



<https://doi.org/10.34883/Pl.2023.15.2.001>
УДК 616.127-008.6-056.7-036.23:[616-07:575]



Вайханская Т.Г.¹ ✉, Курушко Т.В.¹, Сивицкая Л.Н.², Левданский О.Д.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Спорадическая дилатационная кардиомиопатия: реальная распространенность семейных форм заболевания по данным каскадного скрининга «идиопатической» дилатационной кардиомиопатии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вайханская Т.Г. – концепция и дизайн исследования, набор и статистическая обработка материала, подготовка и структурирование статьи, формирование результатов и заключения; Курушко Т.В. – набор и обработка материала, литературный обзор; Сивицкая Л.Н. – анализ генетических данных, сегрегационный анализ, проверка гипотез; Левданский О.Д. – редактирование текста статьи.

Подана: 04.07.2022

Принята: 10.04.2023

Контакты: tat_vaiikh@mail.ru

Резюме

Введение. Семейная природа дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) часто неочевидна. В рутинной практике, если семейный анамнез тщательно не анализируют и не обследуют родственников пробандов, ДКМП ошибочно классифицируют как идиопатическую.

Цель. Изучение диагностической значимости каскадного скрининга и генетического тестирования у пациентов с идиопатической ДКМП для выявления семейных форм заболевания.

Материалы и методы. В исследование включили 259 неродственных пациентов с идиопатической формой ДКМП. Всем пациентам (возраст 46,5 [36; 57] года; 207 (79,9%) – мужчины; ФВ ЛЖ 29 [23; 36] %; КДД ЛЖ 67,7 [61; 74] мм; период наблюдения – 59 [42; 71] мес.) проведен комплекс клинко-инструментальных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ, МРТ) и каскадный семейный скрининг. По данным генеалогического и каскадного анализа когорты у 70 пробандов выявили критерии семейной ДКМП, у 56 лиц обнаружили признаки потенциально наследственного заболевания. В этой группе (n=126) проведены молекулярно-генетические исследования (секвенирование нового поколения с верификацией выявленных вариантов по методу Sanger) и косегрегационный анализ.

Результаты. Патогенные и вероятно патогенные генетические варианты обнаружены у 61 (48,4%) из 126 пациентов с ДКМП. Доминирующими мутациями были укорачивающие варианты в гене титина, идентифицированные у 16 лиц (12,7%), и варианты ламина A/C, выявленные у 13 пробандов (10,3%), в других 19 генах мутации идентифицированы у 32 (25,4%) пациентов. В группе с семейной формой заболевания генетическая причина ДКМП определена в 45 (64,3%) случаях из 70, в то время как среди пациентов с предположительной наследственной составляющей патогенные

мутации выявлены у 16 (28,6%) из 56 лиц. Детальное изучение семейного анамнеза и родословной пациентов с идиопатической ДКМП, каскадный скрининг с обследованием родственников пробандов, имеющих факторы генетического риска, позволили многократно улучшить диагностику семейной формы ДКМП и повысить частоту выявления наследственного заболевания в когорте «идиопатической» ДКМП с 5 (1,93%) до 70 (27%) случаев, а с учетом генетического теста – до 81 (31,3%). Результаты анализа Каплана – Мейера продемонстрировали значимо худший 5-летний прогноз и кумулятивную выживаемость пациентов с семейной формой заболевания ($\log \text{rang } \chi^2=38,5$; $p=0,0001$) по сравнению с пациентами со спорадической ДКМП, однако значимых различий в достижении комбинированной конечной точки между ген-положительными и ген-негативными пациентами ($\log \text{rang } \chi^2=3,54$; $p=0,06$) не выявлено.

Заключение. Каскадный семейный скрининг (тщательная клиническая оценка родственников пробандов) и генетическое тестирование в когорте спорадической ДКМП позволили увеличить уровень диагностики семейных форм ДКМП с 1,93% до 31,3%.

Ключевые слова: спорадическая дилатационная кардиомиопатия, каскадный скрининг, генетический скрининг, сегрегация, семейная дилатационная кардиомиопатия

Vaikhanskaya T.¹ ✉, Kurushka T.¹, Sivitskaya L.², Liaudanski A.²

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Sporadic Dilated Cardiomyopathy: Real Prevalence of the Familial Disease as a Result of Cascade Screening of the "Idiopathic" Dilated Cardiomyopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vaikhanskaya T. – concept and design of the study, material collection and statistical processing, preparation and structuring of the article, formation of results and conclusions; Kurushka T. – collection and processing of material, literature review; Sivitskaya L. – analysis of genetic data, segregation analysis, hypothesis testing; Liaudanski A. – editing the text of the article.

Submitted: 04.07.2022

Accepted: 10.04.2023

Contacts: tat_vaiikh@mail.ru

Abstract

Introduction. The familial nature of dilated cardiomyopathy (DCM) is often not obvious. In routine clinical practice, if the family history is not carefully analyzed and relatives of the probands are not examined, DCM is erroneously classified as idiopathic.

Purpose. To study the diagnostic value of cascade screening and genetic testing in patients with idiopathic DCM for the detection of familial forms of the disease.

Materials and methods. The study included 259 unrelated patients (pts) with idiopathic DCM. All pts (aged 46.5 [36; 57] years; 207 (79.9%) male; LVEF 29 [23; 36] %; LV EDD 67.7 [61; 74] mm; follow-up median 59 [42; 71] months) a complex of clinical and instrumental studies (ECG, Echo, HM, MRI) and cascade family screening were performed. According



to the genealogical and cascade analysis of the cohort, the criteria for familial DCM were identified in 70 probands, and signs of a potentially hereditary disease were found in 56 pts. This group (n=126) underwent molecular genetic studies (next generation sequencing followed by verification of identified variants using the Sanger method) and segregation analysis.

