

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра психологии и педагогики с курсом ПО

Генетически детерминированные каналлопатии.

*Выполнил: ординатор 1 года обучения
по специальности функциональная диагностика
Валерианова Татьяна Геннадьевна*

Красноярск 2020 год

Генетически обусловленные каналопатии

Основные причины внезапной сердечной смерти:

1. Органические и структурные заболевания сердца:

- ИБС (80%)
- Кардиомиопатии
- Врожденные кардиопатии

2. Заболевания сердца без органического и структурного субстрата: Первичные электрические заболевания сердца (каналопатии)

Структура внезапной сердечной смерти:

- желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) -95%
- брадиаритмии
- асистолии

Наследственные нарушения ритма сердца:

1. Первичные электрические болезни сердца (без структурных изменений)

- синдром удлиненного интервала QT
- синдром укороченного интервала QT
- синдром Бругада - катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
- идиопатическая ФЖ - наследственный синдром WPW
- семейные формы фибрилляции предсердий

2. Вторичные электрические болезни сердца

- ГКМП
- ДКМП
- АДПЖ
- ИНМЛЖ

Каналопатии - группа наследственных или приобретённых заболеваний, вызванных нарушением работы ионных каналов.

The diagram illustrates the structure and function of a cell membrane. On the left, a detailed cross-section shows the phospholipid bilayer with phospholipids, integral proteins, and peripheral proteins. Labels include: PHOSPHOLIPID, INTEGRAL PROTEIN, PERIPHERAL PROTEIN, and PHOSPHOLIPID. On the right, a simplified diagram shows the membrane as a barrier with transporters. Arrows indicate the movement of ions: K^+ and Na^+ moving out of the cell, and Ca^{2+} moving into the cell.

1

2 ↓ Ca

3

4

↓ Na

↑ K

Потенциал действия

QRS

ST

T

ЭКГ

400 мс

Механизм развития жизнеугрожающих аритмий

1. Изменение потенциала действия		
Каналопатии	Потенциал действия	Ионные каналы
Синдром удлиненного QT	Удлинение ПД	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺
Синдром укороченного QT	Укорочение ПД	K ⁺
Синдром Бругада	Селективное укорочение ПД эпикарда ПЖ	Na ⁺
ПЖТ	Обратное направление активации стенки желудочков	Ca ²⁺
2. Усиление трансмуральной дисперсии реполяризации 3. Развитие ЖТ по механизму обратного входа (Re-entry)		

Причина наследственных каналопатий мутации в генах, кодирующих белки, отвечающие за строение и функцию ионных каналов (~23 гена, 1350 мутаций)

Клинические особенности кардиологических каналопатий:

1. типичная ЭКГ картина
2. сходная клиническая симптоматика - Внезапная смерть - Эпизоды синкопе - ЖТ по типу torsades de pointes
3. генетическая обусловленность (преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования).

Значение кардиологических каналопатий являются одной из основных причин ВСС у детей и лиц молодого возраста без органических и структурных заболеваний сердца.

1. Классификация синдрома УДЛИНЕННОГО QT (синдром Тимоти)

вызван мутацией гена CACNA1C, который располагается на 12-й хромосоме.

- Врожденный (наследственный)

- Приобретенный (препараты и состояния, удлиняющие потенциал действия).

Типы врожденного укороченного QT:

1 тип: Аутосомно- доминантная форма - синдром Романо-Уорда

2 тип: Аутосомно- рецессивная форма - синдром Джервела и Ланге. Нильсена, связанная с глухотой.

Эпидемиология синдрома LQT В среднем 1 -2 : 10 000 около 3000 летальных исходов в год 1 тип 1 : 5 000 - 7 000 2 тип 1, 6 -6 : 1 000, в Дании 1 : 200 000.

Половые различия пациентов с синдромом LQT Критерии Мужчины Женщины Возраст манифестации 8 лет 14 лет Внезапная смерть 13 лет 20 лет 32% 9% Внезапная смерть как манифестация синдрома.

Генетика синдрома укороченного QT - 2 из 5 носителей мутантных аллелей не имеют удлинения QT - Пенетрантность разных типов различная LQT 1.

ЭКГ-критерии синдрома удлиненного QT:

1. удлинение интервала QT Интервал QT варьирует в зависимости от ЧСС и корректируется по формуле de Bazett:
2. $QTc > 450$ мс у мужчин и > 460 мс у женщин
3. $QTc > 450$ мс + брадикардия или аномалия морфологии ST
4. Зубец T разнообразный (+, - или $\pm$) 5. Комплекс QRS и интервал PQ всегда в норме.

