г.); Европейском Конгрессе «Eurorace» (Милан, 17 июля 2015 г., постер); VII съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015).

Результаты исследований внедрены в лечебный процесс кардиологических отделений ГУ РНПЦ «Кардиология» г. Минск (4 акта о внедрении); ГУ Минский городской кардиологический диспансер – 1 акт, ГУ Гомельский областной клинический кардиодиспансер – 1 акт, Витебский областной кардиологический диспансер – 1 акт.

### **Опубликованность результатов диссертации.**

По результатам исследований опубликовано 80 научных работ: 42 статьи в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (24,5 авторских листа), включая 2 статьи – в странах дальнего зарубежья и 19 – в странах ближнего зарубежья, из которых 5 – в единоличном авторстве; материалов конференций, съездов, конгрессов 27 (4,9 авторских листа), тезисов докладов - 11 (1,2 авторских листа). Общий объем опубликованных материалов – 30,6 авторских листов.

Получены патенты на изобретения Республики Беларусь – 4, Российской Федерации – 1.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 4 инструкции по применению.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 240 страницах машинописного текста (без списка литературы и приложений). Диссертация состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 7 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, 5 глав собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Материал иллюстрирован 42 рисунками и 82 таблицами. Библиографический список включает 314 использованных источников (10 русскоязычных и 304 зарубежных), 80 собственных публикаций, 5 патентов и 4 инструкции по применению.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование основано на результатах комплексного обследования 306 пациентов ГКМП (199 мужчин и 107 женщин) в условиях длительного (до 10 лет) проспективного наблюдения на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Клинический диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Международного комитета ACC/ESC по ГКМП (2003, 2011, 2014 гг.). Критериями включения пациентов в исследование были: пациенты старше 17 лет с толщиной миокарда ЛЖ  $\geq 15$  мм в одном или нескольких сегментах ЛЖ при ЭхоКГ-исследовании. У пациентов старших возрастных групп с сопутствующей артериальной гипертензией критериями включения в исследования были: максимальная толщина стенки ЛЖ превышала ожидаемые значения, которые могут быть вызваны наличием АГ (более 20 мм); наличие значительного удлинения створок митрального клапана и/или передне-систолического движения створок митрального клапана; динамическая обструкция ВТЛЖ более 30 мм рт.ст. в покое; наличие нарушений при оценке деформации миокарда

методом 2D Strain; отсроченное накопление гадолиния при контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ), характерное для ГКМП (в толще стенки ЛЖ и в правом желудочке); наличие ГКМП-ассоциированных мутаций у пациента или семейный характер заболевания.

Большинство обследованных пациентов ГКМП на момент первичного обследования принадлежали к возрастной группе от 30 до 55 лет. Возраст на момент постановки диагноза ГКМП был в диапазоне от 17 до 70 лет (медиана 46 лет). Длительность наблюдения объединенной группы пациентов ГКМП составила от 3 до 11 лет (медиана 3,8 лет).

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб и анамнеза, объективный осмотр и инструментальное обследование. ЭхоКГ - исследование выполняли на ультразвуковом сканере экспертного класса «IE-33» фирмы PHILIPS и на ультразвуковой системе Vivid E-9 (General Electric, США) согласно объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии [R.M. Lang et al., 2006]. Трансторакальное эхокардиографическое исследование включало: М-модальное и двухмерное исследования, цветное, импульсно-волновое и непрерывно-волновое доплеровские исследования кровотоков через митральный, аортальный, трикуспидальный клапаны и клапан легочной артерии, тканевое доплеровское исследование (ТДИ) движения митрального кольца и 2D strain (недоплеровская оценка деформации миокарда).

С целью выявления латентной обструкции ВТЛЖ проводилась стресс-ЭхоКГ (проба Вальсальвы и велоэргометрический тест в вертикальном положении пациента с помощью системы «SHILLER») со ступенчато-возрастающей непрерывной нагрузкой. После каждой ступени нагрузки измеряли пиковую скорость градиента давления ВТЛЖ (ГД ВТЛЖ) из верхушечного доступа с помощью постоянно-волнового ДП-ЭхоКГ на портативном аппарате VIVID- I.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на регистраторах «Oxford Medilog AR 12» и «Philips Zimed» в течение 24 – 48 часов и проанализирован стандартный набор показателей. Величину микроволновой альтернации зубца Т (mTWA) определяли по данным прецизионного цифрового анализа ЭКГ в 12 отведениях с длительностью записи 5 минут с помощью программы Интеркард-7. [А. В. Фролов и др., 2014].

Коронароангиография выполнена 68 (22,2 %) пациентам с ОГКМП перед оперативным вмешательством.

Лабораторная диагностика включала определение концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового (Nt-proBNP) натрийуретического пептида в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории моделирования генетических процессов Института генетики и цитологии НАН Беларуси и включали диагностический поиск мутаций в генах саркомеров (выделение геномной ДНК, ПЦР-амплификация с праймерами и определение типа мутации в наиболее значимых экзонах генов *MYH7* и *MYBPC3* методом автоматического секвенирования). Исследование полиморфизма генов, кодирующих белки  $\beta$ -АР и РААС, проводили методом ПЦР-ПДРФ-анализа. Методом секвенирования следующего поколения - next-generation sequencing (NGS) в кодирующей последовательности 8 генов саркомера (*ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM*) исследования проводили в ФГБУ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отто СЗО РАМН (г. Санкт-Петербург) у 11 пациентов с ранней манифестацией заболевания и имеющих анамнез, отягощенный наличием ВСС у ближайших родственников.

Электронно-микроскопические исследования операционных биоптатов проводились в лаборатории электронной и световой микроскопии Института физиологии НАН Беларуси. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM 100 CX (Япония).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ R, версия 3.1.3. Применялись непараметрические методы анализа. Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом, в случае нормального распределения - средним и стандартным отклонением. Уровень статистической значимости в исследовании принимался  $p < 0,05$ . Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни в случае двух групп и Крускала-Уоллиса в случае 3 и более групп для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми количественными переменными использовался корреляционный анализ с расчетом соответствующего коэффициента корреляции: Пирсона в случае нормального распределения величин и Спирмена для показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера-Фримана-Халтона. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан-Майера, определялась кумулятивная 3- и 5-летняя вероятность дожития с расчетом 95 % доверительных интервалов (ДИ). Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Для оценки влияния показателей, связанных с различными исходами, использован подход на базе конкурирующих рисков. Анализ

изменений показателей в результате лечения проводился с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися изменениями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Оценка структурно-функциональных показателей у пациентов с ГКМП по данным комплексного эхокардиографического обследования

По данным исходного ЭхоКГ-исследования у всех обследованных пациентов с ГКМП определялся основной признак заболевания – различной выраженности и локализации гипертрофия миокарда ЛЖ. Асимметрическая гипертрофия ЛЖ наблюдалась у подавляющего (98,1 %) пациентов, в том числе гипертрофия базального отдела межжелудочковой перегородки (МЖП) – у 52 % пациентов, гипертрофия среднего отдела МЖП -10 %, апикальная гипертрофия – у 5 %, гипертрофия задней стенки – у 2 %, гипертрофия на всем протяжении МЖП - у 31 %. Размеры левого предсердия (ЛП), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), ММЛЖ значительно превышали норму. При этом ТМЖП составляла от 15 до 36 мм, ТЗСЛЖ - от 8 до 27 мм, ММЛЖ - от 104 до 990 г, размер ЛП - от 24 до 82 мм. Средние значения размеров полости ЛЖ и его сократительной функции не отличались от нормальных значений.

У 133 (43,5 %) пациентов была выявлена обструктивная форма заболевания (ОГКМП), диагностированная на основании повышения ГД ВТЛЖ в покое от 30 до 135 мм рт.ст. При этом в 85 (27,8 %) случаев регистрировалась выраженная обструкция ВТЛЖ в покое (ГД ВТЛЖ >50 мм рт.ст.). У 36 (11,7 %) пациентов обструкция ВТЛЖ выявлялась при проведении провокационных проб (проба Вальсальвы и проба с физической нагрузкой на велоэргометре). Физическая нагрузка на велоэргометре индуцировала динамическое повышение ГД ВТЛЖ  $\geq 30$  мм рт.ст (от 30 до 49 мм рт.ст) у 23 (34 %) и у 13 (19,4 %) – повышение ГД ВТЛЖ при нагрузке было особенно значимым ( $\geq 50$  мм рт.ст). Проба Вальсальвы индуцировала увеличение ГД ВТЛЖ  $\geq 30$  мм рт.ст лишь у 17 пациентов (5,5 %), при этом у 10 (3,3 %) пациентов индуцировано увеличение ГД ВТЛЖ  $\geq 50$  мм рт.ст. В целом у 55,2% пациентов выявляется обструкция ВТЛЖ, что имеет важное значение для определения стратегии лечения пациентов с ГКМП.

При ранжировании по степени тяжести диастолической дисфункции (ДД ЛЖ) у 33 % пациентов регистрировалась выраженная ДД (псевдонормальный или рестриктивный типы), у 67% пациентов выявлено нарушение релаксации ЛЖ. По данным корреляционного анализа обнаружена взаимосвязь между тяжестью ФК ХСН и выраженностью ДД ЛЖ (показатель E/Emlat) ( $p < 0,001$ ), ИММ ( $p < 0,001$ ), уровнем обструкции ВТЛЖ ( $< 0,001$ ), размером ЛП ( $< 0,001$ ), отношением ОЛП/ППТ ( $< 0,001$ ) и степенью митральной регургитации (МР) ( $p < 0,001$ ).

По данным трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ГКМП глобальная систолическая функция, как правило, была сохранена с регистрацией нормальной или повышенной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Исследование глобальной и региональной систолической функции у пациентов с ГКМП с использованием метода 2D strain выявило, что все средние показатели глобальной деформации в продольном направлении были значимо снижены у пациентов с ОГКМП и ГКМП по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Оценка деформации в каждом из 17 сегментов (6 базальных, 6 средних и 5 апикальных) показала значимое снижение деформации в базальном, переднем и срединном сегментах у пациентов с ГКМП и ОГКМП по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ , соответственно). Выявлены корреляционные связи между показателями гипертрофии ЛЖ: ИММ ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ), ТМЖП ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ) и ТЗСЛЖ ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,001$ ), тяжестью ХСН ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,001$ ) и величиной глобальной систолической деформации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие обструкции ВТЛЖ, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, ДД ЛЖ и снижение глобальной деформации в продольном направлении являются важнейшими и тесно связанными между собой детерминантами тяжести клинических и функциональных нарушений у пациентов с ГКМП.

#### **Оценка особенностей ультраструктурных изменений миокарда у пациентов с ГКМП по данным электронной микроскопии**

Выполнено прижизненное исследование биоптатов миокарда, взятых из иссеченных участков гипертрофированной сердечной мышцы во время оперативного вмешательства у 36 пациентов с диагнозом ГКМП.

