

*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

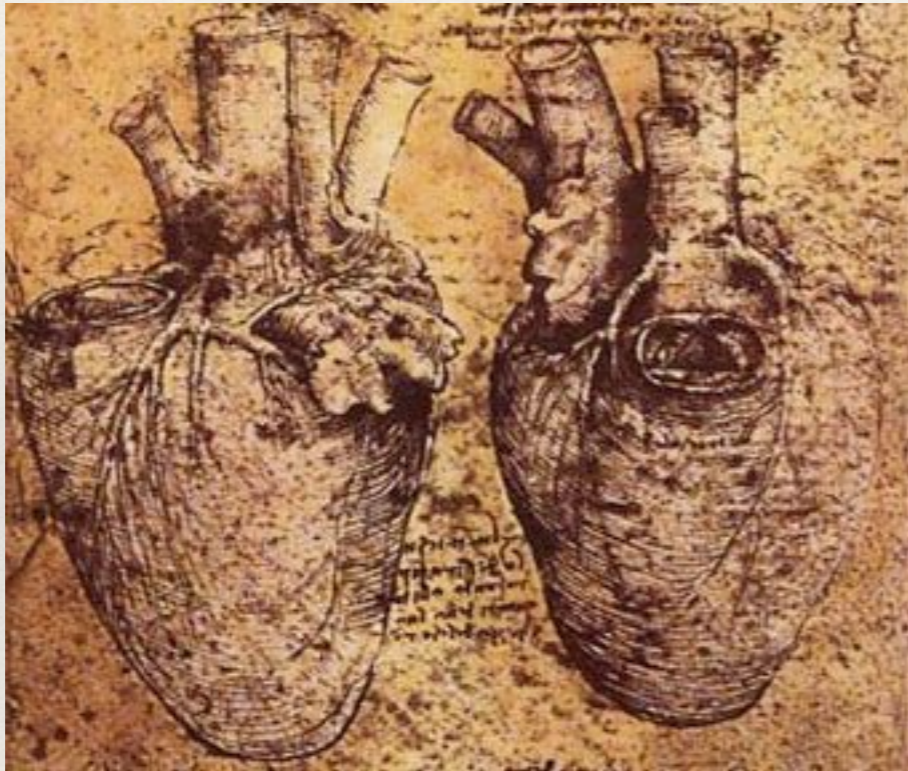
Уметь:

- 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 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

