

КАРДИОМИОПАТИИ – РЕДКИЕ , НО ПОПУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Преподаватель 1 кафедры ТУВ, к.м.н. Кадин С. В.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ НКЗМ

- 1900 – 1930 гг. – миокардиты
(А. Фидлер)
- 1930 – 1960 гг. – миокардиодистрофии
(Г.Ф. Ланг)
- 1960 – 1980 гг. - КМП
(Ю. Браунвальд)
- конец 1980-х гг. – наши дни – генетический этап (Бругада)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАРДИОМИОПАТИИ (ВОЗ 2006)

- «КМП – это гетерогенная группа полиэтиологических заболеваний миокарда, ассоциированных с его механической и (или) электрической дисфункцией, часто сопровождающихся неадекватным ремоделированием».

Классификация КМП

ПЕРВИЧНЫЕ	ВТОРИЧНЫЕ
ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ИСХОДНО ЛОКАЛИЗОВАН ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В МИОКАРДЕ	ЯВЛЯЮТСЯ ЧАСТНЫМ ПРОЯВЛЕНИЕМ СИСТЕМНОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

ПЕРВИЧНЫЕ КМП (АНА 2006)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ	СМЕШАННЫЕ	ПРИОБРЕТЕННЫЕ
ГКМП	ДКМП	Миокардиты
АДПЖ		Посттаксикардитическая
Нарушения проводимости (с-м Ленегра)		Тако-цубо
Митохондриальные миопатии		Перипартальная
Некомпактный миокард	РКМП	КМП у детей , матери которых страдали СД-1 во время беременности
Каналопатии (Бругада, QT-синдромы, КПВТ, SUNDs)		

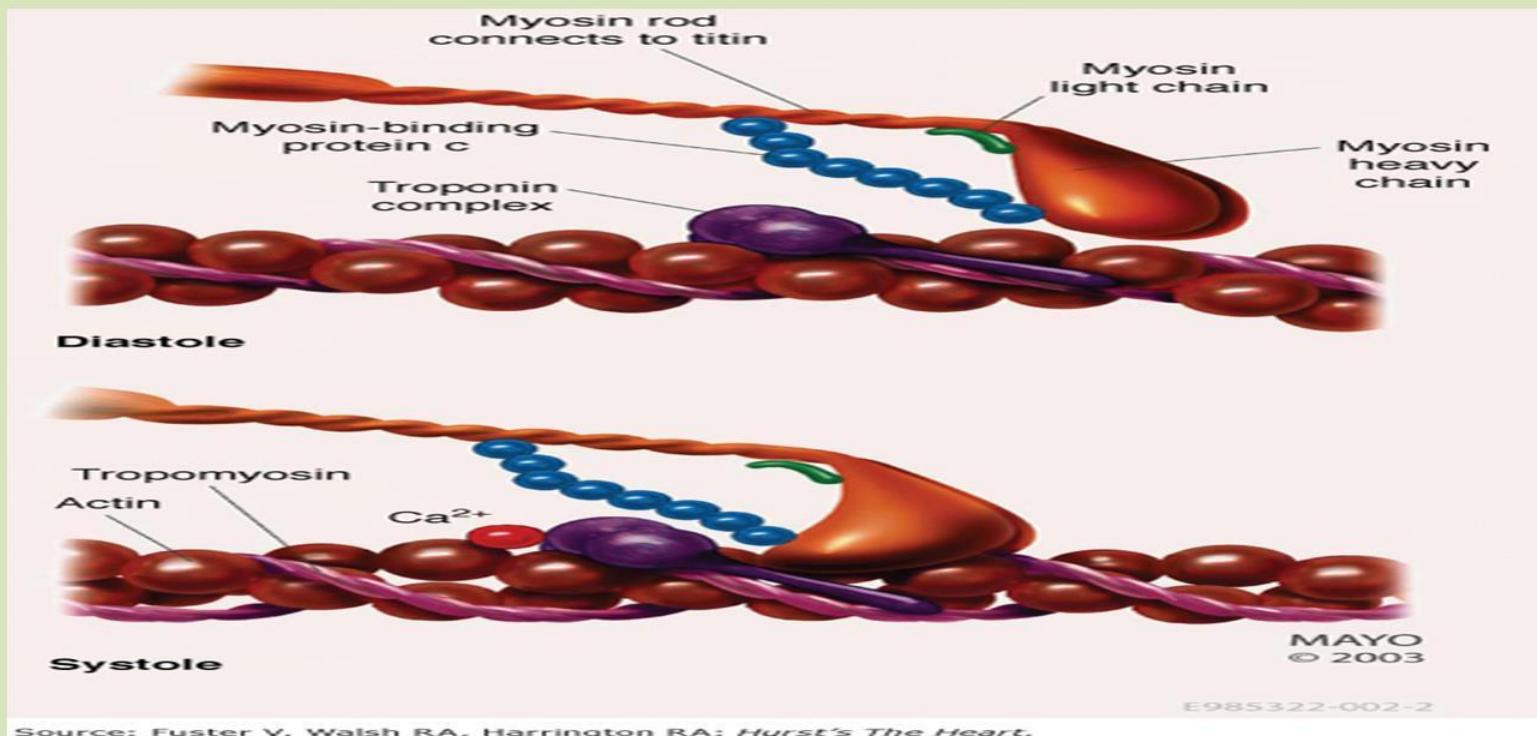
Биохимическая классификация генетических КМП

- Миозинопатии
- Актинопатии
- Тропонинопатии
- Ламинопатии
- Десминопатии
- Дистрофинопатии
- Эмеринопатии
- И так далее.....

Гипертрофическая кардиомиопатия

- ГКМП – это обычно аутосомно-доминантное заболевание миокарда, сопровождающееся уменьшением полости левого желудочка за счет неадекватной гипертрофии и дезорганизации миофибрилл
- Частота встречаемости 1:500 – 1:1000
- Чаще всего мутация гена тяжелых цепей миозина

Схема актин-миозинового сопряжения



Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: Hurst's The Heart, 13th Edition: www.accessmedicine.com