Клинические варианты удлиненного QT:

1. изолированное удлинение интервала QT (40%)
2. синкопе + удлинение интервала QT (38%)
3. синкопе без удлинения интервала QT (11%)
4. скрытая форма – «немое» , латентное течение (11%)

Диагностические критерии удлиненного QT:

Основные критерии:

1. удлинение QT с на ЭКГ покоя > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин
2. повторяющиеся синкопе
3. пароксизмы ЖТ torsade de pointes
4. случаи выявления удлинения QT у членов семьи
5. высокая концентрация случаев ВС в семье

Дополнительные критерии:

1. врожденная нейросенсорная глухота
2. чередующееся увеличение и снижение амплитуды зубца Т и высокий зубец U
3. медленный сердечный ритм (у детей) 4. патологическая желудочковая реполяризация

Причины приобретенного удлиненного QT:

Возможные причины регулярно публикуются по данным Американского Фонда по изучению синдрома внезапной аритмогенной смерти (Sudden Arrhythmia Death Syndrome SADS) :

- Кардиомиопатии (ДКМП или ГКМП) и миокардиты Синусовая брадикардия, полная АВ - блокада
- Нарушения электролитного обмена
- Метаболические расстройства
- Низкобелковая диета, голодание
- Нервная анорексия, психический стресс
- Отравления ртутью и фосфорорганическими инсектицидами
- Внутречерепные и субарахноидальные кровоизлияния
- Гормональные нарушения (феохромоцитома, сахарный диабет).

Лекарства, которые следует избегать:

- Антиаритмические препараты I, III и IV классов
- Сердечно-сосудистые: Адреналин, Эфедрин, Кавинтон
- Антигистаминные: Астемизол, Терфенадин
- Антибактериальные: макролиды и сульфаниламиды
- Противомаларийные
- Противогрибковые
- Психотропные: три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики, антагонисты серотонина
- Гастроэнтерологические: Цизаприд
- Диуретики: Индапамид
- Другие: Кокаин, Пробукол, Папаверин, Аденозин
- Введение контрастных препаратов в коронарные артерии

Принципы лечения больных с синдромом удлиненного QT

- Лекарственные препараты
 - Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 - Симпатическая сердечная денервация
 - Профилактическое назначение бета-блокаторов носителям мутаций
- Прогноз: При эффективном лечении благоприятный.

Ограничения по спорту! аритмии и семейный анамнез да категорический отказ от активного спорта нет отказ от спорта на усмотрение спортсмена после обсуждения всех возможных рисков.

Синдром укороченного QTS первого типа обусловлен мутациями в гене KCNH2 (HERG), укороченного QTS второго типа - в гене KCNQ1, укороченного QT третьего типа - в гене KCNJ2.

электрофизиологический феномен, характеризующийся патологическим укорочением интервала $QT = 300 \text{ ms}$.

Диагностические критерии SQTs

- Укорочение на ЭКГ интервала $QT \leq 300 - 340 \text{ мс}$ Ø ЭФИ (индуцируемая программной стимуляцией ФЖ) С 2000 года ~ 30 случаев в мире.

Клиническая картина укороченного QTS:

- Манифестирует в возрасте до 1 года
- Эпизоды синкопе
- Периодическое учащенное сердцебиение
- Внезапная смерть в молодом возрасте от ЖА
- Семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте
- Семейный анамнез нарушений ритма (учащенное сердцебиение, ФП) • Возможны спорадические случаи.

ЭКГ- признаки укороченного QT:

- Интервал $QT \leq 300 - 340 \text{ мс}$ • $QTc < 320 \text{ мс}$
- Пароксизмальная форма ФП
- Пароксизмальная форма ЖТ и ФЖ
- Короткий рефрактерный период
- Высокий, симметричный, заостренный зубец Т.

Дифференциальный диагноз синдрома укороченного QT с

Наследственные болезни обмена (болезнь Помпе, Фабри); Дистрофии; Феохромоцитомы.

Причины приобретенного укороченного QT

- Препараты наперстянки
- Гиперкальциемия

- Гиперкалиемиия
- Гипертермия
- Ацидоз
- Повышение тонуса блуждающего нерва.

