

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л.Пиневиц

2018 г.

Регистрационный № 220 -1218

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИЕЙ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ
ГЕНОТИПИРОВАНИЯ**
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ:

Д.м.н., доцент С.М. Комиссарова, к.б.н. Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова,
Е.Ю. Захарова

Минск, 2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
28.12.2018
Регистрационный № 220-1218

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИЕЙ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ
ГЕНОТИПИРОВАНИЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. С. М. Комиссарова, канд. биол. наук Н. Н. Чакова, С. С. Ниязова, Е. Ю. Захарова

Минск 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод лечения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и их родственников, который может быть использован в комплексе медицинских услуг для пациентов с ГКМП.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей-кардиохирургов и иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ГКМП в амбулаторных и стационарных условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Эхокардиограф.
2. Электрокардиограф.
3. Аппарат для суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ).
4. Оборудование для генетических исследований: термостат, морозильная камера на -20°C , медицинская центрифуга, микроцентрифуга, спектрофотометр, амплификатор (термоциклер), камера для горизонтального электрофореза, трансиллюминатор, автоматические пипетки переменного объема; автоматический генетический анализатор; секвенатор нового поколения, предназначенный для высокопроизводительного секвенирования (NGS).
5. Реактивы для генетических исследований: для выделения ДНК (трис-гидрохлорид, Tris-HCl), хлорид натрия (NaCl), дигидрат-динатриевой соли (Na_2EDTA), гидроксид натрия (NaOH), неионное поверхностно-активное вещество Triton X-100, хлорид магния (MgCl_2), сахароза, раствор SDS, протеиназа K, смесь фенол-хлороформ-изоамиловый спирт, хлороформ, этиловый спирт, деионизированная вода); набор реагентов для измерения концентрации ДНК; набор реагентов для пробоподготовки и секвенирования, включающий праймеры для всех кодирующих последовательностей генов *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYL2*, *TNNC1* и *TPM1*; для электрофореза (агароза, бромистый этидий, краситель для нанесения продукта на гель).
6. Назначаемые лекарственные средства (ЛС): β -адреноблокаторы (бисопролол 5 или 10 мг; метопролол асукцинат 50 или 100 мг) в таблетках, покрытых оболочкой.
7. Препараты базовой терапии: антиагреганты, по показаниям — статины, спиронолактон, диуретики.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гипертрофическая кардиомиопатия (142.1, 142.2).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Острый инфаркт миокарда (121).

Острое нарушение мозгового кровообращения (163).

Тромбоэмболия легочной артерии (126).

Злокачественные новообразования (C00 – C97).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1 этап — определение фенотипа ГКМП у пациента или его родственника по результатам любой визуализирующей методики: эхокардиографии (ЭхоКГ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца:

фенотип-позитивный пациент (толщина стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ) ≥ 15 мм в одном или более сегментов миокарда ЛЖ);

фенотип-позитивный родственник (толщина стенки миокарда ≥ 13 мм в одном или более сегментов миокарда ЛЖ при наличии аномалий митрального клапана: переднесистолического движения створок, избыточной длины передней створки ≥ 21 мм, гипертрофии папиллярных мышц);

фенотип-негативный пациент или родственник (толщина стенки миокарда ЛЖ < 15 мм и отсутствие аномалий митрального клапана).

2 этап — определение наличия мутации в одном из генов *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYL2*, *TNNC1* и *TPM1*, кодирующих саркомерные белки, которые могут быть причиной ГКМП, методом высокопроизводительного секвенирования (NGS-технология).

Последовательность генетического тестирования:

забор венозной крови в объеме 2,0 мл в вакутайнер или стерильную пробирку, содержащие цитрат натрия. На этикетке должны быть указаны шифр пациента и дата забора;

выделение ДНК фенолхлороформным методом с последующей очисткой ДНК спиртами или любым другим способом с использованием готовых наборов реагентов для выделения ДНК;

измерение концентрации 2-цепочечной ДНК с использованием набора реагентов на флюориметре и доведение концентрации ДНК сначала до 10 мкг/мл, затем — 5 мкг/мл;

пробоподготовка с использованием набора реагентов, включающая этапы тагментации, обогащения, амплификации и очистки геномной ДНК согласно протоколу производителя. Возможно использование аналогичных наборов реагентов, содержащих праймеры для экзонов генов *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYL2*, *TNNC1* и *TPM1*;

валидация подготовленной библиотеки с использованием горизонтального электрофореза в 1,5–2 % агарозном геле и измерение ее концентрации на флюориметре;

разбавление библиотеки до концентрации 1,25 нМ, добавление контрольной библиотеки PhiX (2 %), помещение в ячейку картриджа с реагентами для секвенирования;

установка картриджа в полногеномный секвенатор, загрузка всех данных об образцах в программное обеспечение секвенатора и запуск прогона секвенирования;

аннотирование полученных результатов секвенирования с использованием специального программного обеспечения, позволяющего оценить патогенность выявленного генетического варианта на основе баз данных dbSNP, 1000 genomes, GWAS, HGMD и предсказательных модулей Polyphen 2, SIFT и Mutation Taster;

установление мутации, ответственной за развитие гипертрофической кардиомиопатии.

3 этап — определение генотипа/фенотипа пациента или его родственника по результатам генотипирования:

генотип/фенотип негативный (не имеют идентифицированной мутации и клинического фенотипа ГКМП);

генотип позитивный/фенотип негативный;

генотип/фенотип позитивный;

генотип негативный /фенотип позитивный.

4 этап — принятие решения об оказании комплекса медицинских услуг:

генотип/фенотип-позитивным и генотип-негативным/фенотип-позитивным пациентам с ГКМП или их родственникам необходимо назначить β -адреноблокаторы (бисопролол или метопролол) путем медленного титрования дозы ЛС до максимально переносимой: (для бисопролола 1,25-2,5-5-7,5-10 мг/сут; для метопролола сукцината 12,5-25-50-75-100-200 мг/сут) с интервалом 7–10 дней между последующими дозами с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД). Критериями прекращения повышения дозы являются урежение ЧСС менее 55 ударов в мин и снижение систолического артериального давления (САД) менее 90 мм рт. ст. При появлении побочных реакций в ходе титрования дозы (урежение ЧСС менее 60 ударов в мин, атриовентрикулярные и синоатриальные блокады, гипотензия), «оттитрованная» доза β -адреноблокатора должна быть в 2–4 раза ниже терапевтической. Активное динамическое наблюдение: осмотр врача 2 раза в год, ЭхоКГ 1 раз в год, СМ ЭКГ 2 раза в год;

генотип-позитивным/фенотип-негативным пациентам или родственникам β -адреноблокаторы не назначать, показано динамическое наблюдение: ЭхоКГ и СМ ЭКГ 1 раз в год;

генотип/фенотип-негативные родственники пациентов с ГКМП не подлежат долгосрочному динамическому наблюдению.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Отсутствуют.