*Lorem Ipsum Dolor*

# Кардиомиопатии у детей

# Учебная цель

- Закрепить практические навыки ординаторов детских кардиологов по разделу “кардиомиопатии у детей”

# Задачи

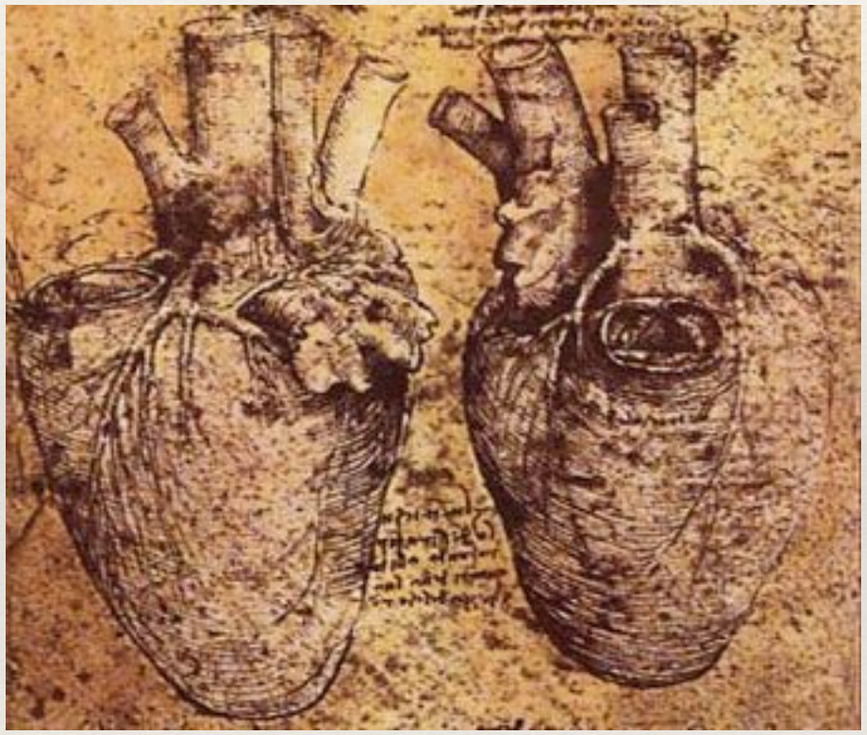
Знать:

- определние кардиомиопатии
- соременную концепцтю этиологии

Уметь:

- своевременно установить диагноз
- составить план медикаментозной и хирургической коррекции

# Кардиомиопатия I.42



# Кардиомиопатии

- Заболевания миокарда неизвестной этиологии, характеризующиеся кардиомегалией и недостаточностью кровообращения, за исключением процессов, протекающих с поражением клапанов сердца, коронарных, системных и легочных сосудов.

WHO/ISFC, 1995

# Определение

- гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированнные с его механической и/или электрической диссфункций, которые обычно (но не постоянно) проявляются дилятацией  или гипертрофией желудочков в следствие влияния ряда причин, чаще генетических

American Heart Association,2006

# Определение

- Заболевания миокарда, характеризующиеся структурными и функциональными нарушениями сердечной мышцы в отсутствии, врожденных пороков сердца, артериальной гипертензии, клапанных аномалий.

The working group from the European Society of Cardiology (ESC), 2008

# Кардиомиопатии

**Кардиомиопатии** - обширный класс заболеваний, характеризующихся структурными изменениями миокарда.

Классы кардиомиопатий:

- **гипертрофическая**
- **дилятационная**
- **рестриктивная**
- **некомпактный миокард левого желудочка**

# Кардиомиопатии

- Каждый из классов характеризуется своими морфологическими, физиологическими и клиническими конечными точками, отражающими различные патогенетические механизмы, приводящие к заболеванию.

- Эти заболевания является наиболее частой причиной кардиогенной внезапной смерти (КВС) в молодом возрасте .