Results. Pathogenic and likely pathogenic genetic variants were found in 61 (48.4%) of 126 DCM pts. The dominant mutations were truncating variants in the Titin gene, identified in 16 pts (12.7%), and Lamin A/C variants, identified in 13 probands (10.3%), in the other 19 genes, mutations were identified in 32 (25.4%) of pts. In the group with a familial disease, the genetic cause of DCM was identified in 45 (64.3%) of 70 pts, while in patients with a presumed hereditary component, pathogenic mutations were detected in 16 (28.6%) of 56 pts. A detailed study of the family history and pedigree of patients with idiopathic DCM, cascade screening with examination of relatives of probands with genetic risk factors, made it possible to significantly improve the diagnosis of the family form of DCM and increase the frequency of detection of a hereditary disease in the cohort of "idiopathic" DCM from 5 (1.93%) up to 70 (27%) pts, and taking into account the genetic test – up to 81 (31.3%). The results of Kaplan – Meier analysis showed a significantly worse 5-year prognosis and cumulative survival of pts with familial DCM ($\log \chi^2=38.5$; $p=0.0001$) compared with sporadic DCM, however, there were significant differences in achieving the combined endpoint between gene-positive and gene-negative pts ($\log \text{rang } \chi^2=3.54$; $p=0.06$) were not detected.

Conclusion. Cascade family screening (detailed clinical assessment of proband relatives) and genetic testing in the cohort of sporadic DCM allowed to increase the level of diagnostics of familial DCM from 1.93% to 31.3%.

Keywords: sporadic dilated cardiomyopathy, cascade screening, genetic screening, segregation, familial dilated cardiomyopathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Термином «кардиомиопатия» принято обозначать множество заболеваний миокарда, связанных с нарушением его структуры и функции. Миокард представляет собой клеточно-гетерогенную структуру, состоящую из сердечных миоцитов (сократительные, проводящие, секреторные), которые составляют около одной трети клеток сердца [1]. По мнению большинства экспертов, кардиомиопатия – это заболевание кардиомиоцитов, обусловленное первичным дефектом сердечных миоцитов генетического, токсического, метаболического, воспалительного генеза. Следовательно, заболевания миокарда, возникающие из-за дисфункции других типов клеток, таких как сердечные фибробласты, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки, так же как и вторичное вовлечение миокарда вследствие перегрузки объемом или давлением (АГ, клапанные пороки), при ишемических состояниях (ишемическая болезнь сердца) отличаются от кардиомиопатий. Тем не менее важно отметить, что конечный фенотип кардиомиопатии является следствием переплетенных, нелинейных и стохастических взаимодействий между несколькими клеточными структурами миокарда, а также обусловлен эпигеномным взаимодействием этих клеток с внешними факторами среды [1].

Иницирующим дефектом при развитии дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) обычно является генетическая мутация, за исключением тех случаев, когда ДКМП является следствием инфекции, злоупотребления алкоголем, лечения токсичными препаратами (антрациклины, противоретровирусные средства) и других вторичных причин. Первичная ДКМП является генетически гетерогенным заболеванием со множеством генов и белков, со сложными патогенетическими механизмами протеин-молекулярных взаимодействий, обеспечивающих поддержание структуры и функции сердца. В патогенезе болезни участвуют более 100 генов, мутации которых определяют развитие ДКМП, однако доказательства каузальной роли для некоторых из них являются неокончательными [2–4]. Несмотря на значительные открытия и достижения в молекулярных технологиях за последние два десятилетия, причинные гены в значительной части случаев ДКМП остаются неизвестными. Генетическое тестирование в настоящее время позволяет идентифицировать патогенные варианты примерно у 15–25% пациентов с идиопатической ДКМП и у 20–50% пациентов с семейной ДКМП [5].

Однако семейная природа ДКМП часто неочевидна. В клинической практике ДКМП обычно диагностируют как спорадическое заболевание, при этом в анамнезе у членов семьи чаще всего нет данных о болезни или родственники не знают о наследственных заболеваниях в семье. В случае если семейный анамнез тщательно не изучен клиницистом, ДКМП ошибочно классифицируют как спорадическую форму. Первое новаторское исследование спорадической ДКМП проведено группой ученых (Schmidt M.A., Michels V.V., Edwards W.D., Miller F.A.) в клинике Мейо (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, US) в 1988–1990 гг. Эксперты пришли к выводу о том, что систематический скрининг родственников пробандов с идиопатической ДКМП приводит к выявлению дилатации и дисфункции сердца у членов семьи, т. е. к обнаружению семейной формы ДКМП у 20% пациентов [6, 7]. Недавно были опубликованы результаты исследования G. Huggins, R. Hershberger et al. (2022), в котором проведен анализ данных большого многоцентрового регистра, включающего 1220 пробандов с ДКМП: в когорте исходно оценили распространенность семейной формы ДКМП (частота составила 12%) и повторно изучили данные после каскадного семейного скрининга, когда все члены семьи были обследованы (частота достигла 30%) [8]. Ограничением исследования были отсутствие единого протокола и ограниченный когортный срез, так как только часть членов семьи была обследована. Исходя из этого, можно предположить, что распространенность семейной формы ДКМП могла быть еще выше, если бы систематически обследовали всех членов семей пробандов из группы риска, а также периодически (в течение нескольких лет) проводили повторный скрининг, который ожидаемо повышает частоту выявления семейной ДКМП вследствие возрастнo-зависимой пенетрантности болезни [9].

