

Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблемуВайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.²

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это сложное, этиологически гетерогенное заболевание миокарда, которое является одной из главных причин сердечной недостаточности и трансплантации сердца. В 2016г экспертами европейской рабочей группы предложено новое определение кардиомиопатии с понятием “клинического континуума ДКМП”, включающего промежуточные варианты с изменением фенотипа у носителей мутаций от субклинической формы до полного проявления признаков заболевания. Классификация ДКМП была дополнена промежуточными фенотипами с включением гипокинетической формы со сниженной сократительной функцией без дилатации желудочков и вариантами с преимущественной дилатацией или аритмогенностью. Патологическая архитектура ДКМП состоит из множества генетических детерминант, взаимодействующих с многочисленными факторами окружающей среды. Клинические проявления зависят не только от злокачественности и пенетрантности генной мутации, но также от ряда других причин — эпигеномных факторов, возраста, токсических воздействий, агрессивности окружающей среды, беременности и влияния приобретенных заболеваний. В статье обобщены современные эпидемиологические данные и представления о специфических молекулярных изменениях с неблагоприятным прогнозом. Для наглядности приведены клинические наблюдения семейной ДКМП с мутациями в генах *RBM20* и *LMNA*.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):35–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, ламинопатия, генетическое тестирование, мутации генов, *LMNA*, *RBM20*.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967,

Кuruшко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Левданский О. Д. — с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 tat_vaiKh@mail.ru

АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, АВ — атрио-вентрикулярный, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КМП — кардиомиопатия, КПМД — конечностно-поясная мышечная дистрофия, ЛЖ — левый желудочек, МДЭД — мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКЛЖ — некомпактность левого желудочка, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, сКФК — сывороточная креатинфосфокиназа, СН — сердечная недостаточность, СССУ — синдром слабости синусового узла, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, ТС — трансплантация сердца, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — Холтер-мониторирование, ЭхоКГ — эхокардиография, *DES* — ген десмина, *FLNC* — ген филамина С, *HNDC* — гипокинетическая кардиомиопатия без дилатации желудочков, *LMNA* — ген белка ламина А/С, *NGS* — технология секвенирования нового поколения, *PLN* — ген фосфаламбана, *RBM20* — ген РНК-связывающего мотив белка-20, *SCN5A* — ген, кодирующий α -субъединицу 5-типа натриевого канала, *TTN* — ген белка титина.

Рукопись получена 28.10.2018

Рецензия получена 17.12.2018

Принята к публикации 22.12.2018

**Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem**Vaykhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Levdansky O. D.², Danilenko N. G.²

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a complex, etiologically heterogeneous myocardial disease, which is one of the main causes of heart failure and heart transplantation. In 2016, experts from the European working group proposed a new definition of cardiomyopathy, which includes intermediate variants with a change in phenotype in carriers of mutations from subclinical form to the full manifestations of the disease. The classification of DCM was supplemented with intermediate phenotypes with the inclusion of a hypokinetic form with reduced contractile function without ventricular dilatation and variants with predominant dilation or arrhythmogenicity. Pathological architectonics of DCM consists of many genetic determinants that interact with numerous environmental factors. Clinical manifestations depend not only on the malignancy and penetrance of the gene mutation, but also on a number of other causes — epigenomic factors, age, toxic effects, environmental aggressiveness, pregnancy, and the effects of other acquired diseases. The article summarizes the current epidemiological data and ideas about specific molecular changes with an unfavorable prognosis. For clarity, we present clinical observations of familial DCM with mutations in the *RBM20* and *LMNA* genes.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):35–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-35-47>

Key words: dilated cardiomyopathy, laminopathy, genetic testing, gene mutations, *LMNA*, *RBM20*.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaykhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Levdansky O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

Received: 28.10.2018 **Revision Received:** 17.12.2018 **Accepted:** 22.12.2018

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является этиологически гетерогенным заболеванием миокарда, которое определяется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) или бивентрикулярной дилатацией с систолической дисфункцией миокарда при отсутствии факторов гемодинамической перегрузки (гипертензия, клапанные пороки, врожденные аномалии сердца) или коронарной патологии (ишемическая болезнь сердца) [1]. Известно, что сложные взаимодействия между генетическими и негенетическими факторами оказывают влияние на тяжесть сердечной недостаточности, прогноз ДКМП и осложнения, включающие жизнеопасные нарушения сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболические эпизоды и потребность в трансплантации сердца [2].

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, распространенность ДКМП ранее была значительно недооценена: 36,5:100000, или 1:2700, с соотношением 3:4 женщин и мужчин, по данным первых исследований, проведенных в Миннесоте (Olmstead County) с 1975 по 1984гг [3, 4]. Эти эпидемиологические исследования основывались на предшествующих, менее чувствительных методах визуализации сердечной патологии. Позже Hershberger R, et al. (2013) использовали другой эпидемиологический подход к оценке популяционной частоты ДКМП, основанный на распространенности сердечной недостаточности с дилатацией и дисфункцией ЛЖ (суррогатные точки) [2]. С учетом неоднородности заболевания и значительной вариабельности клинических проявлений, эксперты пришли к выводу, что ДКМП является таким же распространенным заболеванием, как и гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), — частота случаев ДКМП в клинической практике может достигать 1:250–500, а вариабельность распространенности семейных форм ДКМП (по данным мета-анализа 23 исследований) с диапазоном от 2% до 65% указывает на значительную гетерогенность как клинических проявлений, так и критериев диагностики, а также частоты выявляемости, поступательно возрастающей вследствие более систематического клинического и высокотехнологического инструментального скрининга [5, 6]. Удельный вес ДКМП в европейском реестре оказался неожиданно высоким — почти 40% от всех форм кардиомиопатий, что поддерживает экстраполяцию сопоставимости эпидемиологических данных — распространенность ДКМП в Европе близка к распространенности ГКМП [7]. Но даже эти цифры могут быть недооценены вследствие наличия ряда факторов, усложняющих раннюю диагностику заболевания. В частности, это длительный доклинический этап — многие пациенты имеют пролонгированную преклиническую стадию болезни, которая характеризуется минимальной симптоматикой и незначительными структурными отклонениями

сердечно-сосудистой системы. Неполная пенетрантность наследственных форм кардиомиопатии и возрастная зависимость клинических проявлений, которые выходят за рамки существующего определения и критериев диагностики ДКМП, также затрудняют раннее выявление болезни.

Для устранения разрыва между классическим пониманием фенотипа ДКМП и вариабельностью клинических проявлений заболевания у родственников, для решения актуальной проблемы — ранней и досимптомной диагностики с потенциально прицельной профилактикой — в 2016г эксперты европейской рабочей группы (ESC: Y. Pinto и др.) предложили пересмотреть и обновить текущее определение ДКМП [8]. Существующее с 2008г определение ДКМП [1] хорошо зарекомендовало себя в клинической практике, однако оно имеет ряд важных ограничений. Так, дефиниции охватывают широкий спектр клинико-генетических и приобретенных аномалий, проявляющихся в виде специфических электрических, структурных и морфофункциональных нарушений, которые со временем претерпевают значительные изменения. В особенности, это относится к генетически детерминированным ДКМП, для которых характерна отсроченная (задержанная или неполная) экспрессия кардиальных признаков, в результате чего многие носители мутаций имеют промежуточные фенотипы, которые не соответствуют стандартному определению, пониманию и типичному представлению клиницистов о кардиомиопатии [8]. Эксперты ввели понятие “клинического континуума ДКМП”, включающего несколько клинических вариантов с последовательным изменением фенотипа у носителей мутации от субклинической формы (промежуточные фенотипы) до полного проявления признаков кардиомиопатии (КМП). Промежуточные фенотипы включают дилатацию желудочков с сохраненной систолической функцией, гипокINETические формы без дилатации с систолической/сократительной дисфункцией и варианты, характеризующиеся преимущественной аритмогенностью — с нарушениями сердечного ритма и проводимости.