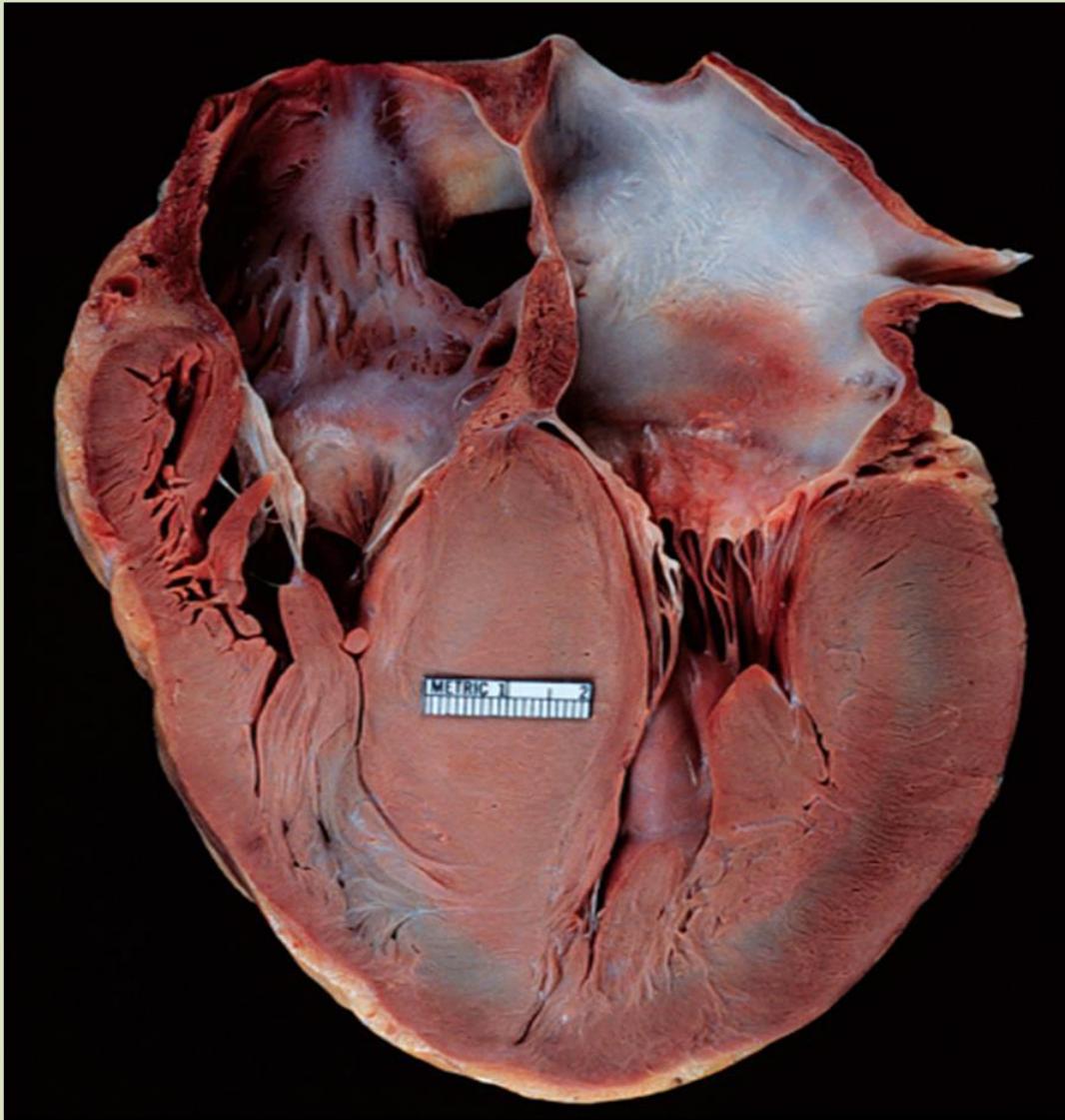
E985322-002-2

65-85% всех мутаций	Около 15 - 20 % всех мутаций
♦ тяжелая цепь бета-миозина 35-45%	- эссенциальная и регуляторная легкие цепи миозина
♦ миозин-связывающий белок С 15-20%	- альфа-тропомиозин
♦ тропонин Т 15-20%	- альфа-актин
	- сердечный тропонин I
	- тяжелая цепь альфа-миозина
	- титин
	- тропонин С

Парадокс ГКМП

- ГКМП признана самой частой причиной ВСС у молодых людей (спортсмены и «суперзвезды»)
- Продолжительность жизни и смертность не отличается от общей популяции (все остальные)

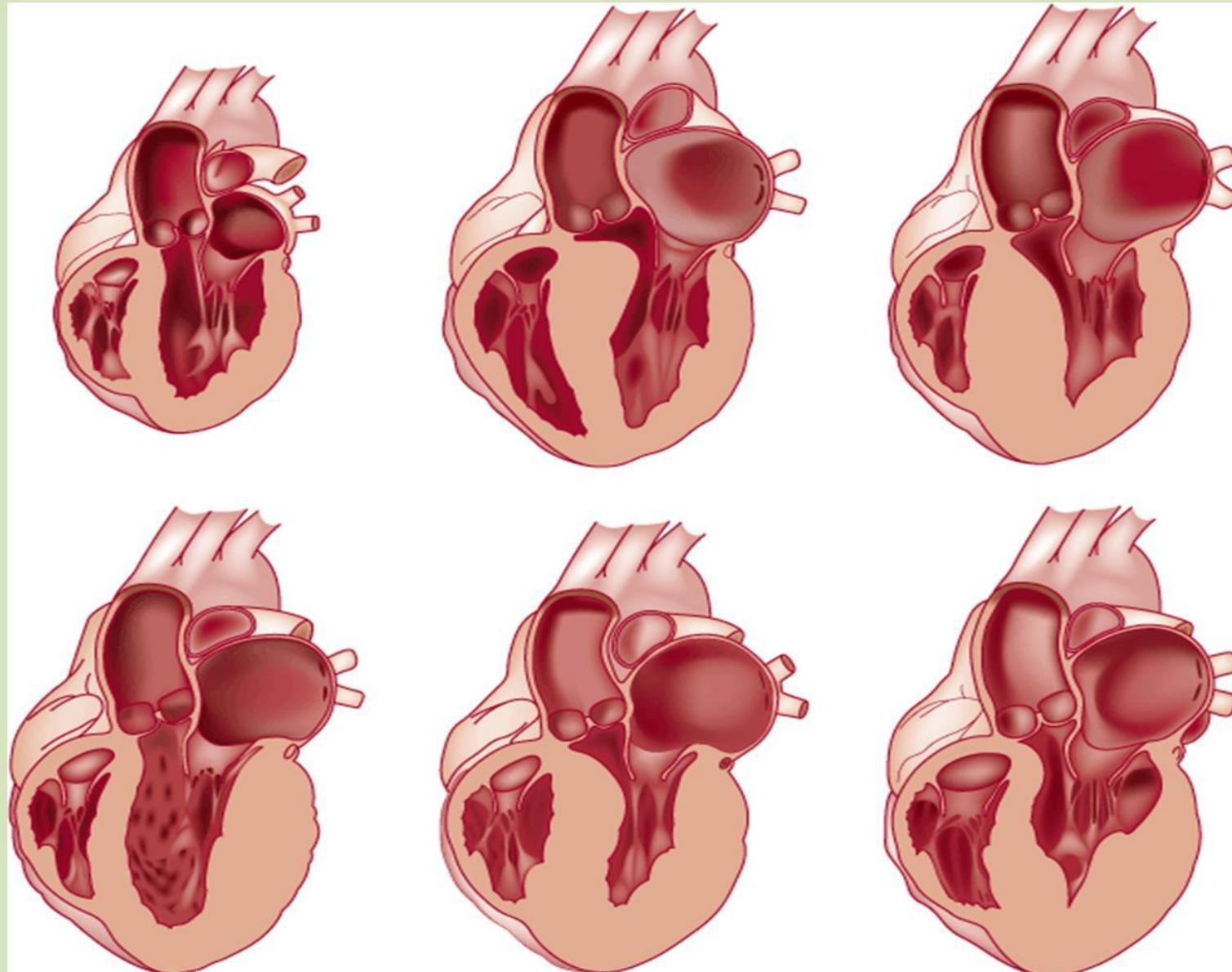
Сердце при ГКМП



Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart*,
13th Edition: www.accessmedicine.com

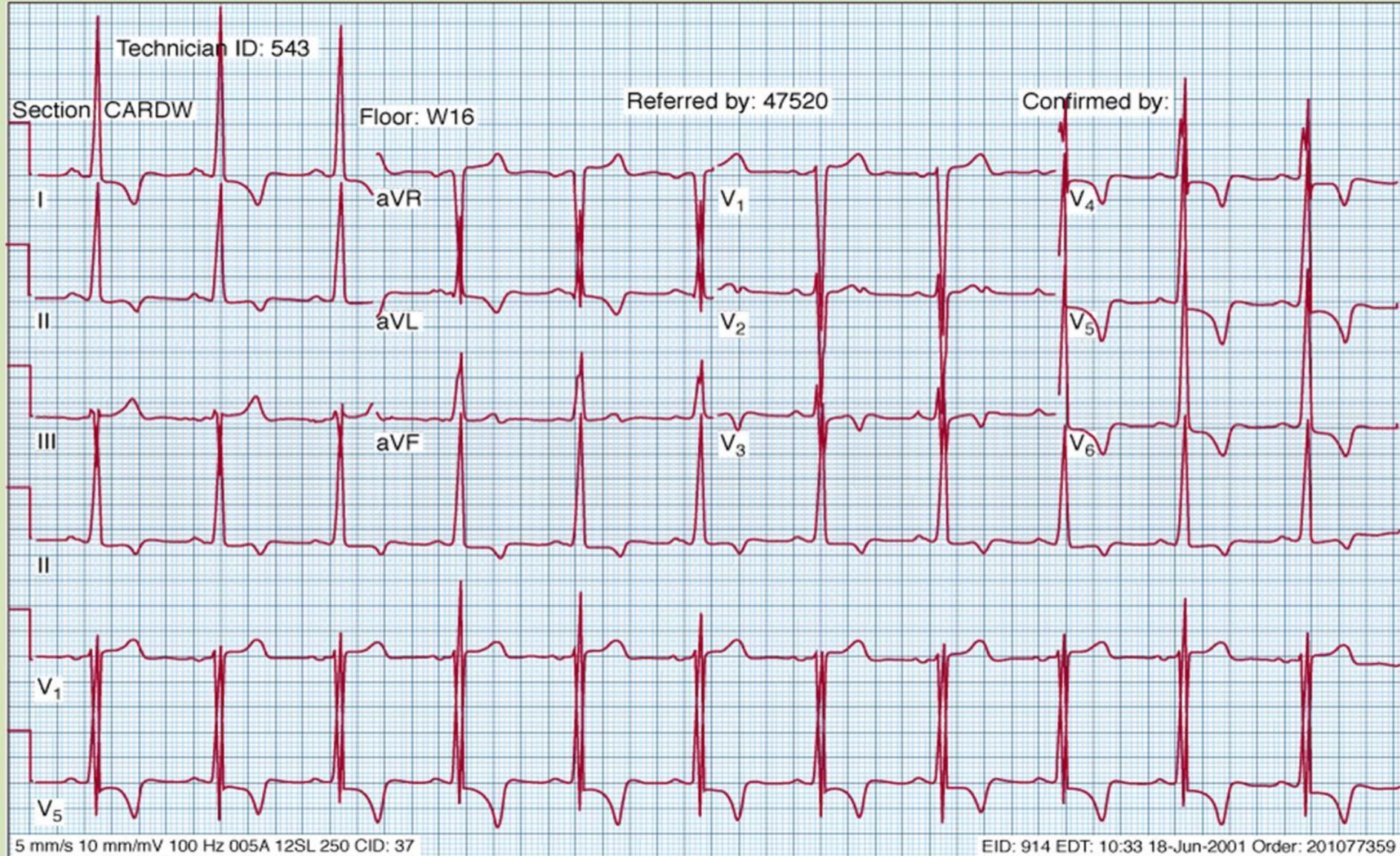
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Варианты ГКМП