Большинство спорадических случаев ДКМП также имеют генетическую этиологию, обусловленную мутациями *de novo* (это впервые возникшие варианты, в отличие от унаследованных). При семейной и спорадической ДКМП обнаруживают мутации похожего спектра генов. Общность генетической этиологии указывает на то, что некоторые спорадические случаи действительно могут быть нераспознанной формой семейной ДКМП. Однако при оценке распространенности ДКМП необходимо учитывать возможные фенотипы с имитацией ДКМП, возникающей вследствие избыточного употребления алкоголя, инфильтративного поражения миокарда,



лечения противоопухолевыми препаратами (хотя существует генетическая предрасположенность к дилатационным фенокопиям, они, как правило, носят спорадический характер и не проявляются как семейные болезни) [10].

С клинической точки зрения крайне важно своевременно выявить семейный тип наследования ДКМП, в особенности у потомства, для проведения комплекса превентивных мер (отстранение от спорта, модификация факторов риска, профилактика инфекций, планирование семьи). Первым шагом является подробный сбор анамнеза и построение родословной (конструкция генеалогического дерева) у каждого пробанда с диагнозом ДКМП. Вторым шагом является каскадный скрининг – клиническое обследование всех членов семьи первой линии из группы риска (родители, братья, сестры, дети), которое должно включать: физикальный осмотр, регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях (ЭКГ-12) и выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой тканевой доплерографии и визуализации продольной деформации (GLS). В некоторых сомнительных случаях целесообразно измерять в плазме уровень биомаркеров миокардиального стресса (например, натрийуретические пептиды В-типа). Третьим шагом является генетическое тестирование пробанда с семейной ДКМП и всех кровных родственников (члены семьи 1-й и 2-й линии). Выявленные генетические варианты требуют установления причинно-следственной связи, оценки косегрегации в семье и детального функционально-молекулярного анализа новых редких вариантов (*in silico*, *in vivo*) для оценки их патогенности при ДКМП. При подтверждении патогенности генетического варианта целесообразно проведение для семьи консультации у генетика для информирования пробанда и родственников, носителей мутаций, о факторах риска и прогнозе, о планировании семьи и возможностях пренатальной диагностики [10, 11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение диагностической значимости каскадного скрининга и генетического тестирования у пациентов с идиопатической ДКМП для выявления семейных форм заболевания и оценка распространенности семейной ДКМП в когорте спорадической болезни.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включили 259 неродственных пациентов с идиопатической формой ДКМП, которым впервые установлен диагноз давностью не более 1,5 года. Всем пациентам (возраст 46,5 [36; 57] года; 207 (79,9%) – мужчины; ФВ ЛЖ 29 [23; 36] %; КДД ЛЖ 67,7 [61; 74] мм; период наблюдения – 59 [42; 71] мес.) проведен комплекс клинико-инструментальных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ, МРТ (по показаниям)) и каскадный семейный скрининг. Пробандам с критериями семейного заболевания (n=70) и пациентам (n=59) с признаками вероятной генетической детерминанты (критерии D. Fatkin, 2020), такими как ранние нарушения ритма и проводимости, предшествующие развитию ДКМП, ранний дебют ДКМП, сопутствующие нейромышечные аномалии, ген-специфические паттерны ЭКГ – «красные флаги», имплантированные кардиодевайсы или синкопе у близких родственников пробанда [3, 11], было предложено генетическое тестирование. Три пробанда отказались от генотипирования, согласившимся 126 лицам проведено молекулярно-генетическое исследование с помощью метода секвенирования нового поколения (NGS) и

последующей верификацией выявленных вариантов по методу Sanger. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. При включении в исследование у всех участников (в том числе у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Геномная ДНК пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS, кардиопанель 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, US). Патогенность идентифицированных мутаций определяли согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики (ACMG) с классификацией вариантов на пять категорий: патогенные (pathogenic variant, PV), вероятно патогенные (likely pathogenic variant, LPV), варианты неопределенной клинической значимости (variant of unknown significance, VUS), вероятно доброкачественные и доброкачественные [12].

