



Вайханская Т.Г.

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

Концепция «горячей фазы» как клинической воспалительной манифестации повреждения миокарда при генетической кардиомиопатии: литературный обзор и клиническое наблюдение

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: пациентка подписала добровольное информированное согласие на анонимное опубликование ее данных в медицинском издании.

Подана: 27.05.2025

Принята: 12.09.2025

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Введение. Новый термин «горячие фазы генетических кардиомиопатий» принят для характеристики эпизодов повреждения миокарда с воспалительным компонентом, которые являются сложными клиническими проявлениями аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) и недилатационной кардиомиопатии левого желудочка (НДКМП ЛЖ) со специфическими симптомами – острой болью в груди, повышением сердечных тропонинов (при отсутствии коронарной обструкции) и желудочковыми аритмиями. Эти эпизоды клинически проявляются как симптомы острого миокардита, чаще встречаются у молодых пациентов, сопряжены с повышенным риском жизнеопасных аритмий и прогрессированием заболевания.

Цель. Анализ современного состояния проблемы патофизиологии, диагностики и тактики лечения «горячих фаз» генетических кардиомиопатий.

Материалы и методы. Осуществлен поиск литературы и анализ результатов когортных и многоцентровых исследований «горячих фаз» воспаления миокарда у пациентов с генетически детерминированной кардиомиопатией.

Результаты. «Горячие фазы» АКМП связаны с генетическими мутациями в генах десмоплакина (DSP), плакофилина-2 (PKP2), плакоглобина (JUP), десмоколлина-2 (DSC2) и десмоглеина-2 (DSG2), кодирующих синтез соответствующих десмосомных белков, и в некоторых недесмосомных генах (DMD, BAG3, RBM20, PLN, FLNC, DES, LMNA), ассоциированных с НДКМП ЛЖ. Диагностической проблемой является сложная дифференциация «горячих фаз» от изолированного острого миокардита, что требует применения мультимодального подхода с использованием магнитно-резонансной и/или ядерной томографии, эндомиокардиальной биопсии и генотипирования. Новые методы терапии с применением иммуносупрессивных и таргетных противовоспалительных средств показывают многообещающие результаты в лечении эпизодов «горячих фаз» АКМП. В качестве доказательства сложной диагностики и непростого выбора тактики лечения в статье представлен клинический случай семейной ламинопатии с манифестацией НДКМП ЛЖ, ассоциированной с новой мутацией LMNA, у пробанда с симптомами «горячей фазы» и брадиаритмическим синдромом.

Заключение. «Горячие фазы» АКМП связаны со значительным риском аритмий и прогрессированием заболевания, что требует комплексного диагностического подхода и специфической терапии, однако необходимы дальнейшие молекулярные исследования с целью поиска новых таргетных средств для лечения и улучшения прогноза.

Ключевые слова: «горячие фазы», генетическая кардиомиопатия, миокардит, воспаление, десмоплакин, десмосома, ламин A/C

Vaikhanskaya T.

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

Concept of "Hot Phase" as a Clinical Inflammatory Manifestation of Myocardial Injury in Genetic Cardiomyopathy: A Literature Review and a Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: the patient signed a voluntary informed consent for anonymous publication of her data in a medical journal.

Submitted: 27.05.2025

Accepted: 12.09.2025

Contacts: tat_vaikh@mail.ru

Abstract

Introduction. The new term "hot phases" of genetic cardiomyopathies is adopted to characterize episodes of myocardial injury with an inflammatory component, which are complicated clinical manifestations of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) and non-dilated left ventricular cardiomyopathy (NDLVC) with specific symptoms such as acute chest pain, increased cardiac troponins (in the absence of coronary obstruction), and ventricular arrhythmias. These episodes are clinically manifested as acute myocarditis-like symptoms; they are more common in young patients, and are associated with an increased risk of life-threatening arrhythmias and disease progression.

Purpose. To analyze the current state of the pathophysiology, diagnostics and treatment tactics of "hot phases" of genetic cardiomyopathies.

Materials and methods. A literature search and analysis of cohort and multicenter studies of "hot phases" of myocardial inflammation results in patients with genetically determined cardiomyopathy were performed.

Results. "Hot phases" of ACM are associated with genetic mutations in the genes of desmoplakin (DSP), plakophilin-2 (PKP2), plakoglobin (JUP), desmocollin-2 (DSC2) and desmoglein-2 (DSG2), encoding the synthesis of the corresponding desmosomal proteins, and in some non-desmosomal genes (DMD, BAG3, RBM20, PLN, FLNC, DES, LMNA) associated with NDLVC. The diagnostic challenge is a complicated differentiation between "hot phases" and isolated acute myocarditis, which requires a multimodal approach using magnetic resonance and/or nuclear tomography, endomyocardial biopsy and genotyping. New therapies using immunosuppressive and targeted anti-inflammatory agents show

promising results in the treatment of episodes of "hot phases" of ACM. As evidence of complicated diagnostics and difficulties in choosing therapy, the article presents a clinical case of familial laminopathy with NDLVC manifestation associated with a new LMNA mutation in a proband with "hot phase" symptoms and bradyarrhythmia syndrome.

Conclusion. "Hot phases" of ACM are associated with significant arrhythmic risk and disease progression, which requires a comprehensive diagnostic approach and specific therapy; however, further molecular studies are required to find new targeted treatments and improve the prognosis.

Keywords: "hot phases", genetic cardiomyopathy, myocarditis, inflammation, desmoplakin, desmosome, lamine A/C

■ ВВЕДЕНИЕ

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда инфекционного, токсического, аллергического (в том числе лекарственного) и аутоиммунного генеза с широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, которые могут купироваться спонтанно, до псевдокоронарного синдрома и сердечной недостаточности (вплоть до кардиогенного шока), жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. Известно, что в 10–30% случаев миокардиты могут прогрессировать с формированием синдрома хронической сердечной недостаточности (СН) и исходом в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [1, 2]. Стремительные технологические достижения в секвенировании ДНК, биоинформатике, геномике и протеомике, мультимодальных методах прецизионной сердечной визуализации привели к ошеломляющим открытиям в области молекулярно-биологических механизмов патогенеза кардиомиопатий (КМП) и новым возможностям таргетной генетической терапии, однако, как следствие, инициировали новую генерацию множества связанных с этим прогрессом проблем. Одной из таких проблем является сложность диагностики сопутствующего «стерильного миокардита» у лиц с генетическими вариантами КМП и недостаточно изученные патофизиологические взаимосвязи между КМП и миокардитом. Так, известно, что эти нозологии перекрываются в 22–40% случаев аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) – заболевания, которое характеризуется прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда с поражением как правого (аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия – АПЖК), так и левого (аритмогенная левожелудочковая кардиомиопатия – АЛЖК) или обоих желудочков (бивентрикулярная АКМП) [3]. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC) 2023 г. по диагностике и лечению КМП, установлены дефиниции для нового фенотипа КМП – недилатационной кардиомиопатии левого желудочка (НДКМП ЛЖ), который критериально и клинически соответствует фенотипу леводоминантной формы АКМП – АЛЖК, но с отличительным признаком, характеризующим нормальный объем левого желудочка (ЛЖ) [4]. Общей клинической тенденцией, объединяющей все перечисленные варианты АКМП, является предрасположенность пациентов к жизнеопасным желудочковым аритмиям, ВСС и прогрессирующей СН [5].