В целом, экспертами представлена сложная фенотипическая и генетическая архитектура ДКМП с точки зрения гетерогенности генотипической составляющей и значительной вариабельности клинических проявлений. Заболевание может (и должно) распознаваться у носителей наследственных мутаций на ранней стадии; такой клинический фенотип отличается наличием сократительной дисфункции (гипокINETический миокард) со сниженной фракцией выброса (ФВ) без дилатации ЛЖ. Промежуточные стадии ДКМП, представленные на рисунке 1, обычно предшествуют сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией и желудочковой дилатацией [7, 8].



Рис. 1. Эволюция клинических проявлений ДКМП с новыми промежуточными фенотипическими вариантами.

Примечание: дополнительная классификация фенотипов: ND/D (без дилатации/дилатационный фенотип), NH/H (без гипокинеза/гипокинетический фенотип), Mut “+” (наличие патогенной мутации) или Mut “-” (отсутствие мутации), A/CD (аритмический фенотип/фенотип с дефектами проводимости).

На рисунке 1 схематически представлен “континуум ДКМП” в виде доклинических и клинических стадий заболевания. У многих родственников пробандов, которые являются носителями патогенных мутаций, существует доклиническая стадия (иногда длительная) без выраженных структурно-функциональных проявлений болезни, которая впоследствии прогрессирует к изолированной дилатации ЛЖ (присутствует у 25% родственников с семейной формой ДКМП, и позже развивается полный фенотип в последующие годы) или к аритмогенному фенотипу (желудочковые или наджелудочковые аритмии, дефекты проводимости), который может наблюдаться на ранней стадии генетических заболеваний, например, при мутациях в гене ламина А/С, десмина или при нейромышечной патологии [9-11]. Это связано с тем, что морфоструктурные изменения отличаются разной степенью пенетрантности и прогрессируют с возрастом, а на первых этапах заболевания очевидные анатомические признаки и значительные функциональные изменения могут отсутствовать, в то время как на ультраструктурном уровне (по данным электронной микроскопии) происходят необратимые изменения, которые способны приводить к электрической дисфункции и аритмиям. Как правило, стадия систолической дисфункции обычно связана с дилатацией ЛЖ, но в некоторых ситуациях (как у носителей мутаций в генах ламина А/С, десмина, а также у некоторых пациентов с неизвестной генети-

ческой причиной [9-13]) дилатация ЛЖ может отсутствовать; поэтому во избежание диагностической путаницы эксперты предложили новый промежуточный фенотип ДКМП — гипокинетическую кардиомиопатию без дилатации желудочков (HNDC или DCM [ND-NH]).

Существующий ранее постулат, свидетельствующий о том, что каждая патогенная генетическая мутация приводит к определенному типу заболевания сердца, сегодня изменен на новую концепцию — фенотип зависит не только от злокачественности и пенетрантности генной мутации, но также от ряда других причин — эпигеномных факторов, возраста, токсических воздействий, агрессивности окружающей среды, беременности и влияния других сопутствующих приобретенных состояний и заболеваний. Семейные формы заболевания встречаются в 20-50% случаев ДКМП [7], а этиотропные генетические детерминанты сегодня могут быть идентифицированы в 30-40% случаев при секвенировании более 40 генов-кандидатов ДКМП [1, 2, 6, 9]. Среди семейных форм ДКМП преобладают саркомерная и митохондриальная патология, нейромышечные расстройства нередко сопутствуют проявлениям “семейной истории”. Дополнительные факторы, такие как воздействие токсинов, беременность, сопутствующие заболевания (диабет, аритмии и миокардит), также влияют на развитие фенотипа и ухудшают прогноз. “Этиологический перекрест”

патогенетических факторов ДКМП схематически представлен на рисунке 2.

Генетические мутации часто повышают восприимчивость к агрессивным факторам внешней среды, способствующим развитию ДКМП [8, 9]. Перекрывание приобретенных болезней с фенотипом генетических расстройств приводит к более неоднозначным клиническим проявлениям ДКМП и повышает сложность диагностики этого этиологически самого гетерогенного заболевания. Для семейной формы ДКМП характерно аутосомно-доминантное (АД) или аутосомно-рецессивное (АР) наследование генетических мутаций в 90% случаев, X-сцепленный и митохондриальный типы наследования прослеживаются в остальных случаях [14]. Аутосомно-доминантные формы ДКМП связаны с изменением нуклеотидной последовательности в более чем 40 генах, кодирующих функциональные белки сердечной мышцы. Несмотря на то, что эти варианты ассоциированы с ДКМП, патогенная роль для многих из них остается неопределенной [14-18]. Генотип-фенотипические корреляции при ДКМП еще точно не определены,

клинико-генетические взаимосвязи тщательно изучаются до сих пор, но некоторые характерные признаки мутаций уже хорошо известны, их специфические проявления представлены в таблице 1 [1, 2, 8-58].

Мутации в гене титина (*TTN*), кодирующем гигантский белок, прикрепленный к Z дискам и толстой нити миозина, являются одними из наиболее распространенных генетических причин ДКМП и составляют около 25% семейных и до 18% sporadic случаев [19-25]. *TTN* — самый большой ген, известный в геноме человека, поэтому изучение его множественных вариантов стало возможным только с развитием технологий секвенирования нового поколения (NGS). Филаменты титина обеспечивают сборку миофибрилл, стабилизацию и поддержание пассивной жесткости саркомера. Огромное количество миссенс-вариантов являются в большинстве случаев непатогенными или их клиническая значимость остается неопределенной. Патогенными принято считать укорачивающие титин варианты — нонсенс и сплайсинг мутации, а также варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания. Важно отметить, что *TTN*-укорачивающие/усекающие (*TTN truncation*) варианты ассоциированы с высоким риском желудочковых аритмий, с развитием интерстициального фиброза и выраженными изменениями митохондриальной функции кардиомиоцитов [26, 27]. В некоторых исследованиях [26-29] выявлены значимые корреляции между развитием желудочковых нарушений сердечного ритма и укорачивающим механизмом *TTN* мутаций; определены основные триггеры развития ДКМП у *TTN*-позитивных носителей: вирусная инфекция, токсическое воздействие, миокардит или системные аутоиммунные заболевания [22].

Мутации в гене *RBM20* (РНК-связывающий белок 20), регуляторе сплайсинга и экспрессии титина и других белков, также являются причиной развития семейной ДКМП с частотой выявления 2-3% [30, 31]. Фенотип носителей *RBM20* мутаций отличается более частым развитием фибрилляции предсердий и про-



Рис. 2. Этиологический перекрест негенетических факторов (приобретенные болезни и состояния) с генетическими причинами ДКМП.

Таблица 1

Основные гены-кандидаты ДКМП, перекрестные фенотипы кардиомиопатий, типы наследования и характерные генотип-фенотипические признаки

Обозначение генов (частота выявления при ДКМП)	Типы наследования	Ассоциированные кардиомиопатии	Клинические характерные проявления
Цитоскелетные гены			
<i>LDB3</i> , <i>Cypher/ZASP</i>	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ	— Миофибриллярная миопатия, тип 4
<i>MYPN</i> , миопалладин (3-4%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП, РКМП	— Частое перекрывание фенотипов; — Миопатия Nemaline (тип 11-АР)
<i>TTN</i> , титин (12-25%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП, РКМП АПЖК	— Раннее начало миопатии; — Перипартальная КМП; — КЛМД 2J (АР) — Частота обратного ремоделирования ЛЖ >50%
<i>VCL</i> , метавинкулин (1%)	АД	ДКМП, ГКМП	