При электронной микроскопии миокарда межжелудочковой перегородки определены ультраструктурные изменения, характерные для гипертрофии кардиомиоцитов (КМЦ). В КМЦ выявлены признаки усиления синтетической активности: крупные ядра неправильной формы с инвагинациями ядерной оболочки и большим количеством ядрышек, в околоядерной зоне наряду с признаками утраты миофибрилл в большом количестве определялись митохондрии, липофусцин и развитый эндоплазматический ретикулум. КМЦ были неправильной формы с непараллельным расположением миофибрилл. У многих КМЦ были боковые отростки и множественные вставочные диски. В саркоплазме единичных КМЦ обнаружены разного размера очаги миолиза, заполненные гликогеном и митохондриями. В отдельных КМЦ с крупными ядрами неправильной формы определялись дистрофические изменения с накоплением миелоноподобных телец и фагосом, липидных капель. В нескольких КМЦ выявлены центриоли - признак пролиферативной активности клетки.

Результаты электронно-микроскопического исследования свидетельствуют, что в гипертрофированных КМЦ одновременно выявляются признаки усиления



пролиферативной и синтетической активности, атрофии, миолиза и нарушения пространственной ориентации миофибрилл.

### **Оценка фенотипических проявлений ГКМП у пациентов с различными мутациями в генах саркомеров**

У 98 пациентов с ГКМП (средний возраст – 46,7±6,5 года) провели поиск мутаций методом автоматического секвенирования в 19, 20 и 23 экзонах гена *MYH7* и 17, 24 экзонах гена *MYBPC3*. В результате исследования обнаружены мутации *Ala729Pro* в 20 экзоне гена *MYH7* и *Glu924Lys*; делеция *Glu930del* в 23 экзоне гена *MYH7*, а также мутация *Arg502Gln* в 17 экзоне гена *MYBPC3*. Миссенс-мутация *Glu924Lys* в 23 экзоне гена *MYH7* была выявлена у двух неродственных пациентов с ГКМП. Все выявленные мутации были описаны ранее в других популяциях. Фенотипические проявления заболевания у пациентов - носителей мутации *Glu924Lys* в 23 экзоне гена *MYH7*, характеризовались выраженным полиморфизмом даже с одинаковыми дефектами генов. Мутации *Glu930del* в 23 экзона гена *MYH7*, *Ala729Pro* в 20 экзоне гена *MYH7* и *Arg502Gln* в 17 экзоне гена *MYBPC3* характеризовались более благоприятной клинической картиной.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях 8 генов: *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPM1* проводили у 11 пациентов с ГКМП (6 женщин и 5 мужчин; средний возраст – 31,7±6,5 лет) с ранней манифестацией заболевания и имеющих анамнез, отягощенный наличием ВСС у ближайших родственников с помощью метода секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing (NGS)). В результате секвенирования у 6 (54,5 %) пациентов с ГКМП выявлены ранее известные мутации в генах, кодирующих белки саркомера, роль которых в развитии ГКМП на сегодняшний день не вызывает сомнений: *Arg403Trp* и *Lys847del* в гене *MYH7*, *Gln1233Term* и *Trp1214Arg* в гене *MYBPC3*, *Arg58Gln* в гене *MYL2*, а также сочетание двух мутаций *Arg502Gln* (ген *MYBPC3*) и *Arg1712Trp* (ген *MYH7*). У 3 (27,3 %) человек обнаружены ранее не описанные замены в гене *MYBPC3*: *Arg326Gln* (у 1 пациента) и *Ser236Gly* (у 2 пациентов). Кроме того, были выявлены не описанные ранее замены *Pro893Gln* в гене *MYBPC3*, *Ser1722Asn* в гене *MYH7*, которые, возможно, являются существенными в отношении ГКМП. Фенотипические проявления известных мутаций существенно не отличались от их фенотипа в других популяциях. Не описанные ранее замены *Pro893Gln* в гене *MYBPC3*, *Ser1722Asn* в гене *MYH7* встречались в сочетании с известными мутациями и были сопряжены с неблагоприятным течением заболевания. Результаты исследования показали, что обнаруженные мутации являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения заболевания и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных исходов при данной патологии.

### **Анализ ассоциаций между полиморфизмом генов, кодирующих $\beta$ -адренорецепторы, и фенотипическими проявлениями заболевания у пациентов с ГКМП**

Разнообразие фенотипических проявлений у пациентов с ГКМП обусловлено не только мутациями генов, кодирующих белки саркомера, но и полиморфизмом генов-модификаторов, в том числе генов, кодирующих белки  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР).

Многофакторный анализ на основе логистической регрессии выявил ассоциации полиморфизма генов, кодирующих  $\beta$ -АР, с клиническими проявлениями заболевания у пациентов с ГКМП. Обнаружено, что наличие эпизодов НЖТ чаще ассоциировалось с носителями гетерозиготного генотипа *GC* гена *ADRB2* (полиморфизм *Gln27Glu*) (ОШ 1,76; 1,02 – 3,06; 95 % ДИ). Наличие ФП встречалось реже у носителей гетерозиготного генотипа *GC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) (ОШ 0.39 (0.17—0.82; 95 % ДИ). Прогрессирование ХСН чаще определялось у пациентов – носителей генотипа *GC* гена *ADRB2* (полиморфизм *Gln27Glu*) (ОШ 4.31; 1.08—29.03; 95 % ДИ). Возраст пациентов оказывал влияние на указанные клинические показатели: каждый год жизни у пациентов с ГКМП увеличивал шансы на 3 % (95 % ДИ 1-5%) осложниться развитием НЖТ, на 6 % (95 % ДИ 4-9 %) - развитием ХСН ФК II-III и на 2 % (95 % ДИ (0-5%) - развитием ФП. Пол пациентов не оказывал влияния на данные факторы.

Многофакторный анализ выявил ассоциации полиморфизма генов, кодирующих  $\beta$ -АР, с ЭхоКГ показателями (ОЛП/ППТ и КДР) с учетом пола пациентов. Величина показателя ОЛП/ППТ была значимо больше (средний процент увеличения 4.4; 0.8-7.9; 95% ДИ) у мужчин - носителей гомозиготного генотипа *CC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) по сравнению с остальными генотипами. Тогда, как у женщин ассоциации показателя ОЛП/ППТ с полиморфизмом *Arg389Gly* гена *ADRB1* не выявлено. Возраст пациентов также оказывал влияние на изучаемые параметры: с каждым годом жизни пациентов ОЛП/ППТ увеличивались на 0,28 % (0,13—0,43; 95 % ДИ) у женщин и на 0,16 (0,01-0,31; 95 % ДИ) у мужчин соответственно. Величина показателя КДР была значимо больше (средний процент увеличения 2.1 (0.3-3.8); 95 % ДИ) у мужчин - носителей гомозиготного генотипа *GG* гена *ADRB2* (полиморфизм *Arg16Gly*) по сравнению с остальными генотипами. Тогда, как у женщин ассоциации показателя КДР с полиморфизмом *Arg16Gly* гена *ADRB1* не выявлено. Возраст пациентов также оказывал влияние на изучаемые параметры: с каждым годом жизни пациентов – носителей данных генотипов показатель КДР увеличивались на 0.17% (0.10-0.25; 95 % ДИ) у женщин и на 0,12 % (0,05-0,20; 95 % ДИ) у мужчин соответственно.

### **Анализ ассоциаций между полиморфизмом генов, кодирующих белки РААС, и фенотипическими проявлениями заболевания у пациентов с ГКМП**

Многофакторный анализ обнаружил ассоциации с фенотипическими проявлениями ГКМП полиморфизма генов, кодирующих РААС, с учетом возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии 2-3 ст.). Выявлено, что у носителей гетерозиготного генотипа *ID* гена *ACE* по сравнению с остальными генотипами, чаще встречалась ФП (ОШ 2,06; 1,05 – 4,19; 95 % ДИ). Наличие эпизодов НЖТ чаще ассоциировалось с носителями генотипа *ID* гена *ACE* (ОШ 2.44; 1.40—4.34; 95 % ДИ). Прогрессирование стенокардии чаще определялась у носителей генотипа *ID* гена *ACE* (ОШ 2.17; 1.18—4.10; 95 % ДИ) и у носителей генотипа *AA* гена *СМА1* (ОШ 2.09 1.05—4.29; 95% ДИ). Возраст и наличие сопутствующей АГ 2-3 ст. оказывали влияние на изучаемые параметры: каждый год жизни у пациентов с ГКМП, носителей данных генотипов, увеличивает в среднем шансы на 3 % (95%ДИ 1-5 %) осложниться развитием НЖТ, на 9% (95%ДИ 6-12 %) развитием стенокардии ФК II - III ст. Наличие сопутствующей АГ 2-3 ст. у носителей данных генотипов увеличивает шансы в 2.21 (1.13—4.42) раза осложниться развитием ФП, в 3.62 (1.84—7.36) раза - развитием стенокардии высокого ФК (ФК III). Наличие сопутствующей ИБС и пол пациентов не оказывали влияния на наличие указанных ассоциаций.

Многофакторный анализ показал, что величина показателя ИММ была значимо больше (средний процент увеличения 9,1 (1,0—17,6); 95% ДИ) у носителей гомозиготного генотипа *II* гена *ACE* и у носителей гомозиготного генотипа *AA* гена *СМА 1* (средний % увеличения 7,3 (0,0—14,8), 95% ДИ) по сравнению с остальными генотипами. Величина показателя ММЛЖ была значимо больше (средний процент увеличения 10,8 (1,9—20,1; 95 %) у носителей генотипа *II* гена *ACE* по сравнению с остальными генотипами. Пол пациентов и наличие сопутствующей АГ 2-3 ст. оказывали влияние на изучаемые ЭхоКГ показатели. Все показатели (ММЛЖ, ИММ) были значимо выше у пациентов мужского пола по сравнению с женским полом и у пациентов с наличием сопутствующей АГ 2-3 степени.