Однако в исследованиях последнего десятилетия выявлена новая тенденция – связь дебюта АКМП с клиническими проявлениями, характерными для миокардита;

было отмечено, что АКМП может манифестировать в виде так называемой активной «горячей фазы», которая проявляется болью в груди, аритмией и повышением сердечных тропонинов (при отсутствии стенозирующего коронарного атеросклероза) [6, 7]. Такие эпизоды наблюдаются преимущественно у молодых пациентов, эти события особенно значимы, поскольку они связаны с острым ухудшением клинической ситуации и значительным увеличением риска желудочковых тахикардий [7]. Большое фенотипическое сходство между этими состояниями открыло ящик Пандоры научных дискуссий о том, развивается ли АКМП вследствие воспаления миокарда или воспаление является вторичным механизмом дезадаптивного иммунотормозяющего ответа с участием генов АКМП, кодирующих цитокины. Получены определенные доказательства того, что воспаление может усугублять вызванное физической нагрузкой повреждение десмосом у генетически предрасположенных пациентов. Среди других драйверов и модуляторов фенотипа воспаление в ответ на вирусную инфекцию и иммунные триггеры рассматриваются как факторы, усугубляющие повреждение и некроз кардиомиоцитов. Эта теория подтверждается многочисленными доказательствами, включающими: 1) наличие гистологических признаков воспаления в 30–67% сердечных образцов АКМП, чаще всего воспалительных инфильтратов с участием лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов (реже тучных клеток, макрофагов и гистиоцитов) в областях фиброзно-жирового замещения [7, 8]; 2) обнаружение различных кардиотропных вирусов в спорадических случаях АПЖК; 3) повышение антидесмоглеина-2, антикардиальных и антиинтеркалированных дисковых аутоантител; 4) тот факт, что до 76% пациентов с АПЖК имеют гистологические критерии активного миокардита. С другой стороны, фиброзно-жировое замещение не является характерным патологическим признаком миокардита [2, 8–10].

Дифференциальная диагностика между активной «горячей фазой» АКМП с миокардитоподобными признаками (одышка, боль в груди, повышенный уровень тропонина, изменения на ЭКГ) и классическим острым миокардитом является сложной задачей, требующей применения мультимодального подхода с использованием магнитно-резонансной и/или ядерной томографии, эндомиокардиальной биопсии и генотипирования. Хотя роль воспаления / иммунного ответа при АКМП не совсем ясна, воспаление как движущая сила фенотипа и потенциальная цель для таргетной терапии с учетом молекулярных механизмов требует дальнейших трансляционных и клинических исследований.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение и анализ когортных и многоцентровых исследований «горячих фаз» генетических КМП, изучение их предполагаемой патофизиологической основы, клинического и диагностического значения, новых терапевтических целей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен поиск научной литературы (глубина 15 лет) и анализ результатов клинических и молекулярных исследований «горячих фаз» у пациентов с генетической причиной КМП. Поиск и отбор публикаций по исследованиям, включающим изучение генетических причин миокардита и патофизиологии «горячих фаз» генетической КМП, проводились по трем базам данных в период с 2010 по 2025 г.: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>),



база данных рецензируемой научной литературы Scopus (<https://www.elsevier.com/products/scopus/data>) и библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), а также с помощью введения поисковых запросов в поисковой системе Google Scholar и ResearchGate с использованием ключевых слов: "hot phases" cardiomyopathy; myocarditis; genetic landscape of myocarditis; cardiomyopathy associated genes in acute myocarditis; cardiomyopathy associated genes in "hot phases" inflammation; acute myocarditis associated with desmosomal gene variants; acute myocarditis associated with non-desmosomal gene variants. Таким образом, был проведен анализ 97 статей, на основе которых был сформирован список из 58 публикаций по теме настоящего обзора.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Патофизиология «горячих фаз» при аритмогенной кардиомиопатии

Патофизиология АКМП довольно сложна и включает множественные цитомолекулярные нарушения сигнальных путей, такие как перераспределение плакоглобина, ремоделирование щелевых контактов, апоптоз миокарда и высокие уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов [5–7].

Результаты исследований последних лет демонстрируют сложные механизмы взаимодействия генетических, воспалительных и иммунных факторов патогенеза «горячих фаз» КМП. У пациентов с генетической КМП мутации сохраняются на протяжении всей жизни, что позволяет предположить, что дополнительные внешние стресс-факторы способствуют проявлению «горячих фаз» воспаления, которые гистопатологически характеризуются некрозом миокарда и лимфоцитарной инфильтрацией. Эпизоды миокардита могут быть спровоцированы различными триггерами, включающими интенсивную физическую нагрузку, вирусные инфекции и аутоиммунные нарушения. Генетически измененный миокард (при определенных мутациях, чаще в генах десмосомы) в большей степени подвержен присоединению воспалительного компонента, кроме того, воспаление миокарда может являться триггером для реализации аномальной генетической программы кардиомиоцитов (апоптоз, фиброз).

Генетический фон

Впервые признаки воспаления сердца были визуализированы у носителей мутаций в гене DSP с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ); такой воспалительный паттерн был назван «стерильным» миокардитоподобным синдромом, или «горячей фазой» АКМП. Значительная роль генетики в патогенезе острого миокардита и воспалительной КМП была определена в нескольких исследованиях: в многоцентровом исследовании A. Lota et al. (2022) генетические варианты в генах, связанных с КМП, были описаны у 8% пациентов с острым миокардитом по сравнению с <1% здоровых лиц контрольной группы [8]. Кроме того, широкая распространенность вариантов усечения титина (TTNtv) была обнаружена у пациентов с подтвержденным (по данным биопсии) лимфоцитарным миокардитом [9]. У пациентов с леводоминантным фенотипом АКМП и наличием мутаций в генах DMD, DSP, FLNC, PLN, LMNA, BAG3 и RBM20 чаще встречались тяжелые формы острого миокардита с быстрым прогрессированием СН [10–12].

У пациентов с «горячей фазой» дебюта АКМП наиболее часто идентифицируют мутации в гене десмоплакина (DSP) [13–15]. Десмоплакин является наиболее

распространенным десмосомным белком, который «прикрепляет» десмосомы (межклеточные контакты) к промежуточным филаментам, обеспечивая структурную целостность слоев клеток; этот протеин максимально экспрессируется в сердце и коже. В последние годы эксперты выделили десмоплакинопатии в отдельный фенотип КМП, так как DSP-мутации связаны с преимущественным поражением ЛЖ с систолической дисфункцией, субэпикардальным фиброзом и воспалительными «горячими фазами», обычно предшествующими дисфункции ЛЖ. Этот фенотип отличается от классической формы АПЖК, обусловленной патогенными вариантами в гене плакофиллина-2 (PKP2), клиническими проявлениями и прогнозом [13]. Обнаружено, что наличие вариантов DSP у пациентов с острым миокардитом связано с худшим прогнозом, поскольку DSP-носители имели более высокий риск желудочковых аритмий и рецидивирующее течение миокардита [14–16].

Несмотря на то что в большинстве исследований «горячей фазы» АКМП генетические варианты PKP2 и DSG2 встречались значимо реже, некоторые авторы сообщили об обнаружении мутаций PKP2 в 21% и DSG2 в 13% случаев «горячих фаз» с воспалением и повреждением миокарда [17].

Однако механизм, определяющий связь генетических мутаций при АКМП с «горячими фазами», точно не известен; восприимчивость к активации врожденного иммунитета при генетически обусловленном миокардите детально изучается в экспериментальных моделях *in vivo*, *in vitro* и в инженерных тканях сердца.

АКМП в основном ассоциированы с мутациями в генах, кодирующих пять десмосомных белков, включающих плакофиллин-2 (PKP2), десмоплакин (DSP), плакоглобин (JUP), десмоколлин-2 (DSC2) и десмоглеин-2 (DSG2). Десмосома представляет собой мультипротеиновый комплекс, принадлежащий к межклеточному соединению, которое обеспечивает адгезию миоцитов и их электрическое сопряжение. Мутации в десмосомных генах нарушают целостность вставочных дисков, что приводит к расслоению клеток миокарда, апоптозу и последующему фиброзно-жировому замещению [13–17]. Однако в исследованиях последних лет в развитии «горячих фаз» АКМП доказана каузальная роль недесмосомных генов, кодирующих белки с разнообразным спектром биологических функций, включающих поддержание структуры цитоскелета и нуклеоскелета, обеспечение стабильности ядерной оболочки (LMNA), транспорта и гомеостаза кальция в цитоплазме (FLMN, PLN) и передачу сигналов цитокинам, что позволяет предположить, что патофизиология АКМП включает механизмы нарушения множественных сигнальных путей [18–20].