Саркомерные гены			
<i>ACTC1</i> , α-сердечный актин	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ РКМП	— Дефект межпредсердной перегородки
<i>MYBPC3</i> , миозин-связывающий протеин С	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ РКМП	
<i>MYH7</i> , β-миозин тяжелые цепи (4%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ	— Периферическая миопатия
<i>TNNC1</i> , тропонин С (<1%)	АД	ДКМП, ГКМП	
<i>TNNI3</i> , тропонин I (<1%)	АД, АР	ДКМП, РКМП, ГКМП	
<i>TNNI2</i> , тропонин Т (3%)	АД	ДКМП, ГКМП, НКЛЖ РКМП	
Гены, ассоциированные с дефектами проводимости			
Цитоскелетный ген <i>DES</i> , десмин (<1%)	АД, АР	ДКМП, ГКМП РКМП	— Мышечное накопление десмина; — КПМД 2R (АР) или миофибриллярная миопатия (АД/АР); — Дефекты проводимости (фасцикулярные и АВ-блокады); — Желудочковые аритмии и ВСС; — Миокардиальный фиброз ЛЖ
Ген ядерной оболочки <i>LMNA</i> , ламин А/С (6-8%)	АД, АР	ДКМП, АПЖК, НКЛЖ	— Врожденная МД, МД ЭД, КПМД 1В; — АВ-блокады, фасцикулярные и внутрижелудочковые нарушения проводимости, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, ВСС; — Молодой возраст начала и высокая пенетрантность; — Частая потребность в ТС; — Уровень доказательств класса IIa для имплантации КВД при наличии 2-х факторов риска из четырех: нЖТ при ХМ, ФВЛЖ <45% при первом обследовании, мужской пол и нонсенс механизмы мутаций
Ген ионных каналов <i>SCN5A</i> , кодирующий α-субъединицу натриевого канала 5 типа (2-3%)	АД, АР	ДКМП, АПЖК	— Синдром Бругада, СССУ (АР), СУИQT тип 3, ФП, ФЖ, АВ блокады; — Желудочковая и супра-вентрикулярная аритмии (ФП)
Гены, ассоциированные с жизнеопасными аритмиями			
Десмосомный ген <i>DSC2</i> , десмоколлин 2	АД, АР	ДКМП, АПЖК	— Подошвенно-ладонный кератоз и шерстистые волосы
Десмосомный ген <i>DSP</i> , десмоплакин (2%)	АД, АР	ДКМП, АПЖК	— Буллезный эпидермолиз, кератодермия, шерстистые волосы; — Желудочковые аритмии; — Вовлечение правого желудочка; — Фиброз миокарда ЛЖ.
Цитоскелетный ген <i>FLNC</i> , филамин С (1%)	АД	ДКМП, РКМП, АПЖК	— Миофибриллярная миопатия тип 5; — Желудочковые аритмии и ВСС (аритмии не связаны с дисфункцией ЛЖ); — Нижне/задне-боковой субэпикардиальный или трансмуральный фиброз; — Перекрывающийся фенотип с леводоминантной АПЖК; — Вовлеченность правого желудочка; — Частота обратного ремоделирования ЛЖ низкая
Саркоплазматический <i>PLN</i> , фософламбан (<1%)	АД	ДКМП, ГКМП	— Раннее начало ДКМП; — Прогрессирование СН с необходимостью ТС; — Желудочковые аритмии; — Низковольтная ЭКГ
Ядерный ген <i>RBM20</i> , кодирующий РНК-связывающий мотив белка-20 (2%)	АД	ДКМП	— Суправентрикулярные аритмии (ранняя ФП); — Высокая пенетрантность; — Прогрессирование СН с ранним началом
Саркоплазматический <i>RYR2</i> , кодирующий рианодиновые рецепторы-2	АД	ДКМП, АПЖК	— Катехоламинергическая полиморфная ЖТ
Цитоскелетный ген титин — <i>TTN truncation</i> (12-25%)	АД	ДКМП, ГКМП, РКМП, АПЖК	— Желудочковые аритмии — Интерстициальный фиброз; — Редукция гипертрофии

Сокращения: АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, АВ — атриовентрикулярный, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая ардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КВД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КПМД — конечностно-поясная мышечная дистрофия, LMNA — ламин А/С, ЛЖ — левый желудочек, МДЭД — мышечная дистрофия Эмери Дрейфуса, НКЛЖ — кардиомиопатия некомпактного левого желудочка, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СССУ — синдром слабости синусового узла, СН — сердечная недостаточность, СУИQT — синдром удлиненного интервала QT, ТС — трансплантация сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХМ — Холтер-мониторирование, truncation — механизмы мутаций, приводящие к синтезу укороченного белка.

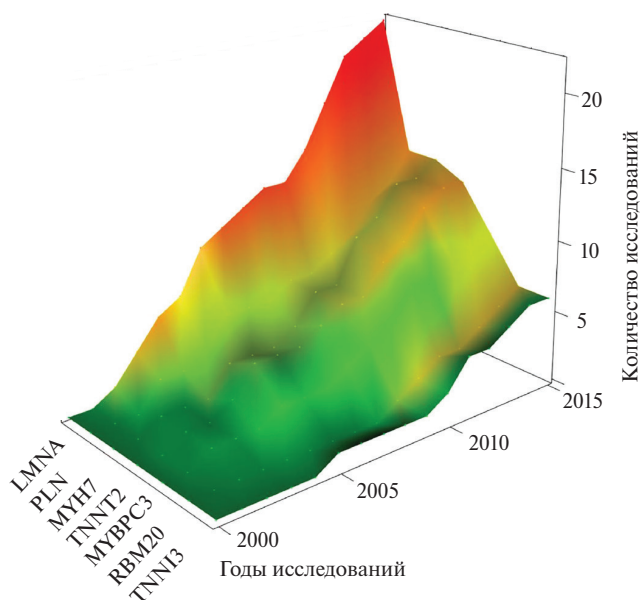


Рис. 3. График клинической значимости мутаций генов по данным 23 исследований.

Примечание: цветовой градиент отражает клиническую значимость генетических мутаций — зеленый цвет отражает наименьшую клиническую значимость, а красный цвет демонстрирует самые высокие агрессивные свойства исследуемых генов.

грессирующей сердечной недостаточностью; согласно данным мета-анализа более 8 тысяч пациентов, трансплантация сердца (ТС) была выполнена в 27% случаев *TTN*-ассоциированной ДКМП, а средний возраст реципиентов составил 28,5 лет [32].

В результате изучения аритмогенных фенотипов ДКМП с исследованием генетической составляющей, наиболее злокачественным этиопатогенетическим субстратом были признаны мутации в генах *LMNA* [33], *FLNC* (филамин С) [34], *DES* (десмин) [35, 36], *PLN* (фосфаламбан) [37, 38] и *SCN5A* (α -субъединица 5-типа натриевого канала) [39, 40]. Эти варианты ассоциированы с типичной эволюцией нарушений сердечного ритма и проводимости — от атриовентрикулярных (АВ) блокад (*LMNA*, *DES* и *SCN5A*) к суправентрикулярным и желудочковым жизнеопасным аритмиям (*LMNA*, *FLNC*, *PLN* и *SCN5A*). Важно отметить, что желудочковые аритмии могут предшествовать систолической дисфункции, повышая риск внезапной сердечной смерти (ВСС) независимо от степени снижения сократительной функции ЛЖ [41].

Анализ проведенных исследований подтверждает крайнюю важность использования генетической информации при оценке риска ВСС и тщательной стратификации аритмогенного риска у пациентов с ДКМП. При исследовании носителей укорачивающих мутаций гена филамина С (*FLNC*) выявлены перекрестные фенотипы дилатационной и аритмогенной кардиомиопатии (с преимущественным пора-

жением левого желудочка), которые часто осложнялись ВСС [34]. При наличии соответствующих клинических факторов превентивная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) должна быть в первую очередь рассмотрена для этих пациентов [42]. Таким образом, пациенты с мутациями в *LMNA*, *PLN*, *RBM20*, *FLNC*, *DES* или *SCN5A* подвержены риску неблагоприятного прогноза ДКМП и/или более высокой степени злокачественности аритмий, которые также характерны и для *TTN*-укорачивающих вариантов (truncating mutation) [29-41].

Электрическая нестабильность, характерная для вышеперечисленных генетических мутаций, создает фенотипический перекрест между ДКМП, аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией (АПЖК) и каналопатиями. Мутации *LMNA* связаны с высоким риском развития злокачественных желудочковых тахикардий (ЖТА) независимо от тяжести систолической дисфункции и дилатации ЛЖ [34, 42]. Кроме того, мутации в генах десмосомных белков, которые обычно ассоциированы с развитием АПЖК, сегодня имеют убедительную доказательную базу в причастности к сложному патогенезу аритмического фенотипа ДКМП [43, 44]. Важно отметить, что ДКМП может быть обусловлена и мутациями в генах, кодирующих или модулирующих ионные каналы (*PLN*, *RYR2* и *SCN5A*) [38-40]. Мутантные белки вызывают дисфункцию натриевых, кальциевых и калиевых каналов, что поддерживает альтернативный механизм развития дилатации, вызванной, прежде всего, нарушением электрической функции кардиомиоцитов, а не их структурным дефектом [45]. В частности, миссенс-мутации в гене *SCN5A*, которые чаще связаны с синдромами Бругада и удлиненного интервала QT, в случаях семейной формы ДКМП значительно повышают риск развития аритмий и нарушения проводимости.