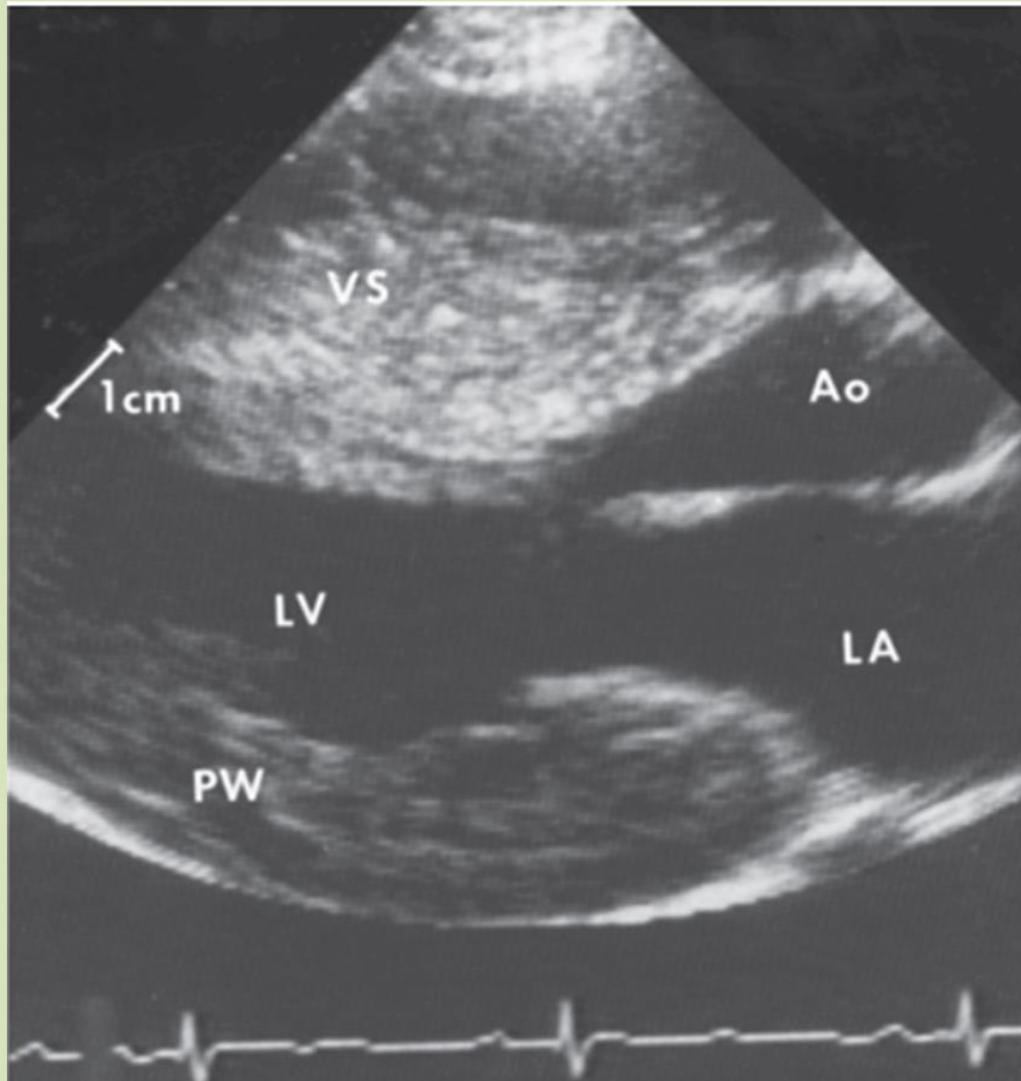


Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart*,
13th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ЭКГ при верхушечной ГКМП



ЭхоКГ при ГКМП в диастолу

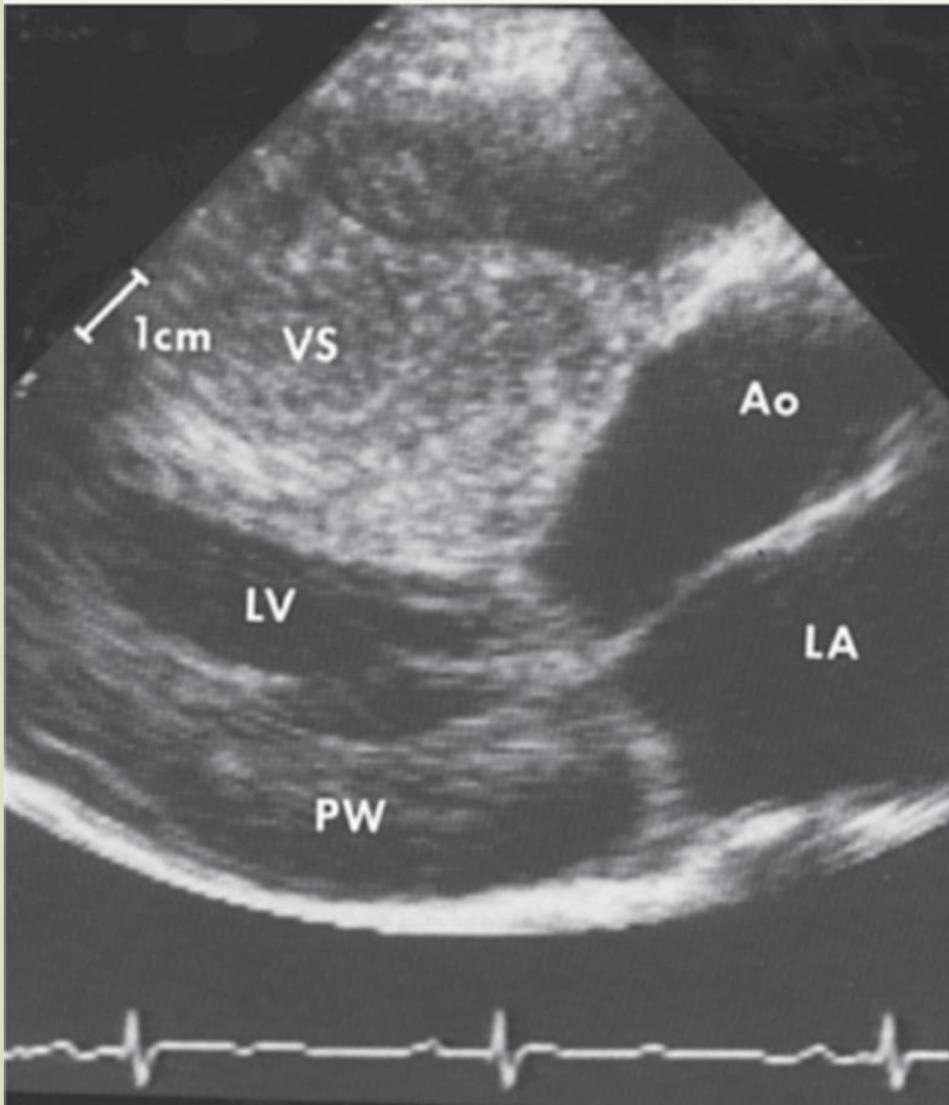


(A)

Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart*,
13th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ЭхоКГ при ГКМП в систолу



(B)

Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart*,
13th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Лечение ГКМП

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ	ХИРУРГИЧЕСКОЕ
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ	ТРАНСАОРТАЛЬНАЯ СЕПТОТОМИЯ
АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ	СПИРТОВАЯ АБЛАЦИЯ МЖП
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	ПЭКС

Перфорантная перегородочная артерия

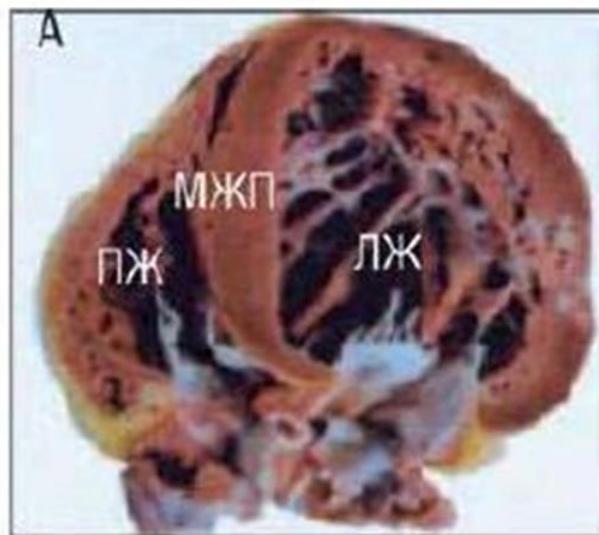


(A)

Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart*,
13th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

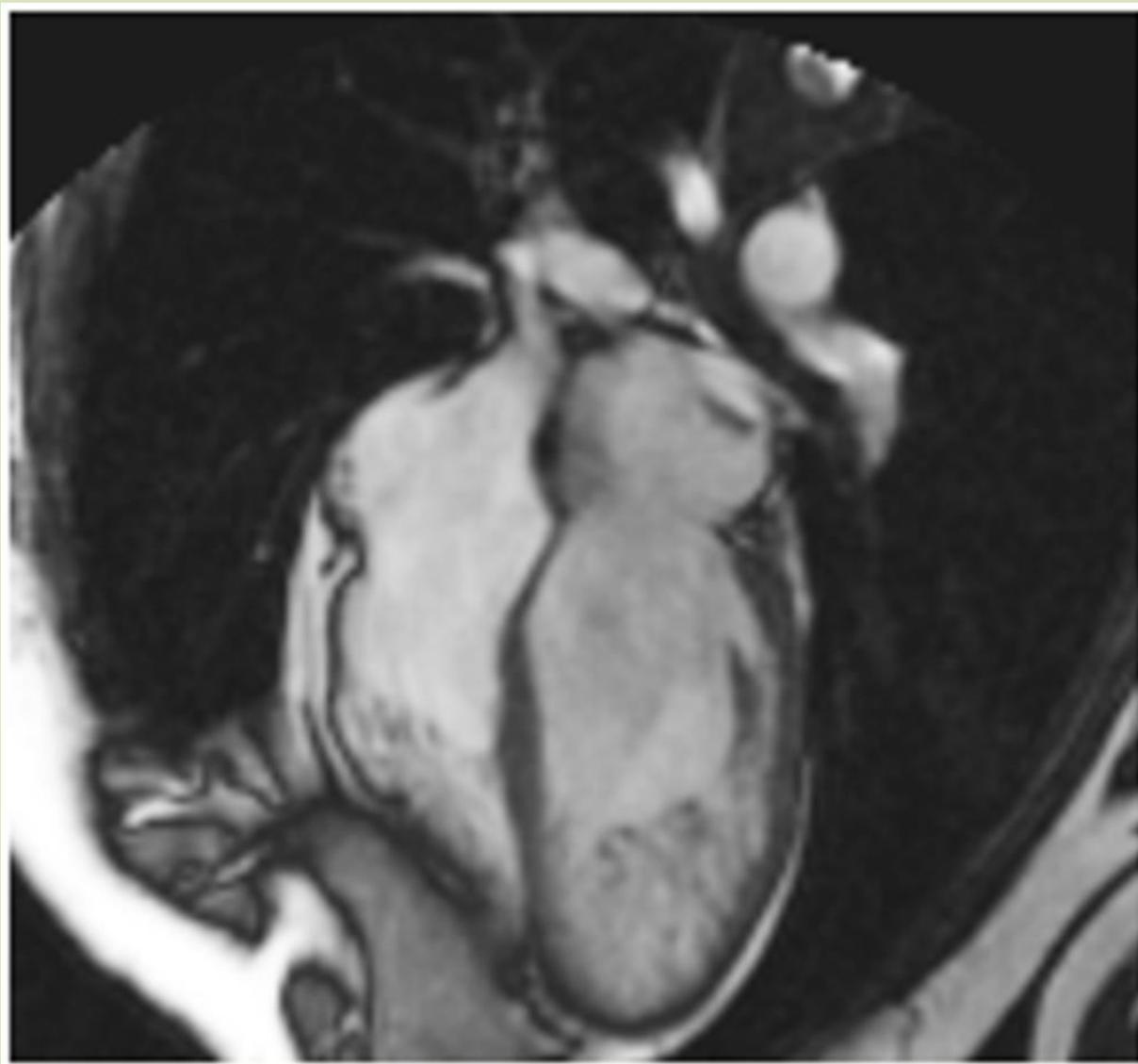
Некомпактный миокард ЛЖ



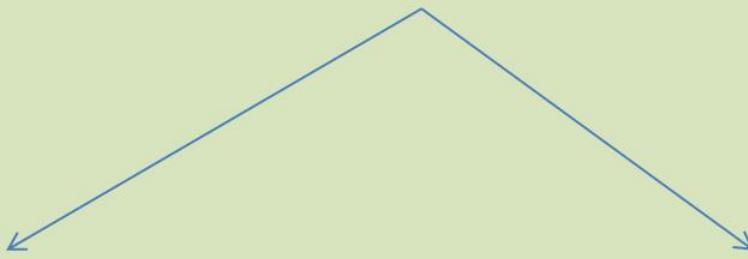
Некомпактный слой

Компактный слой

Некомпактный миокард ЛЖ. МРТ.



Дилатационная кардиомиопатия



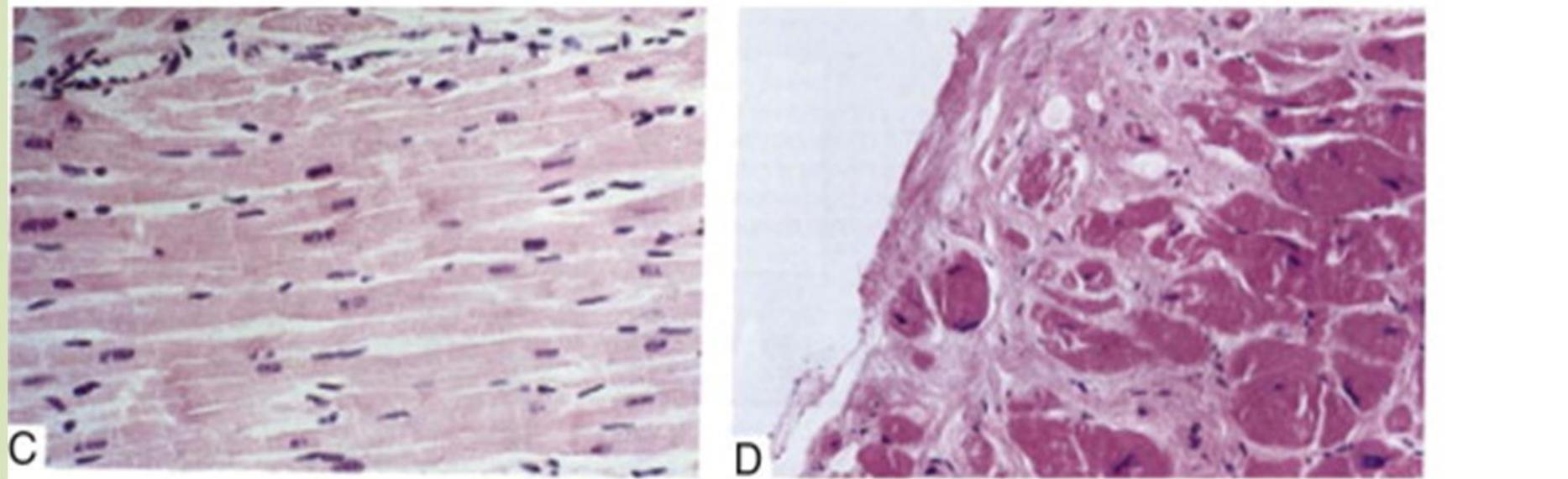
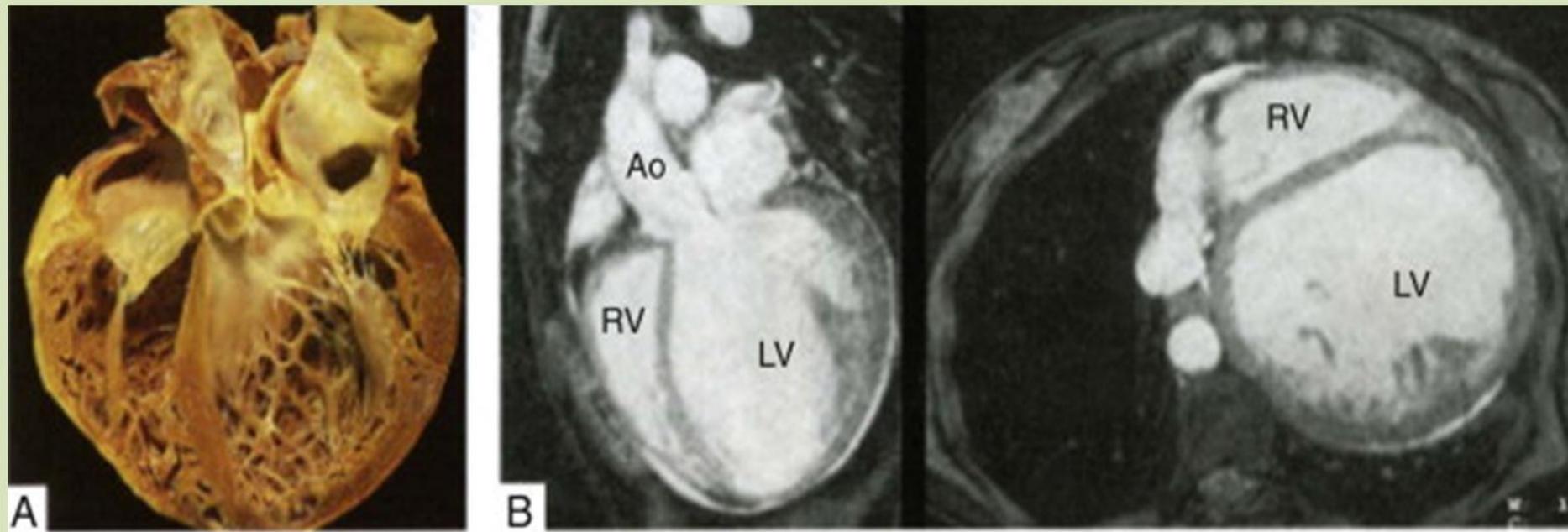
Группа первичных, генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся прогрессирующей дилатацией полостей сердца и снижением сократимости миокарда

