



Вайханская Т.Г.¹ ✉, Левданский О.Д.², Даниленко Н.Г.²

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

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

Влияние генетического скрининга и магнитно-резонансной визуализации сердца на персонифицированный подход к диагностике и стратификации риска дилатационной кардиомиопатии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вайханская Т.Г. – идея, концепция и дизайн исследования, набор и статистическая обработка материала, литературный обзор, подготовка и структурирование статьи, формирование результатов и выводов; Левданский О.Д. – проверка гипотез, анализ молекулярно-генетического материала; Даниленко Н.Г. – формирование задач исследования, проверка гипотез, редактирование текста статьи.

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

Информированное согласие: получены письменное информированное согласие у всех пациентов на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимное опубликование результатов.

Подана: 29.02.2024

Принята: 30.04.2024

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Введение. В современных консенсусных документах по диагностике и лечению кардиомиопатий рекомендовано проведение генетического тестирования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для клинической оценки пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Цель. Изучение дополнительной диагностической ценности МРТ-исследования и генетического скрининга для оценки этиологии ДКМП и определения диагностически-лечебной тактики.

Материалы и методы. В исследование последовательно включили 160 неродственных пациентов с ДКМП (возраст 46 [33; 56] лет; 126 (78,7%) мужчин; фракция выброса ЛЖ 30 [24; 37] %; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 67 [61; 74] мм). В диагностическом 3-этапном процессе приняли участие 5 экспертов (три независимых кардиолога и два кардиогенетика), которые поэтапно оценивали этиологию каждого дилатационного фенотипа: 1) на основе рутинных клинических и инструментальных данных (анамнез, объективный осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ); 2) с учетом стандартных клинико-инструментальных данных и с добавлением результатов МРТ сердца с контрастированием; 3) на основании комплексной оценки клинических данных и результатов МРТ с добавлением генетического тестирования. В статистический анализ включили все результаты реклассификации ДКМП в процессе трехэтапного обследования: уточнение этиологии, изменения диагноза и тактики лечения.

Результаты. Добавление к диагностическому поиску МРТ-исследования и генетического скрининга привело к изменениям в классификации этиологии ДКМП у 59,4%

пациентов со значимым снижением диагнозов идиопатической формы ДКМП и увеличением генетических диагнозов, включая 66 (41,2%) новых генотип-детерминированных фенотипов. Уверенность в точности диагностики повышалась у экспертов на каждом этапе ($p < 0,001$), и на 3-м этапе комплексной диагностики добавление генетического анализа привело к изменению диагноза у 95 (59,4%) лиц, к смене тактики лечения (55/34,4%) у трети пациентов и рекомендациям по проведению каскадного скрининга 75 (46,9%) пробандам. При оценке вариабельности поэтапных диагнозов при попарном сравнении между кардиологами каппа Коэна продемонстрировала умеренную надежность согласия с клиническими данными ($\kappa \geq 0,43$) и улучшение согласия (увеличение совпадений диагнозов) после добавления результатов МРТ и генотипирования ($\kappa \geq 0,62$). При оценке согласия между всеми экспертами каппа Флейсса продемонстрировала умеренное согласие в исходных диагнозах после базового этапа исследований ($\kappa = 0,44$; 95% ДИ [0,42–0,46]) и хорошее согласие после добавления МРТ ($\kappa = 0,68$; 95% ДИ [0,65–0,71]) и генетического скрининга ($\kappa = 0,71$; 95% ДИ [0,68–0,75]).

Заключение. Представленное исследование продемонстрировало возрастающую ценность МРТ-визуализации и генетического скрининга в комплексной оценке этиологии ДКМП и оптимизации лечебной стратегии.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, генетическое тестирование, магнитно-резонансная томография сердца, этиология, прецизионная диагностика, персонализированный подход

Tatiana G. Vaikhanskaya¹ ✉, Aleh D. Liaudanski², Nina G. Danilenko²

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

Impact of Genetic Analysis and Cardiac Magnetic Resonance Imaging on a Personalized Approach to the Diagnosis and Risk Stratification of Dilated Cardiomyopathy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tatiana G. Vaikhanskaya – formation of the idea, concept and design of this study, collection and processing of material, editing, literature review, article preparation, formation of results; Aleh D. Liaudanski – testing of hypotheses, analysis of genetic material; Nina G. Danilenko – formation of the objectives of this study, paper editing.

Ethical statement: this 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 patients to perform molecular genetic research and permission to anonymously publish the results.

Submitted: 29.02.2024

Accepted: 30.04.2024

Contacts: tat_vaikh@mail.ru

Abstract

Introduction. Current consensus documents on the diagnosis and treatment of cardiomyopathies recommend genetic testing and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) for the clinical evaluation of dilated cardiomyopathy (DCM).



Purpose. Evaluation the diagnostic value of MRI visualization and genetic screening for clarification of DCM etiology and choice of diagnostic and therapeutic tactics.

Materials and methods. The study consecutively included 160 unrelated patients (pts) with DCM (age 46 [33; 56] years; 126 (78.7%) males; LV ejection fraction 30 [24; 37] %; LV end-diastolic diameter 67 [61; 74] mm). The diagnostic 3-stage process involved 5 experts (three independent cardiologists and two cardio-geneticists), who stepwise assessed the etiology of each dilated phenotype: 1) based on routine clinical and instrumental data (history, physical examination, ECG, Echo); 2) taking into account standard clinical and instrumental data and adding the results of cardiac MRI with contrast; 3) based on a comprehensive assessment of clinical data and MRI results with addition of a genetic testing. The statistical analysis included all the results of DCM reclassification in the process a three-stage examination: clarification of etiology, change in diagnosis and therapy management shift.

Results. The addition of MRI study and genetic screening to the diagnostic search led to changes in the classification of DCM etiology in 59.4% of cases with a significant decrease in the number of idiopathic DCM and increased incidence of genetic DCM, including 66 (41.2%) new genotype-determined phenotypes. Diagnostic confidence increased stepwise at each stage ($p < 0.001$). At the 3rd stage of complex diagnostics, the addition of genetic analysis led to a change in diagnosis for 95 (59.4%) pts and therapy management shift (55/34.4%) for a third of pts, and recommendations for cascade screening for 75 (46.9%) probands. When assessing changes and variability of stepwise diagnoses in pairwise comparisons between cardiologists, Cohen's kappa demonstrated moderate reliability of agreement with clinical data ($\kappa \geq 0.43$) and improved agreement (increased coincidence of diagnoses) after adding genotyping and MRI results ($\kappa \geq 0.62$). When assessing inter-rater agreement, Fleiss' kappa demonstrated moderate agreement in initial diagnoses after baseline phase ($\kappa = 0.44$; 95% CI [0.42–0.46]) and good agreement after adding MRI ($\kappa = 0.68$; 95% CI [0.65–0.71]) and genetic screening ($\kappa = 0.71$; 95% CI [0.68–0.75]).