Для определения клинической значимости генов-кандидатов ДКМП, Kauffman E, et al. (2016) провели мета-анализ генетических и фенотипических проявлений ДКМП по данным более 20 исследований и представили статистическую обработку результатов в виде 3D графика. Конечными точками в анализе были приняты неблагоприятные события/исходы в виде ТС, ЖТА и ВСС. Как представлено на рисунке 3, самыми агрессивными генами, мутации которых были ассоциированы с плохим прогнозом, оказались *LMNA* и *PLN* [32].

Согласно действующим рекомендациям европейских экспертов, первичным пациентам с ДКМП, имеющим положительный семейный анамнез или признаки, указывающие на генетическую причину заболевания, т.н. “красные, или горячие флаги-указатели”, например: семейные дефекты проводимости (АВ блокады различной степени, внутрижелудочковые блокады); скелетно-мышечная семейная

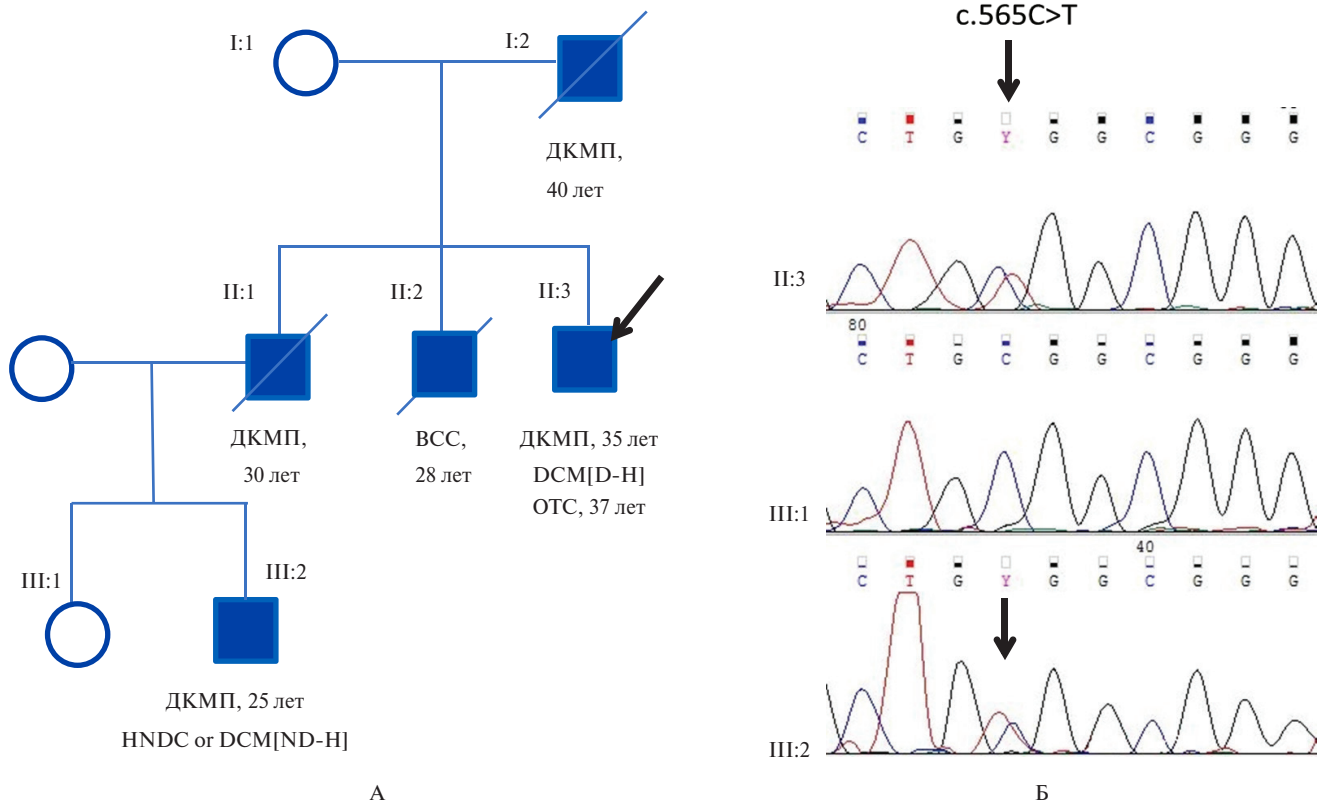


Рис. 4 (А, Б). Генеалогическое древо пробанда А. и фрагменты секвенирования гена LMNA. **А)** родословная семьи А. (стрелкой указан пробанд, □ — мужской пол; ○ — женский пол; ■ — заболевший носитель мутации; / — гибель пациента); **Б)** фрагменты секвенирования 3-го экзона гена LMNA у пробанда и членов семьи (мутация c.565C>T отмечена стрелками у родственников II:3 и III:2).

патология (мышечная слабость, повышение креатинфосфокиназы); жизнеопасные ЖТА или семейные случаи ВСС в возрасте до 45 лет; специфические псевдо-инфарктные изменения ЭКГ/ЭхоКГ в области задне/ниже-боковых сегментов ЛЖ (аномальный Q-зубец/акинезия миокарда), должно быть предложено генетическое исследование с консультированием [46, 47]. Несмотря на тот факт, что четкие гено-фенотипические корреляции пока еще точно не определены, некоторые характерные клинические особенности, так называемые “красные” указатели-признаки установлены: первая степень АВ-блокады, которая часто встречается в начальных стадиях болезни при ламинопатии, десминопатии, миотонической дистрофии (хотя нельзя исключить и острый миокардит); низковольтная ЭКГ специфична для *PLN* мутаций, которые изменяют экспрессию белка фосфоламбана и вызывают нарушение регуляции Ca^{+2} в саркомере, способствуя аномальной адгезии миоцитов с нарушением их целостности и снижением сократительной способности; специфические псевдо-инфарктные изменения ЭКГ или ЭхоКГ в области задне/ниже-боковых сегментов ЛЖ (или миокардиальный фиброз этой локализации) характерны для *FLNC* мутаций; диастолическая дисфункция ЛЖ может быть ранним признаком латентной

стадии болезни — десминопатии — задолго до манифестации дилатации и систолической дисфункции со снижением ФВЛЖ [48, 49]. Поэтому для выявления более тонких и ранних механизмов нарушения сократительной функции ЛЖ целесообразно использовать тканевой доплер с технологией тканевой визуализации (speckle tracking imaging), позволяющей оценить степень и скорость продольной, радиальной и циркулярной миокардиальной деформации [50]. Не менее важными являются и лабораторные методы исследования, которые должны включать оценку уровня сывороточной креатинфосфокиназы (сКФК), так как дистрофинопатии, заспопатии (мутации гена *LDB3*), ламинопатии, десминопатии и миофибрилярные миопатии нередко сопровождаются повышением уровня сКФК [48-50].

Ранняя идентификация патогенной мутации или приобретенной причины является важным шагом для реализации профилактических предсимптомных вмешательств, поскольку некоторые генетические мутации (*LMNA*, *FLNC*, *PLN*, *DES*, *RBM20*) являются высокопенетрантными и аритмогенными [49-51]. Как пример ранней диагностики ДКМП с промежуточными фенотипами представляем два клинических наблюдения семейной формы заболевания с мутациями в генах *LMNA* и *RBM20*.

