

Lorem Ipsum Dolor

Кардиомиопатии у детей

Учебная цель

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

Задачи

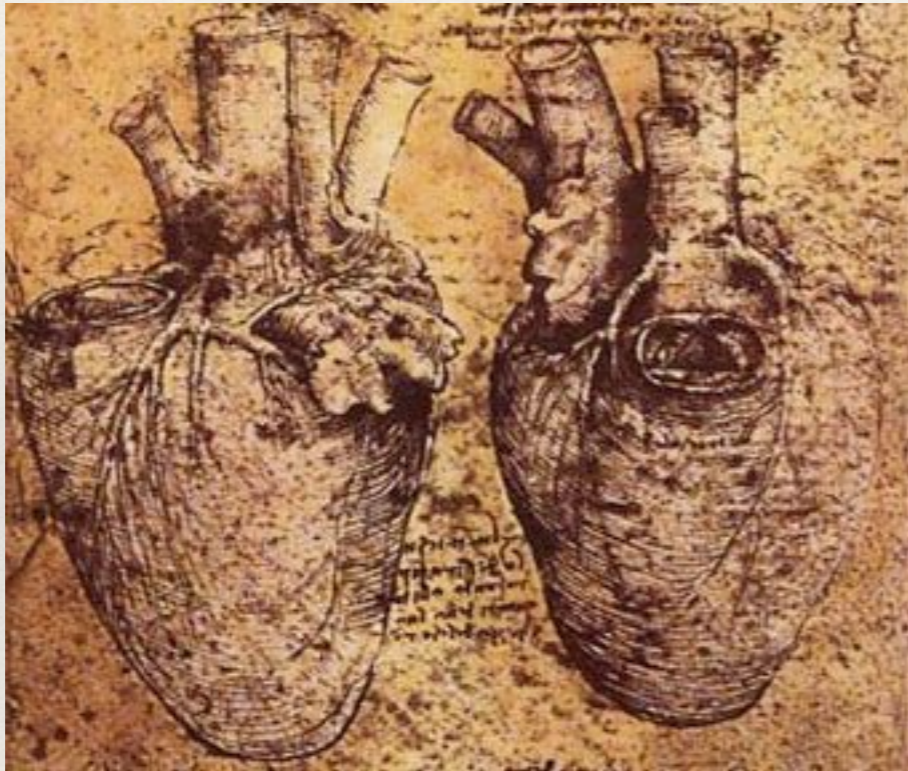
Знать:

- определение кардиомиопатии
- современную концепцию 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, ассоциированные с его механической и/или электрической диссфункцией, которые обычно (но не постоянно) проявляются дилатацией 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**
- **дилатационная**
- **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 являются 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