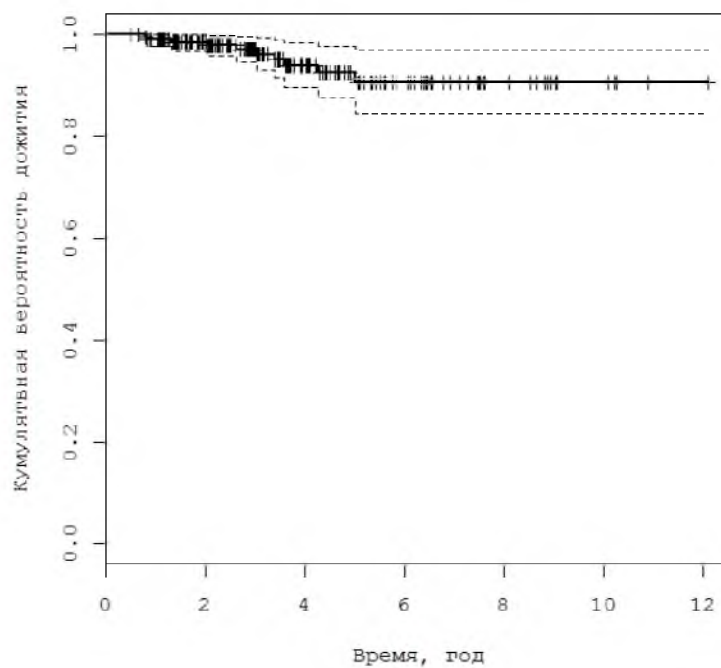
Полученные результаты нашего исследования могут быть полезны в качестве дополнительных критериев оценки тяжести заболевания.

### **Оценка выживаемости и идентификация факторов, ассоциированных с риском внезапной сердечной смерти**

За период наблюдения ВСС была зарегистрирована у 6 пациентов, кардиовертер-дефибриллятор (КД) имплантировали 10 (4,7%) пациентам, из них 6 пациентам для первичной и 4 для вторичной профилактики ВСС.

3- и 5-летняя кумулятивная выживаемость в исследуемой когорте составила соответственно 97,0% (SE 1,4%) и 92,2% (SE 2,7%), ежегодная ВСС - летальность 0,78% .

Кривая дожития представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 - Кумулятивная ВСС-специфическая вероятность дожития пациентов с ГКМП (штриховая линия – 95% ДИ)**

Согласно Международным рекомендациям (ACC/ESC, 2003; ACCF/AHA, 2011; ESC, 2014) к факторам риска ВСС отнесены: один и более случаев ВСС от ГКМП в семейном анамнезе; один и более эпизод синкопе неустановленной причины; выраженная гипертрофия стенок левого желудочка (толщина стенки  $\geq 30$  мм); эпизоды НЖТ по данным 24-часового СМ ЭКГ, наличие ФП, а также неадекватная реакция артериального давления при пробе с физической нагрузкой. Влияние основных и дополнительных факторов, ассоциированных с риском ВСС, в нашей когорте пациентов с ГКМП, было проверено в многофакторном анализе. Наибольшее влияние на прогноз оказывали факторы, связанные с электрической нестабильностью миокарда.

По данным многофакторного анализа только наличие таких факторов, как продолжительность интервала QTc ( $p=0,0061$ ) и величина mTWA ( $p=0,0003$ ) являлись независимыми факторами риска развития ВСС. Остальные исследуемые факторы, включая семейный анамнез, отягощенный ВСС, синкопальные состояния, наличие НЖТ и продолжительность дисперсии интервала QT не

показали себя факторами, независимо влияющими на ВВС-исход пациентов с ГКМП (таблица 1).

Таблица 1 - Многофакторный анализ риска ВВС

Фактор риска	Предварительная модель		Окончательная модель	
	Коэффициент регрессии b	p	Коэффициент регрессии b	p
Наличие семейного анамнеза, отягощенного ВСС	-1.0106	0.3494	-	-
Наличие синкопальных состояний	-0.7158	0.5222	-	-
Наличие НЖТ	1.9747	0.0423	-	-
Продолжительность интервала QTc, мс	0.1107	0.0097	0.1132	0.0061
Продолжительность дисперсии QTd, мс	0.0141	0.4272	-	-
Величина mTWA	0.1007	0.0053	0.0766	0.0003

На основе полученной модели мы стратифицировали группы риска по следующему уравнению

$$Риск = 0,1132 \times QTc + 0,0766 \times mTWA - 54. \quad (1)$$

где  $QTc$  – значение продолжительности интервала  $QTc$  в мс,  $mTWA$  – значение показателя  $mTWA$  в мкВ.

При величине риска  $Риск > 0$  полагается, что группа риска ВВС-исхода – высокая.

По результатам стратификации на изучаемой когорте трехлетняя выживаемость для группы высокого риска составила 87,8 (SE=4,8)%, пятилетняя – соответственно 75,8 (SE=7,0)%. Выявленные предикторы риска ВСС на основе критериев электрической нестабильности миокарда, позволяют своевременно идентифицировать пациентов высокого риска и проводить им профилактические мероприятия.

### **Факторы, ассоциированные с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП**

Показано, что основными факторами, определяющими прогрессирование ХСН являются: нарастание обструкции выносящего тракта ЛЖ, развитие ФП,

прогрессирование диастолическая дисфункция при сохраненной систолической функции, развитие систолической дисфункции. Анализ неблагоприятных состояний при первоначальной оценке пациентов с ГКМП показал, что у 14 (13,2 %) пациентов была диагностирована систолическая дисфункция ( $ФВ \leq 50$  %), у 52 (49,1 %) - нарастание обструкции ВТЛЖ при наличии диастолической дисфункции; у 40 (37,7 %) - прогрессирование ХСН возникало при развитии ФП или желудочковых нарушений ритма. На протяжении 4-х летнего периода наблюдения развились следующие неблагоприятные события: у 5 (4,6 %) пациентов – систолическая дисфункция, у 6% (5,6 %) – нарастание обструкции ВТЛЖ, у 3 (2,8 %) – развилась ФП. Для выявления факторов, ассоциированных с прогрессированием ХСН, проведены однофакторный и многофакторный анализы.

Данные однофакторного и многофакторного анализа, включившего 13 наиболее значимых характеристик, выявили в качестве предикторов прогрессирования ХСН следующие показатели: возраст, величину ГД ВТЛЖ и уровень Nt-proBNP. Наиболее значимым фактором, определяющим прогрессирование ХСН на ранних стадиях ее развития являлся уровень Nt-proBNP (таблица 2). Максимальная диагностическая значимость показателя Nt-proBNP для прогноза неблагоприятного течения заболевания достигалась при 85% чувствительности и 74% специфичности ( $AUC=0.86$  (0.76-0.96), что соответствовало пороговому значению показателя  $Nt-proBNP > 30$  фмоль/мл.

Таблица 2 - Оценка значимости факторов, влияющих на развитие неблагоприятных событий пациентов с ГКМП по результатам многофакторного анализа

Фактор, на 1 ед. измерения	Коэффициент	p	Отношение шансов	95 % доверительный интервал для ОШ
Возраст, лет	0,1134	0,0103	1,12	1,04–1,24
ГД ВТЛЖ мм рт.ст.	0,0738	0,014	1,08	1,02–1,15
Nt-proBNP, фмоль/мл	0,0286	<0,001	1,03	1,01–1,05

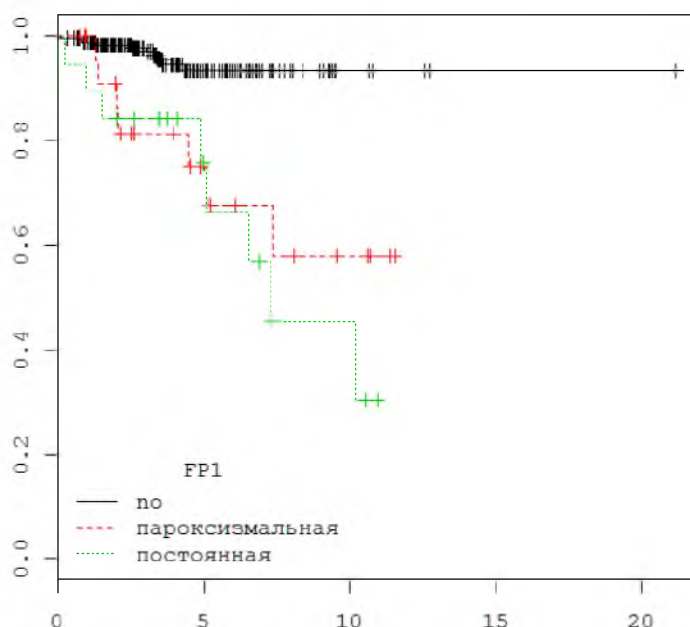
### **Прогностическая значимость фибрилляции предсердий у пациентов с ГКМП**

В исследуемой когорте пациентов с ГКМП ФП встречалась с частотой 16,7% и ассоциировалась с высоким риском кардиоваскулярных событий и исходов, смерти от прогрессирования ХСН, инвалидизации и смерти от ОНМК независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная). За период наблюдения у 25 (8,5 %) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные исходы и события: ВСС развилась у 6 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД – у 4 пациентов, летальные исходы вследствие

прогрессирования ХСН до «конечной» стадии заболевания – у 7 пациентов, ОНМК - у 8 пациентов, в том числе с летальным исходом - у 2 пациентов. Годовая кардиоваскулярной летальность во всей когорте составила 0.85%.

5-летняя бессобытийная кумулятивная выживаемость в исследуемой когорте составила 88,9 % (84,0 – 94,1 %). Сравнение кумулятивной выживаемости (рисунок 2) групп пациентов с синусовым ритмом и пароксизмальной или постоянной формами ФП показал, что пациенты с ФП независимо от формы ФП имели более высокий риск кардиоваскулярных событий ( $p < 0,001$ ), чем пациенты с синусовым ритмом и не различались в зависимости от форм ФП ( $p > 0,05$ ).

Кривая кумулятивной выживаемости в зависимости от формы ФП представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2 - Кумулятивная вероятность бессобытийной выживаемости пациентов с ГКМП в зависимости от формы ФП**

Многофакторный регрессионный анализ выявил, что ФП является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий и исходов (ОР 3,78; 95%ДИ 1,39 – 10,25,  $p = 0,009$ ), смерти от прогрессирования ХСН (ОР 7,17, 95% ДИ 1,69 – 30,31,  $p = 0,007$ ) и инвалидизации и смерти от ОНМК (ОР 170,64; 95%ДИ 10,46 – 2784,88,  $p < 0,001$ ). Ассоциации ФП с развитием ВСС в исследуемой когорте пациентов с ГКМП выявлено не было.

Независимыми факторами неблагоприятного исхода от прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: старший возраст (ОР 1,09; 95%ДИ 1,01 -1,18,  $p=0,02$  на 1 год возраста); ОЛП/ППТ (ОР 1,08; 95%ДИ 1 -1,17,  $p=0,05$  на единицу измерения); СДЛА (ОР 1,05; 95% ДИ 1,02 – 1,09,  $p=0,003$  на единицу измерения) и наличие ФП (ОР 7,67; 95% ДИ 1,74 – 34,09,  $p=0,008$ ). Единственным и наиболее значимым независимым фактором риска неблагоприятного исхода от ОНМК является наличие ФП (ОР 95,77; 95% ДИ 3,52 – 2603,52,  $p=0,007$ ).