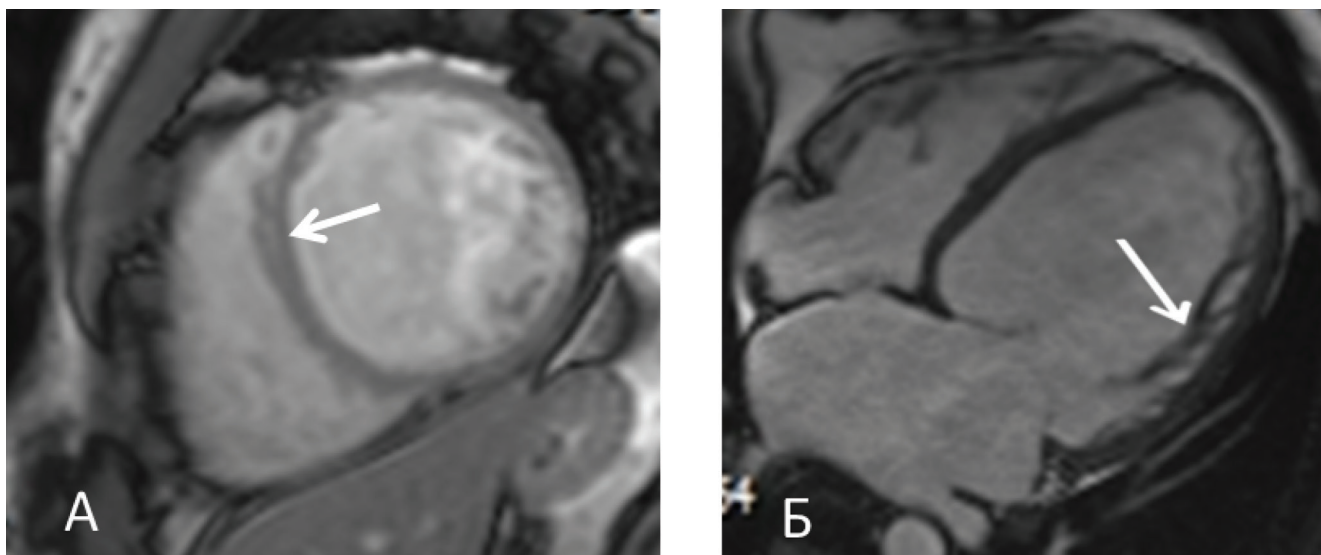


Рис. 5 (А, Б). МРТ сердца в двух проекциях у пробанда А. с признаками фиброза миокарда: **А)** зона фиброза в области МЖП (проекция по короткой оси); **Б)** зона гипертрабекулярности свободной стенки ЛЖ (проекция по длинной оси сердца).

Клинический случай 1. Пациент А., муж., 1979 г.р. с дебютом ДКМП в возрасте 35 лет. Семейная история болезни трагична — ДКМП выявлена у 5 членов семьи (отец умер в 40 летнем возрасте, 2 старших брата погибли в возрасте 28 и 31 года, у племянника выявлено снижение ФВЛЖ). Генеалогическое древо семьи А. представлено на рисунке 4А.

Первые жалобы пробанда А. в виде одышки, чувства сердцебиения и нарушения сердечного ритма появились в 35-летнем возрасте. Клиника СН развивалась быстро, в течение 6 месяцев с момента появления первых симптомов — одышки и слабости.

При ЭКГ обследовании выявлены признаки АВ-блокады 1 ст. (PR интервал 210 мс), полной блокады левой ножки пучка Гиса (QRS ширина 148 мс) и фрагментация QRS комплекса в ЛП, ЛПП, aVF, V1-V3 отведениях. При суточном мониторинге ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия, прерываемая полиморфной желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) в виде одиночных сокращений и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ).

При ЭхоКГ исследовании выявлены дилатация и глобальная систолическая дисфункция обоих желудочков с дилатацией предсердий: ФВ ЛЖ 27%, среднее значение глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain — GLS mean) составило -8,6%; КДД ЛЖ 74 мм (индекс 38 мм/м²), КСД ЛЖ 64 мм, КДО ЛЖ 286 мл, КСО ЛЖ 210 мл; КДО ПЖ 161 мл, КСО ПЖ 116 мл, ФВ ПЖ 28%. Выявлены признаки гипертрабекулярного строения верхушечного сегмента боковой стенки ЛЖ и среднего сегмента задней стенки ЛЖ. По данным МРТ с контрастным усилением верифицировано расширение полостей ЛЖ и ПЖ с нарушением глобальной и локальной сократимости миокарда ЛЖ (ФВ 26%) и ПЖ (ФВ

28%) с накоплением контрастного вещества (гадолиний) в средних слоях миокарда, соответствующим зонам линейного фиброза в области межжелудочковой перегородки (рис. 5).

При нейромышечном обследовании патологии скелетной мускулатуры не обнаружили, уровни сКФК (67-78 U/L) не превышали референтные значения. Атеросклеротических изменений венечного русла по данным селективной коронароангиографии не выявили.

Пациенту А. была проведена имплантация сердечного ресинхронизирующего устройства с функцией КВД. Однако несмотря на проводимую медикаментозную терапию и оптимальную бивентрикулярную стимуляцию, симптомы СН и негативное ремоделирование сердца в дальнейшем прогрессировали. В результате, в возрасте 37 лет пациенту с тяжелой СН, резистентной к медикаментозной и ресинхронизирующей терапии, была выполнена успешная ортотопическая ТС.

С информированного согласия пациента было проведено секвенирование *LMNA* (метод Sanger) и выявлена гетерозиготная замена с.565C>T в 3 экзоне, приводящая к миссенс мутации в белке — p.R189W (фрагмент секвенирования представлен на рисунке 4Б). Ранее в литературе уже сообщалось об этой мутации, ассоциированной с изолированной формой ДКМП1А и гипертрабекулярным строением миокарда [54]. Для сегрегационного анализа проведено анамнестическое, клиническое и генетическое обследование близких родственников пробанда А. в соответствии с Хельсинкской декларацией о принципах научных исследований. У матери (I:1) и племянницы (III:1) пробанда клинико-инструментальных признаков заболевания не было выявлено, и генетическое тестирование было отрицательным.

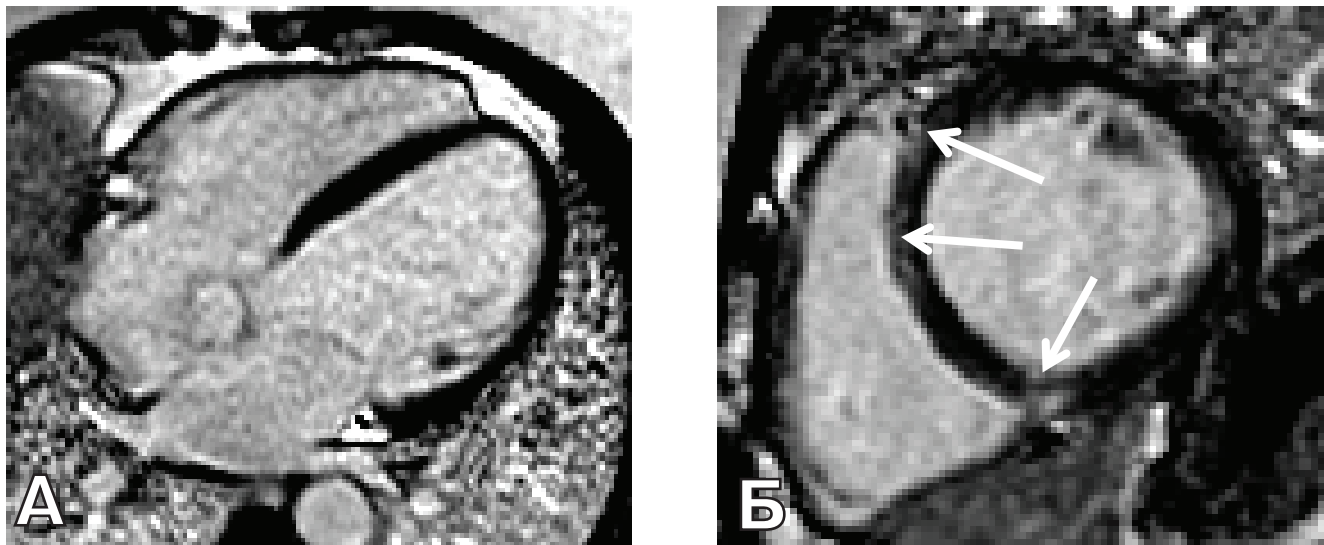


Рис. 6 (А, Б). МРТ сердца с контрастированием пациентки К: **А)** стандартная 4-камерная позиция по длинной оси в конечную диастолу сердечного цикла — признаки дилатации левого предсердия и обоих желудочков; **Б)** проекция по короткой оси — признаки отсроченного накопления гадолиния в точках прикрепления свободной стенки ПЖ и в средне-базальных сегментах межжелудочковой перегородки (зоны фиброза указаны стрелками).

