



Вайханская Т.Г.

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

Оценка клинических факторов для прогнозирования патогенных генотипов у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

Конфликт интересов: не заявлен.

Этическое заявление. Проведение исследования выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 26.06.2023

Принята: 04.12.2023

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение диагностической значимости клинических предикторов патогенных генотипов ДКМП и разработка простой в использовании клинической шкалы прогноза для выявления пациентов с высокой вероятностью положительного результата генетического тестирования.

Материалы и методы. В исследование включили 156 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП. Всем пациентам (возраст – 46 [34; 57] лет; 125 (80%) муж.; фракция выброса левого желудочка – 31 [24; 38]%; период наблюдения – 77 [59; 108] мес.) проведен комплекс клинико-инструментальных исследований, каскадный семейный скрининг с генетическим исследованием (NGS+Sanger) и сегрегационный анализ. Согласно каскадному скринингу и данным генотип-фенотипической косегрегации группа пациентов с ДКМП была дополнена родственниками (49 лиц с клиническими проявлениями ДКМП и подтвержденным патогенным генотипом).

Результаты. У 73 (46,8 %) пробандов выявлены критерии семейной ДКМП. В группе с семейной формой заболевания генетическая причина ДКМП установлена в 47 (64,4%) случаях, в группе лиц со спорадической формой ДКМП патогенные мутации обнаружены у 19 (22,9%) пациентов. Доминирующими мутациями были укорачивающие варианты в гене титина (10,9%) и варианты в гене ламина A/C (8,33%). В результате пошагового лог-линейного анализа данных генотипированной когорты ДКМП (66 генотип-позитивных пробандов, 49 генотип-позитивных и фенотип-позитивных родственников и 90 генотип-негативных и фенотип-позитивных пациентов с ДКМП) выявлены независимые клинические предикторы патогенного генотипа: семейный анамнез ДКМП или ВСС (OR: 9,49; 95% ДИ: 5,1–18,2; $p=0,0001$), скелетная миопатия (OR: 9,78; 95% ДИ: 2,87–33,3; $p=0,0001$), низкий вольтаж ЭКГ в отведениях от конечностей (OR: 4,72; 95% ДИ: 1,73–12,9; $p=0,003$), патологический Q-зубец (OR: 13,3; 95% ДИ: 1,73–103; $p=0,0012$) и атриовентрикулярная блокада 2–3-й ст. (OR: 6,08; 95% ДИ: 2,57–14,4; $p=0,001$). В результате категориальной регрессии (CATREG-анализ) и оценки независимых предикторов разработана клиническая шкала прогноза генетического



риска с высоким уровнем прогностической значимости (по данным ROC-анализа: AUC=0,864; 95% ДИ: 0,798–0,930; $p=0,0001$; чувствительность 83%, специфичность 80%; пороговое значение шкалы 5 баллов).

Заключение. Разработанная клиническая шкала генетического риска представляет собой простой в применении инструмент для выбора пациентов с ДКМП (и родственников) для направления на генетическое тестирование в случаях с более высокой вероятностью положительного результата генотипирования.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, каскадный семейный скрининг, генотип-фенотипическая сегрегация, клинические предикторы, шкала генетического риска

Tatiana G. Vaikhanskaya

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

Evaluation of Clinical Factors for Predicting Pathogenic Genotypes in Patients with Dilated Cardiomyopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Ethics statement. The study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 26.06.2023

Accepted: 04.12.2023

Contacts: tat_vaikh@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the diagnostic significance of clinical predictors of pathogenic DCM genotypes and construction an easy-to-use clinical score that predicts a high probability for a positive genetic test result.

Materials and methods. The study included 156 unrelated patients with verified DCM. All patients (age 46 [34; 57] years; 125 (80%) males; left ventricular ejection fraction 31 [24; 38] %; follow-up – 77 [59; 108] months) underwent a complex of clinical and instrumental studies, cascade family screening with genetic testing (NGS+Sanger) and segregation analysis. According to cascade screening and genotype-phenotypic cosegregation data, the group of patients with DCM was supplemented by relatives (49 family members both with clinical DCM manifestations and with confirmed pathogenic genotype).

Results. For 73 (46.8%) probands the criteria for familial DCM were identified. In the group with familial DCM the genetic cause of disease was found in 47 (64.4%) cases, in the sporadic group pathogenic mutations were found in 19 (22.9%) patients. The dominant mutations were truncating variants in the titin gene (10.9%) and variants in the lamin A/C gene (8.33%). As a result of a stepwise log-linear analysis of data from a genotyped DCM cohort (66 genotype-positive probands, 49 genotype-positive and phenotype-positive relatives, and 90 genotype-negative and phenotype-positive patients with DCM) independent clinical predictors of the pathogenic genotype were identified: a family history of DCM or SCD (OR: 9, 49; 95% CI: 5.1–18.2; $p=0.0001$), skeletal myopathy (OR: 9.78;

95% CI: 2.87–33.3; $p=0.0001$), low ECG voltage in limb leads (OR: 4.72; 95% CI: 1.7–12.9; $p=0.003$), abnormal Q wave (OR: 13.3; 95% CI: 1.73–103; $p=0.0012$) and atrioventricular block 2–3 grade (OR: 6.08; 95% CI: 2.57–14.4; $p=0.001$). As a result of categorical regression (CATREG analysis) and assessment of independent predictors, a clinical score for predicting a high probability for a positive genetic test result was developed (model quality according to ROC analysis: AUC=0.864; 95% CI 0.798–0.930; $p=0.0001$; sensitivity 83%, specificity is 80%; the threshold value of the score is 5 points).

Conclusion. The clinical genetic risk score designed to select patients with DCM (and their family members) is an easy-to-use tool for preferential genetic testing in cases with a higher likelihood of a positive genotyping result.