Conclusion. The presented study demonstrated the increasing value of MRI and genetic screening in the comprehensive assessment of DCM etiology and therapy optimization.

Keywords: dilated cardiomyopathy, genetic testing, cardiac magnetic resonance imaging, etiology, precision diagnostics, personalized approach

■ ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является наиболее распространенным фенотипом кардиомиопатии, обусловленной сочетанием генетических причин с приобретенными факторами предрасположенности. Прогноз у пациентов с ДКМП значительно улучшился за последние десятилетия, тем не менее, это заболевание остается лидирующим среди причин трансплантации сердца (ТС) в развитых странах мира [1, 2]. В связи с накоплением знаний и передовых достижений в патофизиологии, генетике и молекулярной медицине, в технологиях визуализации сердца со временем изменялись дефиниции, классификации и риск-стратификации ДКМП [1–3].

Исторически классификации кардиомиопатий основывались на клинической оценке фенотипа. Однако в классификации Американской кардиологической ассоциации (АНА) 2006 г. предусмотрено генетическое разделение ДКМП на первичные

(в дальнейшем разделяемые на генетические, смешанные и приобретенные) и вторичные формы, тогда как классификация Европейского общества кардиологов (ESC) 2008 г. ориентирована на определение клинических и морфофункциональных фенотипов [2, 3]. Генетическая и морфоструктурно-функциональная классификация MOGE(S) 2013 г. является оптимальным генотип-фенотипическим компромиссом, в основе которого лежит комплексная оценка этиологии, наследственности, генетики, морфофункционального сердечного и экстракардиального статуса, что подталкивает врачей к глубокому анализу потенциальных причин болезни и детальному изучению семейного анамнеза, что, к сожалению, почти не применяется в рутинной клинической практике. Однако классификация MOGE(S) представляет революционный шаг вперед, поскольку инициирует врачей к крайне важным диагностическим действиям при первичном выявлении ДКМП и мотивирует повышенное внимание клиницистов к членам семьи пробанда [4]. В 2016 г. эксперты Y. Pinto et al. предложили концепцию «клинического континуума семейной ДКМП» с разделением доклинических и симптомных фенотипов и введением нового определения гипокинетической недилатационной кардиомиопатии, при которой снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) является критериальным, однако сочетание с дилатацией не является принципиально обязательным [5]. В рекомендациях ESC 2023 г. этот фенотип выделен в самостоятельную форму как недилатационная кардиомиопатия левого желудочка [6].

Диагностический поиск, клиническая оценка факторов риска и прогноза, персонализированное лечение заболевания остаются пока чрезвычайно сложной задачей в повседневной практике, несмотря на большие усилия научного и образовательного сообщества, прилагаемые для совершенствования диагностики, классификации и риск-стратификации ДКМП с применением быстро развивающихся знаний в области молекулярной генетики, патофизиологии, этиологии и патогенеза. Чрезмерное разнообразие патогенетических механизмов объясняет отсутствие единой клинической картины ДКМП, схожего функционального статуса, осложнений и различных ответов на лечение.

Диагностика ДКМП

Дефиниции ДКМП определены как нарушение систолической функции левого желудочка (не всегда связанной с дилатацией) при отсутствии ишемической или клапанной болезни сердца, а также других состояний с аномальными гемодинамическими условиями перегрузки, способствующих систолической дисфункции. Для точного диагноза первостепенное значение имеют тщательный сбор анамнеза (аритмические события или внезапная сердечная смерть в семейном анамнезе), физикальная оценка сердечной системы и экстракардиальных проявлений (например, мышечная слабость, нейросенсорные нарушения, когнитивные расстройства) [6].

Первые инструментальные тесты, такие как электрокардиография (ЭКГ) или эхокардиография (ЭхоКГ), должны быть тщательно проанализированы с позиции оценки, ориентированной на кардиомиопатию (КМП). В частности, ЭКГ является мощным, легкодоступным и воспроизводимым инструментом, который при ДКМП имеет особое значение: несмотря на отсутствие специфических ЭКГ-признаков ДКМП, интерпретация ЭКГ с ориентацией на кардиомиопатию может указывать на клинические сценарии, требующие специального подхода и лечения: гипертрофия левого



желудочка, патологические зубцы Q, инверсия зубца T в нижне-латеральных отведениях, плохая прогрессия зубца R в грудных отведениях или нарушения проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада). Так, высокоамплитудные комплексы QRS были идентифицированы как прогностический признак негативного ответа на ресинхронизирующую терапию, а некоторые паттерны ЭКГ (например, удлинение интервала PR) могут быть детерминированы генетическими мутациями и первыми проявлениями ламинопатий, эмеринопатий и некоторых каналопатий [7–9].

Эхокардиография является основным методом визуализации для оценки дилатации камер и их систолической дисфункции у пациентов с ДКМП. Высокоинформативным прогностическим инструментом является оценка глобальной продольной деформации (GLS): механическая дисперсия отражает проаритмическую предрасположенность, аномальная GLS у родственников пациентов с ДКМП, несмотря на нормальную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ассоциирована с носительством патогенного генотипа и неблагоприятными сердечными событиями [9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является передовым методом визуализации структуры миокарда, контрастное усиление на основе препаратов гадолиния позволяет точно оценить характеристики тканей. Наличие зон фиброза, отражаемых поздним контрастированием гадолиния (LGE), можно обнаружить у 40% пациентов с ДКМП. Признаки фиброза, специфика его распределения, степень поражения миокарда, признаки отека и наличие фиброзно-жирового замещения могут указывать на определенные генотипы или предшествующие воспалительные процессы (миокардиты). Интрамиокардиальное (срединное) распределение фиброза является наиболее частым и специфичным паттерном LGE при ДКМП, реже встречается субэпикардиальный тип отсроченного накопления контраста. Наличие фиброза и его степень являются независимыми предикторами желудочковых аритмий и внезапной смерти независимо от ФВЛЖ; LGE является единственным независимым предиктором аритмических событий при ДКМП с ФВ ЛЖ >35% [10, 11].