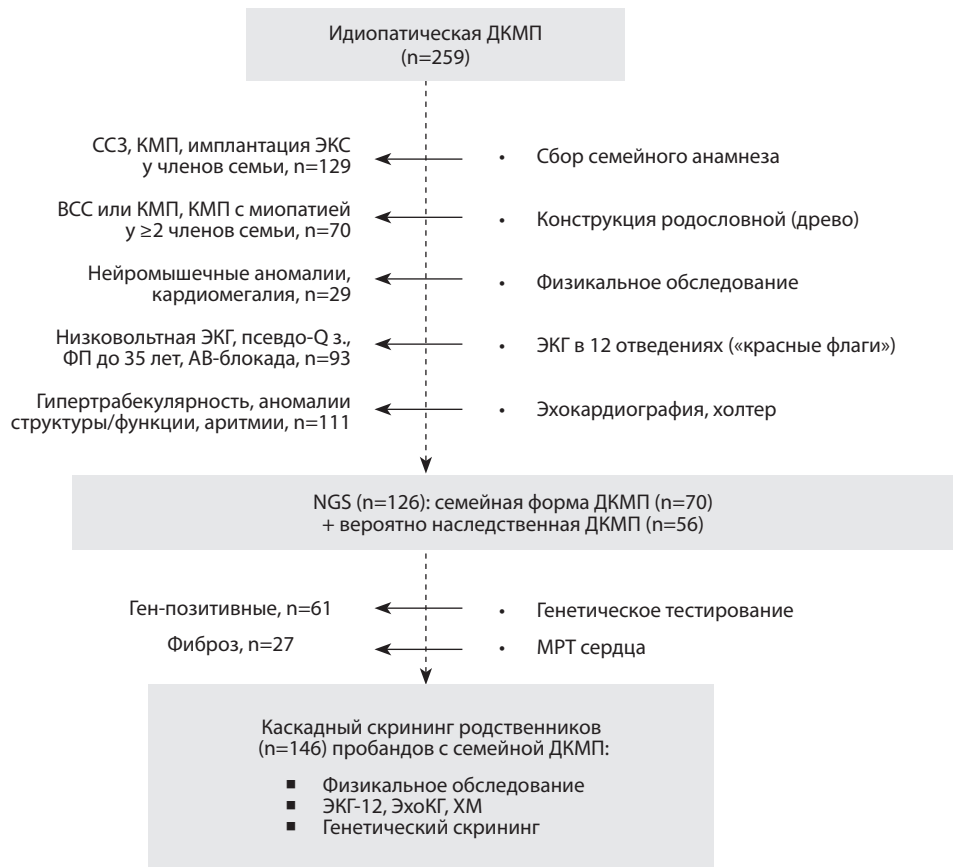


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Таблица 1
Клиническая характеристика 259 пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical characteristics of 259 patients included in the study

Клинико-инструментальный параметр		Me [Q25; Q75], n (%)
Количество пациентов, n		259
Возраст, годы		46,5 [36; 57]
Возраст дебюта заболевания, годы		39 [30; 47]
Пол мужской, n (%)		207 (79,9%)
Возраст дебюта фибрилляции предсердий, годы		45 [35; 51]
Возраст дебюта атриовентрикулярной блокады, годы		34,5 [25; 45]
Фракция выброса левого желудочка, %		29 [23; 36]
Трансплантация сердца, n (%)		76 (29,3%)
Возраст интервенционного лечения (ТС / клапанная коррекция)		42 [34; 54]
Возраст имплантации девайса (ЭКС, СРТ, ИКД), годы		46,5 [37,5; 54]
Функциональный класс по NYHA, ед.		2,7 [2; 4]
Сопутствующие заболевания, n (%)	Болезни в системе пищеварения	130 (50,2%)
	Болезни почек	13 (5,02%)
	Сахарный диабет	35 (13,5%)
	Тромбоэмболические эпизоды в анамнезе	16 (6,18%)
	Анемия	11 (4,25%)

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью биостатистических методов с использованием программы SPSS для Windows (версия 23.0) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, непараметрических методов определения доверительных интервалов и анализа выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера.

Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и квантилей [Q25%; Q75%] вследствие асимметричного типа распределения переменных. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро – Уилка. При сравнении независимых групп по одному качественному признаку были использованы методы непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона или дихотомический χ^2 Мак-Немара). Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент включения пациентов с ДКМП в исследование диагноз семейной формы ДКМП ранее не был установлен ни в одном из 259 случаев. При первичном обследовании в РНПЦК только 5 (1,93%) пациентов ответили положительно на вопрос о наличии родственников с заболеванием ДКМП или другой кардиомиопатии и/или случаев ранней внезапной смерти членов семьи в возрасте до 50 лет.

При детальном сборе анамнеза и построении генеалогического древа (минимум в 3 поколениях) у 58 (22,4%) пациентов выявлены критерии семейной формы ДКМП (когда а) два и более родственника первой линии имеют явные признаки заболевания или б) при наличии члена семьи, носителя заболевания, с подтверждением

заболевания ДКМП с помощью аутопсии или в) внезапная смерть родственника с «бычьим сердцем» в возрасте до 50 лет). Еще у 12 (4,63%) пробандов выявлены признаки семейной ДКМП при каскадном обследовании членов семьи 1-й линии родства.

У 13 (5%) пробандов в результате нейромышечного обследования с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) выявлены признаки скелетно-мышечной дистрофии с X-сцепленным, аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типом наследования; верифицированы диагнозы мышечной дистрофии Эмери – Дрейфуса, миопатии Беккера, миотонии Томсена, поясно-конечностной мышечной дистрофии Эрба – Рота.

Системный подход к интерпретации ЭКГ позволил выявить специфические особенности – паттерны («красные флаги»), указывающие на конкретные подтипы семейной ДКМП. Так, атриовентрикулярная (AB) блокада 2–3-й степени выявлена у 19 (7,34%) пробандов, АВ-блокада 1-й степени – у 23 (8,88%); у 17 (6,56%) пациентов определена инверсия Т-зубца в отведениях V4–V6, у 3 из них – в сочетании с блокадой правой ножки пучка Гиса; фрагментация и низковольтная амплитуда комплексов QRS выявлена у 12 (4,63%) пациентов, псевдорульцовые Q-зубцы по типу синдрома Соди-Полареса (Sodi-Polares) выявлены у 9 (3,47%) пациентов.

Таким образом, в группу для генетического скрининга включили 126 пациентов. В результате молекулярно-генетического исследования у 84 (66,7%) из 126 пациентов с ДКМП выявлено 119 вариантов, из них (согласно критериям ACGM) у 61 (48,4%) носителя мутации классифицированы как патогенные или вероятно патогенные (PV/LPV), а 58 вариантов соответствовали критериям VUS (в результате каскадного семейного скрининга для этих вариантов не установлена положительная косегрегация с заболеванием). Детальная структура всех идентифицированных генетических вариантов у пациентов с ДКМП и результаты классификации мутаций схематически представлены на рис. 2.