Keywords: dilated cardiomyopathy, family cascade screening, genotype-phenotypic segregation, clinical predictors, genetic risk score

■ ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) относится к спектру гетерогенных заболеваний миокарда, характеризующихся дилатацией камер сердца и их систолической дисфункцией, не связанной с известными причинами аномальной перегрузки – артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца. По разным оценкам, распространенность ДКМП составляет от 1:250 до 1:2500, что оказывает значительную экономическую нагрузку на системы общественного здравоохранения [1–3]. В последние годы расширились показания к генетическому тестированию лиц с ДКМП, так как одним из ключевых аспектов патогенеза является семейный тип наследования болезни и выявление наследуемых мутаций у потомства в период досимптомной стадии болезни имеет стратегически важное клиническое значение для принятия комплекса профилактических мер (отстранение от спорта, модификация факторов риска, профилактика инфекций, вакцинация, планирование семьи). Генетическое тестирование позволяет диагностировать от 30 до 60% случаев, связанных с патогенными (PV) или вероятно патогенными вариантами (LPV) в более 50 генах, ассоциированных с ДКМП [3–5]. Несмотря на то что генетические данные все чаще используются для принятия клинических решений [6], генетическое тестирование ДКМП еще не стало закономерно необходимой частью клинической практики и не получило широкого распространения из-за ограничений, связанных с относительно низкой выявляемостью патогенных мутаций при высокой стоимости высокопроизводительных методов секвенирования, а также скептическим представлением врачей о влиянии генетических данных на выбор метода лечения пациентов. Однако результаты нескольких многоцентровых исследований [7–9] продемонстрировали худший прогноз у пациентов с генетически детерминированной ДКМП по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами, имеющими отрицательные тесты генетического исследования. Ведущими экспертами проведены оценка экономических затрат и анализ долгосрочной экономической эффективности генетического тестирования лиц с ДКМП и представлена убедительная доказательная база преимуществ раннего генотипирования за счет идентификации членов семьи с положительными и отрицательными генотипами, что снижает экономическое бремя серийного клинического обследования генотип-негативных членов семьи, не нуждающихся в долгосрочном



динамическом наблюдении [8–10]. Генетические патогенные мутации идентифицируют почти в 50% случаев ранее не распознанных форм семейной ДКМП, первоначально диагностируемых как идиопатические [11–13]. Так, генетическое тестирование важно не только для пробандов, но и для выявления членов семьи из группы риска для диагностического подтверждения определенных генотипов, связанных с высоким риском быстрого прогрессирования сердечной недостаточности (СН) до развития терминальной стадии СН, или генотипов, представляющих высокий аритмический риск для носителей, которые требуют более тщательного наблюдения и ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КВД) [6]. В рекомендациях 2022 г. Европейского общества кардиологов по профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) и лечению пациентов с желудочковыми аритмиями представлены модифицированные подходы к лечению определенных аритмогенных генотипов, эксперты включили новые показания (класс IIa–A), определяющие необходимость имплантации КВД пациентам с ДКМП при ФВ < 50% с целью первичной профилактики ВСС при наличии 2 из 4 факторов: необъяснимые синкопе, патогенные мутации в генах LMNA, PLN, FLNC и RBM20, наличие фиброзного замещения миокарда по данным МРТ сердца или индуцируемой устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии при программированной стимуляции желудочков [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение диагностической значимости клинических маркеров патогенных генотипов ДКМП и разработка простой в использовании клинической шкалы прогноза для выявления пациентов с высокой вероятностью ожидаемого положительного результата генетического тестирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включили 156 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП, обследованных на базе Республиканского научно-практического центра «Кардиология» в период с 2016 по 2021 г. При включении в исследование применялись эхокардиографические (ЭхоКГ) морфофункциональные критерии нарушения структуры, функции и геометрии ЛЖ: увеличение индекса конечно-диастолического диаметра левого желудочка (иКДД ЛЖ > 27 мм/м²) и/или индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, индексированного к площади поверхности тела (иКДО ЛЖ > 74 мл/м² для мужчин, иКДО ЛЖ > 61 мл/м² для женщин), и функциональные нарушения в виде снижения глобальной систолической функции левого желудочка – фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 49% или фракции укорочения менее 25%. Для оценки правого желудочка применяли следующие критерии: систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE) < 14 мм, фракцию изменения площади правого желудочка (ФИП) < 35% или ФВ ПЖ < 40%. Для пациентов с семейной формой заболевания применяли новые критерии гипокинетической недилатационной кардиомиопатии (ГНДКМП): ФВ ЛЖ < 50% с иКДД ЛЖ < 33 мм/м² для мужчин и иКДД ЛЖ ≤ 32 мм/м² для женщин [2].

Всем пациентам когорты (возраст 46 [34; 57] лет; средний возраст манифестации ДКМП 39 [30; 48] лет; 125 (80,1%) мужчин; ФВЛЖ 31 [24; 38]%; конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ 68 [61; 74] мм) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного

анамнеза и генеалогического древа (с построением родословных в 3 поколениях); нейромышечное исследование с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК); ЭхоКГ с оценкой продольной сократимости (GLS); ЭКГ-12 и холтеровское мониторирование (ХМ) длительностью 24–48 часов; магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием. При оценке вольтажа ЭКГ применяли критерии низковольтной ЭКГ (суммарная амплитуда комплекса QRS от надгрудных отведений ≤ 5 мм во всех отведениях от конечностей или ≤ 10 мм во всех прекардиальных отведениях). У пациентов старше 35 лет интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью R-контрастной селективной коронароангиографии или компьютерно-томографической ангиографии. Период наблюдения пациентов составил 77 [59; 108] месяцев. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП представлена в табл. 1.