Воспаление и иммунный ответ

Сердце и иммунная система являются высоко интегрированными системами, взаимодействующими посредством цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров. В настоящее время сердце рассматривается как важный иммунный коммутатор, способный тонко настраивать функции иммунной системы с помощью специфических кардиокинов (натрийуретических пептидов, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста- β , фактора дифференциации роста-15, активина-А, миостатина, аденомедуллина и эндоканнабиноидов). Становится все более очевидным, что между сердечно-сосудистой и иммунной системами идет непрерывный поток молекулярной информации. Иммунная система распознает опасность при повреждении тканей. Ткани, находящиеся в состоянии стресса, вырабатывают сигналы



тревоги, которые активируют антигенпрезентирующие клетки и иммунные реакции. Во время клеточного ответа на стресс, называемого универсальным ответом на опасность клеток, поврежденные клетки и иммунная система активируют стерильное воспаление (инфламмасому).

Воспаление является признаком ранних стадий АКМП, которые обнаруживаются в доклиническом периоде задолго до формирования патогномичного признака – замещения миокарда фиброзно-жировой тканью. Интересно, что специфическая для АКМП фиброзно-жировая патология сердца не наблюдается при вирусном миокардите или аутоиммунных формах воспаления, таких как гигантоклеточный или эозинофильный миокардит [21, 22].

Воспаление при генетических АКМП может быть индуцировано расслоением сердечных клеток при функционально нестабильной структуре десмосом, высвобождением цитокинов и активацией реакции взаимодействия между хемокинами и лейкоцитами, что приводит к аномальному восстановлению тканей с последующим фиброзом. Воспаление у пациентов с АПЖК также было подтверждено обнаружением повышенных уровней интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО- α) в плазме крови [21, 22].

Воспаление играет важную роль в патофизиологии «горячих фаз» АКМП. При гистопатологических исследованиях сердечных образцов (при биопсии или аутопсии лиц с АПЖК) выявлена высокая распространенность (>57%) воспалительных инфильтратов, наряду с апоптотическими миоцитами, и их связь с более тяжелым бивентрикулярным поражением [21]. Становится ли воспаление триггером для клинического проявления генетических мутаций или представляет собой эпифеномен некоторых специфических генотипов, до сих пор точно неизвестно.

В исследованиях *in vivo* на моделях ген-нокаутных мышей обнаружено, что воспалительная фаза, включающая появление некротических очагов и воспалительных инфильтратов, предшествовала началу явного заболевания АПЖК за несколько недель до развития симптомов и правожелудочковой дисфункции [22, 23]. Это открытие подтверждает гипотезу о том, что «горячие фазы» могут инициировать патогенез и прогрессирование заболевания при АКМП вследствие дегенерации/апоптоза кардиомиоцитов, высвобождения провоспалительных агрессивных хемокинов и цитокинов с последующей воспалительной реакцией, имитирующей острый миокардит.

Так, предложено несколько гипотез о взаимодействии генетики и воспаления при АКМП в «горячих фазах». Согласно первой теории, предполагается, что генетически обусловленная десмосомная дисфункция провоцирует апоптоз миоцитов и последующее воспаление миокарда [24]. Другая гипотеза не исключает инфекционной природы воспаления и заключается в том, что вирусные инфекции способны вызывать воспаление миокарда, аутоиммунный ответ и апоптоз с последующей десмосомной дисфункцией [25]. Возможно, что третья гипотеза – «теория второго удара», предложенная для понимания механизмов патогенеза ДКМП, – может быть применима и к «горячим фазам» АКМП [25]. Согласно этой концепции, некоторые генетические дефекты могут способствовать повышению восприимчивости миокарда к воспалительным повреждениям при вирусных инфекциях и других экзогенных триггерах, что вызывает повреждение миокарда и фиброзно-жировое замещение. Так, десмосомные мутации приводят к подавлению каскада Wnt/B-катенина и активации пути Hippo/YAP, повышающих экспрессию проапоптотических генов и ослабляющих

межклеточные соединения. Экзогенные агенты также могут вызывать повреждение миокарда с высвобождением эндогенных молекулярных цитокинов, лимфокинов и хемокинов, связанных с повреждением клеток, активацией иммунной системы и опосредованным воспалением поврежденных миоцитов, создавая порочный круг [22–25].

Иммунный ответ во время «горячих фаз» реализуется как врожденными, так и адаптивными иммунными механизмами. Т-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы являются наиболее часто встречающимися клетками в биоптатах пациентов с АКМП [24]. На ранних стадиях заболевания поврежденные кардиомиоциты очищаются нейтрофилами, секретирующими миелопероксидазу, которые постепенно заменяются макрофагами M2. Выделение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, интерферон-гамма (ИНФ- γ) и ФНО- α , не только инициирует цитотоксическое повреждение миокарда, но и (как аутокринный сигнал) привлекает дополнительные иммунные клетки и активирует адаптивный иммунитет, создавая порочный круг воспаления и повреждения тканей [22].

В нескольких исследованиях была изучена активация комплемента в «горячих фазах»: были продемонстрированы высокие уровни C3, C5 и C9 в гемосыворотке пациентов с АКМП и улучшение сердечной функции у мышей с мутацией DES после ингибирования рецепторов C5a [26, 27].

В последние годы изучается роль определенных цитокинов в развитии «горячих фаз». Например, продукция ИЛ-1 β наблюдалась в кардиомиоцитах нокаутированных мышей с DSG2mut/mut. Ядерный транскрипционный фактор NF κ B, участвующий в продукции ИЛ-1 β , отличался сверхэкспрессией как в моделях животных DSG2mut/mut, так и в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CMs), несущих мутацию PKP2. Кроме того, обнаружено, что посредством сверхэкспрессии NF κ B мутированные PKP2 hiPSC-CMs могут секретировать воспалительные цитокины сами по себе даже при отсутствии иммунных клеток [28]. Такой воспалительный континуум, в том числе и за счет развития фиброза, может дестабилизировать мембранный субстрат кардиомиоцитов, вызывать электрическую нестабильность миокарда и способствовать жизнеопасным аритмиям [29].

В исследовании S. Chelko et al. (2024) инженерные миоциты DSG2mut hiPSC-CM продемонстрировали повышение регуляции NF κ B, связанное с электрофизиологическими отклонениями, а подавление NF κ B посредством короткой интерферирующей РНК (siRNA) показало частичную нормализацию электрофизиологических изменений. Авторы обнаружили, что у мышей DSG2mut/mut передача сигнала NF κ B в кардиомиоцитах привлекает макрофаги, положительные по рецептору хемокина-2 с мотивом C–C (клетки CCR2+), активируя механизмы повреждения миокарда, сократительную дисфункцию и аритмии [30]. Таким образом, на мышинных моделях получены убедительные доказательства того, что сверхэкспрессия NF κ B при мутациях в гене DSG2 регулирует воспалительные и восстановительные процессы, тем самым формируя общий финальный путь для развития фенотипа АКМП. Одно из возможных объяснений заключается в том, что генетически или негенетически детерминированное нарушение десмосом может вызвать иммунную цепную реакцию, приводящую к гибели клеток и повышению антидесмосомных антител. В целом исследования продемонстрировали, что изменения экспрессии десмосомных генов



и сигнальных путей соответствуют патологической активации врожденного иммунитета и воспаления как стартовых механизмов заболевания [29, 30].

Так как ядерный фактор NFκB активируется в сердечных миоцитах при АКМП и ассоциируется с повышенной экспрессией большого количества воспалительных цитокинов и хемотоксических молекул, проведены исследования низкомолекулярных ингибиторов сигнализации NFκB, которые продемонстрировали высокий потенциал в предотвращении развития признаков АКМП [26, 27, 30]. Эти результаты указывают на то, что NFκB может служить подходящей лекарственной мишенью для лечения АКМП, что является новым и ценным открытием. Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительная сигнализация напрямую управляет ключевыми признаками заболевания и воздействие на механизмы патогенеза воспаления может быть новой таргетной эффективной стратегией в лечении АКМП.

