



Вайханская Т.Г.

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

Генетические причины «негенетических» форм приобретенной кардиомиопатии с дилатационным фенотипом: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 24.02.2025

Принята: 09.06.2025

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Введение. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) традиционно классифицируется как заболевание миокарда генетической и негенетической этиологии, однако в последние годы появляется все больше доказательств того, что индивидуальный генетический фон как модифицирующий фактор повышает восприимчивость к болезни при воздействии экзогенных причин, способствующих дилатации и дисфункции миокарда.

Цель. Изучение и сравнительный анализ распространенности генетических детерминант у пациентов с ДКМП первично-генетического генеза и у лиц с установленными вторичными причинами ДКМП.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы (глубина 10 лет) и анализ результатов генетических исследований различных форм кардиомиопатии (КМП) в когортах пациентов с наследственной ДКМП, перипартальной КМП, токсической (индуцированной химиотерапией и алкоголем) КМП, миокардитом и КМП, связанной с системными иммуноопосредованными заболеваниями.

Результаты. Представленные результаты многоцентровых исследований показали сопоставимую распространенность носительства патогенных вариантов в генах, ассоциированных с семейной и спорадической ДКМП, среди пациентов с вторичными токсико-воспалительными и аутоиммунными формами КМП. Эти результаты подтверждают гипотезу «двойного удара» как эффекта аддитивного взаимодействия генетических и внешних факторов, способствующих развитию ДКМП.

Заключение. В представленной статье обобщены имеющиеся данные о роли генетики в предрасположенности людей к патологическим состояниям, приводящим к развитию вторичных фенотипов ДКМП, которые ранее считались приобретенными, обусловленными эпигеномными и экзогенными факторами.

Ключевые слова: генетические причины, патогенные варианты TTNtv, дилатационная кардиомиопатия, перипартальная кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия, антрациклин-индуцированная кардиомиопатия, миокардит

Vaikhanskaya T.

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

Genetic Origins of "Non-Genetic" Forms of Acquired Cardiomyopathy with Dilated Phenotype: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 24.02.2025

Accepted: 09.06.2025

Contacts: tat_vaiikh@mail.ru

Abstract

Introduction. Dilated cardiomyopathy (DCM) is traditionally classified as a genetic and non-genetic myocardial disease, but in recent years there has been increasing evidence that an individual genetic background, as a modifying factor, increases susceptibility to the disease when exposed to external factors contributing to myocardial dilation and dysfunction.

Purpose. To study and perform a comparative analysis of the prevalence of genetic determinants in patients with DCM of primary genetic origins and in those with established secondary causes of DCM.

Materials and methods. A literature search of 10 years depth was performed and the results of genetic studies of various forms of cardiomyopathy (CMP) were analyzed in cohorts of patients with hereditary DCM, peripartum CMP, toxic (chemotherapy- and alcohol-induced) CMP, myocarditis, and CMP associated with systemic immune-mediated diseases.

Results. The presented results of multicenter studies showed a comparable prevalence of carriage of pathogenic variants in genes associated with familial and sporadic DCM among patients suffering from secondary toxic-inflammatory and autoimmune forms of DCM. These results confirm the hypothesis of a "double hit" as an effect of additive interaction of genetic and environmental factors contributing to DCM disease.

Conclusion. The article summarizes the available data on the role of genetics in individuals' predisposition to pathological conditions leading to secondary DCM phenotypes, which were previously considered acquired, caused by epigenomic and environmental conditions.

Keywords: genetic causes, pathogenic TTNTv, dilated cardiomyopathy, peripartum cardiomyopathy, alcoholic cardiomyopathy, anthracycline-induced cardiomyopathy, myocarditis

■ ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является этиологически и фенотипически гетерогенным заболеванием миокарда с патогенезом, включающим сложные механизмы взаимодействия генетических и негенетических факторов. По современным оценкам, распространенность семейной (наследственной) ДКМП достигает

50%. Благодаря достижениям в области секвенирования нового поколения выявлено множество патогенных вариантов в более чем 100 генах, ассоциированных с ДКМП, однако убедительная доказательная база подтверждена для 19 генов (BAG3, DES, FLNC, LMNA, MYH7, PLN, RBM20, SCN5A, TNNC1, TNNT2, TTN, ACTC1, ACTN2, JPH2, NEXN, TNNI3, TPM1, VCL), а 32 гена классифицированы как имеющие ограниченные или спорные доказательства [1]. Захватывающие темпы генетических открытий, обусловленных стремительными технологическими достижениями в секвенировании ДНК и биоинформатике, привели к непрерывной эволюции нашего понимания генетических причин ДКМП. Большинство генотипов ДКМП наследуются по аутосомно-доминантному типу и имеют вариабельную пенетрантность, реже встречаются аутосомно-рецессивные, сцепленные с X-хромосомой и митохондриальные типы наследования. Кроме того, мутации могут быть вариантами *de novo* у пробандов, что означает отсутствие семейной истории болезни у братьев/сестер и старших поколений; такие случаи считают спорадической ДКМП, еще одной формой генетической ДКМП. Случаи без выявленной генетической или вторичной причины классифицируются как идиопатические формы ДКМП. Генетическое тестирование в настоящее время позволяет идентифицировать патогенные варианты примерно у 15–25% пациентов с идиопатической ДКМП и у 30–60% пациентов с семейной ДКМП [1–3].

Основными геномными детерминантами наследственной и спорадической ДКМП являются мутации, приводящие к синтезу укороченного белка в гене титина (TTN) и мутации в гене ламина A/C (LMNA). Эти два генотипа доминируют в генетических профилях пациентов с ДКМП, однако демонстрируют критически разные фенотипы, которые отличаются по тяжести клинических проявлений, возрасту дебюта болезни, пенетрантности, частоте поражения проводящей системы сердца, по аритмическому прогнозу и эффективности ответа на терапию [2–4].

Укороченные мутации титина (TTNtv – от англ. truncating variant of TTN) являются наиболее частой причиной ДКМП [4] и составляют 23–27% случаев семейной ДКМП и 11–15% случаев спорадической ДКМП [4–6]. Укороченные мутации приводят к преждевременному прекращению синтеза белка титина, что приводит либо к изменению структуры саркомерного белка, либо к потере его функции. Для фенотипов титинопатий с TTNtv характерны клинические особенности, включающие низкую пенетрантность, нечастое поражение проводящей системы, относительно хороший прогноз, гендерные различия в прогнозе (у мужчин прогноз хуже, чем у женщин) и хороший ответ на терапию с тенденцией к обратному ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) [6–8]. Несмотря на низкую пенетрантность укороченных мутаций TTN, дополнительные факторы риска, такие как беременность, химиотерапия и злоупотребление алкоголем, способны модифицировать фенотип и вызвать сердечную дисфункцию [7–13].