Принципы лечения укороченного QT

- Имплантируемый кардиовертердефибриллятор
- Антиаритмические средства по ситуации (хинидин)

Эпидемиология Синдрома Бругада

Степень распространенности синдрома пока неясна. • В мире 1 -60 : 10 000 • В Европе 1 : 10 000 • В одной из областей Бельгии 1 на 100 000 • В Европе чаще выявляется у представителей «кавказского» этнического типа (выходцы из стран Восточной Европы) • В странах юго-восточной Азии и Дальнего Востока > 5 на 10 000, особенно в Таиланде, на Филиппинах и Японии • В Таиланде ежегодно умирают от этого синдрома ~ 2 500 человек

- Не зарегистрирован у афро-американцев
- В будущем можно ожидать значительный рост числа диагностированных случаев синдрома Бругада.

Синдром Бругада :- первичная «электрическая» болезнь сердца, развивающаяся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта.

Клиническая картина синдрома

- Манифестация в возрасте 30 -40 лет
- Эпизоды синкопе на фоне ЖТ по типу «пируэт» и ФЖ преимущественно в ночное время
- Эпизоды внезапной смерти, преимущественно во сне у пациентов без органических изменений сердца (93, 3%)
- Суправентрикулярные аритмии, фибрилляция предсердий (10 -30%), атриовентрикулярная узловая тахикардия.

Специфический ЭКГ-паттерн при синдроме Бругада

- постоянная или транзиторная БПНПГ
- подъём сегмента ST (точки J) в V 1 -V 3
- инвертированный зубец T в V 1 -V 3
- периодическое удлинение интервала PQ
- пароксизмы ЖТ во время синкопе
- «эпсилон» -волна в V 1 в виде «зазубрины» на сегменте ST (в 30% случаев).

Диагностические критерии синдрома Бругада (1) 1 тип

ЭКГ - «Спонтанный паттерн» или «Фенотип Бругада» :

- повышение J зубца на 2 мм и более
- отрицательный зубец T
- сегмент ST в виде свода и постепенно нисходящий в V 1 -V 3
- нет других факторов, которые объясняют аномалии ЭКГ
- ЭКГ- паттерн появляется в сочетании с приемом блокаторов натриевых каналов или без него

Диагностические критерии синдрома Бругада (2) (А)

- Документальное подтверждение ФЖ
 - Самопроизвольно оканчивающиеся приступы полиморфной ЖТ
 - Семейный анамнез внезапной сердечной смерти
 - Coved-type «свод» ЭКГ у членов семьи
 - Электрофизиологическая индуцибельность • Синкопы или агональное дыхание ночью
- (Б) Наличие мутации в гене SCN 5 А ере один из следующих данных (А и/или Б):

Классификация синдрома Бругада

По клинической картине:

- симптомный (синкопальный)

- бессимптомный (бессинкопальный)

По выраженности изменений на ЭКГ:

- классический (явный)
- интермиттирующий и латентный (скрытый)

Синдром Бругада: предикторы неблагоприятного исхода:

- Мужской пол
- Синкопе или внезапная смерть в семейном анамнезе
- Спонтанный подъем сегмента ST в отведениях V 1 - V 3 в комбинации с синкопе
- Спонтанные изменения ST и 1 -ЭКГ тип синдрома

Стратификация риска при синдроме Бругада

Риск остановки сердца от рождения до 40 лет
 Симптомы % от общего числа больных с синдромом
 Высокий Наличие изменений на ЭКГ + синкопе 10%
 Средний Наличие неспровоцированных изменений на ЭКГ 41%
 Низкий Отсутствие изменений на ЭКГ с синкопе или без 49%.

Факторы, НЕ являющиеся решающими для ведения больного с синдромом Бругада -
 Наличие ВС в семейном анамнезе - Мутации в гене SCN 5 A - Результаты ЭФИ.

Приобретенный синдром Бругада
 Состояния и заболевания, вызывающие Br. S: •
 гиперкалиемия, гиперкальциемия, дефицит тиамина, гиперпаратиреозидизм,
 гипертестостеронемия, опухоли средостения, аритмогенная дисплазия правого желудочка,
 перикардит, инфаркт миокарда, стенокардия Принцметала, механическая обструкция
 выходящего тракта правого желудочка опухолями или при гемоперикарде,
 тромбоэмболия лёгочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, различные аномалии
 центральной и вегетативной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия
 Фредерика. • состояние повышения температуры тела (бани, сауны, гипертермия при
 ОРВИ, следует избегать поездок в жаркие страны, длительного пребывания на солнце).