Исходы острого или хронического поражения миокарда воспалительным, токсическим процессом или длительной перегрузки

Основные механизмы генетических влияний на развитие и прогрессирование ДКМП

ТИП ПРОЦЕССА	ПРИМЕРЫ
МУТАЦИЯ ГЕНА	Гены сарколеммы Гены саркомеров Сигнальные гены Гены ионных каналов Гены десмосом
Полиморфизм модификаторов генов	АПФ, бета- и альфа-адренорецепторы Рецепторы эндотелина А типа
Нарушение экспрессии нормальных генов	Пониженная экспрессия: бета-1 АР, альфа-тяжелых цепей миозина, СаркCa2ATФ Повышенная экспрессия: АПФ, ПНУПФ, эндотелина, бета-тяжелых цепей миозина, ФНО, киназы бета-АР

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДКМП



Вторичные КМП

ИНФИЛЬTRATIVНЫЕ	ГРАNULEMATOЗНЫЕ	АУTOИMMУNNЫE ЗАБОЛЕVАНИЯ
Амилоидоз	Саркоидоз	
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ	ЭНДОКРИННЫЕ	СКВ
Болезнь Фабри	Диабет	Дерматомиозит
Болезнь Хантера	Тиреотоксикоз	Ревматоидный артрит
Болезнь Гоше	Гипотиреоз	УПА
Синдром Нимана-Пика	Акромегалия	Склеродермия
Накопление гликогена	Феохромоцитома	
ИНТОКСИКАЦИИ	Гиперпаратиреоз	
Медикаменты	КАРДИОФАЦИАЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ	ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ДИСБАЛАНС
Тяжелые металлы	Нунан	Полихимиотерапия
Химикаты	Лентигиноз	Антрациклины
БОЛЕЗНИ ЭНДОКАРДА	НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ	Циклофосфамид
Фиброрэластоз	Квашиоркор, Бери-бери, Цинга	Лучевая болезнь
Гиперэозинофильный синдром	Пеллагра, др.avitaminозы, дефицит селена	ХПН, гемодиализ

СТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВТОРИЧНЫХ КМП

ГИПЕР-
ТРОФИЧЕСКИЙ
ТИП

АКРОМЕГАЛИЯ
СИНДРОМ КОННА

ДИЛАТАЦИОННЫЙ
ТИП

АЛКОГОЛЬНАЯ КМП,
СТАДИЯ
ДЕКОМПЕНСАЦИИ

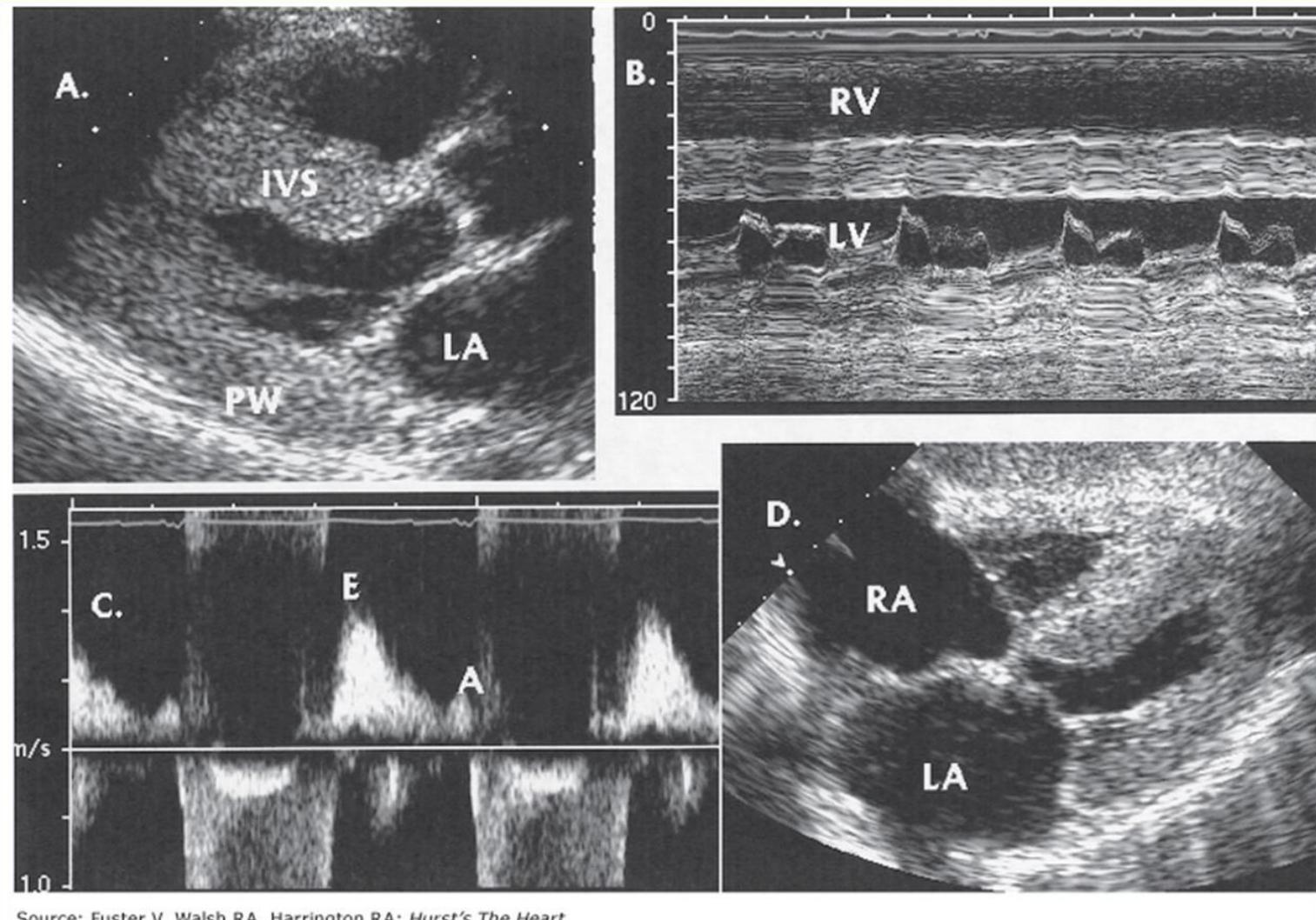
РЕСТРИКТИВНЫЙ
ТИП

АМИЛОИДОЗ
ГЕМОХРОМАТОЗ
ГОЛЛАГЕНОЗЫ

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА

- ХАРАКТЕРНЫ НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ
- ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ С КОЛЛАПСОМ
- ПРЕИМУЩЕСТВЕННО РЕСТРИКТИВНЫЙ ТИП
- СОЧЕТАНИЕ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ЭХО-КГ ПРИ АМИЛОИДОЗЕ



Source: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA: *Hurst's The Heart*,
13th Edition: www.accessmedicine.com

ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КМП

- ПОВЫШЕНИЕ ВЫБРОСА БЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
- ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
- ДИАЛТАЦИОННЫЙ ТИП
- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ
- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
- КРИТЕРИЙ ТЯЖЕСТИ

КМП ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

- ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ ТИП СО СНИЖЕНИЕМ СОКРАТИМОСТИ
- ВЫПОТ В ПЕРИКАРДЕ
- СТОЙКОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ПОЛНОЙ ОБРАТИМОСТИ