При ЭхоКГ обследовании бессимптомного 25-летнего племянника (III:2) пробанда А. дилатации и глобальной систолической дисфункции ЛЖ не выявили (КДО 150 мл, КСО 72 мл, КДД 48 мм, ФВ 52%). Однако были обнаружены признаки гипертрабекулярного строения миокарда в базальных сегментах боковой стенки и средних сегментах задней стенки ЛЖ и локальная сократительная дисфункция этих сегментов (GLS — -12,3% и -12,7%, соответственно, при среднем значении GLS — -16,3%). При МРТ с контрастным усилением выявлены признаки гипертрабекулярности миокарда в средне-боковых, верхушечных и передне-боковых сегментах ЛЖ, снижение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ (ФВ 47%). При секвенировании *LMNA* у 25-летнего асимптомного родственника пробанда А. выявлено носительство гетерозиготной миссенс мутации p.R189W.

Таким образом, на основании косегрегационного анализа проведено раннее диагностирование высокопенетрантной мутации, детерминирующей семейную форму ДКМП-1А у асимптомного члена семьи (III:2) пробанда А. в начальной стадии заболевания в виде нового промежуточного фенотипа — гипокINETической кардиомиопатии без дилатации ЛЖ (HNDC или DCM-ND-H). В классификации MOGE(S) международный буквенный код заболевания у родственника (III:2) пробанда А. будет выглядеть следующим образом:

$M_{DCM[ND-H]} O_H G_{AD} E_{G-LMNA[p.R189W]} S_1$.

Клинический случай 2. Пробанд К., 1974 г.р., жен. В 30-летнем возрасте впервые появились жалобы на чувство нарушения сердечного ритма и одышку

при быстрой ходьбе. При клиническом обследовании выявлены нарушения сердечного ритма и проводимости (ЖЭС и внутрижелудочковая блокада). При динамическом Холтер-мониторировании (ХМ) регистрировалась желудочковая эктопия с индексом ЖЭС от 3% до 15%. По данным ЭхоКГ исследования структурно-функциональной патологии сердца выявлено не было. После исключения патологии щитовидной железы и заболеваний желудочно-кишечного тракта пациентке была назначена эффективная антиаритмическая терапия препаратом IC класса. В дальнейшем пациентка у кардиолога не наблюдалась, кратность и дозирование лекарственного препарата регулировала самостоятельно, принимала “иногда по необходимости”. В последующие 7-10 лет состояние пациентки постепенно ухудшалось, она стала отмечать снижение переносимости физических нагрузок, нарастающую одышку при быстрой ходьбе и нарушения сердечного ритма, устойчивые к ранее эффективному антиаритмическому препарату. Так, в 2015г пациентка К. обратилась в РНПЦК, где впервые в возрасте 40 лет при ЭхоКГ были выявлены структурно-функциональные изменения сердца — дилатация левых отделов сердца с диффузным гипокИнезом миокарда ЛЖ и нарушение локальной сократительной функции ПЖ (В-режим: КДО ЛЖ 244 мл, КСОЛЖ 153 мл, ФВЛЖ 37%, КДД ЛЖ 69 мм; КДО ПЖ 82 мл, КСОПЖ 56 мл, ФВПЖ 32%). При ХМ выявлено патологическое количество желудочковой эктопии (7856 ЖЭС: одиночные, парные, групповые, пароксизмы мономорфной нЖТ с ЧСС 140-158 уд./мин).

При МРТ исследовании сердца с контрастным усилением были подтверждены диагностические

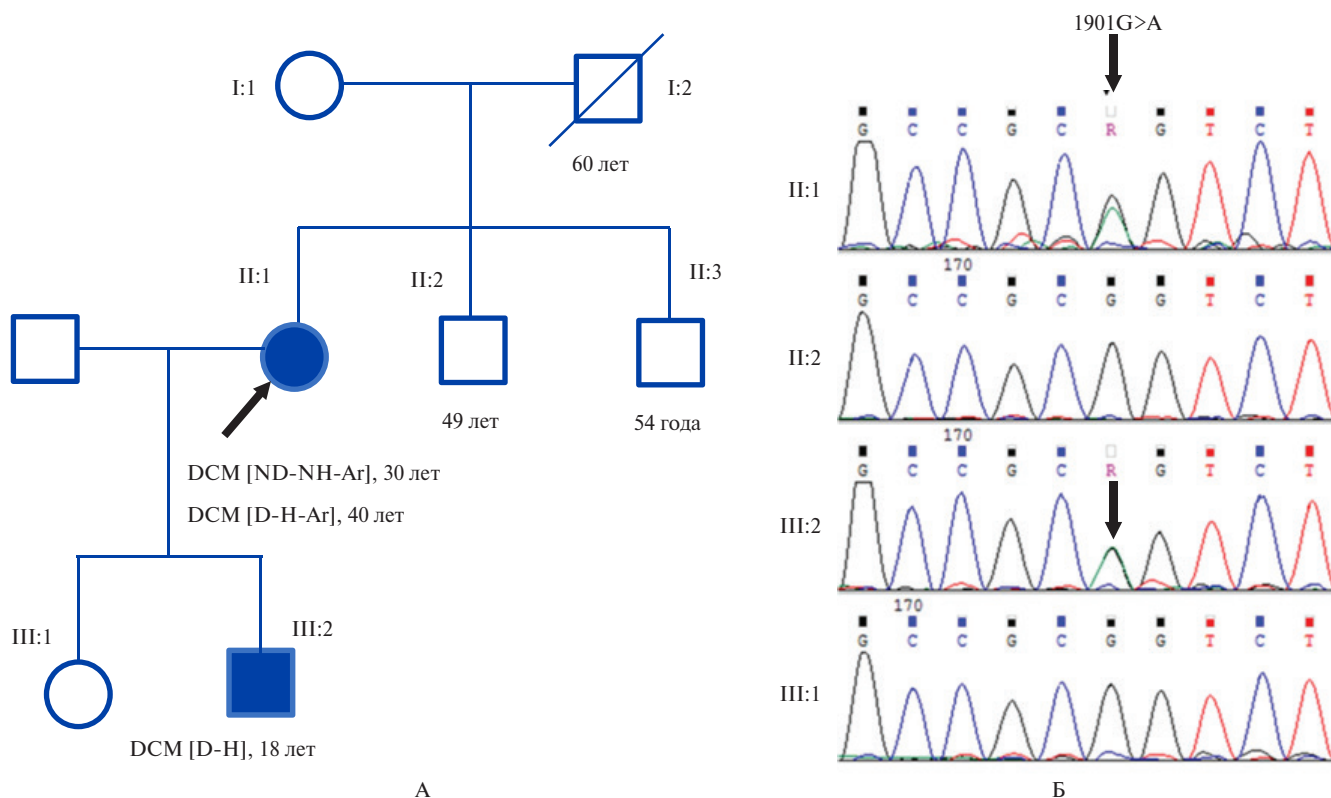


Рис. 7 (А, Б). Генеалогическое древо пробанда К. и фрагменты секвенирования гена *RBM20*. **А)** родословная с указанием пробанда стрелкой; **Б)** фрагменты секвенирования 9-го экзона гена *RBM20* у пробанда и членов семьи (мутация с.1901G>А отмечена стрелками у родственников II:1 и III:2).

критерии ДКМП: бивентрикулярное расширение полостей сердца с глобальной систолической дисфункцией и нарушением локальной сократительной функции. В отсроченную фазу сканирования зоны фокального накопления контрастного вещества (гадолиний) определялись в точках прикрепления свободной стенки ПЖ и в средне-базальных сегментах межжелудочковой перегородки. Фрагменты МРТ сердца пациентки с контрастным усилением (продольная и поперечная проекции) представлены на рисунке 6.