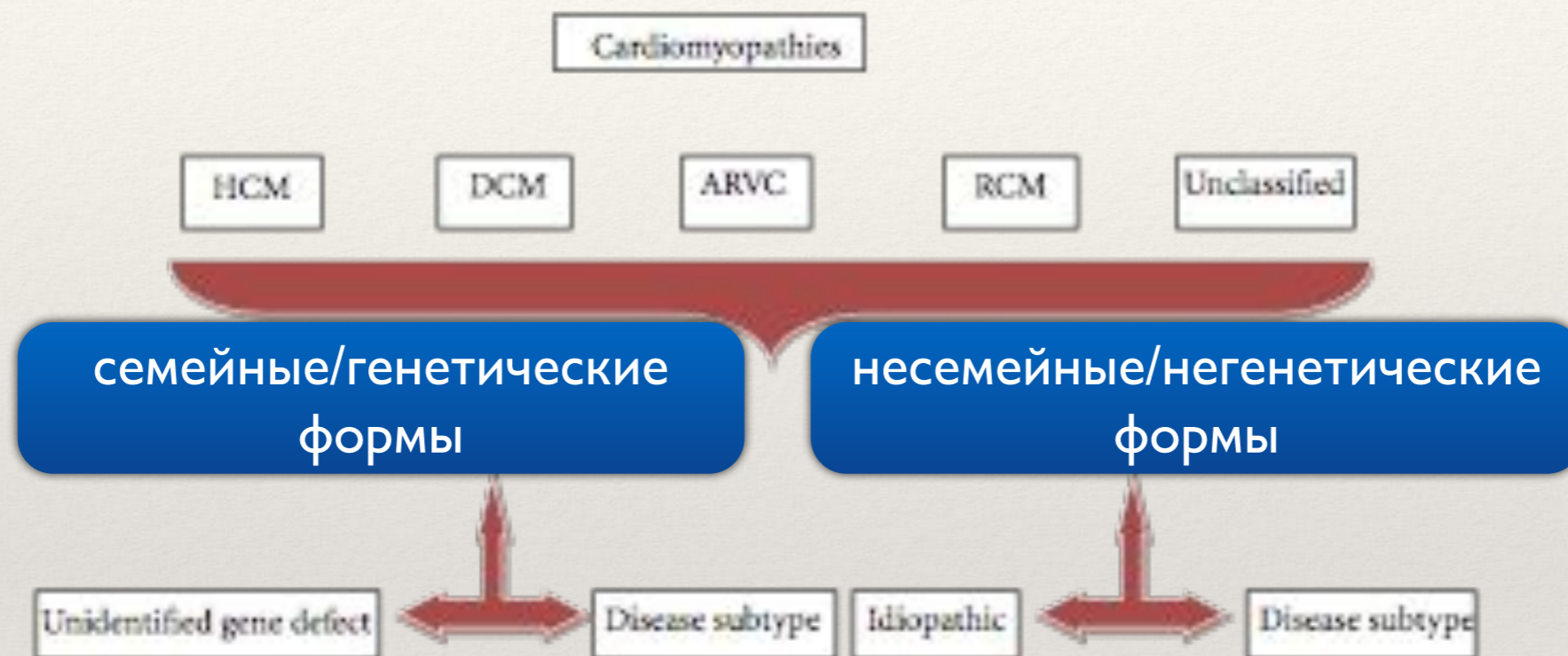
изолированное
поражение сердца

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	TRM1	а-тропомиозин
ГКМП 4	11p11.2	MYBPC3	Миозин-связанный С-белок
ГКМП 5	15q11	ACTC	Сердечный а-актин
ГКМП 6 с WPW	7q36	PRKAG2	g2-регулярная субединица АМФ - активир. протеинкиназы
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 а-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	14q1	35—45
Сердечный тропонин Т	1q31	15
α -Тропомиозин	15q2	5
Миозин-связывающий белок С	11p13—q13	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 А/С	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, β -миозин, тропонины T, I и C, миозин-связывающий белок C);
- 3) белки ядерной оболочки (ламини А и С).

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, β -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 X-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-α2 [45, 50, 51].
- В состав ДАГ-комплекса входят дистрофин, кавеолин-3, синтрофин, дистробревин, саркоспан и несколько субкомплексов: дистрогликановый (α-дистрогликан и β-дистрогликан), саркогликановый (α-, β-, γ- и δ-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 Хр21 ассоциируются с развитием изолированного фенотипа ДКМП, который называют X-сцепленная ДКМП.
- При этом, до 25 % таких мутаций специфично нарушают экспрессию M-изоформы дистрофина.
- К таким мутациям относят вставку L1 в экзоне 1 M-изоформы, точечную мутацию в 3'-сплай-синговом сайте экзона 1 и делецию, в результате которой передвигаются M-промотер, экзон 1 и часть интрона 1

КМП при периферических миопатиях

- Кроме ДКМП при периферических миопатиях и X-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 X-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. X-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. X-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. X-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 обуславливают 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 α -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 γ -саркогликан) и на хромосоме 4q12 (кодирует белок массой 43 кД или β -саркогликан).