# Эпидемиология

- 1 на 100,000 детского населения

*Review Article*

**Cardiomyopathy Classification: Ongoing Debate in the Genomics Era**

Hindawi Publishing Corporation Biochemistry Research International Volume 2012,

# Классификация

Кардиомиопатии

Первичные

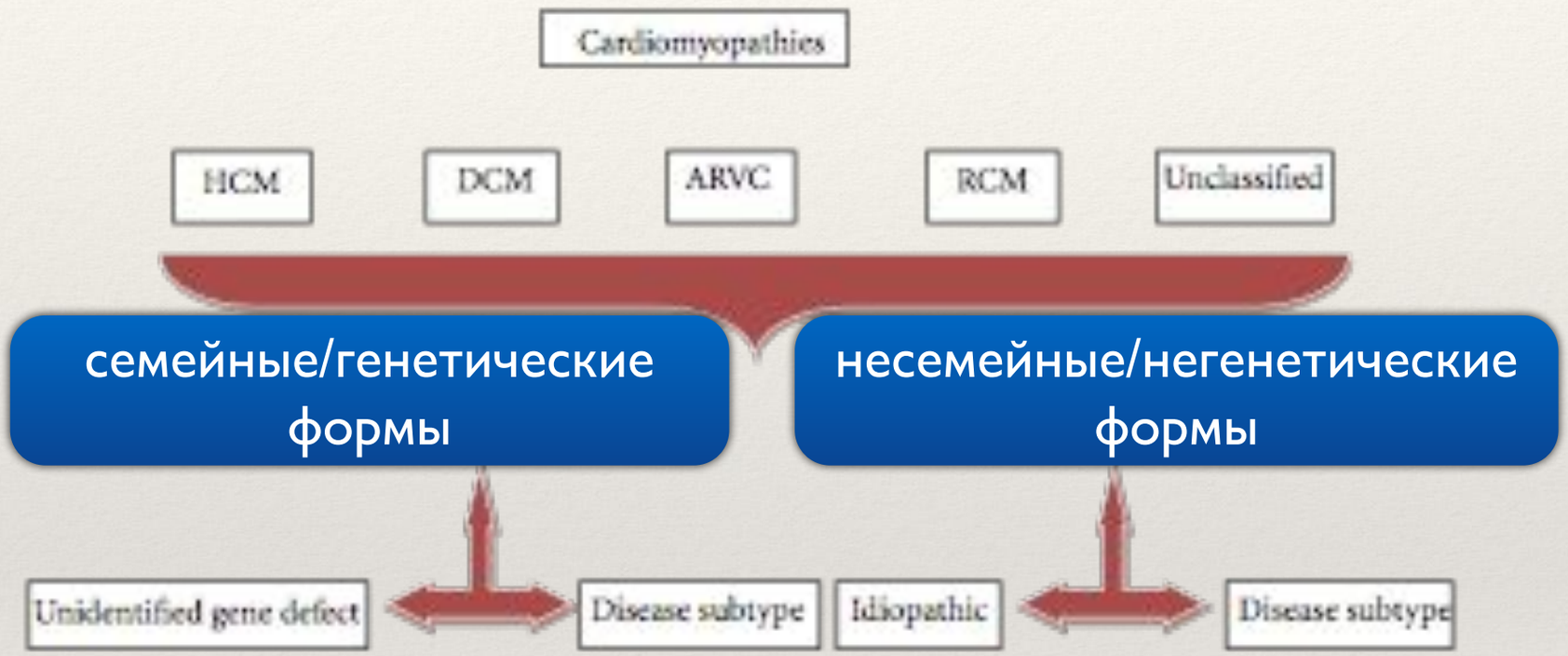
изолированное поражение сердца

Вторичные

поражение сердца является следствием системного патологического процесса

American Heart Association,2006

# Классификация кардиомиопатий




The working group from the European Society of Cardiology (ESC), 2008

# Этиология

**Причины:**

- перенесенный миокардит 27%
- диффузный нейро-мышечные

заболевания 22%,

- наследственные дефекты метаболизма 16 %
- генетические синдромы 10%

# *Гены, ответственные за развитие гипертрофической кардиомиопатии.*

| ГКМП | Локус | Ген | Белок |
|---|---|---|---|
| ГКМП 1 | 14q12 | MYH7 | Тяжелая цепь b-миозина |
| ГКМП 2 | 1q32 | TNNT2 | Сердечный тропонин Т |
| ГКМП 3 | 15q22.1 | TPM1 | a-тропомиозин |
| ГКМП 4 | 11p11.2 | MYBPC3 | Миозин-связанный С-белок |
| ГКМП 5 | 15q11 | ACTC | Сердечный a-актин |
| ГКМП 6 с WPW | 7q36 | PRKAG2 | g2-регулярная субединица АМФ - активир. протеинкинавы |
| ГКМП 7 | 19p13.2 | TNNI3 | Тропонин I |
| ГКМП 8 | 3p21.3 | MYL3 | Легкая цепь основного миозина |
| ГКМП 9 | 12q23-q24.3 | MYL2 | Легкая цепь регуляторного миозина |
| ГКМП 10 | 2q24.1 | TTN | Титин |
| ГКМП 11 | 14q1 | MYH6 | Легкая цепь a-миозина |

- Семейные формы гипертрофической кардиомиопатии наследуются аутосомно-доминантно.

- Они обусловлены миссенс-мутациями, то есть заменами единичных аминокислот, в генах саркомерных белков.

Относительная частота мутаций при семейных формах гипертрофической кардиомиопатии.

| Ген | Хромосома | Частота, % |
|---|---|---|
| Тяжелые β-цепи миозина | 14ql | 35—45 |
| Сердечный тропонин Т | lq31 | 15 |
| α-Тропомиозин | 15q2 | 5 |