Таким образом, у 61 (48,4%) пациента установлены генетические причины болезни – патогенные или вероятно патогенные мутации. Дигенные изменения (PV/LPV в сочетании с VUS-вариантами) выявлены у 10 носителей, доля таких пациентов составила 7,94% от общей семейной выборки. В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера ($n=24/39,3\%$): TTNtv/ $n=16$, MYH7/ $n=4$, MYBPC3/ $n=3$, MYH6/ $n=1$. В гене ламина A/C (LMNA), кодирующем белки ядерной мембраны, выявлено 13 патогенных вариантов (у 10,3% лиц из семейной выборки). В генах структурных белков (цитоскелет/Z-диск, ядро) и десмосом выявлены патогенные варианты у 11 носителей: BAG3/ $n=3$, MYPN/ $n=1$, DMD/ $n=2$, RBM20/ $n=2$, EMD/ $n=1$, DSP/ $n=2$; в генах транспортных белков ионных каналов обнаружено 6 мутаций: SCN5A/ $n=2$, RYR2/ $n=1$, SCN1B/ $n=1$, TRPM4/ $n=1$, ABCC9/ $n=1$. Дилатационный фенотип как проявление мультисиндромного заболевания, выявленный у 7 пациентов, был связан с мутациями в генах FLNA/ $n=1$, GATA4/ $n=1$, XRCC4/ $n=1$, SLC25A4/ $n=1$, LAMP2/ $n=3$ [13].

В группе с семейной формой заболевания генетическая причина ДКМП определена в 45 (64,3%) случаях из 70, в то время как среди пациентов с предположительной наследственной составляющей патогенные мутации выявлены у 16 (28,6%) из 56 лиц. У каждого второго пациента с признаками АВ-блокады 2–3-й степени выявлены мутации в гене LMNA, а TTNtv и другие генотипы обнаружены у каждого пятого пациента с нарушением АВ-проводимости 1-й степени [13].

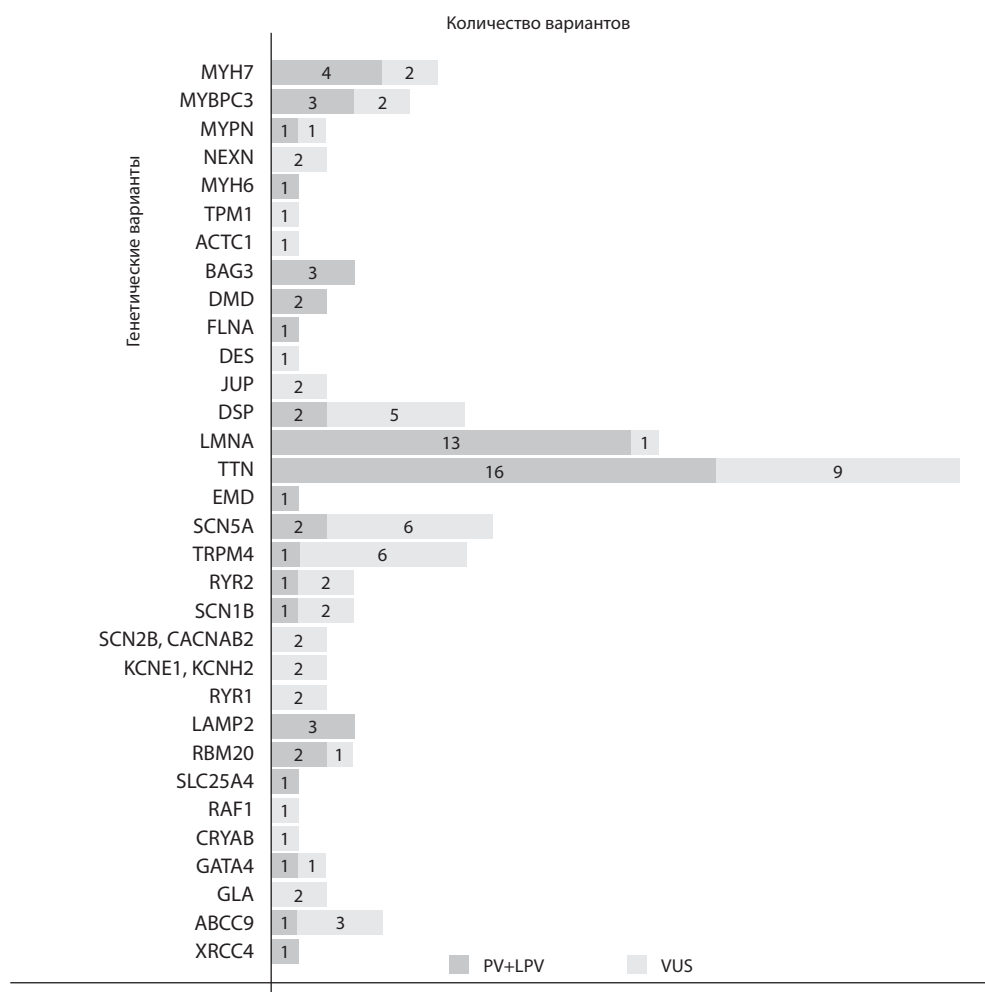


Рис. 2. Спектр выявленных генов, ассоциированных с развитием ДКМП
Fig. 2. Spectrum of identified genes associated with DCM

Результаты комплексной оценки с применением каскадного скрининга и генотипирования позволили диагностировать заболевание у 49 родственников лиц пробандов. У 42 (25%) из 168 обследованных родственников пробандов с ДКМП заболевание было диагностировано впервые, в том числе у 39 членов семей выявлена положительная сегрегация фенотипа ДКМП с носительством идентифицированной генетической мутации в семье.