Этиологическая характеристика и генетика

В настоящее время термин «идиопатическая ДКМП» все чаще используется для обозначения меньшей группы пациентов, поскольку «вторичные» кардиомиопатии, вызванные специфическими триггерами (тахикардия, гипертония, алкоголь, химиотерапия, воспаление), диагностируются чаще и уже хорошо изучены. Однако в зависимости от этиологии дилатационного фенотипа, прогнозы и клинические исходы значительно различаются [12]. Так, тахикардия индуцированная КМП в большинстве случаев является обратимой после устранения триггера тахикардий и имеет более благоприятный прогноз, тогда как алкогольная и постхимиотерапевтическая КМП имеют более низкие показатели выживаемости по сравнению с другими типами ДКМП. Сердечная дисфункция, связанная с терапией антрациклинами, обусловлена цитохимическим окислительным повреждением кардиомиоцитов и митохондриальной дисфункцией; у антрациклинов наблюдается кумулятивный дозозависимый эффект, при некрозе миоцитов сердечная дисфункция может быть необратимой с прогрессированием до тяжелой сердечной недостаточности (СН). Воспалительные КМП также играют свою роль: примерно у 20% пациентов с доказанным миокардитом развивается ДКМП [12–14].

Более того, сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и генетическим фоном становится все более очевидным, поскольку ДКМП – это не всегда моногенное заболевание и существует множество неизвестных эпигенетических взаимодействий, приводящих к более злокачественным фенотипам у генетически предрасположенных пациентов.

Генетическое тестирование приобретает все большее значение в диагностике и классификации ДКМП и в экспертных ESC документах 2023 г. рекомендовано в качестве показаний класса IIa (уровень доказательности C) пациентам молодого возраста с подозрением на наследственную составляющую; показанием класса Ib (уровень B) является семейная форма ДКМП или спорадическая форма в возрасте <50 лет с нарушением атриовентрикулярной проводимости [6]. Секвенирование генома предоставляет дополнительную диагностическую и прогностическую информацию для клинициста, позволяет определить индивидуальную восприимчивость к таргетной терапии, а также генетические детерминанты ДКМП у родственников благодаря семейному скринингу, что способствует ранней диагностике заболевания на доклинической стадии [7, 9, 12–14]. Семейные закономерности и генетические мутации были идентифицированы как патогенные в 48% ранее выявленных идиопатических ДКМП [15, 16].

Фактически этиологическая характеристика представляется фундаментальной для стратификации пациентов в соответствии с их персональным риском нежелательных явлений и может помочь клиницистам в рассмотрении различных стратегий лечения (включая таргетную терапию в ближайшем будущем).

В рекомендациях АНА/ESC предложено целевое генетическое тестирование пациентов с семейной формой ДКМП или с подозрением на наследственную этиологию [2, 6]. В нашей стране доступ к генетической диагностике ограничивается специализированными центрами. Изучение дополнительных преимуществ генетического тестирования при ДКМП может способствовать более широкому использованию генотипирования и поможет оправдать затраты расширенной доступности генетического исследования. Для оценки дополнительной значимости генетического скрининга и МРТ-исследования сердца на момент установления диагноза ДКМП в широком этиологическом спектре «идиопатической» ДКМП проведено данное исследование.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение дополнительной диагностической ценности МРТ-исследования и генетического скрининга для оценки этиологии ДКМП и определения диагностически-лечебной тактики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование последовательно включили 160 неродственных пациентов с ДКМП, которые были направлены в РНПЦК для консультации или стационарного лечения.

Первый, базовый этап клинического скрининга включал подробный сбор анамнеза и построение родословной (конструкция генеалогического древа) у каждого пробанда с диагнозом ДКМП, а также клиническое обследование пробандов, а в случаях с подозрением на семейное заболевание – и всех близких родственников.



Пациентам проведен комплекс исследований: оценка физикального и нейромышечного статуса, регистрация ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ с тканевой доплерографией и оценкой продольной деформации (GLS) левого желудочка (ЛЖ).

Второй этап обследования включал выполнение МРТ сердца с контрастированием. МРТ-исследование проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Т, снабженном системой синхронизации сканирования с ЭКГ. Для оценки зон фиброза миокарда анализировали постконтрастное T1-взвешенное изображение с инверсией восстановления сигнала по методике отсроченного контрастирования (DE-PSIR), основанной на задержке вымывания гадолиний-содержащего парамагнитного контраста.

Третий, заключительный этап включал генетическое тестирование пациентов. Геномная ДНК от 160 пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования: ДНК от 120 лиц анализировали (NGS, мультитаргетная кардиопанель, 174 гена) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, CA, US), у 30 лиц для генетического скрининга образцов ДНК использовали кардиопанель для таргетного секвенирования 48 генов, ассоциированных с КМП, и 10 пациентам выполнено полноэкзомное секвенирование. Патогенность идентифицированных мутаций определяли в соответствии с рекомендациями Американской коллегии 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 (LBV и BV) [17]. При выявлении патогенного генетического варианта у пробанда с семейной или спорадической ДКМП проводили генотипирование всех членов семьи 1-й и 2-й линии родства. Верификацию выявленных мутаций проводили с помощью прямого автоматического секвенирования по методу Sanger.

Таким образом, всем пациентам когорты (возраст 46 [33; 56] лет; средний возраст манифестации ДКМП составил 39 [30; 48] лет; 126 (78,7%) мужчин; ФВ ЛЖ 30 [24; 37] %; конечно-диастолический диаметр ЛЖ 67 [61; 74] мм) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза в 3 поколениях; нейромышечное исследование с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы; ЭхоКГ с оценкой продольной сократимости (GLS); ЭКГ-12 и холтеровское мониторирование 24–48 ч.; МРТ сердца с контрастированием и генотипирование. У пациентов старше 35 лет интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью R-контрастной селективной или компьютерно-томографической ангиографии. Период наблюдения пациентов составил 27 [19; 48] месяцев. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП представлена в табл. 1.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. При включении в исследование у всех участников (в т. ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

В аналитическом 3-этапном процессе приняли участие 5 экспертов (три независимых кардиолога и два кардиогенетика), которые поэтапно оценивали этиологию каждого дилатационного фенотипа: 1) на основе рутинных клинических данных