Синдром Бругада: лекарства, которые должны быть исключены - Антиаритмики 1 С и 1 А классов: аймалин, флекаинид, 1 С и 1 А классов: апропафенон, прокаинамид - Психотропные: седативные, антиконвульсанты, нейролептики, три- и тетрациклические антидепрессанты, анксиолитики, препараты лития - Анестетики: бупивикаин, пропофол - Другие: ацетилхолин, эргоновин, алкоголь, кокаин WWW. BRUGADADRUGS. ORG

Дифференциальная диагностика синдрома Бругада (1) Сердечно-сосудистые заболевания: • БПНПГ, БЛНПГ • ГЛЖ • острая ишемия миокарда (при отсутствии характерной стадийности ЭКГ) • острый миокардит • расслаивающаяся аневризма аорты • острая ТЭЛА • аритмогенная дисплазия правого желудочка • синдром ранней реполяризации желудочков • миокардиты • кардиомиопатии • болезнь Чагаса (Chagas) • сдавление опухолью средостения выносящего тракта ЛЖ.

Неврологические заболевания: • различные заболевания ЦНС и ВНС • передозировка гетероциклических антидепрессантов • мышечная дистрофия Дюшена • атаксия Фридрейха • дефицит витамина В₁ Электролитные нарушения: • ↑Ca²⁺ и ↑K⁺ • Кокаиновая интоксикация • У пожилых мужчин как вариант нормы.

Пробы с антиаритмическими препаратами в условиях отделения реанимации: гилуритмал (аймалин) 1 мг/кг новокаинамид (прокаинамид) 10 мг/кг флекаинид 2 мг/кг. • ЭФИ (не является «золотым стандартом») • Генетическое тестирование (только у 25% обнаруживаются описанные мутации).

Лечение и профилактика синдрома Бругада

- Антиаритмические препараты (эффект в 60%) «сицилианский гамбит»
- ИКД выявление и обследование родственников тех, кто умер внезапно среди полного здоровья
- пренатальная диагностика в семьях с известной определенной причинной мутацией.

Синдром Бругада: распространенность в РФ? ? ? Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ совместно с Международным фондом синдрома Бругада с 1999 года проводит исследование распространенности синдрома Бругада в российской популяции.

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия – Ген CASQ2

кодирует белок кальмодулин, модулирующий функцию рианодиневого рецептора. Тип наследования при мутациях в гене CASQ2 аутосомно-рецессивный, обуславливает до 5% случаев синдрома.

наследственный синдром, приводящий к внезапной смерти на фоне физической или эмоциональной нагрузки Распространенность – 1 : 10 000 Впервые описан Coumel в 1976 г.

Клинические признаки КПЖТ

- Манифестация в возрасте 7 -9 лет
- Мужской пол
- Отсутствие структурного поражения миокарда
- ЖТ, индуцированные стрессом (физическим или эмоциональным)
- Высокий риск ВС (30 -50% случаев в возрасте 20 -30 лет) • ВС или синкопе в возрасте до 40 лет у родственников 1 линии родства (в 30% случаев) • Наблюдение у невролога в анамнезе по поводу эпилепсии или истерии.

ЭКГ признаки КПЖТ • Ритм ≥ 3 подряд широких комплексов QRS (> 120 мс)

- Как минимум две различные морфологии в залпе ЖТ (полиморфные, двунаправленные)
- ЧСС > 100 уд/мин или на 25% выше нормы, соответствующей возрасту
- AV- диссоциация в залпе тахикардии
- Двунаправленность ЖТ, с морфологией попеременной БПВЛНПГ и БЗВЛНПГ в стандартных отведениях и БПНПГ в грудных отведениях
- Залпы SVT, пароксизмы ФП, возникающие изолированно или в комбинации с ЖТ до, после или «внутри» залпа ЖТ.

Типичный скрининговый ЭКГ – паттерн при КПЖТ

- постоянное или транзиторное укорочение интервала PQ ($< 0,11$ с) без других ЭКГ проявлений WPWсиндрома
- Синусовая брадикардия
- Высокий циркадный индекс при ХМ-ЭКГ.

Дифференциальная диагностика КПЖТ • Andersen-Tawil синдром (ATS): преходящий паралич, ЖТ и удлинение интервала QT • Аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Диагностика КПЖТ

1. Досимптомное обследование: - ЭКГ - Суточное мониторирование ЭКГ - Тредмил-тест (для выявления и контроля терапии) - ЭХО-КГ и/или МРТ сердца
2. Генетическое тестирование
3. Пренатальная диагностика (начиная с 10 -12 нед. беременности, оптимальный срок 15 - 18 нед.)