### **Прогностическая значимость показателя ОЛП/ППТ у пациентов с ГКМП**

Измерение с помощью двухмерной эхокардиографии объема левого предсердия (ОЛП) по сравнению с линейным измерением диаметра левого предсердия (ЛП) позволяет прогнозировать риск развития неблагоприятных событий в течение заболевания.

У пациентов с неблагоприятным развитием заболевания по сравнению с пациентами с благоприятным течением статистическую значимость демонстрировали показатели ЛП, ОЛП и ОЛП/ППТ. Для выявления уровней этих показателей, ассоциированных с неблагоприятным исходом был проведен ROC-анализ (таблица 3).

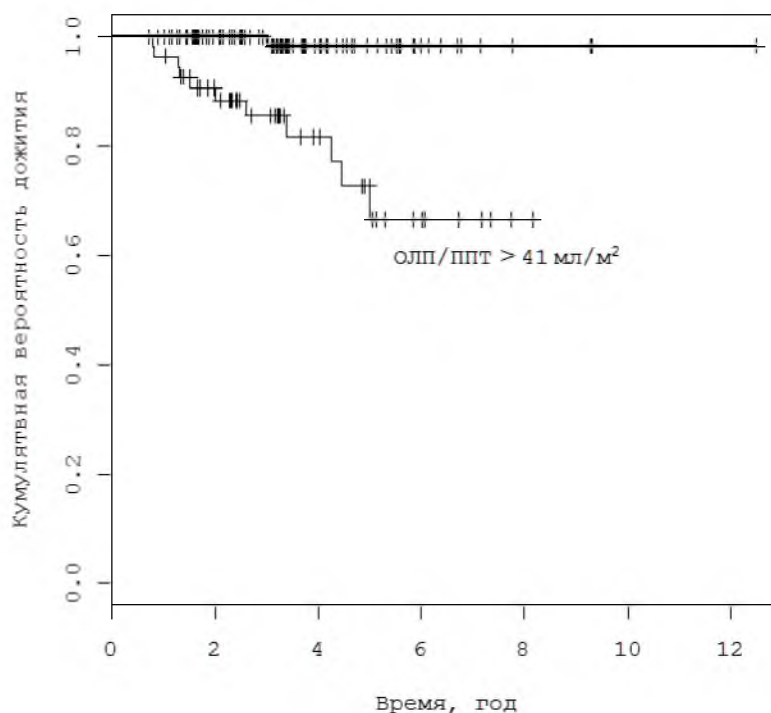
По результатам ROC- анализа уровень показателя ОЛП/ППТ  $> 41$  мл/м<sup>2</sup> позволяет предсказать неблагоприятный прогноз пациентов с ГКМП с наибольшим соотношением чувствительности и специфичности.

Таблица 3 - Результаты ROC- анализа для показателей ЛП, ОЛП и ОЛП/ППТ

Показатель	Уровень	AUC (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
ЛП, мм	>42,5	0,70 (0,55–0,84)	0,83 (0,58–1,0)	0,57 (0,49–0,65)
ОЛП, мл	>81	0,78 (0,67–0,90)	0,92 (0,75–1,0)	0,67 (0,58–0,74)
ОЛП/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	>41	0,83 (0,73–0,94)	0,92 (0,75–1,0)	0,75 (0,70–0,82)

Пациенты с ГКМП с величиной ОЛП/ППТ  $> 41$  мл/м<sup>2</sup> имеют статистически значимую ( $p < 0,001$ , лог-ранговый критерий) вероятность развития неблагоприятных событий по сравнению с пациентами, у которых ОЛП/ППТ  $\leq 41$  мл/м<sup>2</sup> (рисунок 3). Выживаемость за время наблюдения составила 98,5 % (95,7 % – 100 %) для пациентов с величиной ОЛП/ППТ  $\leq 41$  мл/м<sup>2</sup> и 55,8 % (36,3 % – 85,8 %) для пациентов с величиной ОЛП/ППТ  $> 41$  мл/м<sup>2</sup>.





**Рисунок 3 - Кумулятивная вероятность дожития пациентов с ГКМП с величиной ОЛП/ПРТ > 41 мл/м<sup>2</sup> и ≤ 41 мл/м<sup>2</sup>**

**Прогностическая значимость показателя E/E<sub>mlat</sub>, измеряемого с помощью тканевого доплеровского исследования у пациентов с ГКМП**  
Измерение соотношения E/E<sub>mlat</sub> при тканевом доплеровском исследовании в дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца позволяет прогнозировать риск развития неблагоприятных событий в течение заболевания (таблица 4).

При многофакторном анализе независимыми предикторами развития неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП являются следующие характеристики: возраст (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90 -0,98; p<0,001); ГД ВТЛЖ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01 -1,04; p<0,001); ОЛП/ПРТ (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02 – 1,10; p<0,004) и соотношение E/E<sub>mlat</sub> (ОР 1,37; 95% ДИ 1,12-1,67; p<0,002). Соотношение E/E<sub>mlat</sub> показало себя наиболее значимым фактором, влияющим на прогноз: увеличение соотношения E/E<sub>mlat</sub> на 1 усл.ед. в среднем на 37% увеличивает относительный риск развития неблагоприятного события.

Таблица 4 - Многофакторный анализ риска развития неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГКМП

Параметр	Предварительная модель		Окончательная модель		
	b	p	b	Отношение рисков (95% ДИ ОР)	p
Возраст	-0,06	0,005	- 0,06	0,94 (0,90-0,98)	0,001
Синкопальные состояния	-0,42	0,424	-	-	-
ГД ВТЛЖ, ммрт.ст.	0,03	<0,001	0,03	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Эпизоды НЖТ	-0,42	0,466	-	-	-
ЛП, мм	0,08	0,314	-	-	-
ОЛП/ППТ, мл/м2	0,03	0,317	0,06	1,06 (1,02-1,10)	0,004
Е, мм	0,55	0,583	-	-	-
Е/Em lat	0,39	0,001	0,31	1,37 (1,12-1,67)	0,002

### **Индивидуализированный подход к медикаментозному лечению пациентов с ГКМП**

В рамках проспективного наблюдения проводился анализ эффективности различных вариантов длительного медикаментозного лечения пациентов с ГКМП с учетом генетических особенностей индивидуального фармакологического ответа пациента на лекарственное средство (ЛС).

### **Влияние носительства различных генотипов гена *MDR1* на режим дозирования и клиническую эффективность $\beta$ 1-адреноблокатора бисопролола у пациентов с ГКМП**

Лечение пациентов с ГКМП бисопрололом позволяет добиться клинического улучшения у 75,5% пациентов. Однако у 24,5% пациентов в процессе титрования бисопролола до максимально переносимой дозы наблюдалось развитие НЛР (брадикардия, гипотония, атрио-вентрикулярная блокада I и II степени), что связано с индивидуальными генетическими особенностями пациентов, в частности, с полиморфизмом гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин, который контролирует скорость метаболизма и выведения из организма бисопролола. При анализе распределения встречаемости генотипов *MDR1* в группе пациентов с НЛР (таблица 5) было выявлено, что у пациентов, имеющих генотип ТТ и СТ гена *MDR1*, в отличие от пациентов с

генотипом *CC*, при лечении бисопрололом чаще наблюдалось развитие НЛР ( $p < 0,01$ ).

Таблица 5 – Частота генотипов *MDR1* у пациентов с НЛР, принимавших различные оттитрованные дозы бисопролола

Генотип	Количество пациентов			
	Доза 5 мг/сут и менее		Доза 10,0 мг/сут и менее	
	n	%	n	%
CC	2	13,3	0	0
CT	7	46,7	2	22,2
TT	6	40,0	7	77,8
Всего	15	100	9	100

После коррекции дозы бисопролола у пациентов с НЛР, для большинства носителей генотипов *TT* и *CT* доза бисопролола 5 мг/сутки и менее была более безопасной, чем доза 10,0 мг/сут. При сравнении оттитрованной дозы бисопролола у пациентов с зависимости от генотипа *MDR1* оказалось, что она была статистически значимо ниже у носителей генотипов *TT* и *CT* ( $4,5 \pm 0,7$  мг/сутки) по сравнению с носителями генотипа *CC* ( $10,0 \pm 1,2$  мг/сутки,  $p < 0,05$ ).

Несмотря на различия в дозах бисопролола, анализ динамики клинико-инструментальных показателей у пациентов в зависимости от генотипа *MDR1* показал, что у всех пациентов, имеющих генотипы *TT*, *CT* и *CC* гена *MDR1*, отмечалось статистически значимое улучшение клинических (уменьшение ФК ХСН,  $p < 0,001$ ; увеличение пройденного расстояния шестиминутного теста ходьбы,  $p < 0,001$ ) и электрокардиографических показателей (уменьшение продолжительности ишемии миокарда,  $p < 0,001$ ; частоты эпизодов НЖТ,  $p < 0,001$ ) в ходе 6-месячного лечения бисопрололом.

Результаты проведенного исследования показывают, что целевые дозы бисопролола различаются в зависимости от генотипа *MDR1*: у пациентов с генотипом *TT* и *CT* целевая доза была в 2 раза ниже рекомендуемой (5 мг/сутки и менее), тогда как у носителей генотипа *CC* достигалась максимально переносимая доза – 10 мг/сутки.

#### **Эффективность лечения бисопрололом больных ГКМП в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих $\beta_1$ -адренорецепторы**

На эффективность лечения бисопрололом оказывал влияние генетический полиморфизм генов, кодирующих  $\beta_1$ -АР, участвующих в его фармакодинамике. Результаты анализа ANOVA доказали, что у носителей генотипов *CC* и *GC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) показатель ФК ХСН значимо снижался к концу периода наблюдения ( $p = 0,022$ ) под влиянием проводимого лечения, что

свидетельствует об уменьшении тяжести ХСН у носителей этих генотипов (таблица 6).

Таблица 6 – Анализ ANOVA показателя ФК ХСН у носителей генотипов ADRB1 (полиморфизм *Arg389Gly*)

Показатель	SS	df	MS	F	p
ADRB1.(389)	0,48	2	0,24	0,417	0,660
Межгр. ошибка	55,44	97	0,57	-	-
Лечение	0,68	1	0,68	13,053	0,000
<i>ADRB1</i> .(389) x лечение	0,41	2	0,21	3,951	0,022
Внутригр. ошибка	5,09	97	0,05	-	-

Результаты анализа ANOVA доказали, что у носителей генотипов *CC* и *GC* гена *ADRB1*(полиморфизм *Arg389Gly*) показатель длительности ишемии миокарда по данным СМ ЭКГ значимо снижался ( $p=0,030$ ) в ходе лечения бисопрололом (таблицы 7).