АЛКОГОЛЬНАЯ КМП

- ДО 45% ВСЕХ ДКМП
- У КАЖДОГО 4-ГО АЛКОГОЛИКА С 5-ЛЕТНИМ СТАЖЕМ
- НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ СОЧЕТАНИЕ С ТЭЛА, ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ГЕПАТОПАТИЕЙ И СОАС
- НАИБОЛЬШАЯ ЧАСТОТА ФАТАЛЬНЫХ АРИТМИЙ

КМП ПРИ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ

- ИМИТИРУЕТ ГКМП ИЛИ АМИЛОИДОЗ
- ПРИ ИГА ВСТРЕЧАЕТСЯ ЧАЩЕ
- ЭХО-ПРИЗНАКИ МОГУТ БЫТЬ ВЫРАЖЕНЫ БЕЗ ХСН
- ФЕНОМЕН «НИЗКОЙ ФВ У ГИПЕРТОНИКА»
- НЕ ВСЕГДА БЫВАЕТ ОБРАТИМА

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

- ДО 20% СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ В АФРИКЕ**
- ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА – НАРУШЕНИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ**
- ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ РОЛЬ ДИЕТИЧЕСКИХ, ГЕОХИМИЧЕСКИХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ФАКТОРОВ**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО ВТОРИЧНЫМИ КМП

- ТЕРАПИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ТРАДИЦИОННЫХ КАРДИОТРОПНЫХ СРЕДСТВ (ПРИМЕР - ГЛИКОЗИДЫ)
- КОМПЕНСАЦИЯ ХСН

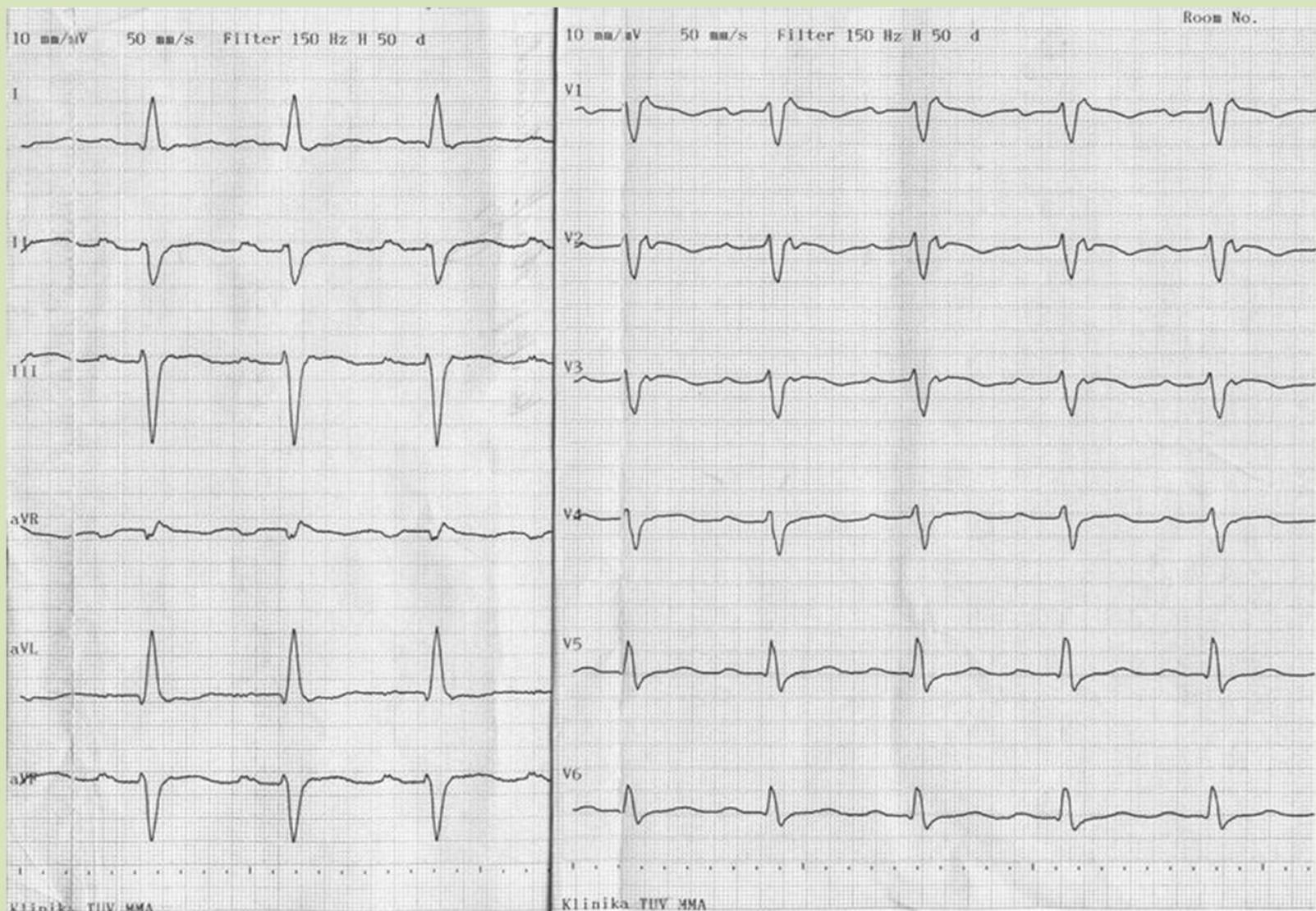
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КМП



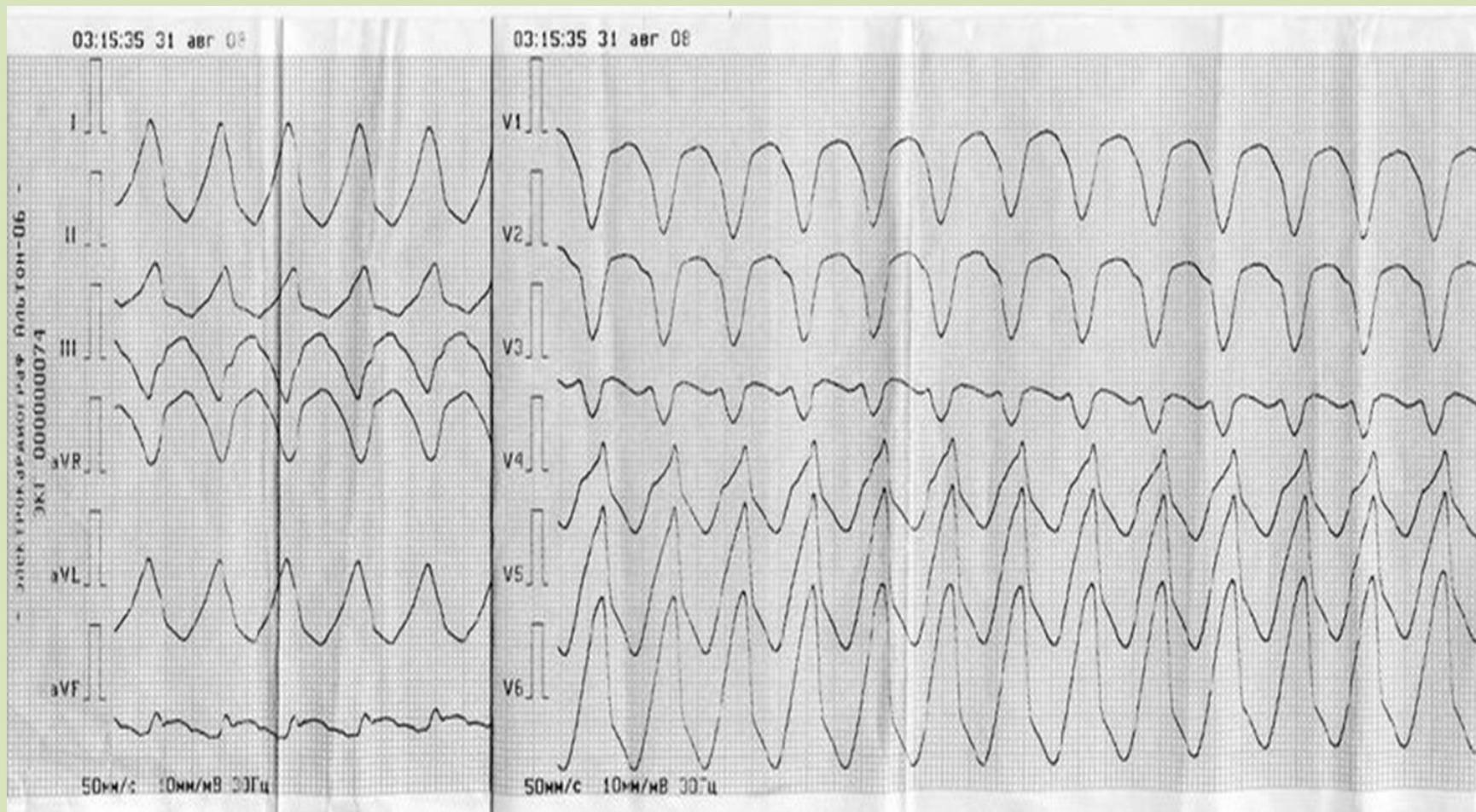
СИНДРОМ БРУГАДА



ЭКГ от 02.02.09 г.