Мутации LMNA являются второй по частоте генетической причиной ДКМП и составляют 5–9% случаев ДКМП [8]. Для клинических признаков LMNA-генотипов характерны: высокая пенетрантность (клинические проявления у >90% носителей ламинопатий развиваются к 40–46 годам), дебют в молодом возрасте, частое поражение проводящей (атриовентрикулярной) системы сердца и развитие фибрилляции предсердий, жизнеопасные желудочковые тахикардии с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), плохой прогноз, резистентность к медикаментозной терапии с прогрессированием сердечной недостаточности (СН) и потребностью

в трансплантации сердца [8, 9]. Нередко ламинопатии сопровождаются клиническими симптомами скелетно-мышечной дистрофии с повышением уровня сывороточной креатинкиназы. При наличии у пациентов с ДКМП показаний к имплантации пейсмейкера Европейским обществом кардиологов рекомендовано имплантировать кардиовертер-дефибриллятор при идентификации патогенного варианта LMNA с целью предотвращения ВСС [9].

Приблизительно у 25–30% пациентов с идиопатической ДКМП в результате прецизионной диагностики идентифицируются вторичные причины заболевания: инфекции, фармакологическая кардиотоксичность (антрациклины, доксорубицин), токсические агенты (этанол, тяжелые металлы), воспалительные и аутоиммунные заболевания [10–20]. Недавние данные продемонстрировали, что некоторые из этих вторичных форм кардиомиопатии (КМП) частично имеют генетическую основу, и наиболее распространенными мутациями, выявляемыми в этих популяциях, являются варианты усечения титина – TTNtv. Так, за последнее десятилетие появились новые сведения о роли генетики в развитии перипартальной кардиомиопатии (ППКМП), токсической КМП (индуцированной химиотерапией и этанолом), получены новые данные о генетической предрасположенности к миокардиту и системным иммуновоспалительным заболеваниям. В целом эти данные подтвердили вклад генетики и фенотипических модуляторов в развитие вторичных форм КМП, а также прояснили некоторые механизмы взаимодействия генотипа с эпигеномными и экзогенными факторами; стали известны определенные внешние факторы – негенетические модификаторы, которые оказывают влияние на пенетрантность и/или экспрессивность TTNtv как основную потенциальную генетическую детерминанту вторичной ДКМП [10–26].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение, сравнительный анализ и обобщение современных литературных данных, представляющих результаты генотипирования пациентов с ДКМП в различных когортных популяциях (семейной, идиопатической и спорадической ДКМП, а также вторичных дилатационных фенотипов с установленными экзогенными причинами ДКМП).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы (глубина 10 лет) и анализ результатов генетических исследований различных форм КМП в когортах пациентов с наследственной ДКМП, перипартальной КМП, токсической (индуцированной химиотерапией и алкоголем) КМП, миокардитом и КМП, связанной с системными иммуноопосредованными заболеваниями.

Поиск и отбор публикаций по исследованиям, касающихся генотипирования пациентов с различными формами ДКМП, проводились по двум базам данных в период с 2014 по 2025 г.: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>) и библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), а также с помощью введения поисковых запросов в поисковой системе Google Scholar с использованием ключевых слов: genetics of dilated cardiomyopathy; genetics of peripartum cardiomyopathy; genetics of alcoholic cardiomyopathy; chemotherapy; myocarditis; genetic landscape DCM; cardiomyopathy associated genes in acute myocarditis; cardiomyopathy associated

genes in anthracycline-induced cardiomyopathy; genetic etiology for systemic immune-mediated diseases. Критерием отбора публикаций было обязательное включение генотипированных контрольных групп в изучаемые авторами когортные генетические исследования. Таким образом, был проведен анализ 57 статей, на основе которых был сформирован список из 32 публикаций по теме настоящего обзора.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа литературы выделено 3 основных направления в изучаемой проблеме: 1) оценка распространенности носительства патогенных вариантов в генах (ассоциированных с семейной и спорадической ДКМП) среди пациентов с вторичными токсико-воспалительными и аутоиммунными формами ДКМП; 2) оценка роли генетики в предрасположенности людей к патологическим состояниям, приводящим к развитию фенотипов ДКМП, которые ранее считались приобретенными, обусловленными эпигеномными и экзогенными факторами; 3) влияние генетического профиля на прогноз вторичных форм КМП и оценка целесообразности проведения генетического тестирования и каскадного скрининга у лиц с перипартальной КМП, токсической (индуцированной химиотерапией или алкоголем) КМП, миокардитом и КМП, связанной с системными иммуноопосредованными заболеваниями.

Генетика перипартальной кардиомиопатии

Перипартальная кардиомиопатия (ППКМП) встречается примерно в 1:2000 родов; это состояние, при котором СН и систолическая дисфункция возникают на поздних сроках беременности или в течение нескольких месяцев после родов. Предполагаемые этиологические факторы включают воспалительные и аутоиммунные механизмы (обусловленные химеризмом кроветворных клеток плода), гемодинамический стресс во время беременности и кардиотоксичность, вызванную аномальными продуктами метаболизма пролактина. Доказательства, подтверждающие генетическую основу ППКМП, были получены в результате длительных когортных наблюдений за семейными заболеваниями ДКМП, случаями совпадений ППКМП с семейной ДКМП и многоцентровых исследований по секвенированию лиц с ППКМП. Примерно у 23% пациенток с ППКМП, прошедших генетический скрининг с применением таргетных панелей, включающих гены КМП, были выявлены патогенные мутации [10], при этом чаще всего (>10%) идентифицированы варианты усечения TTNv (рис. 1).

Возможно, генетическими различиями можно объяснить тот факт, что только у относительно небольшого числа женщин развивается СН в ответ на гемодинамический стресс от многоплодной, поздней или, наоборот, ранней беременности. В немецком реестре у 15% (26 из 172) женщин с ППКМП выявлены патогенные мутации в 8 генах; распространенность и генетический спектр мутаций были структурно похожими на генетический профиль в когорте пациентов с ДКМП (55 из 332 пациентов (17%), $p=0,81$), имеющих семейный анамнез болезни у родственников первой линии (наличие ДКМП или ранней ВСС) [11]. Две трети патогенных вариантов выявлены в гене TTN (10%). Наличие укороченных вариантов TTN значимо коррелировало с более низкой фракцией выброса в период 1-го года наблюдения ($p=0,005$). Распространенность и расположение этих мутаций в гене TTN у лиц с ППКМП линейно коррелировали с генетическими данными, полученными при тестировании семейной ДКМП, что предполагает генетическое совпадение между этими двумя заболеваниями [11].