Таблица 1
Клиническая характеристика 156 пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical characteristics of 156 patients included in the study

Клинико-инструментальный параметр	Значение Me [Q25%; Q75%], n (%)	Количество пациентов, n (%)
Пол (мужской), n (%)	–	125 (80,1)
Длительность QRS-комплекса, мс	130 [105; 160]	156 (100)
Максимальная длительность интервала PR, мс	180 [145; 210]	128 (82,1)
Количество отведений ЭКГ – 12 с фрагментацией QRS, n	3 [0; 5]	156 (100)
Пространственный угол QRS-T, градусы	126 [96; 147]	156 (100)
Микровольтная альтернация T-волны, мкВ	47 [20; 73]	130 (83,3)
Продольная деформация ЛЖ (GLS), %	–8,8 [–5,7; –13]	156 (100)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	31 [24; 38]	156 (100)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	234 [188; 286]	156 (100)
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	128 [100; 161]	156 (100)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	173 [110; 219]	156 (100)
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	68 [61; 74]	156 (100)
Индексированный конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм/м ²	36 [31; 42]	156 (100)
Объем левого предсердия, мл	57 [40; 76]	156 (100)
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	28,5 [25; 37]	156 (100)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	2,1 [1,2; 2,95]	130 (83,3)
Трансмитральный кровоток, соотношение E/e'	10,5 [7,7; 16]	130 (83,3)
Фракция выброса правого желудочка, %	44 [36; 53]	156 (100)
Фракция изменения площади правого желудочка, %	34 [28; 42]	156 (100)
Конечно-диастолический объем правого желудочка, мл	64 [48; 96]	156 (100)
Давление в легочной артерии среднее, мм рт. ст.	30 [26; 41]	156 (100)
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм	16,6 [13; 20]	153 (98,7)
Нейромышечные расстройства (скелетные миопатии), возраст манифестации, лет	22 [15; 28]	15 (9,62)
Семейная форма ДКМП, возраст манифестации, лет	33 [25; 43]	73 (46,8)
Возраст пациента на момент генетического скрининга, лет	42 [34; 53]	156 (100)
Возраст манифестации фенотипа спорадической ДКМП, лет	43 [34; 48]	83 (53,2)
Возраст дебюта атриовентрикулярной блокады 2–3-й степени, лет	33 [23; 44]	28 (17,9)



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 от 156 пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS, мультитаргетная панель) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, CA, US). Патогенность идентифицированных мутаций определяли в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) с классификацией вариантов на 5 категорий: патогенные (pathogenic variant – PV), вероятно патогенные (likely pathogenic variant – LPV), варианты неопределенной клинической значимости (variant of unknown significance – VUS), вероятно доброкачественные (LBV) и доброкачественные (BV) [14]. Верификацию выявленных мутаций проводили с помощью прямого автоматического секвенирования по методу Sanger.

Генотип-позитивными считали пациентов с патогенными или вероятно патогенными вариантами (PV/LPV) с доказанной клинической значимостью. Генотип-негативную группу составили пациенты с генетическими вариантами, соответствующими критериям доброкачественного значения (LBV/BV) или неизвестной клинической значимости (VUS) без доказательств предполагаемой патогенности. Пробандами считали первых пациентов в семье, направленных на генетическое тестирование. Диагноз семейной формы ДКМП устанавливали на основании критериев D. Fatkin [3, 15]: 1) если 2 и более родственника первой линии имели явные признаки заболевания; 2) при наличии члена семьи, носителя заболевания, с подтвержденной кардиомиопатией по данным аутопсии и/или генетического теста; 3) в семье прослеживались внезапные смерти родственников в возрасте до 45 лет.

В исследование также включили 153 члена семьи первой линии родства, обследованных в рамках каскадного семейного скрининга (проведен в период с 2016 по 2023 г.): 128 лиц из 73 семей с наследственной формой ДКМП и 25 родственников из семей 19 пробандов со спорадической ДКМП, у которых были выявлены патогенные мутации de-novo. Члены семьи, у которых при генетическом тестировании были подтверждены каузальные варианты (генотип-позитивные), а также имеющие кардиальные симптомы и признаки ДКМП (фенотип-позитивные) при клиническом обследовании, были определены как генотип-позитивные члены семьи с положительным фенотипом (положительная семейная генотип-фенотипическая сегрегация). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

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, многофакторного анализа, непараметрических методов определения доверительных интервалов, оценки относительного риска, ROC-анализа с построением характеристических кривых, пошагового лог-линейного и категориального регрессионного анализа (CATREG).

Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и квартилей [нижний Q25%; верхний Q75%]. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро – Уилка. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью медианного критерия или Н-критерия Краскела – Уоллиса. Качественные показатели представлены абсолютными значениями и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности применяли