Лечение и профилактика КПЖТ

- ИК Д • В-адреноблокаторы (подбор дозы с использованием нагрузочного теста) • Регулярное обследование каждые 6 или 12 месяцев (ЭКГ покоя, СМ-ЭКГ, тредмил-тест) • Исключить физические нагрузки
- Хирургическая симпатическая денервация сердца.

Особенности каналопатий 1. Наследуются преимущественно АД 2. Высокая клиническая гетерогенность (много скрытых форм) 3. Неспецифическая клиническая картина (сходство с эпилепсией) 4. Невозможность диагностировать в отсутствии данных ЭКГ 5. Высокая генетическая гетерогенность 6. Низкая пенетрантность 7. Корреляция генотип/фенотип есть у малого количества генотипов 8. Мутации de novo: 5 -10% для LQTS 9. Генетическая неуловимость: 20 -25% для LQTS и 75% для Br. S

Цели генетического тестирования пробанда

- Установить природу и наследственный характер заболевания
- Выявить бессимптомных носителей мутации в семьях для последующего обследования, наблюдения, выбора тактики лечения и профилактики ЖА
- Выявить субклинические формы у родственников больных
- Стратифицировать риск фатальных аритмий и ВСС
- Выбрать индивидуальную тактику лечения
- Информировать больных и скрытых носителей о возможностях передачи детям наследственных заболеваний - генетическое консультирование.

Цели генетического тестирования родственников 1 -ой линии - выявить родственников с таким же заболеванием, как и пробанд - получить информацию, необходимую для первичного диагноза пробанда, наблюдая за разными фазами развития заболевания (важно в семьях с разными фенотипами или изменчивой экспрессивностью). - подобрать индивидуальную терапевтическую стратегию в зависимости от генотипа,

включая изменение стиля жизни, лекарственную терапию и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. - в случае беременности родственника с бессимптомным течением болезни планировать специфическое диспансерное наблюдение. - генетическое консультирование.

Генетическое консультирование Семья с выявленной мутацией de novo: - у пробанда мутация de novo - родители пробанда имеют герминативный мозаицизм - альтернативное отцовство или неизвестное усыновление
Обследование бессимптомных членов семьи: обязательно
Планирование семьи: оптимальный срок до наступления беременности
Пренатальная диагностика: не является обязательной амниотическая жидкость на 15 -18 неделе беременности образец ворсинок хориона на 10 -12 неделе беременности
Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД): целесообразна в семьях с выявленными причинными мутациями
Хранение ДНК

Общие рекомендации

- Больные с наследственными ЖА составляют группу высокого риска развития ВСС и нуждаются в специализированных методах диагностики для определения степени риска.
- Выбор наиболее адекватных методов лечения необходимо проводить с учетом индивидуальных генетических и фенотипических особенностей.
- Выявление «относительно благоприятных» мутаций требует активного наблюдения и назначения ААТ
- Выявление «злокачественных» мутаций требует использования ИКД в режиме физиологической стимуляции + назначение ААТ
- Выявление одновременно двух и более мутаций в одном гене может рассматриваться как основание для использования ИКД.

Список используемой литературы:

1) Первичные (детерминированные) заболевания проводящей системы сердца и их взаимосвязь с нарушениями функции натриевого канала. 2005 год.

Андерсон А. Г.

2) Ионные каналы и их роль в нарушении ритма сердца. 2014 год.

Бокерия О. Л., Ахобеков А.А.

3) Многогенные аритмические синдромы: от молекулярно-генетических

*аспектов к постели больного 2016 гг Голухова Е.З., Громова О.И.,
Шомахов Р.А., Булаева Н.И., Бокерия Л.А.*

Рецензия:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.-Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики
ИПО

Рецензия на реферат ординатора первого года обучения специальности «Функциональная диагностика» Валериановой Татьяны Геннадьевны по теме

«Генетически детерминированный каналопатии»

В настоящем реферате рассказывается о таких причинах внезапной сердечной смерти как генетически обусловленные нарушения проводимости на примере синдрома удлинённого и укороченного QT, синдрома Бругада, катехоламинергической желудочковой тахикардии.

На мой взгляд, тема раскрыта хорошо: рассказано о генах, в которых произошли мутации при данных патологиях, приведены ЭКГ-признаки, различные классификации данных синдромов, клинические проявления и способы их лечения.

Выявлены общие положения для всех генетически обусловленных каналопатий. Рассказано о необходимости генетического картирования данных пациентов.

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	