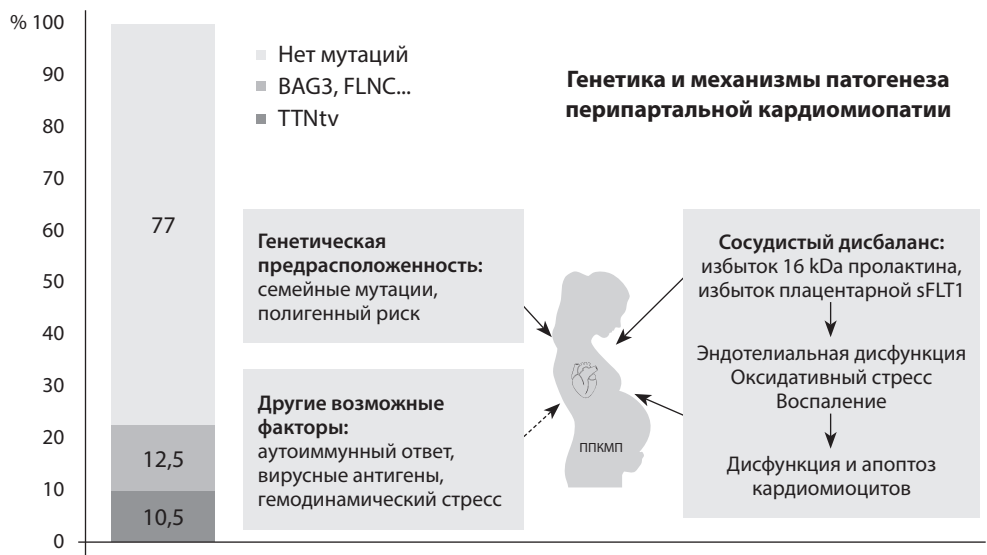


Рис. 1. Известные генетические и другие вероятные механизмы патофизиологии перипартальной кардиомиопатии (кДа – килодальтон; sFLT1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1)
Fig. 1. Known genetic and other eventual mechanisms in the pathophysiology of peripartum cardiomyopathy (kDa – kilodalton; sFLT1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1)

Аналогичные результаты позже были получены в исследовании Goli R., et al. (2021) при генотипировании ППКМП [12]. Секвенирование 67 генов, включая TTN, проведено в группе 469 женщин с ППКМП: у 10,4% выявлены патогенные TTNtv (10,4% vs 1,2% в контрольной популяции, $p<0,0001$; отношение шансов (ОШ) 9,4), реже обнаружены укороченные варианты в генах FLNC (ОШ 24,8; $p<0,0001$), DSP (ОШ 14,9; $p<0,0001$) и BAG3 (ОШ 53,1; $p=0,02$). Выявленный генетический профиль ППКМП также оказался

Таблица 1
Результаты генетических исследований перипартальной КМП
Table 1
Results of genetic testing in peripartum cardiomyopathy

Авторы, год исследования	Нозология	Численность когорты, n	Частота патогенных мутаций, %	Генетические варианты
Ware J.S., et al. (2016) [11]	Перипартальная кардиомиопатия	172	15	DMD, DSP, LAMP2, MYH6, SYNM, TPM1, TTN, VCL
Goli R., et al. (2021) [12]	Перипартальная кардиомиопатия	469	15	BAG3, DSP, FKTN, FLMNC, ILK, MYH6, MYH7, PLEC, TMPO, TTN, VCL
Spracklen T.F., et al. (2021) [10]	Перипартальная кардиомиопатия	Системный анализ исследований из 13 стран мира	23	BAG3, DMD, DSP, LAMP2, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, RBM20, SYNM, SCN5A, TNNC1, TTN, TNNT2, TPM1, PSEN2, VCL, FKTN, FLNC

близким к спектру мутаций в генах, характерных для ДКМП [12]. Аналогичные результаты подтверждены в нескольких исследованиях, в которых обнаружено генетическое сходство между ППКМП и ДКМП (табл. 1).

Интересный факт, выявленный при популяционном генетическом исследовании, свидетельствует о том, что у $\approx 1-2\%$ носителей TTNtv не развиваются ДКМП и другие КМП [13], что подтверждает сложность механизмов патогенеза КМП с дополнительным взаимодействием экологических, экзогенных, генетических и эпигеномных факторов. Тот факт, что у большинства женщин с ППКМП нет семейного анамнеза КМП, и то, что ППКМП не всегда рецидивирует при последующей беременности, указывает на вариативную пенетрантность генетических причин и влияние эпигеномных факторов (метилование, модификация гистонов, фосфорилирование). Поэтому подходы к генетическому тестированию при ППКМП должны соответствовать диагностической тактике, которая применяется при ДКМП; семейный скрининг и каскадное генетическое тестирование могут быть рассмотрены у пациенток с ППКМП, т. к. уточнение генотип-фенотипических ассоциаций имеет важное значение для генетического консультирования и планирования семьи [11–13]. Возможно, что в будущем ген-специфические терапевтические подходы, разрабатываемые для ДКМП, могут быть потенциально приемлемыми и для пациенток с ППКМП.

Доминирующая распространенность вариантов усечения TTN также была выявлена в когортах лиц с кардиотоксической КМП, связанной с химиотерапией и злоупотреблением алкоголя, что свидетельствует о том, что не только беременность, но и другие экзогенные факторы (токсические агенты) могут представлять собой «второй удар» для пациентов, уязвимых вследствие генетической изменчивости [10–17].

Кардиотоксические варианты кардиомиопатии

Алкогольная кардиомиопатия (алКМП), связанная с хроническим чрезмерным употреблением алкоголя (≥ 80 г/день с длительностью >5 лет), определяется как миокардиальная дисфункция и дилатация левого желудочка (ЛЖ), вызванная хроническим токсическим действием этанола. Основными механизмами кардиотоксичности являются ишемия миокарда из-за повышенного потребления кислорода, протромботические эффекты, коронарные вазоспазмы и ускорение коронарного атеросклероза. В значительной степени точно неизвестно, какие молекулярные факторы преимущественно определяют кардиотоксичность при воздействии алкоголя. Однако в нескольких исследованиях были изучены генотипы и клиническая значимость вариантов в генах, связанных с ДКМП, с влиянием потребления алкоголя на тяжесть алКМП. В самом крупном исследовании авторы сравнили распространенность редких вариантов, изменяющих белок и его функции, в 9 генах, связанных с наследственной ДКМП, и оценили влияние генотипа и потребления алкоголя на фенотипы алКМП и ДКМП [14]. В исследование было включено 716 пациентов с ДКМП, 141 случай с алКМП (анамнез злоупотребления алкоголем более 5 лет) и 445 здоровых добровольцев. Варианты в хорошо изученных генах, вызывающих ДКМП, чаще встречались у пациентов с алКМП по сравнению с контрольной группой (13,5% против 2,9%; $p < 0,0001$); распространенность выявленных мутаций практически не отличалась в группах пациентов с алКМП и ДКМП (13,5% против 19,4%; $p = 0,12$) с преобладанием вариантов усечения титина в обеих группах (TTNtv – 9,9%). Авторы также обнаружили взаимосвязи между TTN-генотипом и умеренным потреблением алкоголя