Таблица 7 - Анализ ANOVA показателя длительности ишемии миокарда у носителей генотипов гена ADRB1(полиморфизм *Arg389Gly*)

Показатель	SS	df	MS	F	p
ADRB1.(389)	2971,20	2	1485,60	0,748	0,476
Межгрупповая ошибка	190730,84	96	1986,78	-	-
Лечение	135352,00	1	135352,00	135,545	0,000
ADRB1.389 x лечение	7279,19	2	3639,59	3,645	0,030
Внутригрупповая ошибка	95863,16	96	998,57	-	-

Анализ ANOVA доказал, что полиморфизмы остальных генов, кодирующих  $\beta$ 1-AP (*ADRB1.49*) не были ассоциированы с динамикой ФК ХСН и продолжительности ишемии миокарда, влияние на снижение этих показателей оказывало только лечение бисопрололом.

#### **Индивидуализация лечения лозартаном пациентов с ГКМП**

На эффективность лечения лозартаном оказывал влияние полиморфизм генов, кодирующих белки РААС. Результаты анализа ANOVA доказали, что у носителей генотипа *AA* гена *СМА1* показатель ИММ значимо уменьшался ( $p=0,003$ ) под влиянием лечения лозартаном, что свидетельствует о регрессе гипертрофии ЛЖ у пациентов, имеющих данный генотип по сравнению с носителями других генотипов (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ ANOVA показателя ИММ у носителей генотипов *СМА1*

Показатель	SS	df	MS	F	p
<i>СМА1</i>	4907,30	2	2453,65	0,478	0,622
Межгрупповая ошибка	384686,13	75	5129,15	-	-
Лечение	1137,19	1	1137,19	1,659	0,202
<i>СМА1</i> x лечение	8375,02	2	4187,51	6,110	0,003
Внутригрупповая ошибка	51399,43	75	685,33	-	-

У носителей же гомозиготных генотипов *II* гена *ACE* наблюдалась резистентность к терапии лозартаном, что выражалось ухудшением показателей диастолической функции ЛЖ. Результаты анализа ANOVA доказали, что у носителей гомозиготных генотипов *II* гена *ACE* показатели E/Em ( $p=0,004$ ) и СДЛА ( $p=0,001$ ) значимо увеличивались в ходе лечения лозартаном, что свидетельствует об ухудшении диастолической функции ЛЖ у носителей этих генотипов по сравнению с остальными генотипами (таблицы 9 и 10).

Таблица 9 - Анализ ANOVA показателя E/Em у носителей генотипов гена *ACE*

Показатель	SS	df	MS	F	p
<i>ACE</i>	37,92	2	18,96	2,867	0,063
Межгрупповая ошибка	515,95	78	6,61	-	-
Лечение	1,46	1	1,46	0,356	0,552
<i>ACE</i> x лечение	64,75	2	32,38	7,884	0,001
Внутригрупповая ошибка	320,32	78	4,11	-	-

Таблица 10 - Анализ ANOVA показателя СДЛА у носителей генотипов гена *ACE*

Показатель	SS	df	MS	F	p
<i>ACE</i>	135,51	2	67,75	1,300	0,278
Межгрупповая ошибка	4065,19	78	52,12	-	-
Лечение	98,46	1	98,46	4,844	0,031
<i>ACE</i> x лечение	244,09	2	122,04	6,005	0,004
Внутригрупповая ошибка	1585,28	78	20,32	-	-

Таким образом, тестирование полиморфизмов генов, кодирующих  $\beta$ -АР и белки РААС, позволяет выделить наиболее чувствительных к лечению пациентов с ГКМП, а также группу пациентов, резистентных к терапии, которые нуждаются в дополнительном наблюдении и подборе других ЛС. Индивидуализированный подход к выбору ЛС и режиму их дозирования позволит не только повысить эффективность и безопасность фармакотерапии, но и приверженность пациентов с ГКМП к лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. По результатам комплексного клинико-инструментального, морфологического и молекулярно-генетического обследования и проспективного 10-летнего наблюдения за белорусской когортой пациентов с ГКМП выделены особенности в клиническом течении и прогнозе заболевания. По данным ЭхоКГ-исследования у пациентов с ГКМП обструкция выходного тракта ЛЖ выявляется в 43,5 % случаев в покое и в 11,7 % случаев индуцирована нагрузочными пробами (проба Вальсальвы и стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой), выраженные нарушения диастолической функции (псевдонормальный и рестриктивный типы) – в 33,3 % случаев, систолическая дисфункция ЛЖ – в 4,9 % случаев. Несмотря на наличие в 95,1 % случаев сохраненной систолической функции, выявлено наличие субклинической систолической дисфункции, о чем свидетельствует снижение глобальной деформации в продольном направлении ( $p < 0,001$ ) [2, 3, 4, 39, 42].

2. В КМЦ при ГКМП определены ультраструктурные признаки гипертрофии и повышения синтетической активности, атрофии и дегенерации, непараллельного расположения миофибрилл, и, в редких случаях, их утраты [6, 15, 22, 34, 44].

3. У пациентов с ГКМП и их ближайших родственников, имеющих одинаковые дефекты генов *MYH7* (мутации *Ala729Pro*, *Glu924Lys*, *Glu930del*) и *MYBPC3* (мутации *Arg502Gln* и *Asn515del*), определяется фенотипическая гетерогенность заболевания. Установлено, что мутации *Arg403Trp*, *Lys847del*, *Glu930del* и *Arg1712Trp* в гене *MYH7*; мутации *Arg502Gln*, *Trp1214Arg* и *Gln1233Term* в гене *MYBPC3* и мутация *Arg58Gln* в гене *MYL2* являются генетическими маркерами высокого риска развития осложненного течения ГКМП и могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных исходов при данной патологии [24, 32, 40, 43, 47, 62].

4. Выявлены ассоциации полиморфизмов генов-модификаторов, кодирующих  $\beta$ -АР и белки РААС, с фенотипическими проявлениями заболевания. Показано, что генотип *GC* гена *ADRB2* (полиморфизм *Gln27Glu*), ассоциирован с риском развития НЖТ (ОШ 1,76; 1,02 – 3,06; 95 % ДИ) и прогрессированием ХСН (ОШ 4,31; 1,08—29,03; 95 % ДИ); генотипы *CC* (полиморфизм *Arg389Gly*) гена *ADRB1* и *GC* (полиморфизм *Arg16Gly*) гена *ADRB2*, ассоциированы с увеличением отношения ОЛП/ППТ (средний процент увеличения 4,4; 0,8-7,9; 95 % ДИ) и КДР у мужчин (средний процент увеличения 2,1 (0,3-3,8); 95 % ДИ); генотип *ID* гена *ACE*, ассоциирован с прогрессированием ФК стенокардии (ОШ 2,17; 1,18—4,10; 95 % ДИ), риском развития НЖТ (ОШ

2.44; 1.40—4.34; 95% ДИ) и ФП (ОШ 2,06; 1,05 – 4,19; 95 % ДИ); генотипы *II* полиморфизма гена *ACE* и *AA* гена *СМА1* ассоциированы с большей величиной показателя ИММ (средний процент увеличения 9,1 (1,0—17,6); 95% ДИ) и ММЛЖ (средний % увеличения 7,3 (0,0—14,8), 95% ДИ) по сравнению с другими генотипами [12,13,14,15, 21, 25, 26,29,37, 38, 51, 56,71].

5. По данным длительного наблюдения (до 10 лет) 65 % пациентов с ГКМП демонстрируют прогрессирующий характер заболевания, 13 % - стабильное течение, внезапная сердечная смерть зафиксирована у 3 % пациентов, фибрилляция предсердий – у 17 % и «конечная» стадия заболевания диагностирована у 2%. Основными факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз заболевания, являются: развитие фибрилляции предсердий (ОР 3,78; 95 % ДИ 1,39 – 10,25,  $p=0,009$ ), прогрессирование ХСН (ОР 7,17, 95 % ДИ 1,69 – 30,31,  $p=0,007$ ), тяжесть нарушений диастолической функции (ОР 1,37; 95%ДИ 1,12-1,67;  $p<0,002$ ). Вероятность развития неблагоприятных исходов и событий увеличивается при уровне показателя ОЛП/ППТ  $> 41$  мл/м<sup>2</sup> (чувствительность - 92% , специфичность - 75%), при увеличении соотношения E/Emlat на 1 усл.ед. в среднем на 37%; при уровне Nt-proBNP  $> 30$  фмоль/мл (чувствительности - 85%, специфичность - 75%) [8, 28, 69, 61,57].

6. По данным проведенного проспективного наблюдения 5-летняя ВСС-выживаемость пациентов с ГКМП составляет 92,2 %. Разработанная многофакторная модель и классификационная шкала позволяют выделять группы высокого риска ВСС по формуле (1) на основе маркеров электрической нестабильности миокарда (удлинение скорректированного интервала QT $>450$ мс, патологическая величина mTWA  $>45$  мкВ) [27, 35,54,57,58,60,65].

7. Выявлены различия в выборе целевой дозы бисопролола в зависимости от результатов фармакогенетического исследования. Установлено, что у пациентов, имеющих генотипы *TT* и *CT* гена *MDR1*, отмечается большая частота развития НЛР в ходе лечения бисопрололом по сравнению с пациентами, имеющими генотип *CC* ( $p<0,01$ ). Доказано достижение клинической эффективности лечения при более низких дозах бисопролола (при генотипе *TT* и *CT* – 5 мг/сутки и менее) по сравнению с носителями генотипа *CC* (10,0 мг/сутки). Показано, что лечение бисопрололом эффективнее у носителей генотипов *CC* и *GC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*), что выражалось в статистически значимом уменьшении ФК ХСН ( $p=0,022$ ) и продолжительности ишемии миокарда ( $p=0,030$ ) [18,19, 21,37, 72].

8. Доказано влияние на эффективность лечения лозартаном полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС. Показано, что лечение лозартаном эффективнее у носителей гомозиготного генотипа *AA* гена *СМА1*, что выражалось в статистически значимом снижении ИММ на 28.1 (12.0- 44.3) единиц в ходе лечения лозартаном. У носителей гомозиготных генотипов *II* гена

*ACE* наблюдалась резистентность к терапии лозартаном, что выражалось в статистически значимом увеличении показателей диастолической функции:  $E/E_m$  (на 2,3 (1.1- 3.6) единиц) и СДЛА на 5.3 (2.5-8.1) мм рт.ст. в ходе лечения лозартаном [17,20,30,36,41,52].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

1. У пациентов с ГКМП с сохраненной систолической функцией ЛЖ необходимо проводить оценку деформации миокарда в продольном направлении с использованием технологии 2 D Strain для выявления субклинической систолической дисфункции ЛЖ.

2. Проведение молекулярно-генетических исследований рекомендуется для выявления мутаций в генах саркомеров у пробандов с ГКМП и родственников первой линии, а также для определения полиморфизма генов-модификаторов, кодирующих белки  $\beta$ -АР и РААС, с целью выявления групп риска развития неблагоприятного течения ГКМП.