| Миозин-связывающий белок С | 11p13—ql3 | 10 |
| Регуляторные легкие цепи миозина миокарда желудочков | 12q2 | Редко |
| Основные легкие цепи миозина миокарда желудочков | 3p | Редко |

# *Гены, ответственные за развитие дилатационной кардиомиопатии.*

| Ген / локус | Белок | MIM | Тип наследования |
|---|---|---|---|
| 1q21.2 | Ламин A/C | 115200 | А/Д |
| 1q32 | Сердечный тропонин Т | 601494 | А/Д |
| 2q11-22 | Неизвестен | 604145 | А/Д |
| 2q24.3 | Титин | 604288 | А/Р |
| 2q35 | Десмин | 604765 | А/Д |
| 3p22-25 | Неизвестен | 601154 | А/Д |
| 4q35 | Актинин-ассоциированный LIM-белок | 605889 | А/Д |
| 5q33 | d-саркогликан | 606625 | А/Д |
| 6q12-16 | Неизвестен | 605582 | А/Д |
| 6q22.1 | Фосфоламбан | 602067 | А/Д |
| 6q23-24 | Неизвестен | 605362 | А/Д |
| 9q13-22 | Неизвестен | 600884 | А/Д |

В основе развития ДКМП лежат мутации генов, кодирующих очень широкий спектр различных белков:

**I. Гены, кодирующие структурные белки:**

1)белки цитоскелета (дистрофин, ДАГ-комплекс, ламинина, саркогликановый комплекс; винкулин и его изоформа метавинкулин, десмин, титин, небулин, LIM-белок, Cypher/ZASP);

2)саркомерные белки (актин, b-миозин, тропонины T, I и C, миозин-связывающий белок C;

3)белки ядерной оболочки (ламины A и C).

**III. Гены-модификаторы** – гены, которые кодируют белки, принимающие участие в:

1. сигнальной трансдукции,
2. репарации ДНК,
3. регуляции метаболизма и ионного гомеостаза (гены HLA;гены, кодирующие ангиотензинпревращающий фермент, b-адренорецепторы, аденозинмонофосфатдеаминазу-1, гемохроматозассоциированный ген).

Отдельную группу среди наследственных ДКМП составляют заболевания, обусловленные мутациями в митохондриальных ДНК (7,7–10 % случаев).

**Белки цитоскелета.**

На сегодняшний день известно, что развитие фенотипа ДКМП может быть обусловлено мутациями целого ряда генов, локализованных в Х-хромосоме.

**Дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс**.

- Основная функциональная роль дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ-комплекса) – обеспечение связи между актином, сарколеммой и внеклеточным матриксом миоцитов через ламинин-а2 [45, 50, 51].

- В состав ДАГ-комплекса входят дистрофин, кавеолин-3, синтрофин, дистробревин, саркоспан и несколько субкомплексов: дистрогликановый (а-дистрогликан и b-дистрогликан), саркогликановый (а-, b-, g- и d-саркогликаны).

# Мутации гена дистрофина

**Дистрофин** – один из первых белков, мутации гена которого стали ассоциировать с развитием ДКМП.

- Относится к группе цитоскелетных белков (соединяет цитоскелет с внеклеточным матриксом) и участвует во внутриклеточной организации ультраструктур кардиомиоцитов, стабилизации сарколеммы и передаче сокращений.

# Мутации гена дистрофина

- Известны несколько типов мутаций в разных областях гена дистрофина.
- Одной из первых была выявлена мутация в локусе Xp21 X-хромосомы.
- Идентифицированы дупликация области от экзона 2 до экзона 7, вставки в интроне 11, точечные мутации в экзонах 9 или 29, а также делеции в области от экзона 48 до экзона 51.

# КМП при периферических миопатиях

- Мутации гена дистрофина чаще всего ассоциируются с развитием мышечных дистрофий Дюшена и Беккера.
- В 65 % случаев обе формы периферической миопатии обусловлены делециями в экзонах 48-49 и 49-51.
- В результате таких мутаций происходит снижение, а иногда и полное исчезновение, уровня белка в миоцитах .
- У части больных наряду с проявлениями периферических мышечных дистрофий выявляется поражение сердечной мышцы.

# КМП при периферических миопатиях

- В ряде случаев мутации в этом же локусе Xp21 ассоциируются с развитием изолированного фенотипа ДКМП, который называют Х-сцепленная ДКМП.
- При этом, до 25 % таких мутаций специфично нарушают экспрессию М-изоформы дистрофина.
- К таким мутациям относят вставку L1 в экзоне 1 М-изоформы, точечную мутацию в 3’-сплай-синговом сайте экзона 1 и делецию, в результате которой передвигаются М-промотер, экзон 1 и часть интрона 1

# КМП при периферических миопатиях

- Кроме ДКМП при периферических миопатиях и Х-сцепленная ДКМП , выделяют также синдром Барта.

- Это заболевание значительно менее известно.

- При синдроме Барта идентифицирован широкий спектр мутаций (делеции, вставки, нонсенс и смысловые мутации) в длинном плече Х-хромосомы в локусе Хр28 гена G4.5, который кодирует семейство белков – тафаззинов

# КМП при периферических миопатиях

- Известно, что данные белки в большом количестве присутствуют в клетках миокарда и скелетной мускулатуры.
- Достаточно хорошо изучена характеристика их на молекулярном уровне, однако до сих пор окончательно не выяснены их функциональные особенности.

Мутации в гене G4.5, вызывающие **синдром Барта,** ассоциируются с тремя различными фенотипами:

**1.Х-сцепленная инфантильная ДКМП.**

Заболевание развивается в результате делеции, которая затрагивает экзон 8 гена G4.5 и приводит к полному исчезновению белков семейства тафаззинов.

# КМП при периферических миопатиях

- **2. Х-сцепленный эндокардиальный фиброэластоз.**

- Заболевание связывают с мутацией, затрагивающей консервативную область экзона 10 гена G4.5 и характеризуется развитием КМП, нейтропении и митохондриальных нарушений.

# КМП при периферических миопатиях

**3. Х-сцепленная форма изолированного "некомпактного" миокарда.**

Данная форма определяется мутацией (Gly197Arg) в консервативной области экзона 8 гена G4.5.

**Мутации генов саркогликанового комплекса (саркогликанопатии).**

- **Саркогликанопатии** чаще всего обусловливают развитие тазово-плечевых мышечных дистрофий, однако в 10–30 % случаев у таких пациентов может развиваться фенотип ДКМП.