в когорте пациентов с ДКМП, не соответствующей критериям алКМП. Исследователи оценили роль умеренного потребления алкоголя: в когорте ДКМП было выявлено 15,5% (111 из 716) пациентов с «умеренным уровнем потребления алкоголя», определенным авторами как «разумные пределы» употребления алкоголя (из согласованных медицинских рекомендаций – более 24 г/день) при отсутствии длительного и чрезмерного потребления алкоголя, соответствующего критериям алКМП. В результате многофакторного анализа ковариационного предиктора – исходной фракции выброса (ФВ) ЛЖ, ни варианты усечения TTNtv, ни умеренное употребление алкоголя не были значимыми предикторами по отдельности, но сочетание 2 факторов (TTNtv + употребление алкоголя) было связано со значительным снижением ФВЛЖ на 8,7% [7–16%] по сравнению с отсутствием носительства мутаций TTNtv или только с повышенным потреблением алкоголя ($p < 0,007$). Однако как у лиц с TTNtv, так и с умеренно повышенным употреблением алкоголя ФВЛЖ была значимо ниже (~10%; $p < 0,01$) среднего значения по когорте. Таким образом, даже умеренное потребление алкоголя как фактор риска продемонстрировало фенотипически значимую модифицирующую функцию при ДКМП. Интересно, что у пациентов с алКМП наличие TTNtv не оказывало значимого влияния на результаты лечения и функциональное восстановление [14].

Таким образом, TTNtv представляют собой распространенные генетические изменения у лиц с алКМП и ассоциируются с более низкой ФВЛЖ у пациентов с ДКМП, которые употребляют алкоголь сверх рекомендуемых норм (рис. 2). В связи с этим, вероятно, семейный скрининг и генетическое тестирование могут быть рассмотрены и у пациентов с алКМП.

Кардиомиопатия, вызванная химиотерапией (хтКМП), определяется как миокардиальная дисфункция со снижением ФВЛЖ и симптомами явной СН или без них, которые возникают во время или после химиотерапии у онкологических пациентов. Дисфункция миокарда как один из основных кардиотоксичных побочных эффектов

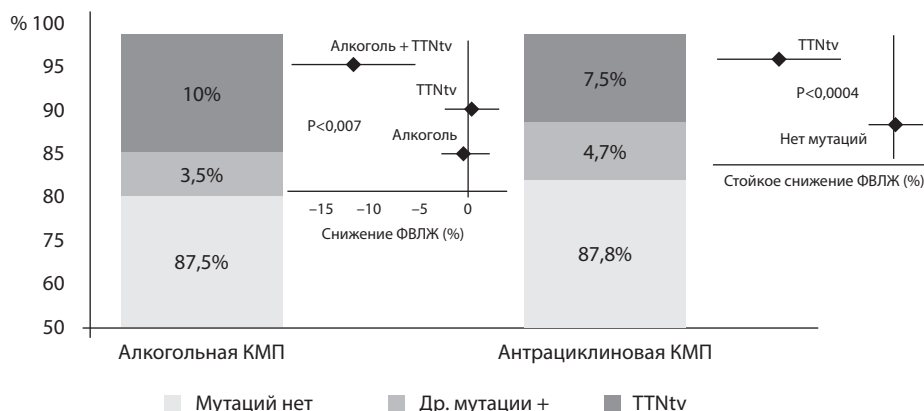


Рис. 2. Распространенность патогенных мутаций в когортах токсической кардиомиопатии (алкогольной и антрациклин-индуцированной)
Fig. 2. Prevalence of pathogenic mutations in toxic cardiomyopathy cohorts (alcoholic and anthracycline-induced)

химиотерапии антрациклинами является дозозависимой, кумулятивной и влияет на долгосрочный прогноз пациентов. Известно несколько механизмов кардиотоксичности, вызванной доксорубицином; наиболее широко изучены окислительный стресс, генерация свободных радикалов и апоптоз. В патогенезе кардиотоксичности антрациклинов принимают участие и другие механизмы, такие как нарушение функции митохондрий и регулирующего белка железа, нарушение гомеостаза кальция, процессов аутофагии и апоптоза, изменение высвобождения оксида азота и воспалительных медиаторов, а также нарушение экспрессии генов и белков [15]. Изучение индивидуальной восприимчивости к хтКМП, взаимосвязей кумулятивного воздействия антрациклиновых лекарств с имеющимися сердечно-сосудистыми расстройствами проводилось не одно десятилетие. Однако первое исследование, в котором авторы изучили связь между редкими генетическими вариантами (с применением таргетной панели генов КМП) и развитием хтКМП, вызванной противораковой терапией, было опубликовано в 2019 году (табл. 2).

Результаты исследования Garsia-Pavia, et al. (2019) продемонстрировали повышенную распространенность редких вариантов генов ДКМП, в частности укороченных вариантов гена TTN, у онкологических пациентов (взрослых и детей) с хтКМП [15]. Среди 213 пациентов с хтКМП у 26 (12,2%) обнаружены патогенные генетические варианты в генах, ответственных за развитие ДКМП (BAG3, LMNA, MYH7, TCAP, TNNT2 и TTN), однако в структуре доминировали только TTNtv (n=16; 7,5%). Наличие мутаций было ассоциировано с более высокой частотой СН и фибрилляции предсердий (p=0,003), худшим восстановлением миокарда (p=0,03). Также авторы с помощью экспериментального анализа доказали, что антрациклины вызывают длительную дисфункцию ЛЖ у мышей с патогенными вариантами TTNtv, а изолированные кардиомиоциты с TTNtv показали устойчивую сократительную дисфункцию в сравнении с интактными клетками дикого типа (p=0,0004). Эксперты заключили, что идентификация генотипа, наряду с кумулятивной дозой химиотерапии и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, позволит улучшить стратификацию риска развития хтКМП и связанных с ней неблагоприятных исходов [16].