Так, на рис. 3 представлен пример каскадного скрининга 4 поколений семьи пробанда (II-1) с выявленным патогенным вариантом (PV+) в гене LMNA, в результате тщательного обследования у членов семьи пробанда в 3 поколениях обнаружены фенотип ДКМП и носительство аналогичной мутации (истинным пробандом оказался отец нашего пациента, который и передал аутосомно-доминантное носительство

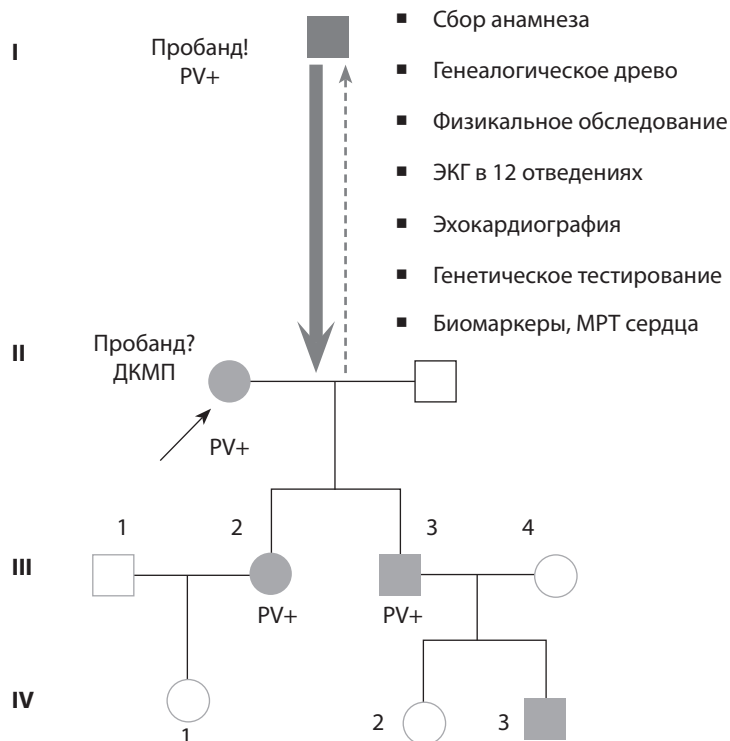


Рис. 3. Графический пример диагностики семейной формы ДКМП с помощью каскадного скрининга и генетического типирования
Fig. 3. Graphical example of diagnostics of family DCM using cascade screening and genetic testing

мутации сыну, а от сына, в свою очередь, патогенную мутацию унаследовали двое его детей).

У 11 пациентов выявлены уникальные высокопенетрантные патогенные варианты, классифицированные как *de novo* (мутации не были унаследованы от родителей), которые, однако, по аутосомно-доминантному механизму были переданы потомству (в общей сложности 15 детей-носителей) с разной степенью фенотипической экспрессии и пенетрантности ДКМП. В итоге эти случаи заболевания также были расценены как семейные и добавлены в когорту семейных форм ДКМП ($n=70+11$).

Таким образом, детальное изучение семейного анамнеза и родословной пациентов с идиопатической ДКМП, каскадный скрининг с детальным обследованием родственников пробандов, имеющих факторы генетического риска, позволили улучшить, минимум на порядок, диагностику семейной формы ДКМП и повысить частоту выявления наследственного заболевания в когорте «идиопатической» ДКМП с 5 (1,93%) до 70 (27%) случаев, а с учетом генетического теста – до 81 (31,3%).

При каскадном скрининге у 42 (25%) из 168 обследованных родственников пробандов с ДКМП заболевание было диагностировано впервые, в том числе у 39 членов

семей выявлена положительная косегрегация фенотипа ДКМП с носительством идентифицированной генетической мутации в семье.

При сравнении структурных и морфофункциональных параметров в группах идиопатической и семейной ДКМП обнаружены значимые различия в размерах, функции, структуре (трабекулярность и фиброз) левого желудочка (ЛЖ). Пробанды с семейной формой ДКМП отличались меньшими конечными объемами ЛЖ (КСО 167 [109; 218] мл vs 199 [152; 264] мл; $p=0,0003$), диаметром ЛЖ (КДД 66 [61; 72] vs 74 [66; 82] мм; $p=0,0001$), меньшей степенью дисфункции митрального клапана (МР 2 [1,5; 3] vs 3 [2; 3,5] ст.; $p=0,0001$), однако более распространенными признаками гипертрабекулярности и фиброза миокарда ЛЖ ($p<0,01$). Пациенты с семейной ДКМП также имели более ранний дебют заболевания (32 [24; 43] vs 43 [34; 48] года; $p=0,001$), младший возраст манифестации предсердной фибрилляции (39 [28; 46] vs 47 [36; 52] лет; $p=0,031$) и большую кумулятивную частоту (92,6% vs 48,3%; $p<0,05$) неблагоприятных исходов (смерть, трансплантация, жизнеопасные желудочковые тахикардии).