3. Ведение пациентов с ГКМП должно начинаться с оценки доказанных факторов риска ВСС. Наряду с традиционными факторами риска ВСС необходимо оценивать маркеры электрической нестабильности миокарда (длительность скорректированного интервала QT и величину микровольновой альтернации зубца T) при суточном мониторинге ЭКГ для определения прогноза и выбора тактики лечения.

4. Для выделения групп пациентов с ГКМП, требующих более тщательного активного наблюдения и выработки наиболее адекватной лечебной тактики, необходимо учитывать определенные в работе факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз: наличие ФП, отношение ОЛП/ППТ  $>41$  мл/м<sup>2</sup>, отношение  $E/E_{mlat} \geq 15$  мм рт.ст., уровень Nt-proBNP  $> 30$  фмоль/мл.

5. Для выбора целевой дозы бисопролола необходимо определение носительства генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена *MDR1*. В зависимости от результатов фармакогенетического исследования *MDR1* рекомендуется использовать следующий алгоритм выбора целевой дозы бисопролола: при выявлении у пациента генотипа *TT* и *CT* гена *MDR1* целевая доза бисопролола 5 мг/сутки и менее; у пациентов с генотипом *CC* – 10 мг/сутки. Для индивидуализации лечения бисопрололом предлагается учитывать полиморфизм генов, кодирующих  $\beta$ -АР. У пациентов, имеющих генотипы *CC* гена *ADRB1* (полиморфизм *Arg389Gly*) лечение бисопрололом наиболее эффективно.

6. Для индивидуализации лечения лозартаном предлагается учитывать полиморфизм генов, кодирующих РААС. У пациентов, имеющих генотип *AA* гена *CMAI*, лечение лозартаном наиболее эффективно.



## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в журналах

1. Комиссарова, С.М. Гипертрофическая кардиомиопатия: эффективность и безопасность применения  $\beta$ -адреноблокатора Конкора / С.М. Комиссарова // Медицинские новости. – 2008. – № 1. – С.59–62.
2. Комиссарова, С.М. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему / С.М. Комиссарова // Лечебное дело. – 2008. – Т. 4, № 4. – С.61–65.
3. Комиссарова, С.М. Первичная гипертрофическая кардиомиопатия: частота встречаемости в Республике Беларусь, варианты течения, выбор терапии, определение прогноза / С.М. Комиссарова // Кардиология в Беларуси. – Т. 2, № 1. – 2009. – С.64–74.
4. Комиссарова, С.М. Коррекция ишемии миокарда у больных первичной гипертрофической кардиомиопатией кардиоселективным  $\beta$ -адреноблокатором биспрололом / С.М. Комиссарова // Кардиология в Беларуси. – Т.3, № 2. – 2009. – С.86–91.
5. Ультраструктурные основы реорганизации миокарда при гипертрофической кардиомиопатии / С.А. Новаковская, С.М. Комиссарова, Е.В. Козловская, Л.И. Арчакова, А.П. Шкет, С.В. Спиридонов // Новости мед.-биол.наук. – 2010. – № 11. – С. 154–159.
6. Современные подходы к лечению больных первичной гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, А.П. С.В. Спиридонов, А.П. Шкет, М.Е. Петровская // Кардиология в Беларуси. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 52–57.
7. Диагностическое и прогностическое значение определения N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, И.И. Карвига, О.П. Мельникова // Весці НАН Беларусі: серія мед. навук. – 2010. – № 2. – С. 85–91.
8. Первые результаты хирургического лечения больных гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта левого желудочка / Ю.П. Островский, А.П. Шкет, С.М. Комиссарова, С.В. Спиридонов, Т.В. Глыбовская, Т.В. Севрук // Медицинские новости. – 2010. – № 7. – С. 71–74.
9. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с обструктивной формой первичной гипертрофической кардиомиопатии / С.М. Комиссарова, А.П. Шкет, С.В. Спиридонов, Ю.П. Островский // Кардиология в Беларуси. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 55–61.

10. Лечение больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, А.П. Шкет, С.В. Спиридонов, М.Е. Петровская // *Здравоохранение*. – 2011. – № 3. – С. 63–67.
11. Полиморфизм гена  $\beta 2$ -адренорецептора у больных первичной гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, С.С. Кругленко, А.А. Арабей // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 29–37.
12. Клиническая картина гипертрофической кардиомиопатии и генетический полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, С.С. Кругленко, А.А. Арабей // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 83–90.
13. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, С.М. Комиссарова, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // *Новости мед.-биол. наук*. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 19–23.
14. Ассоциация полиморфизма гена ADRB2 с клиническими и функциональными нарушениями у больных первичной гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, С.С. Ниязова, А.А. Арабей // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2011. – Т. 20, № 4. – С. 8–11.
15. Клинико-морфологические характеристики прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии / С.М. Комиссарова, А.П. Шкет, С.А. Новаковская, Е.В. Козловская, Л.И. Арчакова // *Новости мед.-биол. наук*. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 25–31.
16. Избирательная эффективность валсартана у больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 117–127.
17. Индивидуализации лечения больных с гипертрофической кардиомиопатией с учетом генетических особенностей, определяющих фармакокинетику бисопролола / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Михаленко, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, П.С. Шабуня // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 67–71.
18. Возможности индивидуализации терапии больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, П.С. Шабуня // *Кардиология в Беларуси*. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 29–39.
19. Гипертрофическая кардиомиопатия: новые возможности индивидуализации фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II /

С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева // Кардиология в Беларуси. – 2012. – Т. 23, № 4. – С. 29–39.

20. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-функциональная характеристика, полиморфизм гена  $\beta 1$ -адренорецептора и эффективность лечения биспрололом / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // Весці НАНБ : серія мед. наук. – 2012. – № 1 – С. 36–40.

21. Определение биспролола и карведилола в плазме крови методом тандемной хромато-масс-спектрометрии / П.С. Шабуня, С.М. Комиссарова, С.А. Фатыхова, Т.А. Чернова, П.А. Курман // Фармация. – 2012. – №3. – С.11–14.

22. Структурно-функциональные особенности кардиомиоцитов различных областей сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией / Е.Л. Рыжковская, С.А. Новаковская, С.М. Комиссарова, Е.В. Федорова, Л.И. Арчакова // Новости мед.-биол. наук. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 56–63.

23. Комиссарова, С.М. Современные подходы к медикаментозному лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова // Лечебное дело. – 2013. – Т. 31, № 3. – С. 50–54.

24. Фенотипические проявления мутаций в генах MYH7, MYBPC в белорусской популяции пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук // Кардиология в Беларуси. – 2013. – Т. 31, № 6. – С. 51–61.

25. Влияние полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на выраженность клинических признаков гипертрофической кардиомиопатии / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, С.М. Комиссарова // Молекулярная и прикладная генетика. – 2013. – Т. 16. – С. 16–23.

26. Роль полиморфизма генов симпатoadреналовой системы в формировании фенотипических признаков гипертрофической кардиомиопатии / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, С.М. Комиссарова, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // Новости мед.-биол. наук. – 2013. – Т. 8, № 3. – С.23–28.

27. Прогнозирование внезапной сердечной смерти при ГКМП: идентификация пациентов высокого риска / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.Т. Геворкян, И.Б. Устинова, И.В. Севрук, О.В. Красько, А.Г. Мрочек // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 6. – С. 322–328.

28. Факторы, ассоциированные с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией /

С.М. Комиссарова, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук, О.В. Красько, А.Г. Мрочек // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 347–353.

29. Гендерные особенности распределения полиморфных вариантов ADRB1, ADRB2, ACE, AGT, AGTR1, CYP11B2 и CMA1 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, С.М. Комиссарова // Весці НАН Беларусі : серія мед. навук. – 2014. – № 4. – С. 44–50.

30. Прогностическая значимость фибрилляции предсердий у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук, Т.Т. Геворкян, О.В. Красько // Вестник аритмологии. – 2014. – № 78. – С. 25–30.

31. Эффективность и безопасность применения лозартана и его комбинации со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова // Медицинские новости. – 2014. – № 2. – С. 56–59.

32. Применение лозартана и его комбинации со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы на эффективность комбинированной терапии / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова, Е.В. Ковш, О.П. Мельникова // Кардиология в Беларуси. – 2014. – Т. 33, № 2. – С. 139–150.

33. Мутации в генах MYH7, MYBPC3 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в Республике Беларусь / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, С.М. Комиссарова, Э.В. Крупнова // Молекулярная медицина – 2014. – № 3. – С. 45–50.

34. Некомпактный миокард левого желудочка: особенности диагностики и клинические варианты течения / С.М. Комиссарова, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова, В.Ч. Барсукевич, Т.В. Ильина // Кардиология в Беларуси. – 2014. – Т. 36, № 5. – С. 88–96.

35. Анализ структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Е.Ю. Захарова, С.А. Новаковская, Е.В. Федорова, Е.Н. Волосач, Л.И. Арчакова // Новости мед.-биол. наук. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 213–218.

36. Komissarova, S.M. Hypertrophic cardiomyopathy: survival assessment and identification of factors Associated with the risk of sudden cardiac death / S.M. Komissarova, O.V. Krasko // European Applied Sciences. – 2014. – № 12. – P. 21–25.

37. Влияние лозартана на диастолическую функцию и уровень нейрогуморальной активности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

/ С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова, Е.В. Ковш // Медицинские новости. – 2015. – № 3. – С. 43–46.

38. Влияние полиморфных вариантов генов, кодирующих симпатoadреналовую систему, на фенотипические проявления у пациентов с ГКМП / С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, О.В. Красько // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 122, № 6. – С. 75–80.

39. Влияние полиморфизма генов ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы на показатели гипертрофии левого желудочка у пациентов с ГКМП / С.М. Комиссарова, С.С.Ниязова, Н.Н. Чакова, О.В. Красько // Сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 3. – С.161–166.

40. Влияние полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, С.С.Ниязова, Н.Н. Чакова, О.В. Красько // Сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16, № 2. – С.100–106.

41. Наблюдения случаев дилатационной стадии гипертрофической кардиомиопатии / С.М. Комиссарова, Е.Ю. Захарова, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова, О.М. Липова, Т.В. Ильина // Кардиология в Беларуси. – 2015. – Т. 41, № 4. – С. 118–128.

42. Targeted next-generation sequencing (NGS) of nine candidate genes with custom AmpliSeq in patients and a cardiomyopathy risk group / Andrey S. Glotov, Sergey V. Kazakov, Elena A. Zhukova, Anton V. Alexandrov, Oleg S. Glotov, Vladimir S. Pakin, Maria M. Danilova, Irina V. Poliakova, Svetlana S. Niyazova, Natalia N. Chakova, Svetlana M. Komissarova, Elena A. Kurnikova, Andrey M. Sarana, Sergey G. Sherbak, Alexey A. Sergushichev, Anatoly A. Shalyto, Vladislav S. Baranov // Clinica Chimica Acta. – 2015. – Vol. 446. – P. 132–140.