В 2024 г. в подростковой онкопопуляции (n=253) обнаружены новые варианты в генах, которые были связаны с сердечной дисфункцией (SLC10A2: rs7319981, SLC22A17: rs4982753, HAS3: rs2232228 и RARG: rs2229774) и в значительной степени

Таблица 2
Генетические исследования токсико-индуцированной кардиомиопатии
Table 2
Genetic testing in toxic-induced cardiomyopathy

Авторы, год исследования	Нозология	Численность когорты, n	Частота патогенных мутаций, %	Генетические варианты
Ware J.S., et al. (2018) [14]	Алкогольная кардиомиопатия	141	13,5	BAG3, LMNA, MYH7, TTN
Garsia-Pavia, et al. (2019) [15]	Кардиомиопатия, индуцированная химиотерапией	213	12,5	BAG3, LMNA, MYH7, TTN, TCAP, TNNT2
Stafford L.K., et al. (2024) [16]	Доксорубицин-индуцированная кардиомиопатия	253	12	SLC22A17 и SLC22A7, SLC10A2, HAS3, RARG

были ассоциированы ($p<0,02$) с кардиотоксичностью, вызванной антрациклинами [17]. Для оценки кардиальной экспрессии при лечении доксорубицином эти гены экспериментально были изучены в изолированной панели кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. В исследовании выявлено значительное повышение экспрессии HAS3 и SLC22A17 ($p<0,05$) при высокой чувствительности к антрациклинам, что подтвердило генетическое влияние на сердечную дисфункцию у педиатрических онкопациентов [17]. В перспективе исследования по выявлению у пациентов с онкологическими заболеваниями высокого риска развития хТКМП с помощью генетического тестирования позволят оценивать эффективность кардиопротекторных препаратов и профилактических схем лечения для снижения риска хТКМП, обеспечивая при этом эффективную терапию рака.

Воспалительные и аутоиммунные кардиомиопатии

В последнее десятилетие активно изучается новая концепция генетической предрасположенности к воспалению и аутоиммунной патологии – оказалось, что даже миокардиты могут быть обусловлены в конечном итоге отягощенным генетическим фоном. Несколько когортных исследований пациентов с острым миокардитом показали, что значительная часть пациентов являются носителями патогенных вариантов в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями [18–24]. Основные исследования этой проблемы представлены в табл. 3.

Клинический интерес представляют обнаруженные корреляции между частотой положительного генетического теста и тяжестью проявления миокардита в исследовании Lota A.S., et al. (2022). Авторы провели генетическое тестирование у 336 взрослых пациентов с острым миокардитом и обнаружили, что 8% лиц имели патогенные варианты в генах ДКМП или аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), однако самая

Таблица 3
Генетические исследования воспалительной кардиомиопатии и миокардита
Table 3
Genetic testing in inflammatory cardiomyopathy and myocarditis

Авторы, год исследования	Нозология	Численность когорты, n	Частота патогенных мутаций, %	Гены с патогенными вариантами
Artico J., et al. (2020) [18]	Миокардит, подтвержденный биопсией	36	31	DSP, FLNC, RBM20, TTN
Lota A.S., et al. (2022) [19]	Миокардит, подтвержденный биопсией или клинически	336	8	BAG3, DSP, DSG2, DES, PKP2, LMNA, TTN, RBM20, TNNT2, TNNT1
Seidel F., et al. (2021) [21]	Миокардит, подтвержденный биопсией	42	11	BAG3, DSP, LMNA, MYH7, TTN, TNNT2, TNNI3
Seidel F., et al. (2022) [22]	Миокардит, подтвержденный биопсией	12	67	MYH7, RYR2, TNNC1, TTN, TNNI3
Kontorovich A., et al. (2021) [23]	Миокардит, подтвержденный биопсией или клинически	117	16	DMD, DNMT2, DSP, FLNC, PKP2, PRDM16, RYR1, MYH7, SGCG, TRDN, TTN, TNNT1
Tiron C., et al. (2022) [24]	Миокардит, подтвержденный биопсией	28	18	BAG3, DSP, FLNC, RBM20
Stroeks, et al. (2025) [25]	Системные аутоиммунные заболевания	183	18,5	BAG3, LMNA, MYH7, FLNC, RBM20, TTN, TNNT2

высокая частота (до 16%) носительства мутаций выявлена у пациентов с тяжелым течением миокардита [19].

Так, согласно данным метаанализа 8 исследований (586 пациентов с острым миокардитом: у 85/14,5% носителей выявлено 89 патогенных вариантов в генах, связанных с ДКМП/АКМП), общая распространенность патогенных генетических вариантов составила 4,2% при неосложненном миокардите, тогда как при осложненном миокардите частота положительных генетических тестов составила 21,9% у взрослых и 44,5% у детей [20]. Более того, выявлены корреляции между возрастом дебюта миокардита, клиническим течением и специфическими патогенными вариантами в определенных генах. Варианты в десмосомных генах преобладали при неосложненном миокардите (64%), тогда как варианты в саркомерных генах (особенно укороченные варианты TTN) были более распространенными при осложненном миокардите (58% у взрослых и 71% у детей). Общие и структурные данные генотипирования при остром миокардите представлены на рис. 3. Эти результаты свидетельствуют о том, что генетические детерминанты кардиальной уязвимости к развитию острого миокардита, эпизоды миокардиальной инфекции и воспаления могут в итоге способствовать прогрессированию заболевания с формированием фенотипа ДКМП у генетически предрасположенных лиц.

В исследовании Seidel F., et al. (2021) проведено генетическое тестирование с таргетным секвенированием кардиопанели генов, ассоциированных с КМП, в когорте детей (42 пациента) с миокардитом, подтвержденным результатами эндомикардиальной биопсии. Патогенные мутации в генах (BAG3, DSP, LMNA, MYH7, TNNI3, TNNT2 и TTN) были идентифицированы у 9 из 42 пациентов (22%), при этом у 7 из 9 носителей наблюдалась трансформация миокардита в фенотип ДКМП [21]. Пациенты с миокардитом и фенотипом ДКМП отличались более ранним развитием СН и неблагоприятными клиническими исходами, носители мутаций в 6-летнем периоде наблюдения



Рис. 3. Структура и распространенность патогенных генетических вариантов, выявленных при генотипировании пациентов с острым миокардитом

Fig. 3. Structure and prevalence of pathogenic genetic variants identified during genotyping of patients with acute myocarditis

после перенесенного острого миокардита имели в 3,1 раза меньше шансов на восстановление ФВЛЖ [21, 22].

Взаимосвязи мутаций в определенных сердечных генах, повышающих риск миокардита у взрослых, изучены в крупном исследовании Kontorovich A., et al. (2021). Авторы провели геномное секвенирование у 585 лиц (117 пациентов с острым миокардитом и 468 здоровых добровольцев). Редкие и вероятно патогенные варианты в широком спектре сердечных генов были обнаружены у 19 из 117 пациентов (16,2%) с острым миокардитом (в сравнении с 7,26% лиц контрольной группы, $p=0,003$). Мутации были выявлены в 13 генах, ассоциированных с КМП или нейромышечными расстройствами с поражением сердца [23]. Кардиальные фенотипы были схожими у носителей мутаций с острым миокардитом и без них, что указывает на необходимость генетического тестирования для их дифференциации.