В 5-летний период наблюдения (медиана 59 [42; 71] мес.) неблагоприятные клинические события (комбинированная конечная точка: смерть, устойчивые желудочковые тахикардии, успешная сердечно-легочная реанимация, трансплантация сердца вследствие быстро прогрессирующей СН) зарегистрированы у 75 (92,6%) пробандов с семейной формой ДКМП. В группе спорадической ДКМП 86 (48,3%) лиц достигли комбинированной конечной точки. Для сравнения клинических исходов семейной и спорадической формы ДКМП, а также для сопоставления ген-позитивного и ген-негативного фенотипов ДКМП для оценки влияния генетической составляющей на функцию жизни и достижение композитной конечной точки проведен анализ Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости. Для оценки кривых применили

Таблица 2
Сравнительная характеристика семейных и спорадических фенотипов ДКМП
Table 2

Comparative characteristics of familial and sporadic DCM phenotypes

Параметр	Идиопатическая форма ДКМП (n=178)	Семейная форма ДКМП (n=81)	p-уровень
Возраст, годы	48 (40; 57)	41 (32; 52)	<0,002
Дебют заболевания, годы	43 (34; 48)	32 (24; 43)	<0,001
Дебют фибрилляции предсердий, годы	47 (36; 52)	39 (28; 46)	0,031
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	269 (223; 337)	226 (177; 286)	0,001
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	199 (152; 264)	167 (109; 218)	0,0003
Фракция выброса ЛЖ, %	26 (20; 30)	29 (24; 43)	<0,01
Митральная регургитация, степень	3 (2; 3,5)	2 (1,5; 3)	0,0001
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	74 (66; 82)	66 (61; 72)	0,0001
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	63 (56; 71)	57 (48; 64)	0,0001
Фиброз по данным МРТ, n (%)	20 (11,2%)	27 (33,3%)	<0,01
Гипертрабекулярность, n (%)	71 (39,9%)	59 (72,8%)	<0,01
Ген-позитивность, n (%)	16 (8,99%)	45 (55,5%)	<0,01
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора, n (%)	31 (17,4%)	27 (33,3%)	<0,05
Летальные случаи, n (%)	13 (7,3%)	16 (19,8%)	<0,05
Трансплантация сердца, n (%)	42 (23,6%)	32 (39,5%)	<0,05

Кривые Каплана – Мейера

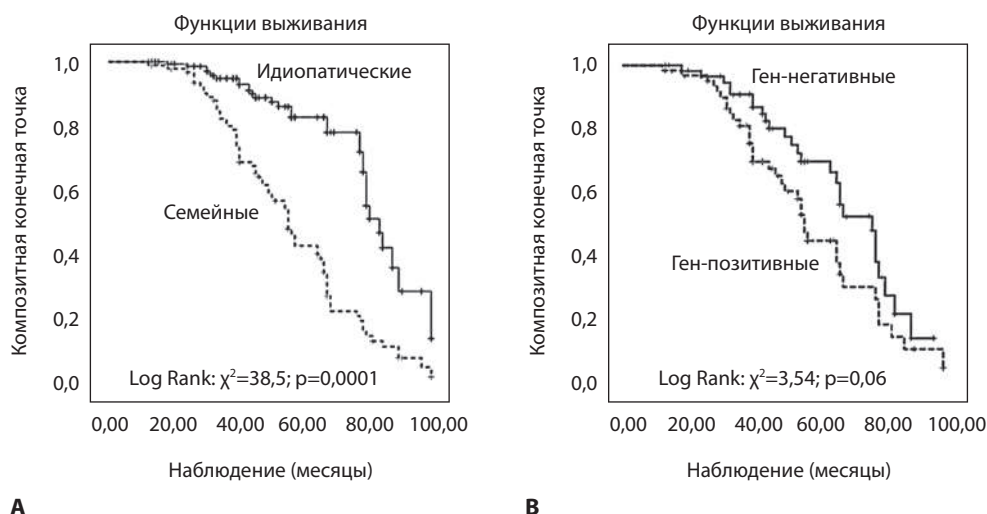


Рис. 4. Графики свободы от достижения композитной конечной точки (кривые выживаемости Каплана – Мейера) в зависимости от семейного фенотипа ДКМП (А) и ген-позитивности (В)
Fig. 4. Graphs of freedom from composite endpoint (Kaplan-Meier survival curves) depending on the familial DCM phenotype (A) and gene-positivity (B)

логранговый критерий Mantel-Cox. В результате анализа log-функций и долей (определение доли пациентов с ДКМП, свободных от достижения анализируемой конечной точки) выявлены значимые прогностические различия между семейной и спорадической ДКМП со значительно худшим 5-летним прогнозом ($\chi^2=38,5$; $p=0,0001$) семейной формы ДКМП (рис. 4А). При сравнительной оценке log-функций и кумулятивных долей в достижении комбинированной конечной точки пациентами в ген-позитивной и ген-негативной группах значимые различия ($\chi^2=3,54$; $p=0,06$) не обнаружены (рис. 4В).

Таким образом, результаты представленного анализа отражают сложный континуум клинической экспрессии фенотипа ДКМП с исходно более выраженными морфоструктурными и функциональными изменениями миокарда у пациентов с идиопатической формой ДКМП, которые в 5-летнем периоде наблюдения продемонстрировали лучший прогноз по сравнению с пациентами с семейной формой ДКМП. Пробанды с семейной ДКМП на момент первичного установления диагноза исходно имели менее выраженные признаки ремоделирования миокарда (по степени дилатации и систолической дисфункции ЛЖ), однако показали худшую кумулятивную выживаемость и более неблагоприятный 5-летний прогноз заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения проблемы ранней диагностики семейного фенотипа ДКМП, для классификации клинических и субклинических проявлений болезни у родственников, в 2016 году эксперты рабочей группы ЕОК (Y. Pinto et al.) предложили новое