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

Клинико-инструментальный параметр	Значение Me (LQ; UQ)
Возраст, лет	46 (33; 56)
Тест 6-минутной ходьбы, м	332 (251; 422)
Пол (мужской), n (%)	126 (78,7%)
ЧСС при первом обследовании, удары в 1 минуту	77,3 (60; 89)
Желудочковая экстрасистолия в период 24 ч. ХМ, n	568 (63; 1989)
Длительность QRS-комплекса, мс	121 (103; 169)
Показатель продольной деформации ЛЖ (GLS), %	-8,4 (-5,9; -12,2)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	30 (24; 37)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	224 (187; 283)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	173 (123; 211)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	67 (61; 74)
Фракция выброса ПЖ в В-режиме, %	39,5 (33; 50)
Конечно-систолический объем ПЖ, мл	45,3 (29,6; 72)
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	75,4 (57; 105)
Давление в легочной артерии среднее, мм рт. ст.	36,3 (29; 43,8)
Систолическая экскурсия TAPSE, мм	14,2 (12,1; 16)
MPT, отсроченное накопление гадолиния (LGE), %	25 (10; 75)
Количество патогенных или вероятно патогенных мутаций / пациен- тов-носителей, n (%)	70 / 66 (41,2%)

(анамнез, объективный осмотр, анализы крови, ЭКГ и ЭхоКГ исследования, 2) с учетом клинико-инструментальных данных и МРТ-визуализации (ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ) и 3) на базе комплекса клинических данных, результатов МРТ сердца и данных генетического исследования. Так, каждый случай ДКМП поэтапно был представлен трем кардиологам, имеющим опыт диагностики и лечения кардиомиопатий, в следующем порядке: 1) история болезни и основные исследования (результаты анализов крови, ЭКГ и ЭхоКГ, результаты ангиографии), 2) добавление данных МРТ и 3) добавление генетических результатов. Кардиологи определяли причину фенотипа на каждом этапе и отмечали свою уверенность в точности классификации по 3-балльной шкале (1 – низкий уровень уверенности, 2 – средний уровень уверенности, 3 – высокий уровень уверенности), а также любые изменения в тактике лечения, которые они могли бы внести после анализа дополнительных данных. Таким образом, каждый кардиолог предоставил три диагноза, три показателя уровня уверенности и три решения об изменении тактики/стратегии терапии в виде карт индивидуального профиля для каждого пациента. Персональная карта пациента представлена на рис. 1. Два генетика независимо анализировали массив данных секвенирования и предоставили результаты интерпретации генетических вариантов до и после проведения косегрегации. В статистический анализ включили 1440 карт-профилей 160 пациентов, все результаты классификации ДКМП и все изменения в классификации на каждом диагностическом этапе с учетом стратификации риска и изменений в тактике лечения.

Карта-профиль пациента код № 17 ЛСК	
Этиологический диагноз дилатационной кардиомиопатии	
■ Семейная/генетическая ■ Нейромышечная ■ Идиопатическая ■ Алкогольная ■ Перипартальная	■ Воспалительная (миокардит) ■ Аутоиммунная ■ Противоопухолевая терапия ■ Эндокринная: гипотиреоз, _____ ■ Другие токсические лекарства
Уверенность в правильности диагноза (уровень в баллах от 1 до 3): ■ 1 – минимальная ■ 2 – средняя ■ 3 – высокая	Необходимость смены стратегии лечения: да/нет ■ Медикаментозная ■ Девайс-терапия ■ Модификация образа жизни ■ Семейный скрининг ■ Другие изменения _____

Рис. 1. Карта диагностического индивидуального профиля пациента с ДКМП

Примечание: для каждого пациента такая карта заполнялась тремя экспертами трижды: 1) исходно с оценкой истории болезни и базовых исследований, 2) с учетом дополнительных результатов МРТ и 3) с учетом данных генетического тестирования.

Fig. 1. Case-record card of the individual diagnostic profile for patient with DCM

Note: For each patient, this case-record was completed three times by three experts: 1) initially, assessing medical history and baseline studies, 2) considering additional MRI findings, and 3) based on genetic testing data.

Статистика

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижний LQ25%; верхний UQ75%). Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. В качестве статистического критерия использовалась каппа Коэна при попарном сравнении диагнозов между кардиологами и между генетиками, а также каппа Флейсса при оценке согласия (воспроизводимость, совпадение) диагнозов между всеми экспертами (κ – карра). Для оценки различий между частотами определения отдельных диагнозов между двумя временными точками использовался критерий хи-квадрат (χ²) МакНемара с поправкой Эдвардса. С помощью теста Кохрена (Q-критерий и χ²) проведен анализ частот между тремя временными точками (3 этапа диагностики). Оценочные шкалы уровня уверенности у экспертов в правильности установленного диагноза

обработаны как парные порядковые переменные: применен критерий нормальности Шапиро – Уилка, для оценки согласия уровни уверенности в правильности диагноза сравнивались между тремя временными точками с использованием теста Фридмана. Для оценки динамики изменений этиологических диагнозов построена диаграмма Санкей с помощью приложения Sankey Diagram Generator (<http://sankey-diagram-generator.acquireprocure.com/>). Статистически значимыми считали различия данных и корреляции между данными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении пациентов в исследование подтвержденный анамнез семейной формы ДКМП был установлен у 5 пробандов (3,12%). При детальной оценке построенных генеалогических древ (минимум в 3 поколениях) еще у 38 (23,7%) пациентов выявлены потенциальные признаки наследственной ДКМП, в т. ч. у 19 (44,2%) из 43 пробандов обнаружены семейные истории необъяснимой преждевременной внезапной смерти. Чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе имели 7 (4,37%) лиц, трое (1,87%) пациентов ранее получали антрациклиновую химиотерапию.