### **Материалы конференций, съездов, конгрессов**

43. Неинвазивная оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии / Т.Г. Вайханская, С.М. Комиссарова, Т.М. Коптюх, Гуль Л.М. // Кардиология: реалии и перспективы: материалы Росс. нац. конгресса кардиологов, Москва, 3-5 октября 2009 г. – Москва, 2009. – С.59.

44. Применение комбинированной терапии с включением эпросартана при гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с артериальной гипертензией / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук, М.Е. Петровская // Кардиология: реалии и перспективы: материалы Росс. нац. конгресса кардиологов, Москва, 3-5 октября 2009 г. – Москва, 2009. –С.183.

45. Опыт дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики у больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, Ю.П. Островский, С.В. Спиридонов // Тез. I Евразийского конгресса кардиологов и III Национального конгресса кардиологов Казахстана, Астана, Казахстан, 20-21 октября 2009 г. – Астана, 2009. – С. 61.

46. Влияние генетического полиморфизма гена GSTM1 на эффективность лечения биспрололом больных гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Е.М. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева // материалы Росс. нац. конгресса кардиологов, Москва, 5-7 октября 2010 г. – Москва, 2010. – С. 161.

47. Фенотипические проявления мутаций в генах MYH7, MYBPC у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в Республике Беларусь» / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева // Актуальные проблемы терапевтических заболеваний: VI съезд терапевтов Узбекистана, Ташкент, 26-27 ноября 2013 г. / в журн. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2013. – № 4. – С. 69–70.

48. Ультроструктурная реорганизация миокарда при гипертрофической кардиомиопатии / С.А. Новаковская, С.М. Комиссарова, Е.В. Козловская, Л.И. Арчакова // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний : материалы респ. науч.-практ. конф., Витебск, 30 сент.–1 окт. 2010 г. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 119–122.

49. Влияние генетического полиморфизма ферментов биотрансформации на эффективность лечения биспрололом больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева // Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов : сб. тез. Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 20–22 мая 2010 г. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 104.

50. Исследование мутаций в гене тяжелой цепи  $\beta$ -миозина у белорусских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, С.С. Кругленко, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Э.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева // Материалы Росс. нац. конгресса кардиологов, Москва, 11–13 окт. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 157–158.

51. Генетический полиморфизм гена  $\beta$ 2-адренорецепторов у больных с первичной ГКМП, чувствительных и резистентных к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // Материалы Росс. нац. конгресса кардиологов, Москва, 11–13 окт. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 158.

52. Изучение влияния генетических особенностей на фармакологические ответы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией /

С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, П.С. Шабуня // Человек и лекарство: тез. докладов: сб. материалов XIX Росс. нац. конгресса, Москва, 23–27 апреля 2012 г. – С. 119.

53. Полиморфизм генов  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, С.М. Комиссарова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // Проблемы наследственной и мультифакторной патологии: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 3–4 апреля 2012 г. – Киев, 2012. – С. 83–84.

54. Индивидуализация лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева // Интеграция знаний в кардиологии : материалы Росс. нац. конгресса кардиологов, Москва, 3–5 октября 2012 г. – Москва, 2012. – С. 221–222.

55. Оценка эффективности комбинированного применения бисопролола и валсартана у больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, М.Е. Петровская, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова, О.П. Мельникова // Сердечная недостаточность: сб. тезисов XII конгресса ОССН, Москва, 6–7 декабря 2012 г. – Москва, 2012. – С. 43.

56. Влияние полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента и рецептора 1 типа ангиотензина II на клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии / С.М. Комиссарова, М.Е. Петровская, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева // Кардиология на перекрестке наук : сб. тез. докладов IV междунар. конгресса, Тюмень, 22–24 мая 2013 г. – Тюмень, 2013. – С. 150–151.

57. Прогнозирование кардиальных событий у пациентов с ГКМП / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук // Материалы XIV нац. конгресса кардиологов Украины, Киев, 18–20 сент. 2013 г. – С. 210 – 211.

58. Прогнозирование внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии: идентификация пациентов высокого риска / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.Т. Геворкян, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук // Кардиология – от науки к практике: материалы Росс. нац. конгресса кардиологов РФ, Санкт-Петербург, 25–27 сент. 2013 г. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 279–280.

59. Возможности индивидуализации лечения блокаторами рецепторов к ангиотензину II больных с ГКМП / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева // Кардиология – от науки к практике: материалы Росс. нац. конгресса кардиологов РФ, Санкт-Петербург, 25–27 сент. 2013 г. – С. 278 – 279.

60. Оценка информативности микроволновой альтернации зубца T в идентификации пациентов ГКМП с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.Т. Геворкян, М.Е. Петровская, А.П. Воробьев, А.В. Фролов // Кардиология Узбекистана: десять лет реальных реформ: науч.-практ. конф. с междунар. участием, Ташкент, 17–18 мая 2013 г. – Ташкент, 2013. – С. 213–114.

61. Особенности развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией при длительном наблюдении / С.М. Комиссарова, Т.В. Севрук, И.Б. Устинова, О.П. Мельникова, М.Е. Петровская // Сердечная недостаточность: сб. тез. XIII конгресса ОССН, Москва, 5–6 дек. 2013 г. – Москва, 2013. – С. 33.

62. Гендерные различия в распределении полиморфных вариантов генов ADRB1, ADRB2, ACE, AGTR1, CYP11B2 и CMA1 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова // Противоречия современной кардиологии «спорные и нерешенные вопросы»: материалы Всеросс. конф., Самара, 7–8 ноября 2014 г. – Самара, 2014. – С. 144.

63. Влияние полиморфизма C-344T гена альдостеронсинтазы на клинические проявления и эффективность лечения комбинацией лозартана со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2014. - № 4 . – С.62–63.

64. Индивидуализация лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II и их комбинацией со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова // Тез. III Евраз. конгресса кардиологов, Москва, 20–21 февр. 2014 г. – Москва, 2014. – С. 102.

65. Оценка выживаемости и факторов, ассоциированных с внезапной сердечной смертью у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.Т. Геворкян, И.Б. Устинова, Т.В. Севрук // Российские Дни Сердца: материалы 2-го Междунар. образовательного форума, Санкт-Петербург, 4–6 июня, 2014 г. – С. 60 – 61. 103–104.

66. Комиссарова, С.М. Влияние полиморфизма C-344T гена альдостеронсинтазы на клинические проявления и эффективность лечения комбинацией лозартана со спиронолактоном пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова // Кардиология на перекрестке наук: сб. тез. докладов V Междунар. конгресса, Тюмень, 22–24 мая 2014 г. / под ред. д-ра мед. наук, проф. В.А. Кузнецова, д-ра мед. наук А.Ю. Рычкова. – Тюмень, 2014. – С. 106–107.



67. Комиссарова, С.М. Влияние полиморфизма С-344Т гена альдостеронсинтазы на эффективность лечения комбинацией лозартана со спиронолактоном пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова // Инновации и прогресс в кардиологии: материалы конгресса кардиологов РФ, Казань, 25–27 сент. 2014 г. – Казань, 2014 – С. 242–243.

68. Individualization of angiotensin II receptor beta-blocker treatment and its combination with spironolactone in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S.M. Komissarova, O.P. Melnikova, N.N. Chakova, S.S. Nyazova // Congress Heart Failure, Athens, Greece, 17–20 may 2014 / Europ J of Heart Failure. – 2014. – Vol. 16, Suppl. 2, Poster 1382. – P. 266–267.

69. Влияние полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фенотипические проявления у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и сопутствующей артериальной гипертензией / С.М. Комиссарова, Е.Ю. Захарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова // Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней: сб. тез. III Междунар. конгресса, Санкт-Петербург, 21–23 мая 2015. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 90–91.

70. Gender-specific differences in genotype distribution of ADRB1, ADRB2, ACE, AGT, AGTR1, CYP11B2, CMA1 genes in patients with Hypertrophic Cardiomyopathy / S.M. Komissarova, E.V. Zakharova, N.N. Chakova, S.S. Nyazova // Nordic-Baltic Congress of Cardiology, Tallinn, 15-17 june 2015. – С. 30.

### **Тезисы докладов**

71. Индивидуализация лечения  $\beta$ -адреноблокаторами пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева, А.А. Арабей // Тезисы II Евразийского конгресса кардиологов и VI Национального съезда кардиологов РБ, Минск, 20-21 окт. 2011 г. – Минск, 2011. – С. 174.

72. Возможности индивидуализации лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко, Э.В. Крупнова, Н.В.Чеботарева // Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы : сборник материалов междунар. науч. конф., Минск, 8–11 окт. 2012 г. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси. – Минск, 2012. – С. 221.

73. Возможности индивидуализации лечения  $\beta$ -адреноблокаторами больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева,

П.С. Шабуня // Проблемы наследственной и мультифакторной патологии : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Киев, 3–4 апреля 2012 г. – Киев. 2012. – С. 62–63.

74. Возможности индивидуализации лечения блокаторами рецепторов к ангиотензину II больных с ГКМП / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, С.С. Ниязова, Е.П. Михаленко, Н.В. Чеботарева // Материалы XIV Национальный Конгресс кардиологов Украины, Киев, 18 –20 сент. 2013 г. – С. 211.

75. Individualization of angiotensin II beta-blocker treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S.M. Komissarova, N.N. Chakova, E.V. Krupnova, S.S. Niyazova, E.P. Mikhalenko, N.V. Chebotaryova // European Journal of Heart Failure. – 2013. –Vol. 15, Suppl.1., Poster 1013. – P. S198.

76. Poster PP.35.157 The genetic peculiarities influencing pharmacological responses in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. Komissarova, N.Chakova, E. Krupnova, S. Niyazova, E. Mikhalenko , N.Chebotaryova, A. Arabey // Journal of Hypertension, Vol. 30, e-Supplement A, April – 2012. – P. 524.

77. Оценка факторов, ассоциированных с внезапной сердечной смертью у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.Т. Геворкян, И.И. Устинова, Т.В. Севрук // Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике : доклад на IX междунар. науч.-практ. конференции, Санкт-Петербург, 11–13 сент. 2014 г. – С. 13.

78. Комиссарова, С.М. Гендерные различия и влияние полиморфных вариантов генов-модификаторов на клинический фенотип пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова // Сердечная недостаточность : сб. тез. XIV конгресса ОССН, Москва, 4–5 дек. 2014 г. – Москва, 2014. – С. 33-34.