**Мутации генов саркогликанового комплекса (саркогликанопатии).**

- **Саркогликаны (a-, b-, g- и d-саркогликаны**) – белки очень тесно связанные друг с другом.

- Поэтому мутации в гене, кодирующем один из протеинов данного комплекса, нередко вызывают частичный или тотальный дефицит всех четырех белков.

# Мутации гена а-саркогликана

- Этот протеин чаще называют адалином.
- Дефицит адалина (адалинопатия) может быть связан с мутациями в генах, картированных на разных хромосомах: на хромосоме 17, на хромосоме 13q12 (кодирует дистрофин-ассоциированный белок массой 35 кД или g-саркогликан) и на хромосоме 4q12 (кодирует белок массой 43 кД или b-саркогликан).

# Мутации гена а-саркогликана

- Дефицит адалина (адалинопатия)
- Развитие ДКМП ассоциируется с тяжелыми аутосомно-рецессивными мышечными дистрофиями (LGMD, SCARMD).

# Винкулин и его изоформа метавинкулин

- Мутации в генах цитоскелетного белка винкулина и его изоформе метавинкулине ассоциированы с развитием ДКМП .

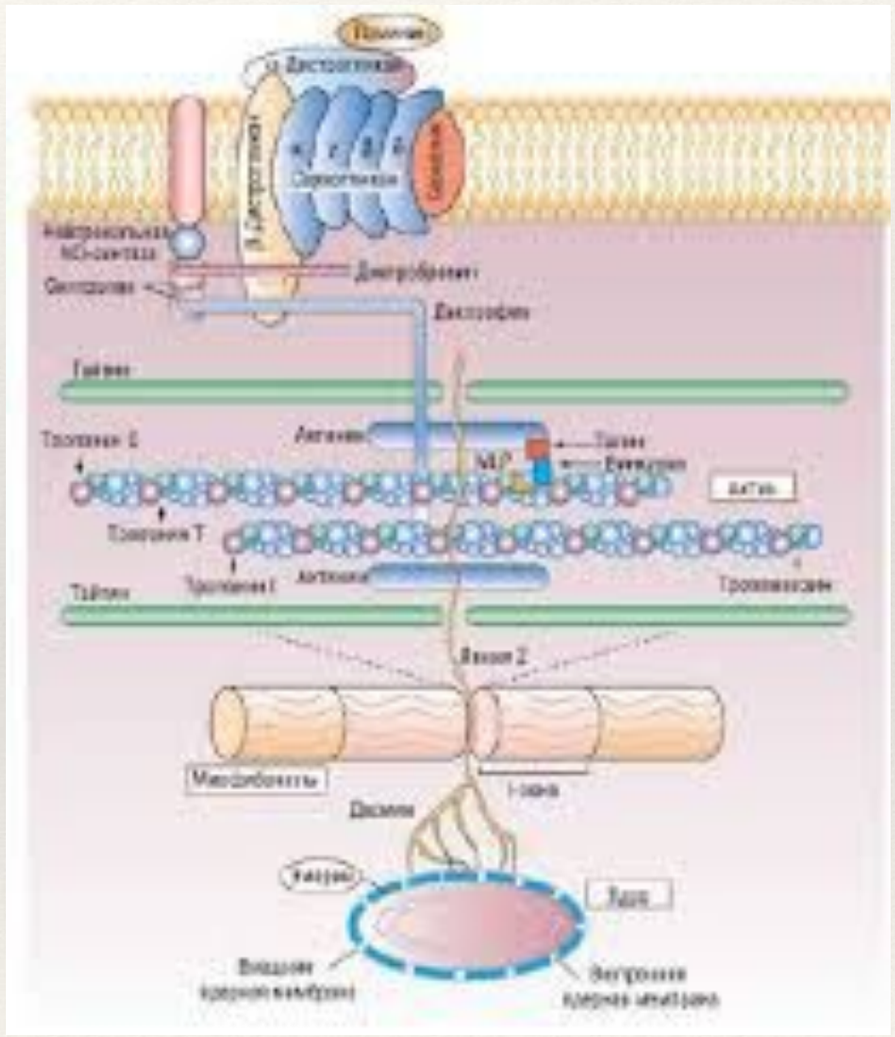
- Ген винкулина (VCL) картирован на хромосоме 10q22.1-q23. В КМЦ винкулин и метавинкулин локализуются в интеркалярных дисках и подсарколеммальных костамерах - в участках трансмиссии сократительного импульса.