В результате анализа 1440 карт-профилей, составленных 3-кратно поэтапно тремя кардиологами для 160 пациентов ($160 \times 3 \times 3$), обнаружена исходно доминирующая классификация идиопатической ДКМП на 1-м этапе экспертизы: идиопатическая форма была наиболее распространенной классификацией и составила 378 (78,7%) из 480 первичных диагнозов. После добавления результатов МРТ в диагностический поиск этиологии болезни наблюдалось снижение случаев реклассификации идиопатической причины ДКМП до 292 (60,8%), более значимое снижение диагнозов идиопатической ДКМП происходило после анализа результатов генетического тестирования – 201 (41,9%). В результате проверки с помощью Q-теста Кохрена эти различия были статистически значимыми на 3 этапах диагностики идиопатической ДКМП ($\chi^2 = 136,6$; $p < 0,001$). Соответственно, число генетических (семейных) диагнозов увеличилось с 43 (8,96%) при рутинном обследовании до 107 (22,3%) при сопоставлении с МРТ, рост генетических диагнозов достиг 198 (41,3%) при комплексной оценке клинических и дополнительных данных с результатами генотипирования (тест Кохрена: $\chi^2 = 137,9$; $p < 0,001$). В целом последовательное добавление МРТ и генетического скрининга привело к изменениям диагноза в 95 (59,4%) случаях. Большинство этих изменений (66 из 160 лиц; 41,2%) отражали новый диагноз генетической ДКМП, и в каждом из этих случаев были идентифицированы вероятно патогенные (LPV) или патогенные варианты (PV) в генах, кодирующих белки цитоскелета, саркомера и ядерной мембраны. Исходные диагнозы и динамика изменения этиологической составляющей ДКМП представлены в табл. 2.

В результате генетического исследования у 84 (52,5%) из 160 пациентов с ДКМП выявлено 145 вариантов, из них 70 (48,3%) вариантов согласно критериям ACGM были классифицированы как патогенные или вероятно патогенные (PV/LPV) для 66 (41,2%) носителей, а 75 вариантов соответствовали критериям VUS (в результате каскадного семейного скрининга для этих вариантов не установлена положительная косегрегация с заболеванием).

Таким образом, у 66 (41,2%) пациентов установлены генетические причины болезни – патогенные или вероятно патогенные мутации. В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера –

Таблица 2
Сравнительная характеристика установленных причин ДКМП у 160 пациентов по оценке 1440 карт-профилей на разных этапах диагностики, проведенных тремя экспертами-кардиологами
Table 2

Comparative characteristics of the established causes of DCM in 160 patients according to the assessment of 1440 profile cards at different stages of diagnosis, carried out by three expert cardiologists

Этиологический диагноз, или возможная причина ДКМП	Количественная оценка диагнозов на каждом этапе: пациенты с ДКМП (n=160) / карты-профили (n=480)		
	1-й этап – общеклинический исходный	2-й этап – добавление результатов МРТ	3-й этап – добавление генотипирования
Семейная	43/43	49/107	81/227
– генетическая, в т. ч.	3/8	5/13	66/198
– нейромышечная	2/5	3/9	14/43
Идиопатическая	80/378	69/292	58/201
Алкогольная	7/14	4/8	2/7
Перипартальная	6/13	4/7	2/6
Воспалительная (миокардит)	7/9	13/41	4/12
Аутоиммунная, в т. ч.	5/6	4/10	3/9
– саркоидоз	1/2	3/7	3/9
Противоопухолевые и др. токсические лекарства	3/7	3/7	2/6
Другие причины	6/10	5/8	4/12

у 25 пробандов выявлены 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, патогенные варианты выявлены у 13 (8,12%) лиц общей выборки. В генах структурных белков (цитоскелет/Z-диск, ядро) и десмосом выявлены патогенные варианты у 12 носителей: BAG3 (n=3), MYPN (n=1), NEXN (n=1), DMD (n=2), RBM20 (n=1), EMD (n=1), FLNC и DSP (n=2); в генах транспортных белков ионных каналов у 5 носителей обнаружены мутации в генах SCN5A, RYR2, SCN1B, TRPM4. Дилатационный фенотип, ассоциированный с патогенными вариантами в генах FLNA (n=2), GATA4 (n=1), XRCC4 (n=1), SLC25A4 (n=1), HADHA (n=1) и LAMP2 (n=5), выявлен у 11 пациентов с синдромальной патологией и мультисистемными проявлениями.

Результаты МРТ, которые после реанализа данных инициировали изменения в диагнозах в 109 из 480 карт-профилей пациентов, составили 22,7%. Число случаев воспалительной кардиомиопатии увеличилось после МРТ-идентификации тканевых характеристик, соответствующих диагнозу миокардита, с 15/3,12% до 51/10,6% (МакНемара $\chi^2=384$; $p<0,001$). Три первичных диагноза (гемохроматоз – 1, саркоидоз – 2) были исключены после проведения МРТ, но верифицированы 3 новых случая сердечного саркоидоза у лиц с идиопатической ДКМП. Следует отметить снижение количества случаев подозрения на воспалительные процессы (вирусный миокардит или аутоиммунные заболевания) после выявления патогенного генотипа с 51/10,6% до 21/4,37% (МакНемара $\chi^2=368$; $p<0,001$). Болезнь Данона была генетически верифицирована у 2 пациенток с перипартальной ДКМП. Мышечные дистрофии Беккера и Эмери – Дрейфуса впервые диагностированы у 9 пациентов с идиопатическим фенотипом ДКМП после генетического тестирования и идентификации патогенных мутаций в генах DMD, EMD и LMNA. Динамика изменений этиологического диагноза

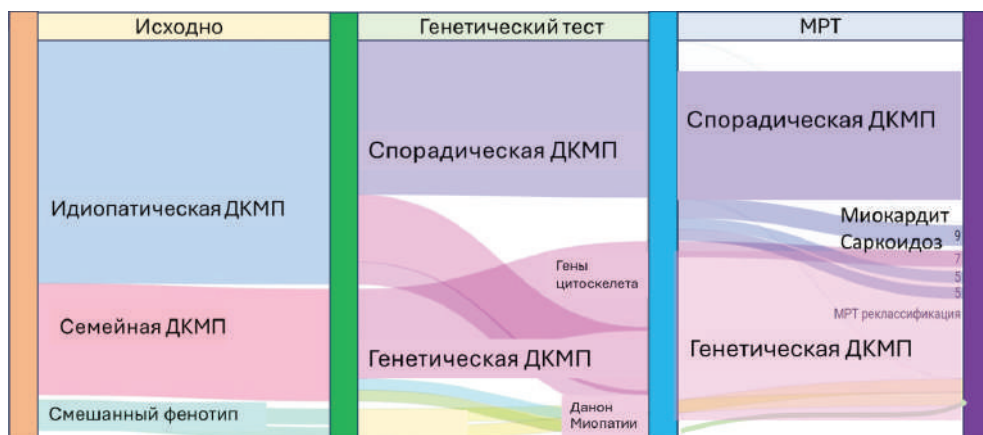


Рис. 2. Диаграмма Санкей, отражающая вклад дополнительных исследований (МРТ и генотипирования) в динамику изменения этиологического диагноза ДКМП
Fig. 2. Sankey diagram reflecting the contribution of additional studies (MRI and genotyping) on the dynamics of etiological changes for DCM diagnosis

ДКМП, отражающая вклад дополнительных исследований (МРТ и генетический скрининг), представлена в виде диаграммы Санкей на рис. 2.