В ретроспективном исследовании Tiron C., et al. (2022) проведен генетический анализ когорты из 28 пациентов, перенесших миокардит [24]. У лиц с тяжелым миокардитом ($n=12$) было выявлено 4 патогенных варианта: новая делеция со сдвигом рамки считывания в FLNC (p.Pro1555Leufs*52), новая делеция в RBM20 (c.1104_1585+467del) и ранее описанный миссенс-вариант в BAG3 (p.Gln88*), выявленный у 2 неродственных пациентов с кардиогенным шоком и потребностью в трансплантации сердца. У остальных пациентов с нетяжелым миокардитом ($n=15$) генетические тесты были отрицательными либо были обнаружены варианты неизвестной клинической значимости [24].

Кроме того, в 2025 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором впервые были изучены распространенность генетических мутаций, ассоциированных с ДКМП, и факторы генетической предрасположенности к ДКМП у пациентов с системными иммуноопосредованными заболеваниями (СИОЗ), включающими как аутоиммунные, так и аутовоспалительные болезни [25]. Stroeks S., et al. (2025) впервые провели анализ распространенности генетических мутаций среди генотипированных пациентов с СИОЗ из 3 европейских центров. Наиболее распространенными аутоиммунными СИОЗ в исследовании были ревматоидный артрит, антителоассоциированный васкулит и системная красная волчанка (соответственно 8%, 11% и 30% носителей патогенных вариантов в генах ДКМП). Наиболее распространенными аутовоспалительными СИОЗ были подагра, воспалительное заболевание кишечника, ревматическая полимиалгия и саркоидоз (соответственно 22%, 11%, 25% и 25% носителей мутаций). Псориаз был наиболее распространенным смешанным типом СИОЗ, при этом 19% пациентов были носителями патогенных мутаций, связанных с ДКМП [25].

Сравнительный анализ проведен в 4 когортах: 1) пациенты с ДКМП ($n=560$); 2) пациенты с ДКМП и СИОЗ ($n=183$); 3) лица только с СИОЗ ($n=1333$); 4) группа здоровых добровольцев ($n=20\ 917$). Во 2-й группе (ДКМП + СИОЗ) диагноз СИОЗ предшествовал диагнозу ДКМП на 4,8 месяца: распространенность патогенных вариантов в когорте Маастрихта составила 17,1% по сравнению с 1,9% у здоровых лиц ($p<0,001$), в когорте Мадрид/Триест распространенность составила 20,5% ($p<0,001$). Наиболее распространенными были варианты усечения (10,7% – Маастрихт и 16% – Мадрид/Триест) с преобладанием частоты обнаружения укороченного варианта TTNtv ($p<0,001$). Более значимое снижение исходной ФВЛЖ выявлено у носителей TTNtv с ДКМП и СИОЗ («ДКМП + TTNtv + СИОЗ») по сравнению с пациентами с «ДКМП + СИОЗ»

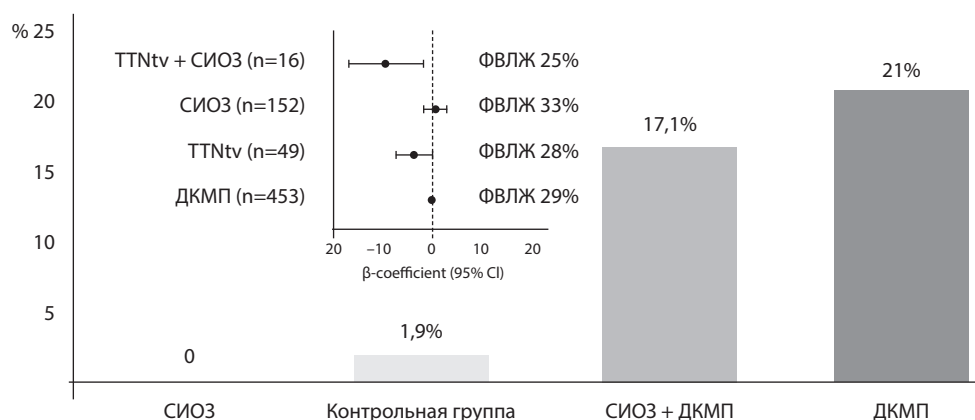


Рис. 4. Распространенность патогенных генетических вариантов в когортах дилатационной кардиомиопатии и системных иммуноопосредованных заболеваний, а также у здоровых лиц контрольной группы

Fig. 4. Prevalence of pathogenic genetic variants in cohorts of dilated cardiomyopathy and systemic immune-mediated diseases and in healthy controls

без патогенных вариантов ($p=0,016$). Однако наличие патогенного варианта у лиц с «ДКМП + СИОЗ» не оказало влияния на клинические долгосрочные исходы (медиана наблюдения 8,4 года) [25]. Таким образом, у каждого шестого пациента с ДКМП и СИОЗ были выявлены патогенные варианты в генах, ассоциированных с ДКМП (рис. 4).

Полученные данные подтверждают важность генетического тестирования пациентов с иммуноопосредованной ДКМП и поддерживают концепцию важной патогенетической роли аутоиммунной и аутовоспалительной активации в развитии фенотипа ДКМП у генотип-позитивных лиц. Идентификация этих лиц с помощью генетического тестирования предоставляет важную прогностическую информацию и позволяет формировать селективную когорту, требующую более тщательного долгосрочного мониторинга для поддержания и коррекции стандартной терапии СН.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Варианты усечения в гене TTN, обнаруженные у 18,5% пациентов с СИОЗ, как и у пациентов с ДКМП, находились в экзонах, которые преимущественно экспрессируются в сердце и соответствуют А-диапазону доменной структуры гена TTN. Варианты TTNtv также наблюдались у 10,4% лиц с перипартальной КМП [12] и у 10% пациентов с алкогольной КМП [14]. Несколько недавних исследований по генотипированию КМП, индуцированной химиотерапией, продемонстрировали значимую долю носителей (12% пациентов) новых патогенных вариантов в генах, ассоциированных с ДКМП [15, 16]. Если раньше считали, что у пациентов с воспалительной КМП и миокардитом исключительно экзогенные факторы (преимущественно вирусы и бактерии) служили причиной поражения миокарда, то к настоящему времени стало известно, что до 15% [95% ДИ 8–33%] пациентов с острым миокардитом являются носителями редких патогенных вариантов в генах, связанных с кардиомиопатиями

(ДКМП и АКМП); из них каждый третий носитель мутации имеет патогенный вариант усечения в гене TTN, а каждый шестой – вариант в генах десмосомы. Появилось все больше доказательств того, что генетическое тестирование следует также рассматривать у пациентов с определенными вторичными причинами ДКМП, которые ранее считались негенетическими [26].