# Винкулин и его изоформа метавинкулин

- В этих участках винкулин и метавинкулин взаимодействуют с a-актинином, талином и g-актином и формируют микрофиламентозную сеть, связывающую цитоскелет с сарколеммой.

# Саркомерные белки

•Саркомеры являются основной структурной и функциональной единицей миофибрилл – основного ультраструктурного компартмента КМЦ.



# Саркомерные белки

- Мутации в генах, кодирующих белки саркомеров:

1. актина,
2. b-миозина,
3. тропонинов Т, I, С,
4. миозин-связывающего белка С

- были первоначально выявлены при изучении идиопатической гипертрофической КМП .

# Саркомерные белки

- Однако значительно позже было установлено, что развитие семейной ДКМП также может быть вызвано мутациями в генах, кодирующих данные белки.

- Результаты генетического анализа показали, что эти мутации затрагивают другие сайты.

# Первичные кардиомиопатии в МКБ 10

- Дилятационная I.42.0
- Гипертрофическая I.42.1
- Рестрикстивная I.42.3
- Аритмогенная кардиопатия правого желудочка I.42.4

# Десмин

- При ДКМП выявлены мутации в гене, кодирующем десмин (DES).
- Десмин – белок цитоскелета, который участвует в формировании промежуточных филаментов III класса во всех типах мышечной ткани.

# Десмин

- Эти филаменты образуют соединение между ядерной и плазматической мембранами.
- Десмин также обнаружен в составе Z-дисков и интеркалярных дисков и играет существенную роль в прикреплении и стабилизации саркомеров.

В настоящее время мутациям генов вышеперечисленных групп белков придают очень большое значение.

Согласно современным представлениям, одними из наиболее вероятных механизмов патогенеза ДКМП являются:

1)снижение генерации силы сокращений саркомерами в результате мутаций в генах саркомерных белков;

2) нарушение трансмиссии силовых импульсов в результате мутаций в генах цитоскелетных белков.

**Мутации в генах, кодирующих транскрипционные факторы .**

- В эксперименте было показано, что к развитию ДКМП могут приводить мутации в генах, которые кодируют транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов КМЦ.

**Мутации в генах, кодирующих транскрипционные факторы .**

- Одним из генов-кандидатов является ген CREB белка.

- Данный протеин является основным лейцин-замковым ядерным транскрипционным фактором, который играет важную роль в связывании с цАМФ и регулирует экспрессию генов, отвечающих на широкий спектр внешних сигналов.

**Мутации в генах белков, принимающих участие в сигнальной трансдукции, регуляции метаболизма и ионного гомеостаза**

К таким генам, например, относятся гены, кодирующие:

1. АПФ,
2. HLA,
3. b-адренорецепторы,
4. аденозинмонофосфатдеаминазу-1,
5. гемохроматоз-ассоциированный ген (HFE) .

**Мутации в генах белков, принимающих участие в сигнальной трансдукции, регуляции метаболизма и ионного гомеостаза**

- Доказано, что фенотипическая изменчивость КМЦ определяется уровнем экспрессии большого количества генов, которые регулируют процессы развития, рецепторные взаимодействия, интенсивность процессов метаболизма, ионного гомеостаза.

- Генетический полиморфизм  генов-модификаторов влияет на предрасположенность к развитию ДКМП.

# Терапия кардиомипатий

- Протокол терапии ХСН:

I. ингибиторы ангиотензин конвертирующего фактора

II. бета-блокаторы

III. диуретики

# Терапия кардиомипатий

- Антиаритмические препараты
- Антикоагулянты

# Система EXCOR. Педиатрические пациенты