Добавление МРТ-исследования и генетического тестирования в клиническую практику повысило степень уверенности кардиологов в правильности установленной потенциальной причины ДКМП. Результаты сравнительного анализа показали значительную разницу между классифицируемыми группами в целом ($p < 0,001$), а также между отдельными группами на каждом этапе в процессе дополнительной диагностики. Различия в оценках низкой уверенности экспертов в правильности своего диагноза значимо отличались при сравнении базового 1-го этапа клинического обследования и 3-го этапа – после интерпретации добавленных генетических и МРТ данных (критерий МакНемара с поправкой Эдвардса $\chi^2 = 48,3$; $p < 0,0003$). Так, количество диагнозов, установленных с низким уровнем уверенности (1 балл по шкале достоверности), уменьшилось с 323 (67,3% – при рутинном клиническом обследовании) до 201 (41,9% – после добавления МРТ) и до 61 (12,7% – после анализа дополнительных генетических данных), все различия статистически значимы согласно апостериорному анализу post-hoc ($\chi^2 = 296,9$; $p < 0,0001$). Различия в высоких оценках уверенности экспертов в правильности диагнозов также были статистически значимыми (МакНемара $\chi^2 = 97,2$; $p < 0,0001$) при сравнении только клинических данных 1-го этапа и данных 3-го этапа с добавлением результатов генетических и МРТ-исследований. Количество диагнозов, поставленных с высокой степенью уверенности (3 балла по шкале достоверности), увеличилось с 57 (11,9% – 1-й этап базовой диагностики) до 152 (31,7% – 2-й этап) после добавления МРТ и до 257 (53,5% – 3-й этап) после генетического скрининга (post-hoc $\chi^2 = 192,6$; $p < 0,001$). Трехэтапная динамика уверенности кардиологов в диагнозе представлена на рис. 3.

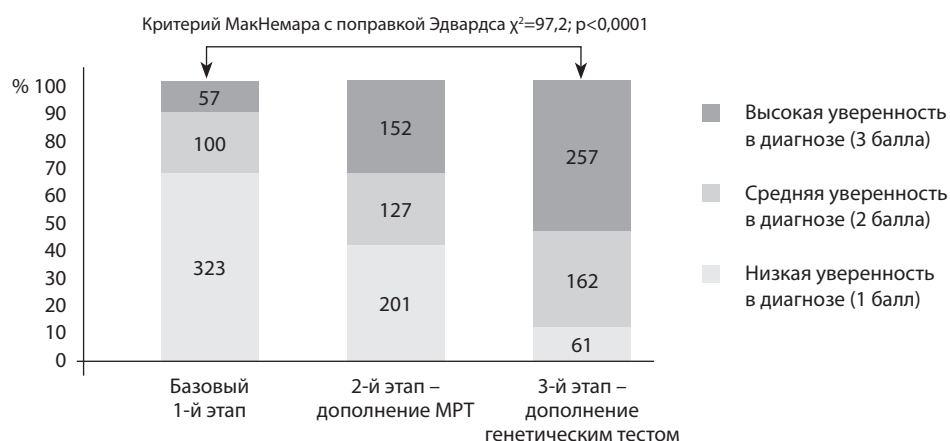


Рис. 3. Динамика показателей уверенности экспертов в правильности этиологического диагноза на трех этапах обследования

Примечание: оценочные шкалы уверенности в правильности диагноза регистрировались тремя экспертами трехкратно на каждом этапе диагностики причины ДКМП (в результате $n=160 \times 3 \times 3=1440$).

Fig. 3. Dynamics of indicators of experts' confidence in the correctness of the etiological diagnosis at three stages of the examination.

Note: rating scales of confidence in the correctness of the diagnosis were recorded by three experts three times stepwise diagnosing the cause of DCM (resulting in $n=160 \times 3 \times 3=1440$).

Таким образом, добавление к диагностическим исследованиям МРТ и генетического скрининга привело к изменениям в классификации этиологии ДКМП в 59,4% случаев со значимым снижением числа идиопатической формы ДКМП и увеличением генетических наследственных форм ДКМП (включая 66 новых генетических диагнозов). Точность диагностики повышалась на каждом этапе ($p<0,001$), и на 3-м этапе этиологической диагностики добавление генетического анализа привело к изменению диагноза у 95 (59,4%) пациентов и смене тактики лечения (55/34,4%) у одной трети пациентов. Количество измененных диагнозов (относительно 2-го этапа) в 480 карт-профилей пациентов после оценки результатов генотипирования составило 221 (46%), что двукратно превысило уровень изменений диагнозов после оценки результатов МРТ (109/22,7%).

При оценке изменений и вариабельности поэтапных диагнозов при попарном сравнении между кардиологами каппы Коэна продемонстрировали умеренную надежность согласия с клиническими данными ($\kappa \geq 0,43$) и улучшение согласия (увеличение совпадений диагнозов) после добавления результатов генотипирования и МРТ ($\kappa \geq 0,65$). Вариабельности в диагнозах двух генетиков в оценке патогенности генотипов и косегрегации продемонстрировали высокий уровень согласия (каппа Коэна: $\kappa=0,89$) и совпадения мнений. При оценке согласия между всеми экспертами каппа Флейсса продемонстрировала умеренное согласие в исходных диагнозах после 1-го этапа исследований ($\kappa=0,44$; 95% ДИ [0,42–0,46]) и хорошее согласие после добавления МРТ ($\kappa=0,68$; 95% ДИ [0,65–0,71]) и генетического скрининга ($\kappa=0,71$;