Роль аутоиммунитета как триггера иммунного ответа является новой областью исследований в области АКМП. Предполагается, что аутоиммунная дисфункция является причиной неинфекционного миокардита при АКМП. Специфические сывороточные аутоантитела к десмоглеину-2 были обнаружены как у взрослых, так и у детей с АПЖК независимо от каузальной мутации [31]. Авторами A. Caforia et al. (2020) в сыворотке крови большинства семейных и спорадических случаев АПЖК были обнаружены аутоантитела к десмоглеину-2, антикардиальные аутоантитела (АНА) и антиинтеркалированные (вставочные) дисковые аутоантитела (AIDA). Кроме того, авторы этого исследования показали, что наличие АНА и AIDA в сыворотке крови было связано с тяжестью заболевания [32]. Несмотря на то что эти исследования способствовали обоснованному применению иммуносупрессивной терапии при подтвержденной биопсией вирус-отрицательной и аутоантитело-положительной воспалительной АКМП, точный триггер и механизмы аутоиммунитета при АКМП неизвестны. Убедительной гипотезой может быть допущение о повышенной потенциальной способности каузальных мутаций к демаскировке «скрытых» эпитопов и активации аутоиммунной системы. Альтернативной гипотезой может быть предположение, что высвобождение эндогенных аутоантигенов поврежденными миоцитами может стимулировать иммунную систему к выработке аутоантител. Необходимо проведение более масштабных и долгосрочных исследований, чтобы выяснить, можно ли использовать АНА и AIDA в качестве биомаркеров для прогнозирования степени тяжести АКМП.

Роль вирусных инфекций

В серии аутопсийных исследований воспалительные инфильтраты были обнаружены у большинства пациентов с АПЖК, что позволяет предположить, что этиопатогенез АПЖК, как и ДКМП, может быть обусловлен тяжелым вирусным или аутоиммунным миокардитом. Так, было высказано предположение, что воспаление, вторичное по отношению к вирусной инфекции, влияет на патофизиологию АПЖК [12, 33].

Роль вирусов в патогенезе АКМП является предметом многочисленных дискуссий. Так, нуклеотидные последовательности РНК/ДНК кардиотропных вирусов (таких как вирус Коксаки, аденовирус, цитомегаловирус, парвовирус В19) были обнаружены в миокарде пациентов с АПЖК и без семейного анамнеза КМП, поэтому изначально предполагалась ведущая роль инфекционных агентов в патогенезе спорадических случаев АКМП [33]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том,

что вирусы могут быть «невинными свидетелями и соседями» в кардиомиоцитах, но не возбудителями заболевания [34], а воспалительная реакция – лишь результат аутоиммунного воздействия антигенов миокарда после повреждения миоцитов. Цитотоксические Т-клетки также могут способствовать повреждению кардиомиоцитов при АКМП при отсутствии вирусных инфекций [34].

Клинические проявления

«Горячие фазы» могут быть первым клиническим проявлением АКМП, чаще встречаются у молодых пациентов и в педиатрической популяции [6, 35].

Как правило, пациенты жалуются на острую боль в груди (за грудиной), которая сопровождается повышением кардиоспецифических ферментов, что соответствует клинике инфарктоподобного острого миокардита. У пациентов также могут наблюдаться рецидивирующие болевые эпизоды или хроническое бессимптомное повышение тропонинов. Гемодинамическая нестабильность встречается реже, однако описаны случаи кардиогенного шока [35] и тяжелые брадиаритмии [36]. Жизнеопасные тахикардии и признаки электрической нестабильности миокарда наблюдались у 20–49% пациентов во время эпизодов «горячей фазы» [7], ВСС зарегистрирована у 9% пациентов, носителей мутаций DSP, включенных в многоцентровое исследование E. Ammirati et al. (2022) [16].

У значительного числа пациентов (43%) загрудинная боль с повышением уровня тропонинов сопровождается подъемом сегмента ST, что требует исключения острого коронарного синдрома (который очень редко встречается у молодых людей) и исключения воспалительного заболевания миокарда на фоне нормальных коронарных артерий. Боль в груди может сопровождаться определенными электрокардиографическими (ЭКГ) отклонениями, указывающими на вероятную КМП. Такие изменения ЭКГ включают низкий вольтаж QRS, фрагментированные комплексы QRS в стандартных отведениях и отрицательные зубцы Т в нижнебоковых отведениях. Однако ЭКГ может быть нормальной при первом обследовании [7].

В настоящее время «горячие фазы» остаются серьезной проблемой для врача, поскольку они могут возникать непредсказуемо, в самых разных клинических ситуациях и не всегда соответствуют классическому течению АКМП.

Диагностические проблемы

Распознавание «горячей фазы» при генетической КМП и ее дифференциация от обычного миокардита вызывает существенные трудности. Действительно, из-за отсутствия в настоящее время надежных и стандартизированных диагностических критериев важно подходить к этим случаям с «установкой на поиск кардиомиопатии», направленной на распознавание тревожных признаков – красных флагов потенциально более сложного и тяжелого заболевания (см. таблицу). Крайне важным аспектом установления точного диагноза является тщательное изучение семейного анамнеза КМП, семейных случаев ВСС или миокардита, а также рецидивирующих болей в груди [37, 38].

Однако существует потребность в новых диагностических инструментах, позволяющих обнаружить воспаление миокарда и предсказать аритмический риск во время «горячей фазы» КМП. Мультиимодальное диагностическое обследование,

Клинические и инструментальные красные флаги – признаки «горячих фаз» КМП
Clinical and instrumental red flags: signs of "hot phases" of cardiomyopathy

Клинические признаки «горячей фазы» кардиомиопатии	
Клиника и семейный анамнез	Рецидивирующие боли в грудной клетке
	Семейный анамнез ВСС или КМП
	Хронический характер повышения тропонина
ЭКГ-признаки	Низкий вольтаж QRS
	Фрагментация комплексов QRS
	Отрицательные зубцы Т в нижнебоковых отведениях
	Персистирующие желудочковые аритмии
Визуализация (эхокардиография, магнитно-резонансная томография)	Персистирующая сократительная/систолическая дис-функция ЛЖ
	Кольцевой субэпикардиальный паттерн фиброза

включающее ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), инвазивной оценки (при необходимости) эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и электрофизиологического исследования, следует рассматривать для прецизионно-дифференциальной диагностики заболевания [38] у этой сложной категории пациентов (рис. 1).



Рис. 1. Диагностика «горячей фазы» кардиомиопатии
Fig. 1. Diagnosis of the "hot phase" of cardiomyopathy

Биомаркеры

Общепринятыми биомаркерами повреждения миокарда являются повышенные уровни кардиоспецифических ферментов – сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) или ее МВ-фракции (КФК-МВ), тропонинов I/Т. Однако поиск высокочувствительных биомаркеров для идентификации и прогноза «горячей фазы» АКМП продолжается. Повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), реже наблюдались во время «горячей фазы». Несмотря на то что СРБ обладает малой специфичностью и не позволяет дифференцировать АКМП от других воспалительных или атероисшемических состояний, в настоящее время он представляет собой, наряду с тропонином I, доступный биомаркер в клинической практике. Хотя роль повышенной экспрессии воспалительных цитокинов и хемокинов в качестве биомаркеров «горячей фазы» АКМП, включающих ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ и ФНО- α , в большей степени изучена в экспериментальных моделях на животных, целесообразность их применения в клинической практике также является вполне обоснованной [39].

Известно прогностическое значение солибилизованного ST2 рецептора интерлейкина-1 (sST2), фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в оценке бивентрикулярного поражения при АКМП [40], однако эти маркеры в контексте «горячей фазы» изучались в небольших когортах. Для повышения точности диагностики и определения тактики лечения «горячих фаз» необходимы исследования более специфических биомаркеров, таких как микроРНК, siRNA и аутоантитела [41].