При каскадном семейном обследовании фенотип ДКМП выявлен у асимптомного сына (III:2) пробанда К. По данным ЭхоКГ у 18-летнего юноши также обнаружено расширение полости ЛЖ со снижением глобальной и локальной сократительной функции ЛЖ (ФВ 40%), а также признаки незначительного снижения глобальной сократительной функции ПЖ (ФВ 42%). При МРТ исследовании выявлены признаки отсроченного накопления контрастного вещества в нижних точках прикрепления свободной стенки ПЖ (фиброз в точках прикрепления является частой находкой при ДКМП, обусловленных мутациями *RBM20*). На ЭКГ наблюдались признаки полной блокады правой ножки пучка Гиса, при ХМ патологической эктопической активности не зарегистрировано.

Генетическое исследование пробанда К. (II:1) и её членов семьи было проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. У пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала и разрешение на анонимную публикацию результатов.

В результате NGS у пациентки К. была выявлена гетерозиготная замена в 9-ом экзоне гена *RBM20* — с.1901G>А (NM_001134363, rs267607001). Эта мутация приводит к замещению высококонсервативного аргининового остатка на глутаминовый в RS-домене белка — p.R634Q. При генетическом тестировании родственников пробанда (секвенирование *RBM20* по методу Сенгера) выявлена такая же нуклеотидная замена у её сына (III:2). Носительство мутации у других родственников не обнаружено. Генеалогическое древо семьи пробанда К. и фрагменты секвенирования 9-го экзона гена *RBM20* у членов семьи пробанда с мутацией с.1901G>А представлены на рисунке 7.

Таким образом, каскадный скрининг семьи пробанда К. и косегрегационный анализ данных позволили диагностировать ДКМП-1DD с носительством *RBM20* мутации у асимптомного молодого человека в возрасте 18 лет. Ретроспективный анализ медицинской документации с оценкой клинических, анамне-

стических и клинико-инструментальных данных позволяет предположить, что дебютом ДКМП у пациентки К. был аритмический фенотип с манифестацией (в виде ЖЭС высоких градаций) заболевания в ранней стадии, предшествующей полной пенетрантности с развернутой фенотипической картиной дилатации и систолической дисфункции. Современное морфофункциональное описание семейной формы ДКМП, с указанием фенотипа/генотипа и эволюция болезни в семье К. согласно международному буквенному коду классификации MOGE(S) представлены в таблице 2.

Таким образом, на примере двух клинических случаев продемонстрированы важность генетического тестирования и необходимость каскадного семейного скрининга. В результате проведенной диагностики и косегрегационного анализа были выявлены клинические варианты ДКМП на досимптомной стадии у молодых людей в возрасте 25 и 18 лет. В первом случае у носителя *LMNA* мутации диагностирован промежуточный фенотип гипокINETической кардиомиопатии без дилатации желудочков ($DCM_{[IND-H]}$), во втором случае — асимптомная, но классическая ДКМП с дилатацией и диффузным гипокИнезом ($DCM_{[ID-H]}$) у носителя мутации *RBM20*. Эволюция промежуточного аритмического фенотипа на ранней стадии ДКМП с формированием в дальнейшем полных признаков заболевания у пациентки К. демонстрирует трудности ранней диагностики семейной кардиомиопатии с неполной пенетрантностью и возрастной зависимостью клинически значимых проявлений.

Обсуждение

Таким образом, представленные клинические наблюдения подтверждают необходимость выделения промежуточных стадий ДКМП, так как заболевание представляет собой континуум субклинических и клинических фенотипов. Дополнительные “красные флаги-указатели” в диагностике ДКМП (табл. 1) должны быть использованы в повседневной практике, и кардиологи должны иметь представление о том, каким образом специфические мутации влияют на аритмический риск или на прогрессивность СН, какие характерные признаки “злокачественных” мутаций уже известны, а также о важности риск-стратификации пациентов для определения тактики лечения и первичной профилактики. И хотя сам генетический субстрат пока ещё не может быть модифицирован у пациентов с ДКМП, обнаружение патогенных мутаций в “проаритмогенных” генах (*LMNA*, *DES*, *FLNC*, *PLN*) при наличии других общепринятых факторов риска способны модифицировать рекомендации для превентивной имплантации КВД с повышением класса показаний (например, III→IIa или IIa→I) [50, 52, 54].

Таблица 2

Нозологическая классификация фенотипа ДКМП в семье пробанда К.

Члены семьи	Возраст (лет)	Классификация MOGE(S)
II:1	30 40	$M_{DCM[ND-NH-Ar]} O_H G_U E_{G-NA} S_I$ $M_{DCM[D-H-Ar]} O_H G_{AD} E_{G-RBM20 [p.R634Q]} S_{III}$
III:2	18	$M_{DCM[D-H]} O_H G_{AD} E_{G-RBM20 [p.R634Q]} S_I$

Так, мутации в гене *LMNA* ассоциированы с нарушениями сердечной проводимости и аритмиями. В 2018г норвежские ученые Hasselberg N. и Naugaa K. из Университетской больницы Осло опубликовали результаты исследований с анализом распространенности, пенетрантности и кардиальной экспрессии *LMNA* мутаций среди пациентов с семейной ДКМП. В результате исследования неродственных пациентов (n=561), патогенные мутации в гене *LMNA* обнаружены у 6%. Ежегодная заболеваемость бессимптомных *LMNA* позитивных родственников составила 9%, а в течение 4,4 лет у 61% асимптомных *LMNA* носителей развивался полный фенотип ДКМП. Сердечная трансплантация (период наблюдения 7,8 лет) была выполнена пациентам с *LMNA*-ассоциированной ДКМП в 19% случаев [54]. Похожие результаты представлены и немецкими учеными; так, по данным исследования Pankuweit S. (2018), *LMNA*-детерминированные варианты были выявлены в среднем у 1 из 16 пациентов с семейной формой ДКМП, и почти каждый пятый носитель *LMNA* мутации нуждался в ТС [55].

В опубликованном в 2016г исследовании представлены результаты мета-анализа доступных фенотипических данных 8097 генотипированных пациентов с ДКМП. В общей сложности, выявлено 5% носителей *LMNA* мутаций и 1% носителей мутаций в гене *PLN* — это 6% от общего числа генопозитивных пациентов, которые показали самую высокую распространенность ВСС, ТС и жизнеугрожающих ЖТА по сравнению с мутациями в саркомерных генах [32]. Желудочковые аритмии у пациентов с *PLN*- и *RBM20*-ассоциированными фенотипами ДКМП наблюдались реже, чем у *LMNA* носителей, но значительно выше, чем у пациентов с саркомерными вариантами ДКМП. Согласно данным мета-анализа 31 исследования, частота ТС была самой высокой среди *LMNA*-позитивных пациентов с ДКМП (27%), несколько ниже у *PLN*-ассоциированной ДКМП (20%) и 12% среди *RBM20*-детерминированной ДКМП [32].

Заключение

В последнее десятилетие накопились многочисленные данные, свидетельствующие о развитии финального дилатационного фенотипа как конечной морфофункциональной стадии для самых разных заболеваний, где генетические детерминанты

выступают или в качестве ведущей этиопатогенетической роли (как, например, в случае явного семейного заболевания) или способствуют модуляции болезни (в спорадических случаях приобретенной ДКМП). Заболеваемость ДКМП постепенно и неуклонно прогрессирует и радикально отличается своей крайней гено- и фенотипической гетерогенностью; чаще регистрируются кардиоцитотоксические проявления вследствие активного применения противоопухолевых препаратов (антрациклины и алкилирующие агенты) и адъювантной лучевой терапии при лечении онкопатологии. Во многих странах мира отмечается рост потребления и других препаратов, способных индуцировать сердечную дисфункцию при длительном применении медикаментов: клозапин, фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, литий, эфедрин, анаболические стероиды [1, 7, 9, 11]. В патогенезе миокардита/воспалительной КМП и перипартальной КМП генетическая предрасположенность наряду с аутоиммунными и воспалительными факторами также играет значительную роль. Так, в ряде исследований обнаружено, что полиморфизм rs12212067 гена *FOXO3* ассоциирован с вирусно-воспалительной кардиомиопатией, а мутации в гене *TTN*, детерминирующие развитие перипартальной кардиомиопатии, ассоциированы с семейной ДКМП, не диагностированной ранее [56, 57].