95% ДИ [0,68–0,75]). Результаты МРТ и генетического тестирования инициировали новые рекомендации экспертов в целом для 130 (81,2%) пациентов: в т. ч. проведение каскадного скрининга в 75 (46,9%) случаях и изменение терапии с рекомендациями имплантации электронных кардиodeвайсов (ЭКС, ИКД) в 21 наблюдении (в т. ч. в 13 случаях, когда патогенные варианты были идентифицированы в гене LMNA, а также еще у 8 носителей генотипов DSP, FLNC, EMD, SCN5A, RYR2 с нарушениями проводимости и желудочковыми аритмиями на основании наличия обширных зон фиброза миокарда ЛЖ). Медикаментозное лечение было усилено четырехкомпонентной терапией с включением препаратов АРНИ в 14 случаях (8,75%) на основании генотип-фенотипической стратификации высокого риска прогрессирования СН после реанализа генетических данных и результатов МРТ. Рекомендации по модификации образа жизни, включая ограничение алкоголя и физических нагрузок, были изменены в 13 (8,12%) случаях. В лист ожидания трансплантации сердца включили 7 пациентов – 5 лиц с болезнью Данона после идентификации злокачественного патогенного LAMP2 генотипа и 2 пациента с тяжелой митохондриальной патологией, обусловленной патогенными мутациями в генах SLC25A4 и HADHA. Динамика изменений этиологического диагноза ДКМП и смена предложенных рекомендаций по тактике лечения на заключительном 3-м этапе представлены на рис. 4.

Таким образом, при сравнительной оценке поэтапных диагнозов всех экспертов обнаружено умеренное согласие с клиническими данными ($\kappa=0,45$; 95% ДИ [0,43–0,47]) и значимое улучшение с хорошей степенью согласия после дополнительного анализа данных МРТ и генетических результатов ($\kappa=0,71$; 95% ДИ [0,68–0,75]). Применение и оценка дополнительных методов исследования вызвали последовательные изменения в диагнозах экспертов в 95 (59,4%) случаях, для 130 (81,2%) пациентов были предложены новые рекомендации, в т. ч. 75 (46,9%) пробандам кардиологи рекомендовали проведение каскадного семейного скрининга. Добавление к диагностике МРТ-исследования и генетического скрининга привело к значимым изменениям в классификации этиологии ДКМП со значимым снижением диагнозов

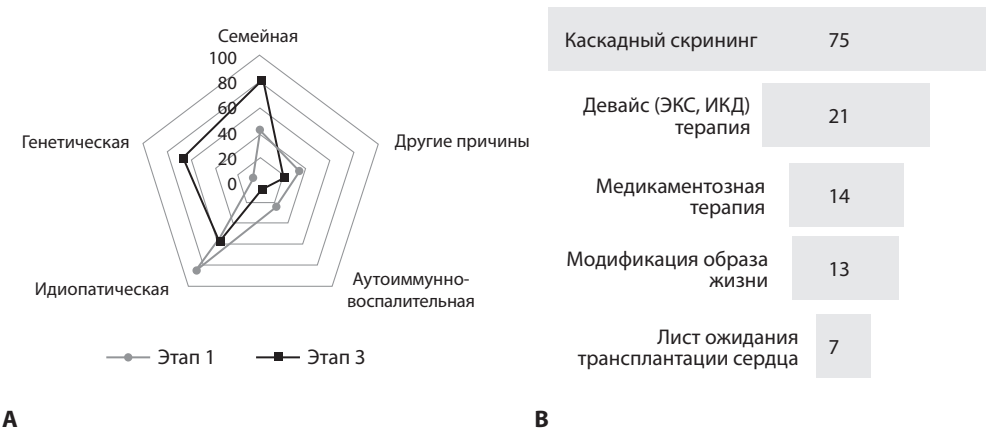


Рис. 4. Динамика изменения этиологического диагноза ДКМП (А) и изменение тактики лечения на заключительном 3-м этапе (В)
Fig. 4. Dynamics of changes in the etiological DCM diagnosis (A) and therapy changes at the final stage (B)



идиопатической формы ДКМП и увеличением генетических диагнозов, включая 41,2% новых генотип-детерминированных фенотипов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В совокупности полученные данные позволяют предположить, что дополнительные генетические тесты и МРТ-исследования повышают достоверность этиологического диагноза ДКМП. Менее выраженная вариабельность диагнозов между экспертами после оценки дополнительных исследований указывает на более объективный характер интерпретации данных МРТ и генетического скрининга по сравнению с более субъективным восприятием клинических данных и анамнеза, которые часто включают пробелы в семейном анамнезе и недооцененные кардиальные события. Представленная нами когорта пациентов отражает типичную европейскую популяцию ДКМП [15, 18]. Генетическая гетерогенность и частота выявления случаев с вероятно патогенным или патогенным вариантом соответствуют литературным данным, включая преобладание усеченных вариантов в гене титина (TTNtv) [18, 19]. Как и ожидалось, добавление результатов генетического тестирования индуцировало значительные изменения в диагнозах за счет увеличения числа случаев генетических заболеваний (с 3,12% до 41,2%), генотипирование привело к увеличению числа генетических диагнозов на 38,1%. У 11,9% пациентов с первоначально «идиопатической», перипартальной и поствоспалительной КМП установлены новые диагнозы аутосомно-доминантных генетических КМП (ламинопатии, С-филаминопатии, титинопатии), и X-сцепленных заболеваний (болезнь Данона, дистрофинопатии). Эти генетические находки имеют важные последствия для членов семьи, которым после установления диагноза пробанду «воспалительной», «идиопатической» или «перипартальной» КМП даже не были предложены не только генетические исследования для оценки риска, но и клинический семейный скрининг. Генетические формы ДКМП характеризуются неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, особенно у носителей усеченных вариантов в гене TTN. Вероятность проявления клинических признаков и тяжесть фенотипа обусловлены полигенным риском и связаны с взаимодействием генов и факторов окружающей среды [20]. Генотип-положительные члены семьи без клинических симптомов и фенотипа могут нести риск развития заболевания с возрастом, и использование каскадного генетического тестирования не только помогает определять стратегию последующего наблюдения, но и принимать профилактические меры: мониторинг и планирование беременности, рекомендации по модификации образа жизни, отказ от вредных привычек и спорта высоких достижений. Так, в одном случае у пациента в отсутствие семейного анамнеза идентифицирован патогенный миссенс-вариант *de novo* в гене LMNA. Эта находка инициировала проведение каскадного скрининга, что позволило выявить трех членов семьи (потомство) с носительством аналогичной мутации и разной степенью пенетрантности фенотипа ДКМП; после детального обследования и стратификации риска было принято решение об имплантации электронных кардиodeвайсов двум носителям патогенного генотипа.