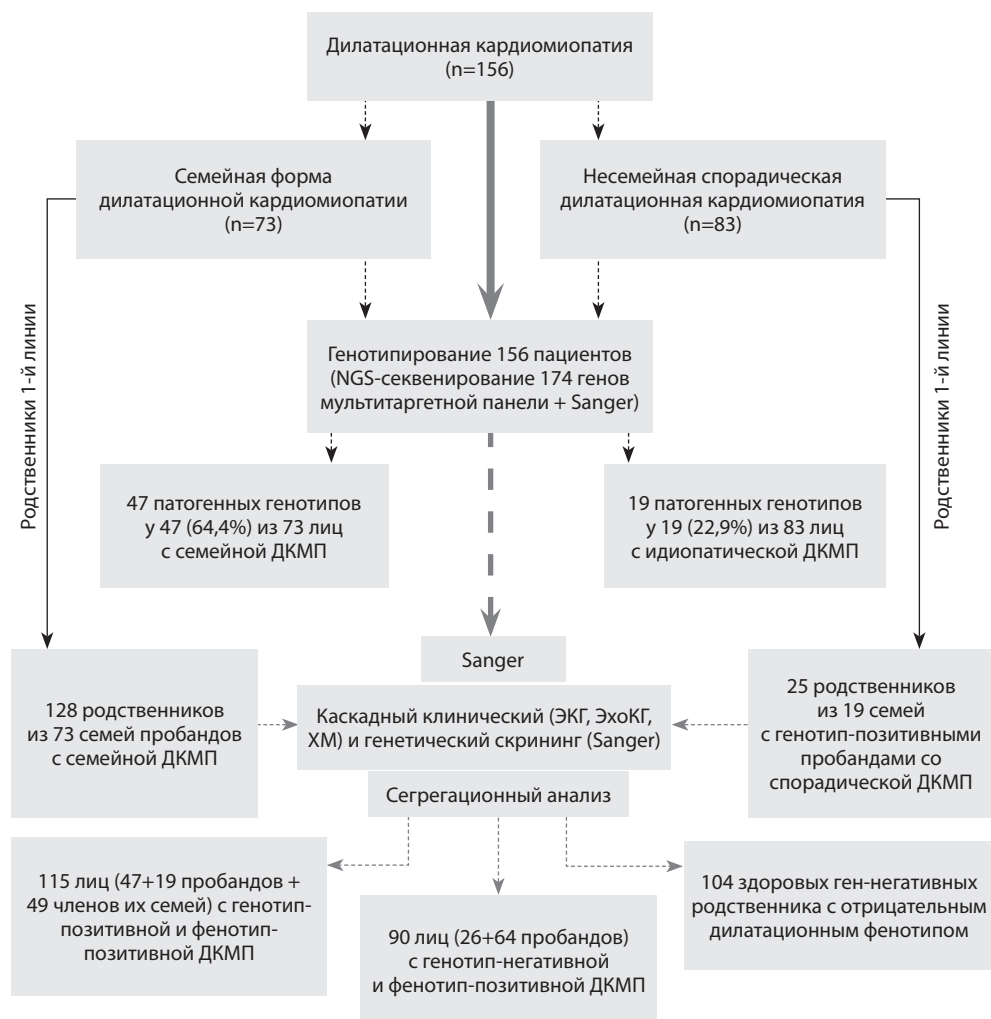


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

критерий хи-квадрат (χ^2 Пирсона). Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате генетического исследования у 66 (42,3%) пациентов установлена генетическая причина болезни – обнаружены каузальные патогенные или вероятно патогенные мутации (PV/LPV: двойные, дигенные, компаунд-гетерозиготные и гомозиготные варианты, всего $n=71$). У 60 (38,5%) лиц выявлены варианты с критериями VUS (в результате каскадного семейного скрининга для этих вариантов не

установлена положительная косегрегация с заболеванием, $n=75$). В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера: варианты TTNtv ($n=17$), MYH7 ($n=4$), MYBPC3 ($n=3$), ACTC1 ($n=2$), MYH6 ($n=1$). В гене ламина A/C (LMNA), кодирующем белки ядерной мембраны, выявлено 13 патогенных вариантов. В генах структурных белков (цитоскелет/Z-диск, ядро) и десмосом выявлено 16 PV/LPV: BAG3 ($n=3$), MYPN ($n=2$), NEXN ($n=2$), DMD ($n=2$), RBM20 ($n=2$), EMD ($n=1$), DSP ($n=4$); в генах транспортных белков ионных каналов обнаружено 6 PV/LPV: SCN5A ($n=2$), RYR2 ($n=1$), SCN1B ($n=1$), TRPM4 ($n=1$), ABCC9 ($n=1$). Фенотип ДКМП, ассоциированный с мутациями в генах FLNA, GATA4, XRCC4, SLC25A4, HADHA и LAMP2, выявлен у пациентов с синдромной патологией и мультисистемными проявлениями.

В группе с семейной формой заболевания генетическая причина ДКМП определена у 47 (64,4%) пробандов из 73, в то время как в группе спорадической ДКМП патогенные мутации выявлены у 19 (22,9%) из 83 пациентов. Доминирующими мутациями были укорачивающие варианты в гене титина (TTNtv) – 10,9% и варианты в гене ламина A/C (LMNA) – 8,33%. У 15 (100%) пациентов с сопутствующей скелетной миопатией (мышечные дистрофии Эрба – Рота, Беккера, Эмери – Дрейфуса и др.) патогенные генетические варианты были идентифицированы в 4 различных генах (LMNA, DMD, EMD, TTN).

Среди LMNA-вариантов, идентифицированных у 13 пробандов (3 frameshift, 1 сплайсинг, 1 non-frameshift и 8 миссенс-мутаций), 11 вариантов подтвердились у 16 родственников с положительной семейной генотип-фенотипической косегрегацией. В целом у 49 (32%) из 153 родственников выявлено носительство патогенных мутаций, в том числе у 44 членов семей обнаружены признаки классического фенотипа ДКМП и у 5 носителей – признаки гипокинетической ДКМП без критериев дилатации (ГНДКМП). Схема диагностики семейной ДКМП с учетом каскадного скрининга представлена на рис. 2.