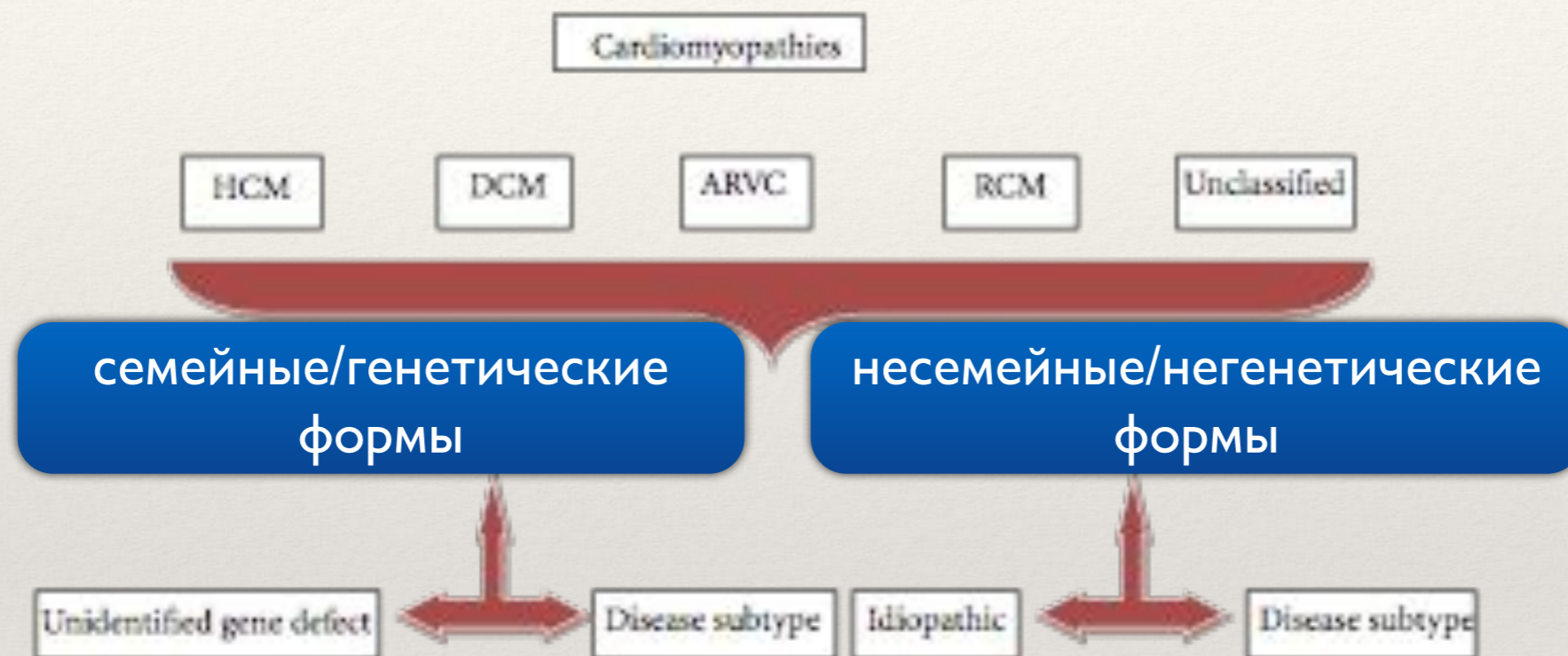
изолированное  
поражение сердца

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	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 $\beta$ -цепи миозина	14q1	35—45
Сердечный тропонин Т	1q31	15
$\alpha$ -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);
  
- 1) саркомерные белки (актин,  $\beta$ -миозин, тропонины T, I и C, миозин-связывающий белок C);
  
- 1) белки ядерной оболочки (лаminy 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,  $\beta$ -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 Хр21 Х-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 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

# 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.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. 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 $\alpha$ -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  $\gamma$ -саркогликан) и на хромосоме 4q12 (кодирует белок массой 43 кД или  $\beta$ -саркогликан).

---

# Мутации гена $\alpha$ -саркогликана

---

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



---

# 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.

---

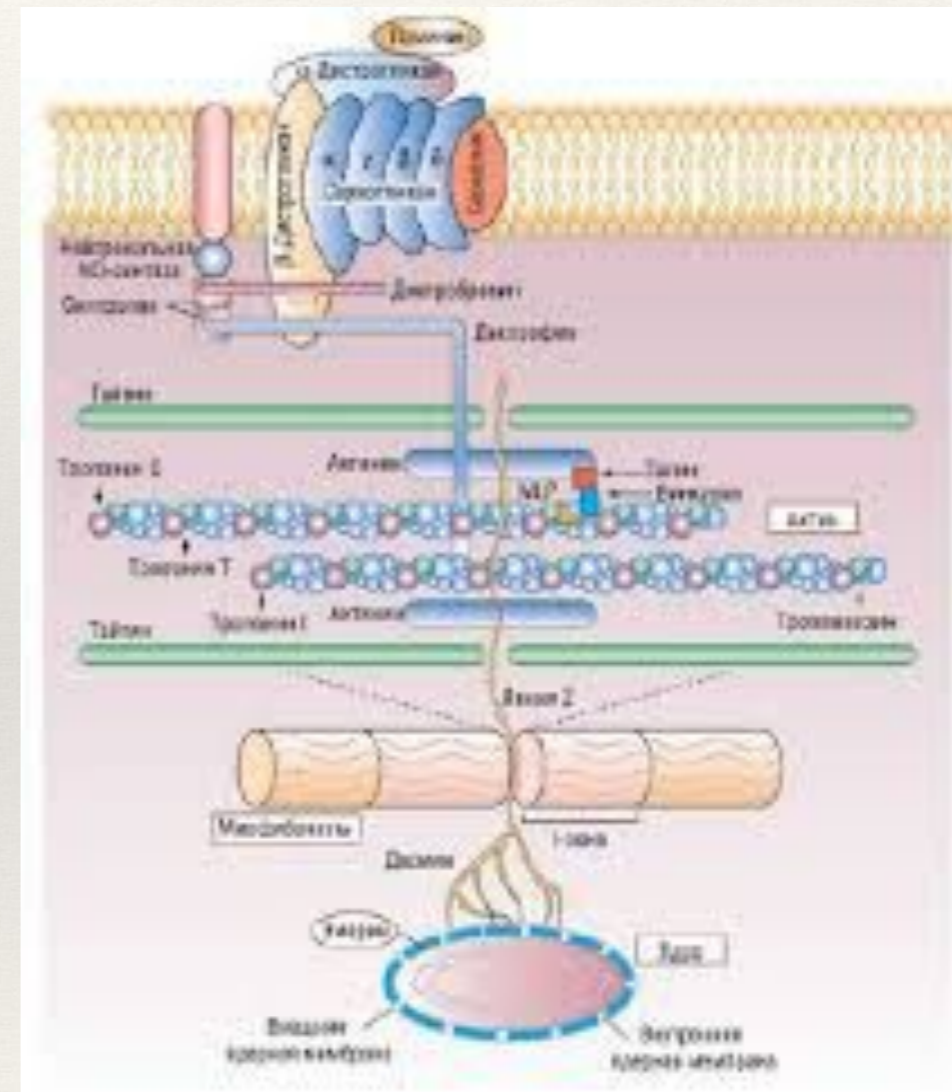
# Винкулин и его изоформа метавинкулин

---

- В этих участках винкулин и метавинкулин взаимодействуют с  $\alpha$ -актенином, талином и  $\gamma$ -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.  $\beta$ -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 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;
- 1) 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,

1. HLA,

1. b-адренорецепторы,

1. аденозинмонофосфатдеаминазу-1,

1. 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 кардиомипатий

---

- Антиаритмические препараты
- Антикоагулянты

# Система EXCOR. Педиатрические пациенты