Следует отметить специфический фенотип десмосомной кардиомиопатии с DSP-мутациями, для которых частью специфических проявлений (от 14% до 22%) являются характерные миокардит-подобные эпизоды, которые требуют тщательной дифференциальной диагностики с другими воспалительными заболеваниями миокарда, такими как миокардит или саркоидоз. Vause B., et al. (2005) были первыми клиницистами, сообщившими о возникновении миокардита у двух братьев и сестер – носителей патогенного варианта в гене десмоплакина (DSP) [27]. Значимо позже Bariani R., et al. (2022) в когорте 560 пациентов с АКМП обнаружили 5% случаев рецидивирующих миокардит-подобных эпизодов кардиалгии с подтвержденным в 58% (по данным ядерной мультимодальной визуализации) острым повреждением и/или воспалением миокарда, которые интерпретировали как «эпизоды горячей фазы» АКМП; генетические варианты DSP были выявлены в 39% случаев такого миокардита [28].

В многоцентровом исследовании, опубликованном в 2022 г., эксперты сравнили результаты лечения носителей десмосомных мутаций с острым миокардитом и пациентов с миокардитом без генетических вариантов. Согласно этим данным, у пациентов с положительным генотипом (89% носителей варианта DSP) наблюдалась значительно более высокая частота достижения первичной конечной точки в 5-летний период наблюдения (смерть, желудочковые тахикардии, ВСС, рецидивирующие эпизоды миокардита и СН), чем у лиц с отрицательным генотипом (62,3% против 17,5%; $p < 0,0001$). Более того, семейный анамнез миокардита значительно чаще наблюдался в группе с мутациями в генах десмосом (22,2%). Авторы обнаружили, что эпизоды, подобные миокардиту, связаны с СН и желудочковыми аритмиями, и выдвинули гипотезу, что эпизоды острого повреждения миокарда могут играть ключевую роль в развитии фиброза и дисфункции ЛЖ у носителей мутаций DSP [29].

В соответствии с концепцией сильного взаимодействия генов и окружающей среды следует отметить, что у некоторых пациентов, носителей укороченных вариантов TTN, фенотипы сердечных заболеваний не проявляются (и сердечная функция сохраняется нормальной) при отсутствии дополнительных экзогенных факторов и стрессовых триггеров. В этом контексте гормональный и гемодинамический стресс при беременности, кардиотоксический эффект алкоголя и антрациклинов, гиперактивация иммуновоспалительных медиаторов при миокардитах и СИОЗ представляют собой дополнительные внешние факторы, усиленно взаимодействующие с генетическими детерминантами. В целом все представленные исследования только подтверждают гипотезу «двойного удара», при котором аддитивный эффект генетических и средовых факторов риска значительно увеличивает вероятность развития ДКМП (рис. 5).

В соответствии с этой концепцией исследования *in vitro* кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (эти клетки позволяют имитировать генетическое заболевание человека в клеточной модели сердца), подтвердили, что протеин титин служит матрицей для правильной сборки белков, входящих в состав саркомера. Однако клеточные дефекты TTNtv не мешают работе

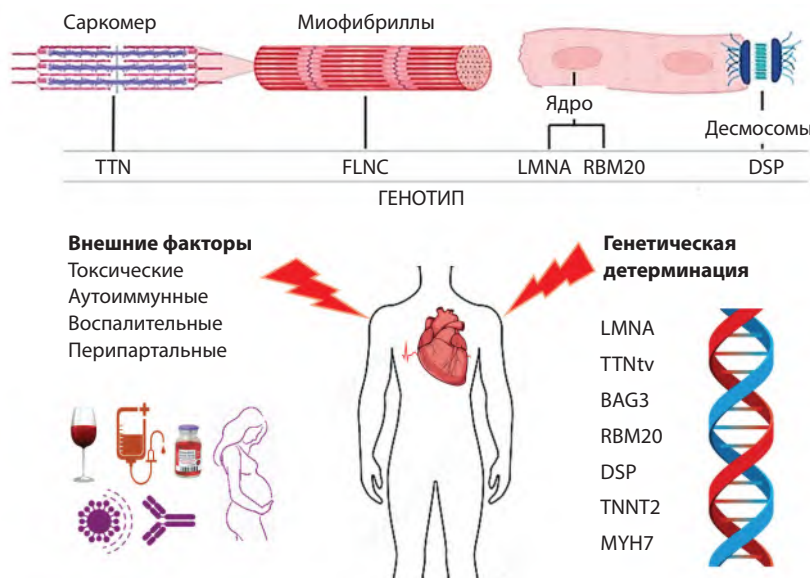


Рис. 5. Схематическое представление гипотезы «двойного удара», в которой нарастающее двойное воздействие факторов риска (генетических и средовых) увеличивает вероятность развития ДКМП

Fig. 5. Schematic representation of the "double hit" hypothesis, in which increasing dual exposure to risk factors (genetic and environmental) increases the likelihood of DCM

основного сократительного аппарата, комплекса актин-миозин-тропонин- Ca^{2+} , тогда как после стрессовой провокации (антрациклины, этанол) кардиомиоциты с TTNtv продемонстрировали сниженный потенциал к сборке саркомера, значительное снижение контрактильной силы и выраженное нарушение саркомерогенеза по сравнению с клетками без TTNtv [30].

Текущие терапевтические методы лечения ДКМП сосредоточены на контроле симптомов и профилактике осложнений. В то время как основная часть носителей TTNtv-генотипа ДКМП имеет хороший эффект от стандартной медикаментозной терапии с восстановлением систолической функции ЛЖ, некоторые пациенты с TTNtv имеют ранние аритмии и прогрессирующую СН на фоне резистентной к терапии ДКМП. В связи с этим сохраняется клиническая потребность в изучении новых методов лечения, ориентированных на молекулярный и клеточный патогенез TTNtv. Модуляторы саркомера (omecamtiv mecarbil) являются одним из примеров малых молекул, которые действуют непосредственно на целевые белки саркомера и представляют собой новый терапевтический подход для улучшения систолической функции сердца [31, 32].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие четко определена каузальная роль редких моногенных форм ДКМП, которые чаще связаны с худшим прогнозом. Однако известные патогенные генотипы выявляются только в ~40% случаев при генетическом тестировании