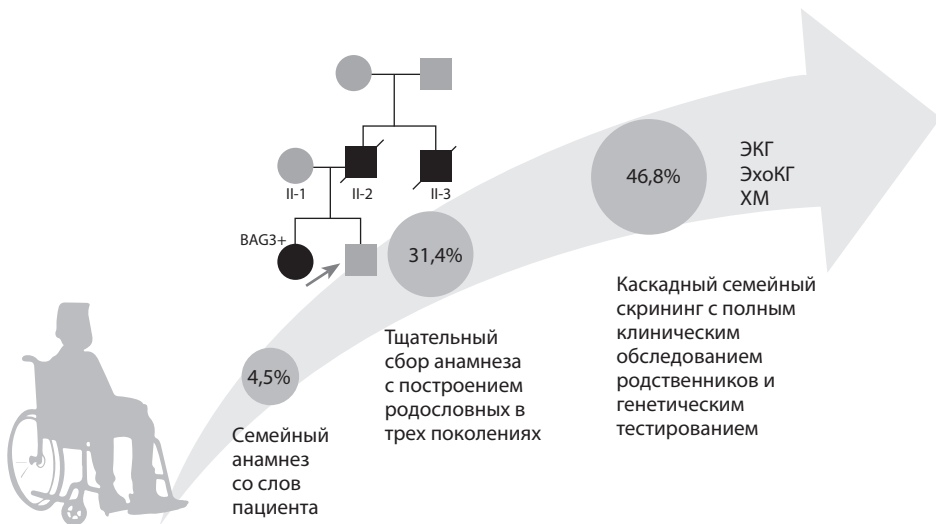


Рис. 2. Схема каскадного скрининга для диагностики семейной формы ДКМП
Fig. 2. Cascade screening scheme for the diagnosis of familial DCM

Таким образом, генотип-положительные пациенты с ДКМП (фенотип-положительные и генотип-положительные пробанды и родственники: 66+49) составили группу из 115 лиц. Генотип-негативные пациенты с ДКМП (генотип-негативные, но фенотип-положительные: 26+64) составили группу из 90 лиц (рис. 1). У пациентов с семейной и спорадической ДКМП обнаружено сходство генетического спектра. Однако в представленной когорте LMNA варианты были наиболее частой причиной семейной ДКМП (11/21,6% из всех семейных LPV/PV), а TTNtv доминировали у лиц со спорадической ДКМП (9/47,4% вариантов из 19 de-novo LPV/PV). Спектр выявленных патогенных вариантов у пробандов и родственников с ДКМП представлен в табл. 2.

Пациенты с положительным генетическим тестом были значительно моложе на момент установления диагноза ДКМП, чем лица с отрицательным результатом генетического теста (35 [29; 45] лет против 50 [46; 55] лет, $p<0,001$), а также отличались более молодым возрастом при имплантации КВД (36 [32; 45] лет против 47 [38; 52] лет; $p=0,011$) с целью вторичной профилактики ВСС. В генотип-положительных семьях чаще наблюдались случаи ВСС и ДКМП в анамнезе (76,5% против 25,5%; $\chi^2=50,8$; $p<0,001$). У генотип-положительных пациентов чаще регистрировалась аномальная ЭКГ: низкий вольтаж в отведениях от конечностей (21,7% против 5,55%; $\chi^2=9,33$; $p=0,003$) и патологический Q-зубец в отведениях I, aVL, V5 и V6 (10,4% против 2,22%; $\chi^2=8,40$; $p=0,004$), удлинение интервала PR (198 [176; 242] мс против 170 [140; 210] мс; $p<0,001$). Исходно ЭхоКГ-параметры значимо не отличались между группами, без различий медианных

Таблица 2
Спектр генетических мутаций, обнаруженных у пробандов и родственников
Table 2
Spectrum of genetic mutations found in probands and family members

Гены с PV/LPV	Семейные варианты у пробандов, n	Спорадические варианты de-novo, n	Количество родственников – носителей мутации, + n
MYH7	3	1	2
MYBPC3	2	1	2
MYRN	2	0	2
NEXN	2	0	1
MYH6	1	0	1
TPM1	1	0	1
ACTC1	1	1	1
TTN	8	9	9
LMNA	11	2	16
EMD	1	0	1
BAG3	2	1	1
DMD	1	1	1
FLNA	1	0	2
DSP	4	0	1
SCN5A	2	0	2
TRPM4	1	0	1
RYR2	1	0	1
SCN1B	1	0	2
LAMP2	2	1	2
RBM20	2	0	0
SLC25A4	1	0	0
GATA4	0	1	0
ABCC9	1	0	0
XRCC4	0	1	0
HADHA	1	0	1

Таблица 3
Сравнительная характеристика генотип-положительных и генотип-негативных пациентов с ДКМП
Table 3
Comparative characteristics of genotype-positive and genotype-negative patients with DCM

Параметр	Генотип-положительная группа, n=115	Генотип-негативная группа, n=90	p	Критерий χ^2 с поправкой Йейтса
Интервал PR, мс, Me [Q25%; Q75%]	198 [170; 239]	170 [140; 210]	0,004	–
АВ-блокада 2–3-й степени, случаи, n (%)	39 (33,9%)	7 (7,78%)	0,001	18,3
Низкий вольтаж ЭКГ, случаи, n (%)	25 (21,7%)	5 (5,55%)	0,003	9,33
Аномальный Q-зубец, случаи, n (%)	15 (13,04%)	1 (1,11%)	0,004	8,40
Митральная регургитация, степень, Me [Q25%; Q75%]	2,4 [1,7; 3]	2,5 [2; 3]	0,169	–
КДД ЛЖ, мм, Me [Q25%; Q75%]	67 [61; 71]	66 [63; 78]	0,652	–
ФВЛЖ, %, Me [Q25%; Q75%]	28,9 [25; 39]	28,3 (52; 70)	0,649	–
Уровень сывороточной КФК, МЕ/мл, Me [Q25%; Q75%]	89,4 [56; 258]	68,5 [54; 119]	0,033	–
Семейные случаи ВСС или ДКМП, абс. (%)	88 (76,5%)	23 (25,5%)	0,001	50,8
Скелетная миопатия, случаи абс. (%)	29 (25,2%)	3 (3,33%)	0,001	16,7
Возраст имплантации КВД, лет, Me [Q25%; Q75%]	36 [32; 45]	47 [38; 52]	0,011	–

показателей ФВЛЖ ($p=0,65$) и средних значений индекса КДДЛЖ ($33,4 \pm 3,98$ мм/м² по сравнению с $34,2 \pm 4,5$ мм/м²; $p>0,5$). Сравнительная характеристика показателей представлена в табл. 3.