ЭКГ от 31.08.08 г. желудочковая тахикардия



ИСТОРИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЙ КМП

1956 - Blanckerhorn и Gall разделили заболевания миокарда на миокардиты и миокардозы

1957 – Bridgen предложил термин «КМП» для редких некоронарогенных заболеваний миокарда

1972 - Goodwin и Oakley определили КМП как заболевания неизвестной этиологии и выделили ГКМП, ДКМП и РКМП

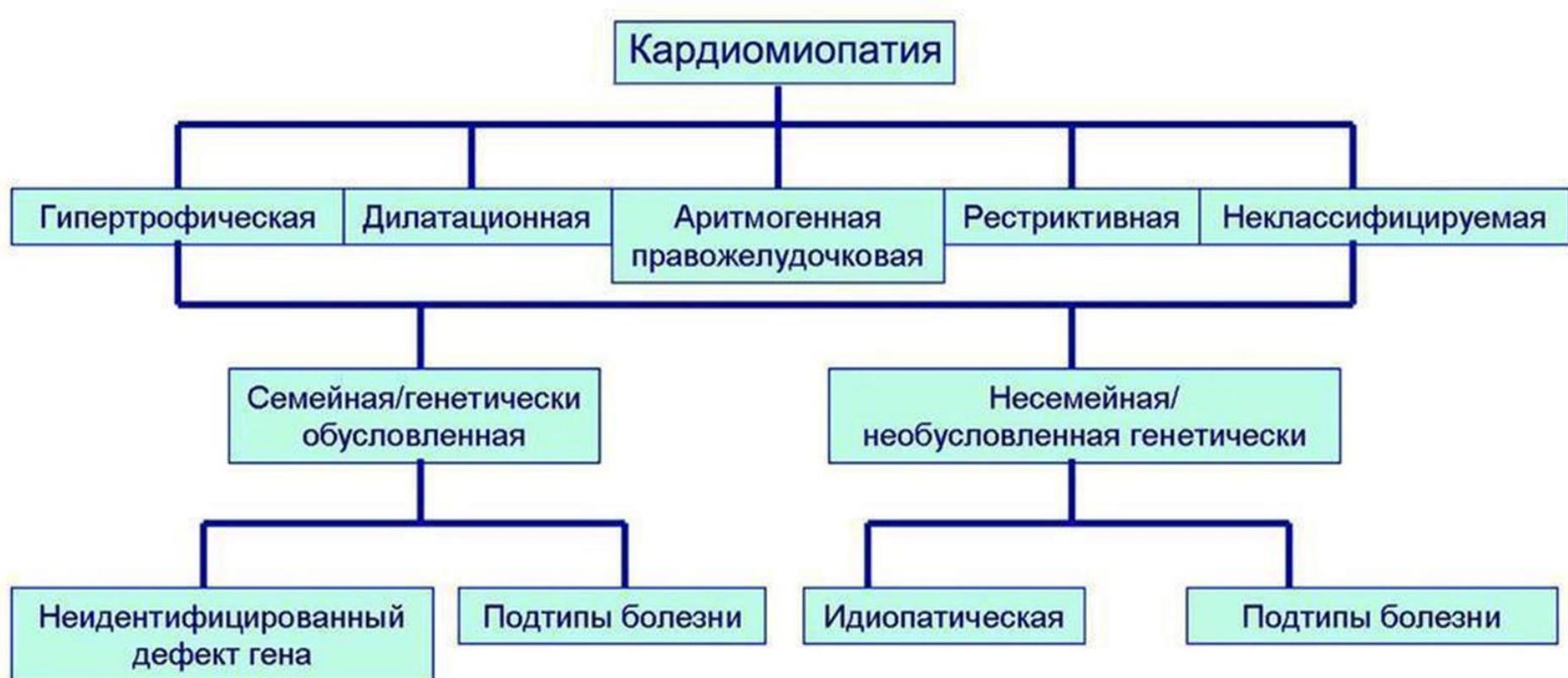
1980 – ВОЗ утвердила классификацию Goodwin и Oakley и добавила специфические заболевания миокарда

1996 – Richardson: расширено определение, добавлена АДПЖ, исключены специфические КМП

2006 – определение и классификация АНА

2008 – определение и классификация ЕОК

КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ ЕОК 2008



КМП- это заболевание миокарда, при котором нарушены структура и функции миокарда.

ПРОБЛЕМЫ СУЩЕСТВОВАВШИХ КЛАССИФИКАЦИЙ КМП

- Этиологические и фенотипические перекресты
- Отсутствие единого подхода к формулировке диагноза
- Противоречивость в вопросах включения отдельных нозологий и фенотипов
- «Неизвестная этиология»?

«Генетический перекрест» основных клинических фенотипов КМП

КМП некомпактного ЛЖ					
ДКМП		MIB1 DTNA			
ГКМП	ABCC9 BAG3 CRYAB DMD EMD EYA4 FHL2	FKRP FKTN GATAD1 ILK LAMA4 PDLM3 PSEN1	PSEN2 RBM20 SCGD TBX20 TMPO TXNRD2 PKD1/2	TAZ PRDM16	
	CALR3 GLA JPH2 MYLK2 MYOZ2 PRKAG2 FHL1	ACTN2 ANKRD1 CAV3 CSR3 LAMP2 MYH6	NEXN TCAP TNNC1 VCL	LDB3 MYBPC3	
РКМП	MYL2 MYL3	MYPN		ACTC1 MYH7 TNNI3 TNNT2 TPM1	
			TTN DSG2 PKP2 RYR2	PLN DSP LMNA SCNSA	DES
			CTNNA3	DSC2 JUP	TGFB3 TMEM43
АПЖК					

ЗАДАЧИ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КМП

- ПРИЗНАНИЕ ИЗВЕСТНОЙ ЭТИОЛОГИИ
- УНИФИКАЦИЯ ФОРМУЛИРОВОК
- ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ МАКСИМУМА ИНФОРМАЦИИ О БОЛЬНОМ
- ВОЗМОЖНОСТЬ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ

КМП: ОПРЕДЕЛЕНИЕ WHF 2013

Заболевания, характеризующиеся
наличием морфологических и
функциональных нарушений
миокарда в отсутствие другой
патологии, способной обусловить
подобный фенотип

Морфо-генетическая (генотип-фенотип) КЛАССИФИКАЦИЯ КМП (MOGES)

Morpho-functional – морфофункциональные признаки или внешние клинические проявления

Organ/system involvement – какие органы/системы затронуты

Genetic – тип наследования и доля наследственного компонента

Etiological annotation – этиология или явный генетический дефект, ставший причиной заболевания

Stage – стадия сердечной недостаточности

MOGE(S) – классификация КМП



*Профессор
Элоиза Арбустини*

*Многопрофильная
клиника
университета
г. Павия
(Ломбардия, Италия)
2013 г.*

MOGE(S) – классификация КМП

Мормофункциональный фенотип:

- Н – гиперторфическая
- D – дилатационная
- R - рестриктивная
- R-EMF – эндомиокардиальный фиброз (с уточнениями)
- А – аритмогенная (с уточнениями)
- NC- некомпактный миокард
- Е – ранняя (фенотип в скобках)
- NS – неспецифический фенотип
- NA – фенотип неизвестен
- 0 – без проявлений