Методы визуализации

МРТ сердца является критически важным инструментом в диагностике «горячей фазы» АКМП и НДКМП ЛЖ. Метод позволяет обнаружить отек и фиброз с высокой чувствительностью и специфичностью. Использование контрастирования с оценкой позднего накопления гадолиния (LGE) позволяет визуализировать топику, степень и глубину фиброзного замещения миокарда. Наличие неишемического паттерна LGE наблюдается у 90% пациентов с «горячей фазой», с преимущественной локализацией в субэпикардиальных нижебоковых и септальных областях [6, 7]. Циркулярный субэпикардиальный паттерн, так называемый кольцевидный фиброз, является наиболее характерным для носителей мутаций генов DSP и FLNC [13]. Кроме того, методы картирования T1 и T2 с оценкой времени релаксации миокарда предоставляют ценную информацию о степени и активности заболевания во время «горячих фаз» (при наличии повреждения миокарда и отека характерно увеличение времени релаксации T1 и T2).

ПЭТ, применяемая для дифференциальной диагностики саркоидоза сердца и острого миокардита, представляет собой многообещающий инструмент для оценки воспаления миокарда при АКМП. Этот метод визуализации можно применять при наличии аритмий и имплантируемого устройства в случаях, когда проведение МРТ противопоказано [42]. Поскольку активное воспаление может быть связано с повышенным риском аритмии, этот метод бывает особенно полезен для выявления пациентов с высоким риском аритмических событий во время «горячих фаз».



Эндомиокардиальная биопсия

Дифференциальная диагностика между сердечным саркоидозом и острым миокардитом может быть затруднена даже после полного неинвазивного обследования, особенно при внелегочных формах саркоидоза. В этих случаях проведение ЭМБ с гистологическим и иммуногистохимическим анализом является предпочтительным [43].

Воспаление миокарда было зарегистрировано в 75% случаев при аутопсии, особенно при АКМП, связанной с мутациями DSP [6, 7, 12–16]. Однако дебаты о патогенезе «горячих фаз» продолжаются; так, результаты исследования G. Bassetto et al. (2024) показали, что в ЭМБ у пациентов с «горячей фазой» генетической КМП определяются признаки апоптоза, а не активное воспаление [44]. Однако, помимо того, что выявление активного воспаления при ЭМБ позволяет исключить саркоидоз сердца и вирусный миокардит, анализ результатов иммуногистохимического исследования ЭМБ позволяет решить вопрос о целесообразности назначения иммуносупрессивной терапии.

Роль генетического тестирования и семейного скрининга

У пациентов с острым миокардитом риск сопутствующего наследственного заболевания сердца точно не известен, и миокардит не упоминается в рекомендациях в качестве показателя для проведения генетического тестирования [4]. Однако в исследовании N. Piriou et al. (2020) проведение генотипирования у пациентов с острым миокардитом и семейным анамнезом КМП/ВСС оказалось эффективным для выявления десмосомных мутаций; так, секвенирование ДНК в сочетании с семейным скринингом позволило диагностировать фенотип НДКМП ЛЖ (или АЛЖК) более чем у трети носителей мутаций [37].

Эти результаты подчеркивают важность выявления тревожных признаков для проведения генетического тестирования у пациентов с миокардитом, у которых присутствуют красные флаги клинической сложности, такие как: рецидивирующие эпизоды миокардита; хроническое или интермиттирующее повышение тропонина; семейный анамнез КМП; кольцевидный паттерн LGE при МРТ сердца; тяжелая дисфункция ЛЖ или устойчивые желудочковые аритмии, резистентные к оптимальной медикаментозной терапии; наличие признаков апоптоза при оценке ЭМБ.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о необходимости выполнения генетического теста у пациентов с острым миокардитом, продолжаются многоцентровые исследования, однако необходимость оценки семейного анамнеза у этих пациентов не вызывает сомнений у всех экспертов в этой области, так как имеет неоспоримое клиническое значение. При выявлении каузальной мутации у пробанда целесообразно проведение генетического семейного скрининга всем членам семьи первой линии родства. В случае выявления того же варианта у бессимптомного родственника рекомендовано проведение МРТ сердца с контрастированием, даже если при ЭхоКГ и ЭКГ видимых отклонений не зарегистрировано [4, 45].

Аналитический обзор серии публикаций по долгосрочному наблюдению крупных когорт пациентов с DSP-вариантами подтвердил данные исследований серийных случаев АКМП, позволяющих выделять особую форму десмоплакинопатии с высокой частотой (от 22 до 63%) рецидивирующих воспалительных и аритмических эпизодов с промежуточными бессимптомными периодами. С меньшей частотой

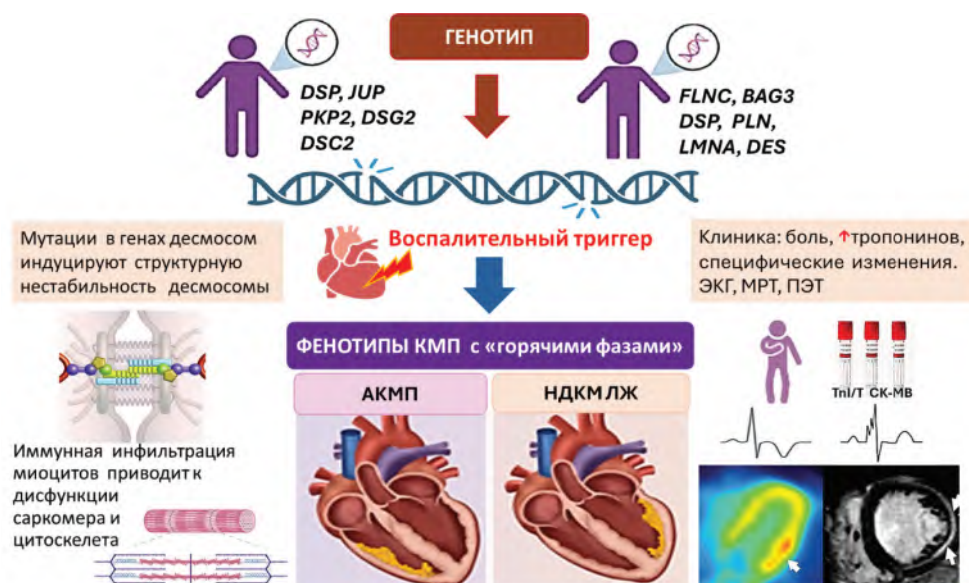


Рис. 2. Генотип-фенотипические корреляции «горячих фаз» кардиомиопатии
Fig. 2. Genotype/phenotypic correlations of "hot phases" of cardiomyopathy

регистрировались «горячие фазы» миокардита, подтвержденного ЭМБ, у носителей мутаций в цитоскелетных генах (DES, FLNC), единичные случаи выявлены у носителей LMNA-мутаций и SCN5A-вариантов [46, 47]. Требуются дополнительные трансляционные исследования для изучения и понимания детерминирующих механизмов развития «горячих фаз» КМП, лежащих в основе воспаления миокарда при DSP-мутациях и других патогенных вариантах в цитоструктурных генах: возможно, это первичные эффекты гипериммунности (в ответ на изменение поверхностной структуры укороченного белка десмоплакина, филамина С и др.) или вторичные эффекты, связанные с потерей структурной стабильности десмосом и цитоскелета. Кроме того, гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза с формированием пула их антигенов в ходе естественного течения АПЖК может приводить к развитию вторичного аутоиммунного воспаления в миокарде. Концепция «горячих фаз» КМП графически представлена на рис. 2.

Терапевтические подходы и изменение образа жизни

Определение прецизионной роли воспалительных и аутоиммунных процессов имеет первостепенное значение для выбора патогенетической терапии «горячих фаз» генетических КМП. Лечение АКМП во время «горячих фаз» требует многостороннего подхода, учитывающего как аритмический риск, так и желудочковую дисфункцию с лежащим в основе воспалительным процессом. С учетом потенциально главной роли воспаления в патофизиологии «горячих фаз» растет интерес к использованию иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии у этих пациентов с КМП.



«Горячие фазы» еще не были объектом клинических рандомизированных исследований или крупных наблюдательных исследований, а используемые в настоящее время режимы иммуносупрессивной терапии были адаптированы из рекомендаций по острому миокардиту [1, 2, 45]. При аутоиммунном миокардите и вирус-негативном миокардите иммуносупрессивная терапия рекомендуется в случаях, рефрактерных к оптимизированной медикаментозной терапии, а долгосрочное наблюдение в проспективном исследовании TIMIC показало эффективность комбинации преднизолона и азатиоприна при хронических воспалительных КМП [46].