Мутации гена α -саркогликана

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

Винкулин и его изоформа метавинкулин

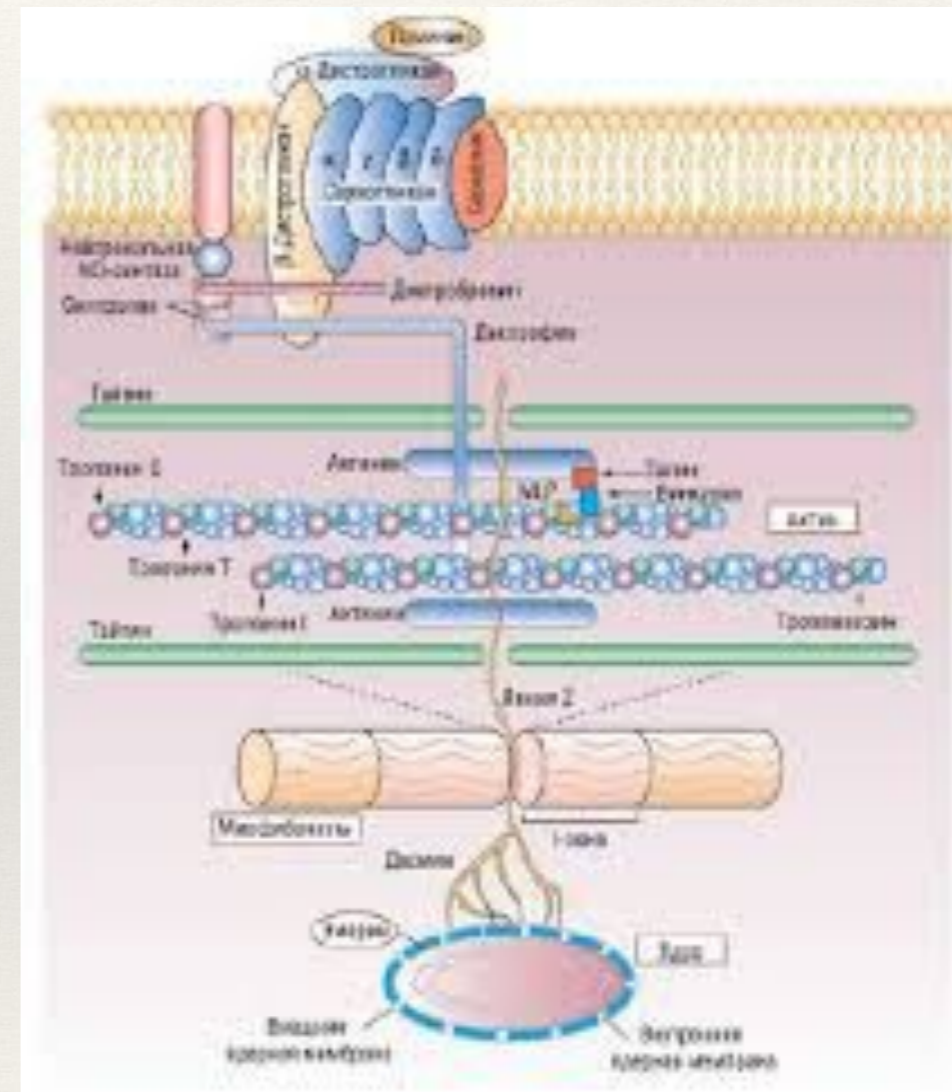
- Мутации в генах цитоскелетного белка винкулина и его изоформе метавинкулине ассоциированы с развитием ДКМП .
- Ген винкулина (VCL) картирован на хромосоме 10q22.1-q23. В КМЦ винкулин и метавинкулин локализуются в интеркалярных дисках и подсарколеммальных костамерах - в участках трансмиссии сократительного импульса.

Винкулин и его изоформа метавинкулин

- В этих участках винкулин и метавинкулин взаимодействуют с α -актенином, талином и γ -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. β -миозина,

3. тропонинов T, I, C,

4. миозин-связывающего белка C

- 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

- Дилатационная I.42.0
- Гипертрофическая I.42.1
- Рестриктивная 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 придается 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 кардиомиопатий

- Протокол терапии ХСН:

I. ингибиторы ангиотензин
конвертирующего фактора

II. бета-блокаторы

III. диуретики

Терапия кардиомиопатий

- Антиаритмические препараты
- Антикоагулянты

Система EXCOR. Педиатрические пациенты