В результате пошагового лог-линейного анализа количественных и категориальных параметров генотипированной когорты ДКМП (66 генотип-положительных пробандов, 49 генотип- и фенотип-положительных родственников 1-й линии родства и 90 генотип-негативных пациентов с ДКМП) выявлены независимые клинические предикторы патогенного генотипа: семейный анамнез ДКМП или ВСС (OR: 9,49; 95% ДИ: 5,1–18,2; $p=0,0001$), скелетная миопатия (OR: 9,78; 95% ДИ: 2,87–33,3; $p=0,0001$), низкий вольтаж ЭКГ в отведениях от конечностей (OR: 4,72; 95% ДИ: 1,73–12,9; $p=0,003$), патологический Q-зубец в ≥ 2 отведениях ЭКГ (OR: 13,3; 95% ДИ: 1,73–103; $p=0,0012$) и атриовентрикулярная (АВ) блокада 2–3-й степени (OR: 6,08; 95% ДИ: 2,57–14,4; $p=0,001$). Другие переменные, такие как возрастные и гендерные факторы, показатели фиброза миокарда, низкий прирост зубца R в отведениях V1–V3, низкая амплитуда R в отведениях V5–V6 (критерий Carroll: $S_{V1}+R_{V5}<15$ мм или $S_{V1}+R_{V6}<15$ мм) и ЭхоКГ-параметры не показали прогностическую значимость в лог-линейных моделях оценки генотипов ДКМП. Для оптимального шкалирования идентифицированных клинических предикторов с определением коэффициентов важности проведена процедура категориальной регрессии (CATREG).

В регрессионной CATREG-модели ($R^2=0,82$; $F=8,69$; $p=0,0001$) самые высокие коэффициенты регрессии определены для клинических категорий «скелетные миопатии» ($\beta=0,311$; $F=12,7$; $p=0,0001$), «АВ-блокада 2–3-й ст.» ($\beta=0,255$; $F=10,71$; $p=0,0001$) и «семейный анамнез ВСС/ДКМП» ($\beta=0,215$; $F=5,06$; $p=0,008$). Характеристика результатов категориального регрессионного анализа представлена в табл. 4.

Таблица 4
Результаты категориального регрессионного анализа
Table 4
Results of categorical regression analysis

Клинические признаки (независимые предикторы)	Стандартизованные коэффициенты		Степень свободы	F-критерий	Значимость, уровень р
	Бета	Бутстреп-оценка (1000) среднеквадратичной ошибки			
АВ-блокада 2–3-й степени	0,255	0,078	2	10,705	0,000
Скелетно-мышечные расстройства (миопатии)	0,311	0,087	2	12,713	0,000
Семейный анамнез ВСС/ДКМП	0,215	0,089	2	5,058	0,008
Низкий вольтаж ЭКГ и/или аномальный Q-зубец	0,200	0,099	2	4,762	0,011

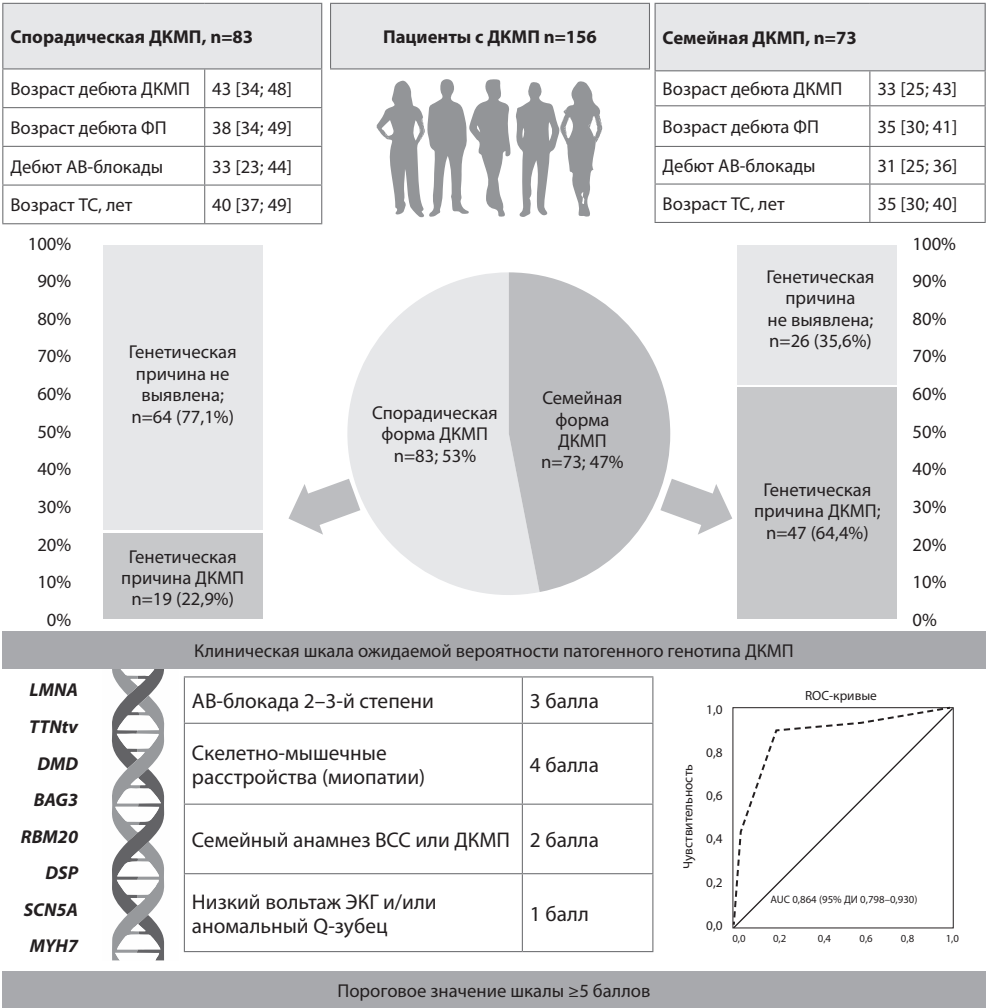
Разработанная регрессионная модель была валидизирована с помощью кросс-проверки и методики Bootstrap (SPSS 23), основанной на генерации 1000 случайных выборок из совокупной когорты пациентов. Для оптимального масштабирования абсолютные значения коэффициентов регрессии преобразованы с помощью шкалы относительной важности Пратта. В табл. 5 представлены корреляции преобразованных коэффициентов и коэффициенты важности, пропорциональные коэффициентам регрессии и отражающие степень вклада каждого предиктора в ожидаемый прогноз генетического тестирования.