Что касается генетических КМП, проявляющихся воспалением миокарда, пилотный отчет об использовании иммуносупрессии продемонстрировал снижение активности воспаления миокарда и уменьшение осложнений во время лечения без сообщений о серьезных побочных эффектах [47]. Эти результаты, безусловно, требуют дальнейшего исследования для доказательства эффективности иммуносупрессивной терапии, а выбор старта терапии должен быть адаптирован индивидуально к каждому пациенту с обязательным наблюдением многопрофильной кардиоиммунологической командой. Наличие симптомов систолической дисфункции, перманентного повышения тропонина, желудочковых аритмий, прогрессирования LGE при МРТ сердца следует учитывать в начале терапии и во время последующего наблюдения для определения эффективности лечения. Этот аспект ставится в центре внимания большинства исследований «горячих фаз».

В недавних исследованиях изучалось использование таргетной иммуномодулирующей терапии, ингибирующей GSK3 β [48] и NF κ B [49], а также макрофаги CCR2 на моделях животных с АКМП [50]. Использование колхицина в настоящее время недостаточно изучено у пациентов с хронической воспалительной КМП (CMP-MYTHIC; <https://ctv.veeva.com/study/cmp>), включая пациентов с АКМП с документированными «горячими фазами» [51].

Тем не менее у пациентов с «горячими фазами» АКМП со сниженной фракцией выброса (ФВ) наблюдалось обратное ремоделирование при антинейрогуморальной терапии, когда по данным ЭМБ наблюдался апоптоз, а не активное воспаление [44].

Данные о влиянии физической активности на «горячие фазы» пока отсутствуют. В качестве общей рекомендации пациентам часто советуют избегать соревновательных видов спорта и интенсивных упражнений, которые могут усугубить воспаление миокарда и увеличить риск аритмии.

Прогноз и долгосрочные результаты

Согласно представленным выше исследованиям, десмосомные мутации при остром миокардите связаны с худшим прогнозом в отношении аритмических событий и прогрессирования СН. Несмотря на то что неблагоприятные прогностические факторы при АКМП уже хорошо изучены и валидированы, знания о стратификации риска «горячих фаз» КМП ограничены. Текущих данных недостаточно для оценки точного прогноза у пациентов с «горячей фазой» АКМП, который может зависеть от нескольких факторов, включая активность и степень поражения миокарда, частоту и тяжесть аритмических событий, эффективность терапевтических вмешательств.

В исследовании A. Gasperetti et al. (2024) продемонстрирована более широкая распространенность опасных для жизни аритмий у пациентов с десмоплакиновой АКМП при тяжелой бивентрикулярной дисфункции, однако в долгосрочном периоде

эпизоды острого миокардита не оказали влияния на аритмический риск [52]. В многоцентровом исследовании, опубликованном международной группой авторов в 2025 г., у носителей DSP-мутаций ($n=800$) обнаружены эпизоды воспаления миокарда в 8,9% и многократно рецидивирующие воспалительные эпизоды у 2,6%, которые были ассоциированы с повышением риска желудочковых аритмий (HR 2,39; $p<0,001$) и прогрессированием СН (HR 5,06; $p<0,001$) [14].

Крайне важно определить тактику курации таких пациентов, включающую подбор антиаритмической терапии, изменение образа жизни и имплантацию кардиодевайсов, что требует дальнейшего проведения многоцентровых проспективных исследований.

Перечисленные выше сложности в диагностике и выборе тактики лечения КМП сопутствующего воспаления миокарда демонстрируются представляемым клиническим случаем семейной кардиоламинопатии с манифестацией НДКМП ЛЖ у проба́нда с «горячей фазой» повреждения миокарда и брадиаритмическим синдромом.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А. в возрасте 33 лет впервые обратилась к кардиологу с жалобами на боли в области сердца ноющего и колющего характера, не связанные с физической нагрузкой, слабость и быструю утомляемость. Указанные жалобы беспокоили молодую женщину более 5 месяцев после 2-кратного эпизода 5-минутной острой боли в грудной клетке.

На представленных ЭКГ (динамика давностью 3–6 месяцев) значимых отклонений не выявлено. При осмотре отмечалась синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 45–48 уд/мин, артериальное давление (АД) 120/77 мм рт. ст., температура тела составляла 36,8 °С; пациентка отрицала предшествующие респираторные симптомы, желудочно-кишечные инфекции, COVID-19 и укусы клеща. Кроме брадикардии не было обнаружено никаких признаков СН (отсутствовали периферические отеки и диспноэ), однако при выполнении теста 6-минутной ходьбы ($T6MX=520$ м) были отмечены некоторые «перонеальные» особенности походки – степпаж. У пациентки А. не было хронических заболеваний, однако семейный анамнез был отягощен по ВСС – отцу в 40 лет был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС), а в возрасте 45 лет он внезапно умер. Анамнеза миопатии в семье не было, пациентка не отмечала слабости в ногах и других мышцах, признаков местного воспаления не наблюдалось, отсутствовали затруднения при выполнении домашней нагрузки (и на уроках физкультуры в школьные годы). При R-графии органов грудной клетки отклонений от нормы не обнаружено. На ЭКГ выявлена синусовая брадикардия с ЧСС 45 уд/мин, низковольтная R-волна ($Ra<0,01$ мВ), частичная межпредсердная блокада с интермиттирующей постэктопической межпредсердной блокадой 3 ст., атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 ст., предсердная одиночная и групповая экстрасистолия, отсутствие прироста зубца R в отведениях V1–V3. ЭКГ пациентки А. в модифицированном масштабе (для более четкой визуализации R-волны и R-зубцов) представлена на рис. 3.

При холтер-мониторировании регистрировался преимущественно синусовый ритм со средней ЧСС 57 уд/мин (макс. 128, мин. 33), выявлены эпизоды синоатриальной блокады 2-й степени Мобитц 1, АВ-блокада 1-й степени, суправентрикулярная эктопия состояла из 23 340 одиночных, парных и групповых сокращений с постэктопическим угнетением функции синусового узла и выскальзывающими



Рис. 3. ЭКГ пациентки А. (масштаб модифицирован для визуализации Р-волны)
Fig. 3. ECG of patient A. (scale modified to visualize P wave)

супрагисовыми сокращениями; зарегистрировано 15 пауз от 2,5 до 3,1 с и 242 одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС).

При ЭхоКГ патологических морфофункциональных изменений камер сердца не выявлено: размеры, объемы, толщина стенок и кинетика миокарда были в пределах референтных значений; ФВЛЖ в В-режиме составила 59%; глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) = -21,3%; изменений в перикарде и перикардального выпота не обнаружено.

В результате лабораторной диагностики установлено повышение значений высокочувствительного тропонина I (hs-TnI) от 21 до 32 нг/л в динамике (норма <9 нг/л) и NT-proBNP (254 пг/мл при норме <125 пг/мл), повышение уровня сывороточной КФК до 375 ед/л (норма <126 ед/л). Воспалительные биомаркеры (С-реактивный белок 0,70 мг/л; лейкоциты $7,91 \times 10^3$ /мкл; прокальцитонин 0,03 мкг/л), ПЦР и серологические тесты с кардиотропными вирусными маркерами (включая SARS-Cov-2) были отрицательными.

При коронароангиографии патологии коронарных артерий не обнаружено.