Эволюция систем классификации, визуализирующих технологий и методов генетической диагностики позволили использовать разработанные эффективные стратегии лечения при нарушениях, имеющих одни и те же структурные, молекулярные, морфофункциональные характеристики и общие клинические проявления [47, 50, 52]. Важным шагом к применению персонифицированного лечения на основе

индивидуальной риск-стратификации пациентов с ДКМП является интегральная оценка множества факторов — семейного анамнеза, клинических проявлений, результатов мультимодальных средств визуализации и анализа пусковых триггеров заболевания с тщательной оценкой генетических данных и интерпретацией степени патогенности вариантов. Анализ вариантов — сложная задача, необходимо учитывать механизм мутации, функциональную роль белка и корреляции между генотипом и фенотипом в семьях. Варианты неизвестного значения (VUS) становятся все более распространенными результатами секвенирования (NGS). Наш практический опыт подтверждает сложность этиологической диагностики ДКМП, помимо оценки генов-кандидатов, необходимо учитывать множество других модификаторов болезни (от воздействия антрациклинов, алкоголя, вирусной персистенции до влияния сопутствующих заболеваний — диабета, тиреотоксикоза, ожирения, миокардита) и, по возможности, дифференцировано оценивать влияние других генов, эпигенетики и образа жизни. Несмотря на значительный прогресс в лечении кардиомиопатий и многообещающие результаты геномных и протеомных исследований, будущие методы лечения, вероятно, будут связаны с локальным воздействием на специфический патогенетический субстрат/механизм. Молекулярное понимание патогенеза ДКМП, наряду с диагностическими возможностями, открывает новые перспективы не только для персонализированной медицины, но и для разработки новых лечебных стратегий.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:531-47. doi:10.1038/nrcardio.2013.105.
- Williams DG, Olsen EG. Prevalence of overt dilated cardiomyopathy in two regions of England. *Heart*. 1985;54:153-5. doi:10.1136/hrt.54.2.153.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80:564-72. doi:10.1161/01.CIR.80.3.564.
- Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, et al. Review and meta-analysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2011;108:1171-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.022.
- Sweet M, Taylor MR, Mestroni L. Diagnosis, prevalence, and screening of familial dilated cardiomyopathy. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3:869-76. doi:10.1517/21678707.2015.1057498.
- Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;29:270-310. doi:10.1093/eurheartj/ehx319.
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
- McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res American Heart Association* 2017;121:731-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
- Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace* 2014;16:563-71. doi:10.1093/europace/eut291.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
- Narula N, Favalli V, Tarantino P, et al. Quantitative expression of the mutated lamin A/C gene in patients with cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1916-20. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.059.
- Anastasakis A, Papatheodorou E, Ritsatos K, et al. Sudden unexplained death in the young: epidemiology, aetiology and value of the clinically guided genetic screening. *Europace* 2018;20(3):472-80. doi:10.1093/europace/euw362.
- Favalli V, Serio A, Grasso M, Arbustini E. Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2016;102(24):2004-14. doi:10.1136/heartjnl-2015-308190.
- Garcia J, Tahiliani J, Johnson NM, et al. Clinical genetic testing for the cardiomyopathies and arrhythmias: a systematic framework for establishing clinical validity and addressing genotypic and phenotypic heterogeneity. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:20. doi:10.3389/fcvm.2016.00020.

16. Harakalova M, Kummeling G, Sammani A, et al. A systematic analysis of genetic dilated cardiomyopathy reveals numerous ubiquitously expressed and muscle-specific genes. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:484-93. doi:10.1002/ehfj.255.
17. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
18. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2134-45. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.046.
19. Gigli M, Begay RL, Morea G, et al. A review of the giant protein titin in clinical molecular diagnostics of cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:21. doi:10.3389/fcvm.2016.00021.
20. Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:2327-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv253.
21. Begay RL, Graw S, Sinagra G, et al. Role of titin missense variants in dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(11):e002645. doi:10.1161/JAHA.115.002645.
22. Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. doi:10.1056/NEJMoa1110186.
23. Norton N, Li D, Rampersaud E, et al. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(2):144-53. doi:10.1161/CIRCGENETICS.
24. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123-35. doi:10.1093/eurheartj/ehu301.
25. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017;19:192-203. doi:10.1038/gim.2016.90.
26. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWW, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39(10):864-73. doi:10.1093/eurheartj/ehx808.
27. Tayal U, Newsome S, Buchan R, et al. Phenotype and Clinical Outcomes of Titin Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:2264-74. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.063.
28. Tayal U, Prasad SK. Titin cardiomyopathy: why we need to go big to understand the giant. *Eur Heart J*. 2018;39:874-75. doi:10.1093/eurheartj/ehy109.
29. Akinrinade O, Alastalo TP, Koskenvuo JW. Relevance of truncating titin mutations in dilated cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2016;90(1):49-54. doi:10.1111/cge.1274.
30. Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*. 2012;18(5):766-73. doi:10.1038/nm.2693.
31. van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling. *Circulation*. 2018; 138:1330-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031947.
32. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):127-39. doi:10.1007/s00392-016-1033-6.
33. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;156(1):161-9. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.026.
34. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:2440-51. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.927.
35. Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:477-83. doi:10.1016/j.ejheart.2005.11.003.
36. Capetanaki Y, Papathanasiou S, Diokmetzidou A, et al. Desmin related disease: a matter of cell survival failure. *Current Opinion in Cell Biology*. 2015;32:113-20. doi:10.1016/j.ceb.2015.01.004.
37. Young HS, Ceholski DK, Trieber CA. Deception in simplicity: Hereditary phospholamban mutations in dilated cardiomyopathy. *Biochemistry and Cell Biology*. 2015;93(1):1-7. doi:10.1139/bcb-2014-0080.
38. van der Zwaag PA, van Rijsingen IAW, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1199-207. doi:10.1093/eurjhf/hfs119.
39. McNair WP, Sinagra G, Taylor MRG, et al. Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A Mutations Associate With Arrhythmic Dilated Cardiomyopathy and Commonly Localize to the Voltage-Sensing Mechanism. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:2160-8. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.084.
40. Zaklyazminskaya E, Dzemeshevich S. The role of mutations in the SCN5A gene in cardiomyopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:1799-805. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.02.014.
41. Tayal U. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med*. 2017;9:20. doi:10.1186/s13073-017-0410-8.
42. van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59:493-500. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.078.
43. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of Desmosomal Protein Gene Mutations in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:314-22. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.937805.
44. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, et al. The familial Cardiomyopathy Registry. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002149-10. doi:10.1161/JAHA.115.002149.
45. Stillitano F, Turnbull IC, Karakikes I, et al. Genomic correction of familial cardiomyopathy in human engineered cardiac tissues. *Eur Heart J*. 2016;37:3282-4. doi:10.1093/eurheartj/ehw307.
46. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J*. 2015;36:1367-70. doi:10.1093/eurheartj/ehv122.
47. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58. doi:10.1093/eurheartj/ehs397.
48. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.590.
49. Bollen IAE, Schuldt M, Harakalova M, et al. Genotype-specific pathogenic effects in human dilated cardiomyopathy. *J Physiol (Lond)* 2017;595(14):4677-93. doi:10.1113/JP274145.
50. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):228-39. doi:10.1002/ehfj.1103.
51. Di marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):28-38. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.017.
52. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
53. Botto N, Vittorini S, Colombo MG, et al. A novel LMNA mutation (R189W) in familial dilated cardiomyopathy: evidence for a 'hot spot' region at exon 3: a case report. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8:9-14. doi:10.1186/1476-7120-8-9.
54. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(10):853-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx596.
55. Pankuweit S. Lamin A/C mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2018;39:861-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx650.
56. Loebel M, Holzhauser L, Hartwig JA, et al. The forkhead transcription factor Foxo3 negatively regulates natural killer cell function and viral clearance in myocarditis. *Eur Heart J*. 2018;39:876-87. doi:10.1093/eurheartj/ehx624.
57. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35:2165-73. doi:10.1093/eurheartj/ehu050.