ДКМП, а пенетрантность и экспрессивность фенотипов ДКМП значительно варьируют и зависят от генов-модификаторов, эпигенома (который очень динамичен при ДКМП) и экзогенных факторов. Приблизительно 25–30% случаев ДКМП связаны с идентифицируемой вторичной причиной (токсико-воспалительной, гормональной, аутоиммунной). Новые данные генотипирования продемонстрировали, что некоторые из этих вторичных форм приобретенной ДКМП имеют частично (13–23%) генетическую основу. Наиболее распространенными мутациями, выявленными во всех популяциях, являются TTNtv (9–11%), а проведенные исследования *in vivo* и *in vitro* указывают на то, что TTNtv с высокой вероятностью ответственны за генетическую предрасположенность к ППКМП, алКМП, хтКМП. Выявление генетических детерминант имеет важное значение для диагностики и лечения пациентов, обеспечивает понимание механизмов развития и прогрессирования заболевания, позволяет своевременно модифицировать образ жизни, прогнозировать неблагоприятные исходы и стратифицировать риски при каскадном скрининге членов семьи. Будущее генетики относительно ДКМП, вероятно, будет включать полигенные оценки риска и рутинное фармакогенетическое тестирование. Кроме того, в недалеком будущем будут доступны новые методы лечения генетической ДКМП, включая клеточную и ген-специфическую терапию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eldemire R., Mestroni L., Taylor M.R.G. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Annu Rev Med.* 2024;75:417–426. doi: 10.1146/annurev-med-052422-020535
2. Rosenbaum A.N., Agre K.E., Pereira N.L. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:286–297. doi: 10.1038/s41569-019-0284-0
3. Tayal U., Prasad S., Cook S.A. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med.* 2017;9:20. doi: 10.1186/s13073-017-0410-8
4. Jordan E., Peterson L., Ai T., et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(1):7–19. doi: 10.1161/circulationaha.120.053033
5. Jan Haas, Karen S. Frese, Barbara Peil, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal.* 2015;36(18):1123–1135. doi: 10.1093/eurheartj/ehu301
6. Brown E.E., Murray B., Vaishnav J., et al. Genetic Dilated Cardiomyopathy Due to TTN Variants Without Known Familial Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(6):e003082. doi: 10.1161/circgen.120.003082
7. Schiabor Barrett K.M., Cirulli E.T., Bolze A., et al. Cardiomyopathy prevalence exceeds 30% in individuals with TTN variants and early atrial fibrillation. *Genet Med.* 2023;25(4):100012. doi: 10.1016/j.gim.2023.100012
8. Hasselberg N.E., Haland T.F., Jørg Saberniak, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *European Heart Journal.* 2018;39(10):853–860. doi: 10.1093/eurheartj/ehx596
9. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
10. Spracklen T.F., Chakafana G., Schwartz P.J., et al. Genetics of Peripartum Cardiomyopathy: Current Knowledge, Future Directions and Clinical Implications. *Genes (Basel).* 2021;12(1):103. doi: 10.3390/genes12010103
11. Ware J.S., Li J., Mazaika E., et al. IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374(3):233–241. doi: 10.1056/NEJMoa1505517
12. Goli R., Li J., Brandimarto J., et al. Genetic and phenotypic landscape of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143:1852–1862. doi: 10.1161/circulationaha.120.052395
13. Sharp C.A., Haywood M.E., Sbaizero O., et al. The giant protein Titin's role in cardiomyopathy: Genetic, transcriptional, and post-translational modifications of TTN and their contribution to cardiac disease. *Front. Physiol.* 2019;10:1436. doi: 10.3389/fphys.2019.01436
14. Ware J.S., Salamanca A., Tayal U., et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2293–2302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462
15. Linders A.N., Dias I.B., López Fernández T., et al. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging. *npj Aging.* 2024;10:9. doi: 10.1038/s41514-024-00135-7
16. Garcia-Pavia P., Kim Y., Restrepo-Cordoba M.A., et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;140:31–41. doi: 10.1161/circulationaha.118.037934
17. Stafford L.K., Tang X., Brandt A., et al. Risk of anthracycline-induced cardiac dysfunction in adolescent and young adult cancer survivors: role of genetic susceptibility loci. *Pharmacogenomics J.* 2024;24(4):21. doi: 10.1038/s41397-024-00343-0
18. Artico J., Merlo M., Delcaro G., et al. Lymphocytic myocarditis: a genetically genetically predisposed disease? *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:3098100.

19. Lota A.S., Hazebroek M.R., Theotokis P., et al. Genetic architecture of acute myocarditis and the overlap with inherited cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123–1134. doi: 10.1161/circulationaha.121.058457
20. Monda E., Bakalakos A., Cannie D., et al. Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2024;12(6):1101–1111. doi: 10.1016/j.jchf.2024.02.012
21. Seidel F., Holtgrewe M., Al-Wakeel-Marquard N., et al. Pathogenic variants associated with dilated cardiomyopathy predict outcome in pediatric myocarditis. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14:e003250. doi: 10.1161/circgen.120.003250
22. Seidel F., Laser K.T., Klingel K., et al. Pathogenic variants in cardiomyopathy disorder genes underlie pediatric myocarditis. Further impact of heterozygous immune disorder gene variants? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(7):216. doi: 10.3390/jcdd9070216
23. Kontorovich A.R., Patel N., Moscatti A., et al. Myopathic cardiac genotypes increase risk for myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(7):584–592. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.06.001
24. Tiron C., Campuzano O., Fernández-Falgueras A., et al. Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy associated genes in myocarditis. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15:e003408. doi: 10.1161/circgen.121.003408
25. Stroeck S., Henkens M., Dominguez F., et al. Genetic Landscape of Patients With Dilated Cardiomyopathy and a Systemic Immune-Mediated Disease. *J Am Coll Cardiol HF*. 2025;13(1):133–145. doi: 10.1016/j.jchf.2024.08.011
26. Monda E., Limongelli G. Unveiling the genetic aetiology of non-genetic dilated cardiomyopathy. *Global Cardiology*. 2024;2(4). doi: 10.4081/cardio.2024.54
27. Baucé B., Basso C., Rampazzo A., et al. Clinical Profile of Four Families with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Dominant Desmoplakin Mutations. *Eur. Heart J*. 2005;26:1666–1675. doi: 10.1093/eurheartj/ehi341
28. Bariani R., Cason M., Rigato I., et al. Clinical Profile and Long-Term Follow-up of a Cohort of Patients with Desmoplakin Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2022;19:1315–1324. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.04.015
29. Ammirati E., Raimondi F., Piriou N., et al. Acute Myocarditis Associated with Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail*. 2022;10:714–727. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.013
30. Huang G., Bisaria A., Wakefield D.L., et al. Titin-truncating variants in hiPSC cardiomyocytes induce pathogenic proteinopathy and sarcomere defects with preserved core contractile machinery. *Stem Cell Reports*. 2023;18(1):220–236. doi: 10.1016/j.stemcr.2022.11.008
31. Teerlink J.R., Rafael Diaz, Felker G.M., et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *JACC*. 2021;78(2):97–108. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.065
32. Newman N.A., Burke M.A. Dilated Cardiomyopathy: A Genetic Journey from Past to Future. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11460. doi: 10.3390/ijms252111460