При МРТ сердца выявлены признаки умеренного отека в области базальных и средних сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП), повышение значений преконтрастной T1-релаксометрии до 1105 мс за счет расширения межклеточных пространств / интерстициального фиброза; интрамуральное накопление контраста (линейный срединный паттерн LGE) обнаружено в базальных сегментах перегородки и в нижней точке прикрепления свободной стенки ПЖ (рис. 4А, В). Конечного-диастолический объем (КДО) ЛЖ составил 126 мл (индекс 74 мл/м²), а конечного-систолический объем (КСО) – 55 мл (индекс 33 мл/м²), ФВЛЖ – 56%, тогда как КДО ПЖ составил

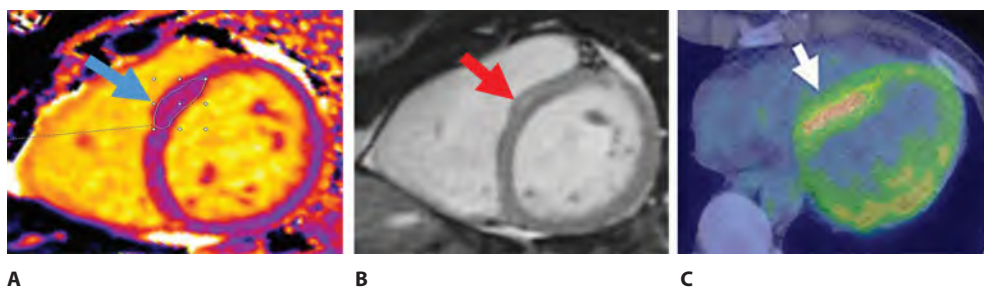


Рис. 4. Мультимодальная визуализация сердца пациентки А. в 2-камерной проекции по короткой оси: А – T1-картирование при МРТ (синей стрелкой указана зона отека); В – МРТ с отсроченным накоплением контраста в септальной области (красная стрелка); С – ФДГ-ПЭТ с незначительной аномальной метаболической активностью в области межжелудочковой перегородки (белая стрелка)

Fig. 4. Multimodal cardiac imaging of the patient A. in a 2-chamber short-axis projection: А – T1 mapping MRI (the blue arrow indicates the area of edema); В – MRI with delayed accumulation of contrast in the septal region (red arrow); С – FDG-PET with minor abnormal metabolic activity in the interventricular septum (white arrow)

120 мл (индекс 72 мл/м²), а КСО ПЖ – 52 мл (индекс 31 мл/м²), ФВПЖ – 57%. Для исключения саркоидоза выполнена ФДГ-ПЭТ, в результате которой у пациентки обнаружена незначительная аномальная линейно-локальная метаболическая активность в базально-септальной области с соответствием зоне интерстициального фиброза (рис. 4С), без признаков саркоидной инфильтрации и миокардита.

С учетом тревожных сигналов – красных флагов, таких как: семейный анамнез ранней ВСС (и имплантации ЭКС), повышение КФК вместе с повышением hs-TnI, признаки субклинической миопатии нижних конечностей, специфические изменения ЭКГ (низковольтный R-зубец, малый прирост амплитуды зубца R в V1–3, АВ-блокада 1-й ст., МПБ 1-й ст., предсердная эктопия в патологическом количестве – индекс эктопии 29%) и данные МРТ/ПЭТ (срединный линейный фиброз МЖП), клинически был заподозрен вариант семейной КМП. Пациентке предложили генетическое исследование, и после письменного информированного согласия было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS. В результате NGS и Sanger-секвенирования идентифицирован новый вероятно патогенный вариант в гене ламина А/С (LMNA: NM_001282626; exon1: c.275delT; p.L92fs) и установлен диагноз кардиоламинопатии, связанной с делецией в 1 экзоне, приводящей к варианту сдвига рамки считывания. С учетом критериев патогенности варианта был проведен семейный каскадный скрининг (с клиническим и генетическим тестированием), который подтвердил наличие аналогичного LMNA-генотипа у бессимптомной младшей сестры и симптомного младшего брата (с клинически значимой ЖЭС и АВ-блокадой 1–2 ст.). Генеалогическое древо представлено на рис. 5.

После назначения антинейрогуморальной (рамиприл 2,5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут) и противовоспалительной (колхицин 0,5 мг/сут) терапии повторное обследование проведено через 3 месяца. К этому сроку уже были известны результаты семейного генотипирования. При холтер-мониторировании отмечалась положительная динамика бинодальной функции сердца и эктопической активности: пауз более 2,5 с не выявлено, средняя ЧСС 65 уд/мин, эктопия в виде 546 предсердных ЭС

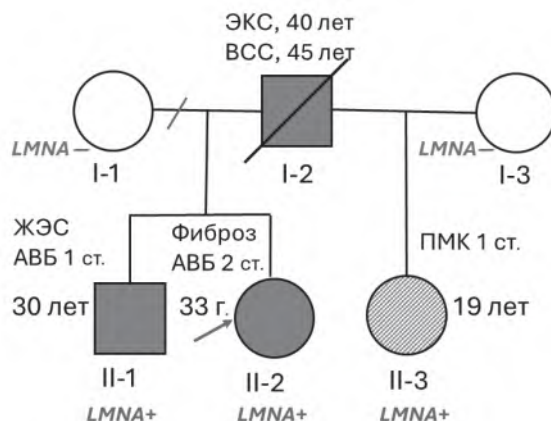


Рис. 5. Генеалогическое древо семьи пациентки А.

Примечание: АВБ – атриовентрикулярная блокада; ВСС – внезапная сердечная смерть; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ПМК – пролапс митрального клапана; ЭКС – электрокардиостимулятор. Квадратные символы обозначают членов семьи мужского пола, круглые – женского пола, стрелкой указан пробанд А, заштрихованные символы обозначают носителей патогенного LMNA+ генотипа и фенотипа НДКМП ЛЖ.

Fig. 5. Pedigree of the patient A. family

и 63 одиночных ЖЭС. Однако спекл-трекингвая ЭхоКГ продемонстрировала умеренное снижение продольной деформации средних и базальных сегментов МЖП (GLS= -13,7%) – типичный признак кардиомиопатии, связанной с LMNA-мутациями, а также снижение индексов деформации левого предсердия (PALS=23%; PACS= -12%). Другие параметры ЭхоКГ были нормальными, а TnI составил 24 нг/л.

Измерения АД в положении лежа и стоя свидетельствовали о возможной ортостатической гипотензии, поэтому был проведен тест с наклоном головы вверх. Во время пассивной фазы теста было зарегистрировано клинически значимое снижение АД и головокружение с предобморочным состоянием при минимальной ЧСС 42 уд/мин.

С целью оценки хронотропной функции синусового узла пациентке проведен ступенчатый тест с физической нагрузкой на велоэргометре (протокол 25 Вт × 3 мин с непрерывным мониторингом ЭКГ без оценки потребления O₂): на высоте выполняемой работы 75 Вт максимальная ЧСС составила 116 уд/мин с частой ЖЭС и bigeminiy, за которой последовала симптомная 10-минутная АВ-блокада 2-й ст. Мобитца 2 со снижением ЧСС до 32 уд/мин.

С учетом анамнеза, клинических данных и результатов клинико-лабораторного обследования пациентке А. был установлен следующий клинический диагноз: «семейная ламинапатия, ассоциированная с нон-миссенс-мутацией в гене LMNA (p.L92fs). Недилатационная левожелудочковая кардиомиопатия (септальный фиброз). Суправентрикулярная эктопия. Клинически значимая желудочковая экстрасистолия. Межпредсердная блокада 2-й ст. Интермиттирующая симптомная АВ-блокада 2-й ст. Мобитца 2. Н1. NYHA 2 ФК».

Принимая во внимание новые рекомендации ESC [4], учитывая диагноз КМП, связанной с нон-миссенс-мутацией LMNA, наличие значимых нарушений АВ-проводимости, расчетный прогнозируемый 5-летний риск опасных для жизни желудочковых аритмий составил 17,9% (на основании калькулятора риска <https://lmna-risk-vta.fr>). Пациентке был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор (КВД).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай семейной ламинопатии с фенотипом НДКМП ЛЖ у молодой пациентки демонстрирует дебют заболевания в виде субклинической «горячей фазы» с атипичным брадиаритмическим синдромом.

В этой клинической ситуации генетический тест и мультимодальная (МРТ и ПЭТ) визуализация продемонстрировали решающую роль в своевременной диагностике, в оценке прогноза, стратификации риска ВСС и выборе оптимального метода интервенционного лечения. Наличие неишемического паттерна фиброза в области МЖП без дилатации ЛЖ, даже при отсутствии систолической дисфункции, позволило диагностировать НДКМП ЛЖ.