79. Hypertrophic cardiomyopathy: survival assessment and identification of factors associated with the risk of sudden cardiac death / S.M. Komissarova // EHRA EUROPACE - CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy, June 21-24 / Europace. – 2015. – Vol. 17, suppl 3, № P1498. – First published online: 24 June 2015 (1 pages).

80. Фенотипические проявления гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с различными мутациями в генах саркомеров / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.М., С.С. Ниязова, С.В. Казаков, Е.А. Жукова, А.В. Александров, О.С. Глотов, А.С. Глотов // Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: материалы Росс.нац. конгресса кардиологов, 22 -25 сентября 2015. – Москва. – С.339.

81. The study of the effect of genetic peculiarities on pharmacological responses in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. Komissarova, N. Chakova, E. Krupnova, S. Nyazova, E. Michalenko // Eur. J. Heart Failure. – 2012. – Vol. 11, Suppl.1, № P60159. – P. S248. doi:10.1093/eurjhf/hss017.

82. Идентификация мутаций в генах саркомерных белков у пациентов с ГКМП из России и Беларуси с использованием NGS технологий / С.В. Глотов, Н.Н. Чакова, С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова // Материалы VII съезда росс. общ. мед. генетиков, Санкт-Петербург, 19–23 мая 2015 г. – С. 62–63.

### **Инструкции по применению**

83. Методика оценки риска неблагоприятного течения первичной гипертрофической кардиомиопатии и выбора тактики лечения : инструкция по применению [Электронный ресурс] / С.М. Комиссарова, Т.С. Губич, Н.В. Феоктистова, О.А. Погудо // Современные методы диагностики, лечения и профилактики: он-лайн версия ежегодного сборника; регистрационный номер : № 173-1208: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 10.04.2009. – Минск, 2009. – 8 с. Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=1098>. – Дата доступа: 06.11.2015.

84. Алгоритм отбора пациентов с первичной гипертрофической кардиомиопатией для дифференцированного лечения (реконструктивные операции на сердце и методика медикаментозного лечения) : инструкция по применению [Электронный ресурс] / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, А.П. Шкет, С.В. Спиридонов, Т.В. Глыбовская, М.Е. Петровская // Современные методы диагностики, лечения и профилактики: он-лайн версия ежегодного сборника; регистрационный номер № 203-1210: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.07.2010. – Минск, 2011. – 8 с. – Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=1404>. – Дата доступа: 06.11.2015.

85. Метод индивидуализированного лечения бета-адреноблокаторами пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: инструкция по применению [Электронный ресурс] / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, С.С. Ниязова, Н.В. Чеботарева // Современные методы диагностики, лечения и профилактики : он-лайн версия ежегодного сборника; регистрационный номер № 144-1113: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.11.2013. – Минск, 2014. – 9 с. – Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=1683>. – Дата доступа: 06.11.2015.

86. 3. Метод индивидуализированного лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II пациентов с гипертрофической кардиомиопатией : инструкция по применению [Электронный ресурс] / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко, С.С. Ниязова, Н.В. Чеботарева, М.Е. Петровская // Современные методы диагностики, лечения и профилактики : он-лайн версия ежегодного сборника; регистрационный номер № 143-1113: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.11.2013. – Минск, 2014. – 9 с. – Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=1682>. – Дата доступа: 06.11.2015.

## Патенты

87. Способ прогнозирования течения первичной гипертрофической кардиомиопатии: пат. 14903 С2 Респ. Беларусь: МПК А 61В 5/02 А 61В 5/04 (2006.01) / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова // По заявке а 20090262 от 25.02.2009; Афіцыйны бюлетэнь. – 2011. – № 5(82). – С. 65-66; опубл. 30.10.2011.

88. Способ выбора тактики хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: пат. 15224 С1 Респ. Беларусь : МПК А 61В 8/00, А 61В 5/02, А 61В 5/0402 (2006.01) / С.М. Комиссарова, А.П. Шкет // По заявке а 20101557 от 28.10.2010; Афіцыйны бюлетэнь. – 2011. – № 6(83). – С. 67-68 ; опубл. 30.12.2011.

89. Способ выбора начальной дозы бисопролола при лечении гипертрофической кардиомиопатии: пат. 17504 С1 Респ. Беларусь : МПК А 61К 31/138, А 61Р 9/00 / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко // По заявке а 20120502 от 30.03.2012; Афіцыйны бюлетэнь. – 2013. – № 4(93). – С. 78; опубл. 30.08.2013.

90. Способ индивидуализации лечения гипертрофической кардиомиопатии блокатором рецепторов к ангиотензину II: пат. 17505 С1 Респ. Беларусь: МПК А 61К 31/4178, А 61Р 9/00 / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко // По заявке а 20120946 от 21.06.2012; Афіцыйны бюлетэнь. – 2013. – № 4(93). – С. 78–79; опубл. 30.08.2013.

91. Способ лечения пациента с гипертрофической кардиомиопатией: пат. 2540475 Росс. Федерация: МПК А61К 31/4178, G01N 33/49, А61Р 9/10 / Н.Н. Чакова, С.М. Комиссарова, С.С. Ниязова, Э.В. Крупнова, Е.П. Михаленко. – Бюл. № 4. – 7 с.; опубл. 10.02.2015.

**РЭЗІЮМЭ****Камісарова Святлана Міхайлаўна****Пярвічная гіпертрафічная кардыяміяпатыя: клініка-гемадынамічныя, марфалагічныя і генетычныя асаблівасці, прагноз і індывідуалізацыя лячэння****Ключавыя словы: гіпертрафічная кардыяміяпатыя, дыягностыка, прагноз, індывідуалізацыя лячэння.**

**Мэта даследавання:** на аснове комплекснага падыходу да адзнакі клініка-гемадынамічных, марфалагічных і малекулярна-генетычных асаблівасцяў пярвічнай гіпертрафічнай кардыяміяпатыі распрацаваць сістэму дыягностыкі, прагназіравання цяжэння і індывідуалізацыі лячэння.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, марфалагічныя, генетычныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна:** упершыню на аснове даследавання беларускай кагорты пацыентаў з пярвічнай ГКМП ва ўмовах 10-гадовага праспектыўнага назірання праведзена комплекснае вывучэнне клініка-дынамічных, марфалагічных і малекулярна-генетычных характарыстык, а таксама фактараў, якія вызначаюць асаблівасці клінічнага цяжэння і прагноз захворвання. Вывучаны спектр выяўленчых мутацый у кадзіруючай паслядоўнасці генаў саркамера (*ACTC1*, *MYBPC3*, *MYN7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* і *TPM1*) і вызначана іх роля ў фенатыпічных праявах захворвання. Выяўлены асацыяцыі паміж палімарфізмам генаў-мадыфікатараў, якія кадзіруюць  $\beta$ -адрэнарэцэптары і бялкі РААС, і фенатыпічнымі праяўленнямі захворвання для выдзялення груп рызыкі неспрыяльнага цяжэння захворвання. Вызначаны фактары, якія неспрыяльна удзельнічаюць на прагноз, распрацаваны шматфактарныя мадэлі, якія дазваляюць прагназіраваць неспрыяльныя зыходы пры ГКМП. Упершыню распрацаваны метады індывідуалізацыі лячэння бісапралолам і лазартанам з улікам генетычных асаблівасцяў пацыентаў з ГКМП для павышэння эфектыўнасці і бяспекі фармакатэрапіі захворвання.

**Рэкамендацыі для выкарыстання:** вынікі могуць быць выкарастаны для комплекснай адзнакі сістэмы дыягностыкі, прагназіравання цяжэння і індывідуалізаваннага лячэння пацыентаў з ГКМП у кардыялагічных аддзяленнях.

**Вобласць прымянення:** кардыялогія

**РЕЗЮМЕ****Комиссарова Светлана Михайловна****Первичная гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-гемодинамические, морфологические и генетические особенности, прогноз и индивидуализация лечения****Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, диагностика, прогноз, индивидуализация лечения**Цель исследования:** на основе комплексного подхода к оценке клинико-гемодинамических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей первичной гипертрофической кардиомиопатии, разработать систему диагностики, прогнозирования течения и индивидуализации лечения.**Методы исследования:** клинические, инструментальные, лабораторные, морфологические, генетические, статистические.**Полученные результаты и их научная новизна:** впервые на основании обследования белорусской когорты пациентов с первичной ГКМП в условиях 10-летнего проспективного наблюдения проведено комплексное изучение клинико-гемодинамических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик, а также факторов, определяющих особенности клинического течения и прогноз заболевания. Изучен спектр выявленных мутаций в кодирующей последовательности генов саркомера (*ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* и *TPMI*) и определена их роль в фенотипических проявлениях заболевания. Выявлены ассоциации между полиморфизмом – генов-модификаторов, кодирующих  $\beta$ -адренорецепторы и белки РААС, и фенотипическими проявлениями заболевания для выделения групп риска неблагоприятного течения заболевания. Определены факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз, разработаны многофакторные модели, позволяющие прогнозировать неблагоприятные исходы при ГКМП. Впервые разработаны методы индивидуализированного лечения бисопрололом и лозартаном с учетом генетических особенностей пациентов с ГКМП для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии заболевания.**Рекомендации по использованию:** результаты могут быть использованы для комплексной оценки системы диагностики, прогнозирования течения и индивидуализированного лечения пациентов с ГКМП в кардиологических отделениях.**Область применения:** кардиология

**SUMMARY****PE3IOME**

**Svetlana Mikhailovna Komissarova**

**Primary hypertrophic cardiomyopathy: clinical and dynamic, morphologic and genetic features, prognosis and treatment individualization**

**Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, diagnosis, prognosis, treatment individualization**

**Study objective:** to develop the system of diagnosis, prognosis and individualization of treatment based on complex assessment of clinical and dynamic, morphologic and molecular genetic features of primary hypertrophic cardiomyopathy.

**Study methods:** clinical, instrumental, laboratory, morphologic, genetic, statistical.

**Results and academic novelty:** for the first time, a complex study of clinical and dynamic, morphologic and molecular genetic features has been conducted and factors favoring the clinical course and prognosis based on the examination of Belarusian HCM cohort within a 10-year prospective observation have been defined. The whole range of mutations in genes encoding sarcomere: *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2* and *TPMI*, and their role in phenotypic manifestations of the disease have been established. To segregate groups with high risk of adverse course, associations between polymorphism of modifying genes encoding beta-adrenergic receptors and RAAS proteins, and phenotypic manifestations of the disease have been analyzed. Factors adversely affecting the prognosis have been established, and multifactorial models allowing for a prognosis of HCM adverse outcomes have been developed. Methods of individualized treatment with bisoprolol and losartan based on HCM patient genetic features have been first developed to improve efficacy and safety of drug therapy.

**Recommendations for use:** results obtained in the study may be used for a complex assessment of the diagnosis, prognosis and the course of the individualized treatment of HCM individuals treated in cardiologic departments.

**Scope of application:** cardiology