Таким образом, для удобства в практическом применении регрессионная модель преобразована в 10-балльную шкалу, где коэффициенты важности соответствуют следующим баллам: скелетная миопатия (4 балла), семейный анамнез ВСС/ДКМП (2 балла), АВ-блокада 2–3-й степени (3 балла) и низкий QRS-вольтаж и/или патологический Q-зубец на ЭКГ (1 балл).

В результате оценки качества прогностической шкалы на обучающей выборке подтверждена предиктивная корректность клинической модели по данным ROC-анализа (AUC=0,864; 95% ДИ: 0,798–0,930; p=0,0001; чувствительность 83%,

Таблица 5
Корреляции преобразованных коэффициентов регрессии с допустимыми отклонениями
Table 5
Correlations of transformed regression coefficients with tolerances

Клинические признаки (независимые предикторы)	Корреляции			Важность	Допуск	
	Нулевого порядка	Частично	Компонент		После преобразования	Перед преобразованием
АВ-блокада 2–3-й степени	0,326	0,280	0,247	0,299	0,937	0,943
Скелетно-мышечные расстройства (миопатии)	0,377	0,314	0,281	0,421	0,818	0,828
Семейный анамнез ВСС/ДКМП	0,301	0,219	0,190	0,216	0,906	0,904
Низкий вольтаж ЭКГ и/или аномальный Q-зубец	0,084	0,237	0,207	0,065	0,928	0,941



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическое тестирование у пациентов с ДКМП имеет как прогностическое, так и диагностическое значение. Пациенты с положительным результатом генетического тестирования имеют значительно более высокую частоту терминальной стадии СН и желудочковых аритмий, а также более низкую частоту обратного ремоделирования левого желудочка, чем пациенты с отрицательным результатом генетического тестирования [3–5, 7–13]. Результаты генетического тестирования в рамках стратегии каскадного скрининга членов семьи способны существенно повлиять на клиническое ведение и лечение пациентов с ДКМП и наблюдение их родственников [3, 7–12]. Стоимость генетического тестирования с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования за последние годы значительно снизилась и, вероятно, будет продолжать снижаться, что облегчит доступ к генотипированию таких пациентов. Однако генетическое тестирование по-прежнему сопряжено со значительными затратами, что ограничивает его широкое распространение. Более того, уровень диагностики патогенных вариантов (PV/LPV) при генетическом тестировании ДКМП составляет всего около 30–40%, а варианты неизвестной клинической значимости (VUS) и гены неопределенной клинической значимости (GUS) обнаруживаются более чем в 20–70% случаев, что приводит к значительным проблемам в интерпретации вариантов и сложностям в предоставлении неоднозначной информации пациентам и их семьям [14, 15, 17–19]. Неопределенные генетические результаты (VUS, GUS) не только затрудняют диагностический поиск в процессе верификации тяжелого инвалидизирующего заболевания, но и психологически сложны для членов семьи с ограниченным пониманием генетики и стрессом от генетического тестирования с неоднозначными результатами.

В этом контексте предложенная нами шкала прогнозирования генотип-позитивных результатов была разработана для определения вероятности ожидаемого положительного результата генетического теста у пациентов с ДКМП, чтобы облегчить выявление пациентов с более высокой вероятностью положительного результата и тех лиц, которые получают наибольшую пользу от генетического тестирования. Оценка основана на 4 предикторах, которые легко доступны для анализа даже в амбулаторных условиях и обеспечивают достаточно точные прогнозы. Выявленные предикторы (семейный анамнез ВСС или ДКМП, сопутствующие миопатии, АВ-блокада 2–3-й степени и низкий вольтаж комплекса QRS) оказались сильными независимыми предикторами положительного результата генетического теста. Эти результаты имеют биологическое объяснение и согласуются с рядом предшествующих исследований, демонстрирующих более высокие уровни обнаружения вариантов PV/LPV при семейной ДКМП (при которой всегда следует подозревать высокую вероятность генетической этиологии болезни), при скелетной миопатии (которая также является высокосигнальным признаком генетических аномалий) [8, 10–15] и при низковольтной ЭКГ (частая находка при определенных генотипах – PLN и десмосомные гены) [16, 17]. Полная блокада левой ножки (ПБЛНПГ) и нарушение АВ-проводимости являются частью фенотипической экспрессии некоторых форм генетической ДКМП (эмеринопатии, ламинопатии), однако только АВ-блокада в нашей когорте пациентов была ассоциирована с позитивным генотипом (PV/LPV). Более того, коллективом испанских авторов Escobar-Lopez L. et al (2022), предложена шкала (Madrid Genotype Score) с 5 предикторами, среди которых отсутствие ПБЛНПГ и артериальной гипертензии