Во втором случае генетическая диагностика и семейный скрининг способствовали радикальному изменению диагноза и смене тактики лечения у юной пациентки с жалобами на одышку, приступы лихорадки, абдоминалгии и артралгии (рецидивы 3–6 раз в год, длились по 2–4 дня, исчезали спонтанно), которой в возрасте 16 лет

был установлен диагноз болезни Крона и рецидивирующего миокардита. В 20-летнем возрасте при МРТ-исследовании выявлены морфоструктурные изменения миокарда в виде интрамиокардиального фиброза межжелудочковой перегородки и заднебоковой стенки ЛЖ, которые были расценены клиницистами как поствоспалительные. С согласия пациентки и родителей проведено полноэкзомное трио-секвенирование, которое позволило определить патогенную миссенс-мутацию в гене LMNA и гене MEFV (ген, кодирующий белок пирин – компонент инфламмасом, функционирующих при воспалительных процессах; мутации в MEFV вызывают периодическую болезнь – семейную средиземноморскую лихорадку (ССЛ) – наследственное аутовоспалительное заболевание). Патогенный вариант в MEFV пациентка унаследовала от малосимптомной матери (приступы ССЛ отмечались только в детстве), а вариант в гене ламина А/С (LMNA) – от симптомного отца (в анамнезе АВ-блокада, аритмии, ФВЛЖ 46%).

Такие случаи подтверждают важность сохранения непредвзятости в отношении вероятности потенциальной генетической причины заболевания в отсутствии четкого семейного анамнеза. Несмотря на то, что фокус текущих рекомендаций в основном направлен на семейный скрининг, риск-стратификацию и имплантацию антиаритмических устройств, растущая роль таргетной молекулярной терапии, основанной на оценке генотипа, представляется неизбежной в связи с накоплением и ростом знаний о генно-специфичных механизмах патогенеза ДКМП [21].

Добавление результатов МРТ, хотя и в меньшей степени (22,7%), чем данные генотипирования (46%), привело к последующим изменениям в диагнозах экспертов. Возможно, что определенные закономерности в распределении и топике миокардиального или субэпикардиального фиброза заставили клиницистов задуматься о вероятности генетического заболевания как альтернативы другой предположительной этиологии, хотя в целом, возможно, и менее вероятной при отсутствии семейного анамнеза. Интересно, что у трети пациентов с кольцевидным паттерном LGE при МРТ-исследовании выявлены варианты в генах LMNA, FLNC и LAMP2. Все три генотипа ассоциированы с неблагоприятными аритмическими исходами [14, 15, 18, 20, 21].

■ ВЫВОДЫ

1. Добавление к диагностической оценке пациентов с ДКМП данных МРТ-исследования и генетического скрининга привело к изменениям в классификации этиологии заболевания у 59,4% лиц со значимым снижением диагнозов идиопатической формы ДКМП и увеличением генетических диагнозов, включая 66 (41,2%) новых генотипов.
2. Анализ дополнительных результатов МРТ с учетом исходного обследования, хотя и в меньшей степени (22,7%), чем дополнительная интерпретация данных генотипирования (46%), вызвал последовательные изменения в диагнозах экспертов. Для 130 (81,2%) пациентов были предложены новые рекомендации, в т. ч. смена тактики лечения (55/34,4%) для трети пациентов и 75 (46,9%) пробандам кардиологи порекомендовали проведение каскадного семейного скрининга.
3. В целом добавление генетического тестирования и результатов МРТ в клиническую практику повысило степень уверенности кардиологов в правильности этиологического диагноза ДКМП. Высокий уровень уверенности экспертов увеличился значительно – с 11,9% (1-й этап базовой диагностики) до 53,5% (3-й этап) –

изменения, статистически значимые по критерию МакНемара ($\chi^2=97,2$; $p<0,0001$). При оценке согласия между всеми экспертами каппа Флейсса продемонстрировала умеренное согласие в исходных диагнозах после базового этапа исследований ($\kappa=0,44$; 95% ДИ [0,42–0,46]) и хорошее согласие после добавления результатов МРТ ($\kappa=0,68$; 95% ДИ [0,65–0,71]) и генетического скрининга ($\kappa=0,71$; 95% ДИ [0,68–0,75]).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McKenna W.J., Judge D.P. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:22–36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2.
2. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., et al. 2022 American College of cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America Guideline for the management of heart failure: executive summary. *J Card Fail.* 2022;28:810–830. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.009.
3. Halliday B.P., Cleland J.G.F., Goldberger J.J., et al. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present, and future. *Circulation.* 2017;136:215–231. doi: 10.1161/circulationaha.116.027134.
4. Arbustini E., Narula N., Tavazzi L., et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:304–18. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.
5. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic nondilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37:1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
6. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
7. 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.
8. Huggins G.S., Kinnamoon 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.
9. Gigli M., Merlo M., Graw S.L., et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1480–90. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.072.
10. Pirruccello J.P., Bick A., Wang M., et al. Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy. *Nat Commun.* 2020;11:2254. doi: 10.1038/s41467-020-15823-7.
11. Di Marco A., Brown P.F., Bradley J., et al. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2890–2905. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.030.
12. Merlo M., Cannata A., Pio Loco C., et al. Contemporary survival trends and aetiological characterization in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1111–1121. doi: 10.1002/ehfj.1914.
13. Ware J.S., Amor-Salamanca A., Tayal U., et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2293–302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.
14. Escobar-Lopez L., Ochoa J.P., Mirelis J.G., et al. Association of genetic variants with outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1682–1699. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.039.
15. Vaikhanskaya T., Sivitskaya L., Kurushka T., 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. (in Russian). doi: 10.38109/2225–1685-2023-2-26-37.
16. Vaikhanskaya T., Kurushka T., Sivitskaya L., 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/Pl.2023.15.2.001.
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;17:405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
18. Verdonchot J.A.J., Hazebroek M.R., Krapels I.P.C., et al. Implications of genetic testing in dilated cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med.* 2020;13:476–487. doi: 10.1161/circgen.120.003031.
19. Akhtar M.M., 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.
20. Verdonchot J.A.J., Heymans S.R.B. Dilated cardiomyopathy: second hits knock-down the heart. *Eur Heart J.* 2024;45:500–501. doi: 10.1093/eurheartj/ehad778.
21. Heymans S.R., Lakdawala N.K., Tschope C., et al. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches. *Lancet.* 2023;402:998–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01241-2.