определение ДКМП. Авторы ввели понятие клинического континуума ДКМП, включающего промежуточные клинические варианты с изменением фенотипа у носителя мутации от субклинической формы до полного проявления признаков кардиомиопатии. Классификация ДКМП была дополнена следующими промежуточными фенотипами: дилатация желудочков с сохраненной систолической функцией, гипокинетическая форма со сниженной сократительной функцией миокарда без дилатации желудочков и аритмогенные варианты [14, 15]. Эксперты рекомендовали проводить каскадный клинический скрининг (с использованием ЭхоКГ и ЭКГ) всем родственникам первой линии родства независимо от семейной истории. Генетическое тестирование рекомендовано при наличии семейной формы ДКМП или при спорадической ДКМП с клиническими признаками, предполагающими специфическое/редкое генетическое заболевание (например, ламинопатия: ДКМП + АВ-блокада + повышение уровня КФК) [16–19]. У многих родственников, являющихся носителями мутации, иногда наблюдается доклиническая фаза без кардиального проявления, которая впоследствии прогрессирует до умеренных структурных аномалий, таких как изолированная дилатация ЛЖ (присутствует у ~25% родственников с семейной ДКМП и является предиктором развития полного фенотипа в ближайшие 3–5 лет). С клинической точки зрения тщательная фенотипическая оценка пациентов и их семей имеет решающее значение для корректной интерпретации генетических результатов, установления их косегрегации с заболеванием [3, 9–11, 19].

Такой подход к диагностике ДКМП был применен в представленном нами исследовании, что позволило значительно повысить уровень выявляемости семейной формы ДКМП. Так как в рутинной клинической практике семейная природа ДКМП не всегда является очевидной, а частота выявления наследственного заболевания в когорте «идиопатической» ДКМП является минимальной, важность своевременного выявления семейного типа наследования ДКМП (для проведения комплекса превентивных мероприятий в отношении потомства) не требует дополнительных доказательств. Результаты представленного нами исследования продемонстрировали драматический разрыв между рутинной диагностикой семейной ДКМП на практике (5/1,93%) и возможностью многократно повысить уровень выявления серьезного семейного заболевания (до 81/31,3%) с помощью применения каскадного скрининга и генетического тестирования. Таким образом, дополнительно у 29,4% пациентов с идиопатической ДКМП и у 25,3% их родственников была верифицирована семейная форма ДКМП.

Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей, которые доказали, что идиопатическая ДКМП гораздо чаще является семейной, чем это обычно устанавливается [5–10, 19]. Наши выводы согласуются с заключениями V. Michels et al. (1992) и G. Huggins et al. (2022) о том, что на основании семейного анамнеза только у 5% пациентов с ДКМП можно заподозрить семейное заболевание, тогда как каскадный скрининг позволяет верифицировать семейную форму ДКМП в 29,7% случаев [8].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной когорте пациентов с идиопатической ДКМП у 31,3% лиц выявлено семейное заболевание, в том числе у 29,4% пробандов диагноз семейной ДКМП был установлен благодаря каскадному скринингу – детальному обследованию

родственников (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ, нейромышечные исследования). У 42 (25,3%) из 166 обследованных членов семьи 1-й линии родства с пробандами ДКМП была диагностирована впервые, в том числе у 39 родственников выявлена положительная ко-сегрегация фенотипа с носительством идентифицированной генетической мутации в семье. Этот вывод основан на большой серии клинических, генетических и генеалогических исследований, в которых родственники пробандов с факторами риска были обследованы ежегодно. Наше исследование подтверждает новые рекомендации экспертов, согласно которым семейное заболевание необходимо исключать даже у пациентов с идиопатической ДКМП без явного семейного анамнеза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pinto A.R., Ilinykh A., Ivey M.J. Revisiting cardiac cellular composition. *Circ Res.* 2016;118:400–409. doi: 10.1161/circresaha.115.307778
2. McNally E.M., Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res.* 2017;121:731–748. doi: 10.1161/circresaha.116.309396
3. Fatkin D., Huttner I.G., Kovacic J.C. Precision Medicine in the Management of Dilated Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(23):2921–2938. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.011
4. Hershberger R.E., Cowan J., Jordan E. The complex and diverse genetic architecture of dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 2021;128:1514–1532.
5. Tayal U., Verdonck J.A.J., Hazebroek M.R. Precision phenotyping of dilated cardiomyopathy using multidimensional data. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:2219–2232.
6. Schmidt M.A., Michels V.V., Edwards W.D., Miller F.A. Familial dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet.* 1988;31:135–143. doi: 10.1002/ajmg.1320310116
7. Michels V.V., Moll P.P., Miller F.A. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1992;326:77–82. doi: 10.1056/nejm199201093260201
8. Huggins G.S., Kinnamoon D.D., Haas G.J. DCM Precision Medicine Study of the DCM Consortium. Prevalence and cumulative risk of familial idiopathic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2022;327(5):454–463. doi: 10.1001/jama.2021.24674
9. Hershberger R., Zareba K. Dilated Cardiomyopathy: New Distinct Phenotypes or Temporal Phases of Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(22):2233–2235. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.008
10. Marian A.J. Clinical interpretation and management of genetic variants. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5:1029–1042. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.05.013
11. Peters S., Johnson R., Fatkin D. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):566–574. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.018
12. Richards S., Aziz N., Bale S. 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;17:405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
13. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levitskiy O.D. Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4628. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4628. (in Russian)
14. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. 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;37:1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727
15. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;4:35–47. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-35-47. (in Russian)
16. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
17. Verweij N., Benjamins J.-W., Morley M.P. The genetic make-up of the electrocardiogram. *Cell Syst.* 2020;11(3):229–238.e5. doi: 10.1016/j.cels.2020.08.005
18. van de Leur R., Taha K., Bos M.N. Discovering and visualizing disease-specific electrocardiogram features using deep learning: proof-of-concept in phospholamban gene mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14:e009056. doi: 10.1161/circep.120.009056
19. Marian A.J. Sporadic dilated cardiomyopathy is often familial. *Cardiovascular Research.* 2022;cvac075. doi: 10.1093/cvr/cvac075