(наряду с семейным анамнезом ДКМП, миопатией и низковольтной ЭКГ) оказались сильными независимыми предикторами положительного результата генетического теста [17]. Авторы объяснили этот факт тем, что частота нарушений проводимости, как часть фенотипического проявления у меньшинства лиц с определенными генетическими вариантами, вызывающими ДКМП, нивелируется в когорте пациентов, превышающей 1000 человек, где появляется эффект наложения более часто развивающейся ПБЛНПГ-индуцированной ДКМП [17].

Полученные нами результаты подтверждают, что обнаружение каузального генетического варианта у пробанда позволяет проводить прогностическое тестирование членов семьи и профилактическое вмешательство. Несмотря на то, что генспецифическая терапия остается пока в основном в сфере высокотехнологичных исследований, все же хорошо изученные к настоящему времени генотип-фенотипические корреляции позволяют персонализировать тактику лечения. В первую очередь это относится к прицельному динамическому наблюдению носителей вариантов в генах LMNA, DES, PLN, FLNC, SCN5A и RBM20, у которых развиваются потенциально опасные желудочковые тахикардии (при относительно сохранной ФВЛЖ), в таких случаях стандартные рекомендации для первичной ИКД-профилактики не подходят для этих пациентов [6, 20]. Для бессимптомных родственников, носителей этих вариантов, крайне важен мониторинг доклинической дисфункции желудочков с применением ЭхоКГ (спекл-трекинг метод отслеживания) и МРТ сердца. Пациенты с LMNA- и RBM20-вариантами также могут нуждаться в раннем рассмотрении необходимости проведения ТС, так как они часто имеют быстро прогрессирующее течение СН [6, 18–20].

Таким образом, крайне важным аспектом клинической практики кардиолога является возможность проведения генетического скрининга для выявления аритмогенных (LMNA, PLN, FLNC и RBM20) мутаций, что позволит своевременно определить показания для превентивной имплантации КВД [20]. Генетический скрининг не только позволяет верифицировать причину заболевания или смерти пациентов с ДКМП, но и способствует раннему выявлению пресимптомных носителей мутаций среди их детей и родственников – потенциально уязвимых лиц, подверженных риску ВСС или быстро прогрессирующей СН. Индивидуальный подход и оценка генетического профиля пациента определяют реальные шаги к модификации образа жизни, персонализированному лечению и успешной профилактике осложнений ДКМП [17–20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная клиническая шкала генетического риска представляет собой простой в применении инструмент отбора пациентов с ДКМП (и членов их семей) для направления на генетическое тестирование в случаях с более высокой вероятностью ожидаемого положительного результата генотипирования. Практическое использование клинической шкалы направлено на повышение диагностической ценности генетического исследования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:22–36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2
2. 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;37:1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727
3. Fatkin D, Huttner IG, Kovacic JC, Seidman JG, Seidman CE. Precision medicine in the management of dilated cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2921–2938. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.011
4. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018;20:899–909. doi: 10.1038/s41436-018-0039-z
5. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med.* 2020;13:476–487. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003031
6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Marta de Riva, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by 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) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
7. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail.* 2020;13:496–508. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006832
8. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of genetic variants with outcomes in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;17:1682–1699. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.039
9. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. *Genet Med.* 2019;21:2815–2822. doi: 10.1038/s41436-019-0582-2
10. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144:7–19. doi: 10.1161/circulationaha.120.053033
11. Huggins G.S., Kinnamon D.D., Haas G.J., et al. 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
12. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushka TV, et al. Genetic spectrum of familial and sporadic dilated cardiomyopathy: arrhythmic phenotypes associated with mutations in the lamin A/C (LMNA) gene. *Eurasian Heart Journal.* 2023;2(43):26–37. doi: 10.38109/2225-1685-2023-2-26-37. (in Russian)
13. Vaikhanskaya TG, Kurushka TV, Sivitskaya LN, et al. Sporadic Dilated Cardiomyopathy: Real Prevalence of the Familial Disease as a Result of Cascade Screening of the "Idiopathic" Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology in Belarus.* 2023;2(15):163–176. doi: 10.34883/PI.2023.15.2.001
14. 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;17:405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
15. Peters S., Johnson R., Fatkin D. et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2020;29(4):566–574. doi: 10.1016/j.hlc.2019.11.018
16. Di Lorenzo F, Marchionni E, Ferradini V, et al. DSP-Related Cardiomyopathy as a Distinct Clinical Entity? Emerging Evidence from an Italian Cohort. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 27;24(3):2490. doi: 10.3390/ijms24032490
17. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;80(12):1115–1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.040
18. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levdansky O.D., et al. Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):63–78. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4628. (in Russian)
19. Mazzaccara C, Lombardi R, Mirra B, Barretta F, et al. Next-Generation Sequencing Gene Panels in Inheritable Cardiomyopathies and Channelopathies: Prevalence of Pathogenic Variants and Variants of Unknown Significance in Uncommon Genes. *Biomolecules.* 2022;12(10):1417. doi: 10.3390/biom12101417
20. Könnemann H, Dagres N, Merino JL, et al. Spotlight on the 2022 ESC guideline management of ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death: 10 novel key aspects. *Europace.* 2023;25(5):1–12. doi: 10.1093/europace/euad091