MOGE(S) – классификация КМП

Вовлечение органов и систем

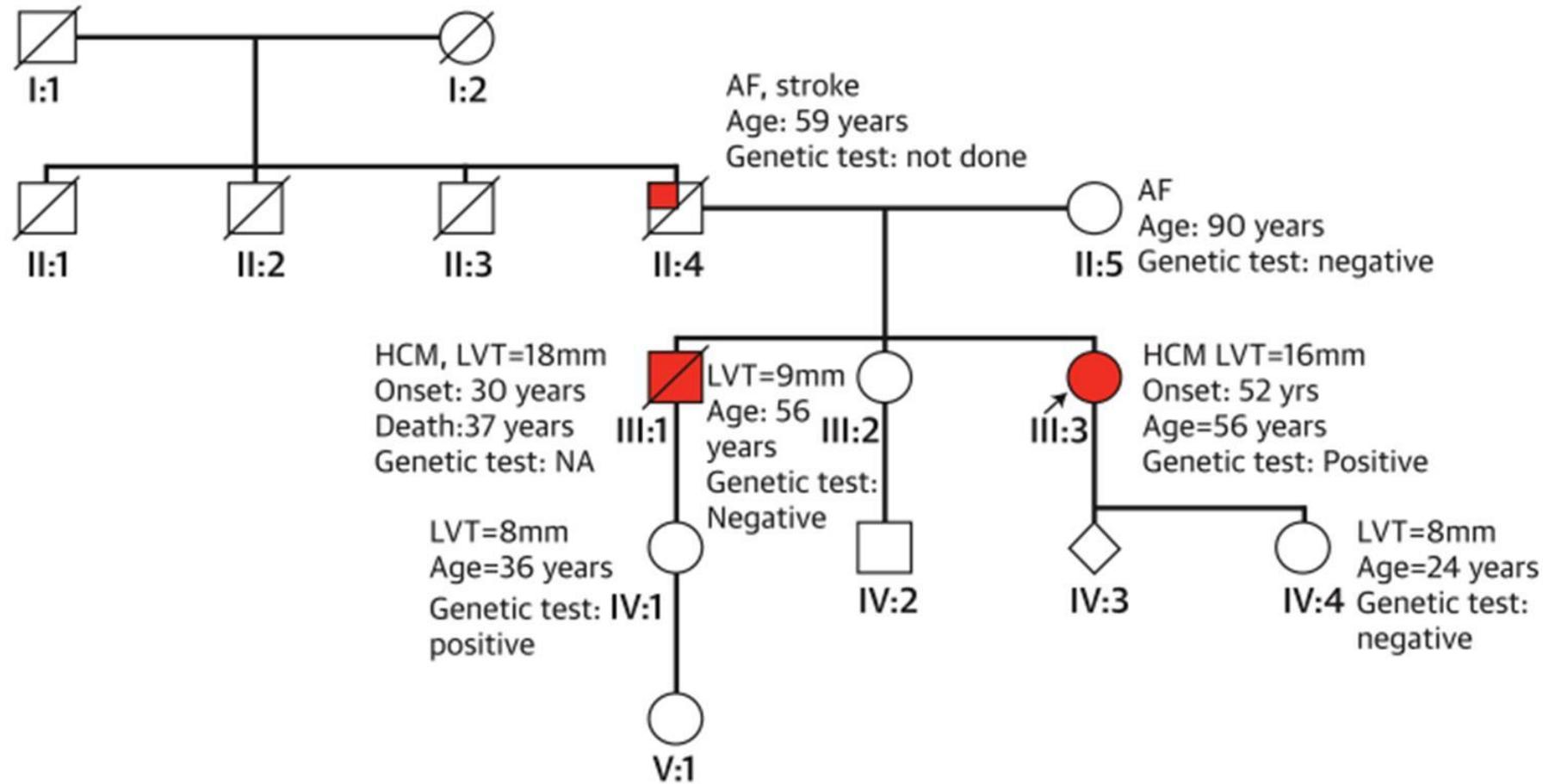
- Н – сердце
- М – мышцы
- Н – нервная система
- С – кожа
- Е – глаза
- А – орган слуха
- К – почки
- Li – печень
- Lu – легкие
- S – скелет
- 0 – без проявлений

МОГЕ(С) – классификация КМП

Генетический паттерн наследования

- N - нет семейной истории
- U - история неизвестна
- AD - аутосомно-доминантное
- AR - аутосомно-рецессивное
- XLD - X-сцепленное доминантное
- XLR X-сцепленное рецессивное
- XL - X-сцепленное
- М - по материнской линии
- 0 - не определялась
- Undet - неопределенное
- S - спорадическое

ПРИМЕР РОДОСЛОВНОЙ С АУТОСОМОННО-ДОМИНАНТНЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ ГКМП



МОGЕ(S) – классификация КМП

Этиология:

- G - генетическая (ВАРИАНТ)
- ОС - подтвержденный носитель
- ONC - подтвержденный не-носитель
- DN - De novo
- Neg - отрицательный тест на известную мутацию
- N – дефект не определен
- 0 - тест не выполнялся
- G-A-TTR - семейный амилоидоз
- G-HFE - гемохроматоз
- Негенетические причины
- М - миокардит
- В - вирусный (уточнить)
- АІ - иммуноопосредованный
- А - амилоидоз (типы:
• А-К, А-Л, А-SAA)
- І - инфекционный не вирусный
- Т - токсический
- Ео - эозинофильный
- О - прочие

MOGE(S) – классификация КМП

Стадия и функциональный класс CH:

- Стадии A, B, C, D (0, I ,II, III по
Василенко-Стражеско)
- NYHA класс - I, II, III, IV
- NA - не применимо
- NU - не оценивалась

МОГЕ (S) – классификация КМП, преимущества:

- Универсальность
- Легкость модификации
- Динамичность
- Глубиной детализации
- Емкость: включение всех форм КМП, категории бессимптомных носителей, ранних форм и перекрывающихся фенотипов

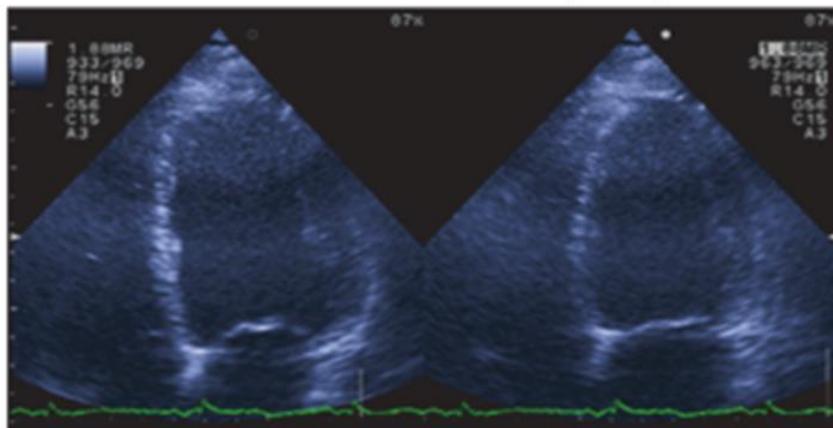
Еще преимущества:

اعتلال عضلة القلب الضخامي مجهول السبب ، وراثي طفرة في p.Arg403Glu (جسمي ، والنمط العائلي جين سلسلة الميوسين الثقيل) ، مع انسداد المسالك الخارجة للبطين الأيسر. قصور القلب المزمن من القسم II الوظيفي الثالث ، المرحلة

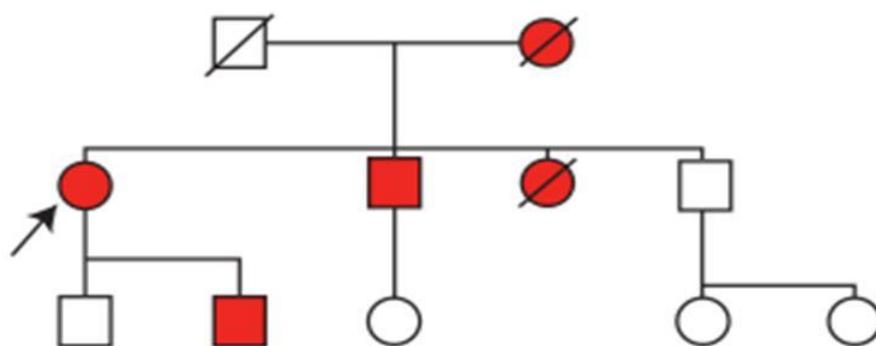
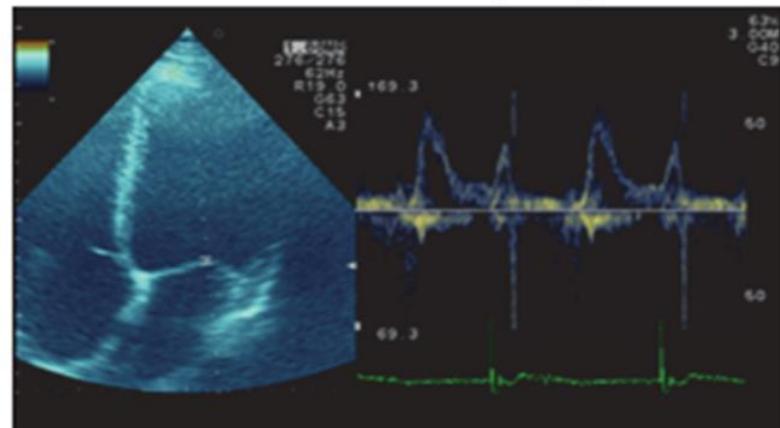
- $M_{H(obs)}O_0G_{AD}E_G(p.Arg403Glu)S_{CIII}$

ПРИМЕРЫ ЗАВЕРШЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ КМП

Dilated cardiolaminopathy



Dilated emerinopathy



M_{D-AVB}O_HG_{AD}E_{G-LMNA} [p.Arg190Trp] S_(C-II)

M_{D-AVB}O_HG_{X-LR}E_{G-EMD} [p.Leu15Phe] S_(B-II)

- + Morpho-functional
- + Organ/system involvement
- + Genetic
- Etiological Annotation

(0) No genetic test



- + Stage

M₀ O₀ G_{AR} E₀ S