Однако первой проблемой диагностики были атипичные клинические проявления, которые у пациентов с «горячей фазой» НДКМП ЛЖ могут быть очень разнообразными с точки зрения симптомов, тяжести и длительности их проявления. Брадиаритмии при «горячей фазе» регистрируются редко, их распространенность составляет менее 2%, однако они определяют повышенный риск неблагоприятных исходов.

Вторая проблема, с которой пришлось столкнуться, заключалась в дифференциации кардиовоспалительного синдрома у пациентки – острый миокардит или «горячая фаза» КМП. С одной стороны, признаками, подтверждающими острое начало миокардита, были: а) продолжительность симптомов; б) повышение сердечных биомаркеров; в) признаки отека по данным МРТ. С другой стороны, отсутствие предшествующей респираторной или желудочно-кишечной инфекции, отрицательные ПЦР/серологические тесты, идентификация патогенного варианта LMNA, ассоциированного с КМП (ДКМП или НДКМП ЛЖ), топика миокардиального отека, обнаруженного локально в перифокальной зоне линейного фиброза МЖП, свидетельствовали в пользу сценария «горячей фазы» генетически обусловленной ламиновой КМП (с запуском каскада программируемых механизмов апоптоза кардиомиоцитов с индукцией последующего воспаления и фиброза миокарда).

Третьей проблемой был сложный выбор тактики лечения и решение вопроса о целесообразности назначения специфической противовоспалительной терапии и имплантации КВД. Субклиническое течение болезни (в период с длительностью симптомов $\approx 6\text{--}9$ мес. при отсутствии специфического лечения у пациентки не наблюдалось значимого ухудшения систолической функции и размеров ЛЖ, также не отмечалось чрезмерно высокой активности кардиоспецифических ферментов) указывало на доброкачественное и субклиническое течение «горячей фазы» КМП, а также на сомнительную пользу от назначения иммуносупрессивной терапии с применением кортикостероидных препаратов (в особенности при неизвестном вирусном миокардиальном статусе без ПЦР-анализа ЭМБ). Пациентке был назначен альтернативный 3-месячный курс «мягкой» терапии колхицином в дозе 0,5 мг/сут.



Клиническая картина на ранних стадиях кардиоламиномиопатии обычно ограничена малыми признаками, и единственными установленными отклонениями могут быть только нарушения ритма в виде брадикардии / суправентрикулярной эктопии и дефекты проводимости различной степени (реже повышение КФК и hs-TnI/T), в то время как полный фенотип ДКМП развивается на поздних стадиях заболевания [4, 53, 54]. У части носителей LMNA-генотипа (30–50%) при МРТ-исследовании можно наблюдать типичную интрамиокардиальную задержку гадолиния в области МЖП. В литературе представлены пока еще единичные случаи обнаружения «горячих фаз» при ламинопатиях, в частности в работе G. Peretto et al. (2023), в которой детально была изучена когорта из 25 пациентов с проспективным наблюдением (медиана 69 месяцев) специализированной многопрофильной командой. Результаты исследования показали, что использование мультимодальной визуализации позволило точно дифференцировать определенные генотипы (такие как DSP и FLNC с паттерном кольцевидного субэпикардильного фиброза) и идентифицировать воспаление миокарда, верифицированное с помощью ЭМБ. Кроме того, авторы доказали, что использование иммуномодулирующей терапии было эффективным для большинства вирус-негативных пациентов, функциональное восстановление миокарда наблюдалось у 67% [47]. Интересно, что при иммуногистохимическом анализе ЭМБ-признаки воспаления были выявлены у 100% носителей патогенных мутаций, в то время как вирусный геном обнаружен в 12% ЭМБ, клиника миокардита присутствовала у 36%, а изменения при ПЭТ – у 53% и фиброз при МРТ – у 84%. Пациенты с DSP-, RKP2-вариантами были моложе, и у них отмечался типичный дебют АКМП в виде миокардитоподобной боли в груди и желудочковой аритмии (100%). Однако у 3 носителей патогенных вариантов в генах SCN5A, LMNA и KCNQ1 аритмический дебют также сопровождался миокардитоподобными признаками. Напротив, проявления СН были характерны для носителей цитоскелетных вариантов (FLNC, TTN), которые демонстрировали более высокие уровни NT-proBMP и ФК NYHA [47].

Более высокие уровни циркулирующих сывороточных цитокинов (особенно провоспалительных ИЛ-1 и ИЛ-6) и тропонинов были ранее выявлены у пациентов с ламинопатиями [55]. При LMNA-ассоциированной ДКМП повышенная концентрация TnT/I может отражать продолжающиеся процессы повреждения кардиомиоцитов: ядро действует как механосенсор через свою связь с цитоскелетом и внеклеточным матриксом [55], аномальные ламины приводят к существенному нарушению ядерных механобиологических процессов и в некоторых ситуациях к повреждению и облитерации ядерной архитектуры. Следствием длительного повреждения кардиомиоцитов является неспецифический заместительный фиброз, который становится причиной развития электрической нестабильности, приводящей к аритмиям [44, 53–55], а со временем и к механическим нарушениям. В мае 2025 г. авторы C. Topriceanu et al. (2025) впервые предоставили убедительные доказательства того, что повреждение миокарда и отек являются основными признаками сердечных ламинопатий (но не миокардита), опубликовав результаты проспективного многоцентрового исследования с детальной оценкой МРТ-картирования миокарда (T1 и T2) и анализом циркулирующих сывороточных биомаркеров [56]. Ученые обнаружили увеличение длительности миокардиальной T1- и T2-релаксации у носителей LMNA-мутаций как с сохранной ФВ, так и со сниженной ФВ, а также более высокие уровни тропонинов и СРБ по сравнению с другими генотипами (TTN и RBM20) ДКМП. Используя

многопараметрическое МРТ-картирование и 4D-анализ морфологии сердца, авторы определили характерные признаки ламинопатий: пролонгированную релаксацию при T2-картировании, более высокую фракцию внеклеточного объема, большую степень LGE и худшую миокардиальную динамику у LMNA-носителей вне зависимости от ФВЛЖ [56], что предполагает наличие очагового и интерстициального фиброза. Эти данные поддерживают концепцию аритмического риска ламинопатий – связанные с дефектным ламином профибротические пути способны активироваться на ранней стадии заболевания, а фиброзное ремоделирование может служить аритмогенным субстратом и одной из причин непропорционально высоких показателей желудочковых тахикардий и ВСС при ламиновой КМП.

Носители мутации LMNA имеют 5-летний риск смертности 40% вследствие повышенного риска сердечных событий, таких как ВСС, злокачественная желудочковая тахикардия (ЖТ), чрезмерная брадикардия из-за высокой степени АВ-блокады и тяжелая СН [53, 54]. Текущее ведение этих пациентов основано на ранней оценке риска с помощью шкалы 5-летнего прогнозирования опасных для жизни аритмических событий; шкала-калькулятор включает следующие факторы высокого риска: мужской пол, нон-миссенс-мутация LMNA, наличие АВ-блокады 2–3-й ст. и/или неустойчивой ЖТ, снижение ФВЛЖ <45%. Кроме того, согласно рекомендациям, у пациентов с ДКМП и НДКМП ЛЖ с 5-летним расчетным показателем прогнозируемого риска $\geq 10\%$, связанным с неустойчивой ЖТ, ФВЛЖ <50% или АВ-блокадой, существует показание класса IIa для имплантации КВД для первичной профилактики. Более того, при стандартных показаниях к имплантации ЭКС пациентам с ламинопатиями рекомендована имплантация КВД [4, 57, 58].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Горячая фаза» кардиомиопatii – это новый сложный клинический синдром, характерный для АКМП и НДКМП ЛЖ, обусловленный присоединением эпизодов воспаления миокарда к фенотипу КМП. Это состояние, безусловно, представляет собой значительную проблему в современной клинической практике. Эпизоды «горячих фаз» усугубляют аритмический риск и могут способствовать прогрессированию заболевания. Аутоиммунные механизмы, посредством которых воспаление способствует патогенезу АКМП, и степень, в которой эти факторы формируют окончательный фенотип АКМП, могут различаться в зависимости от варианта каузального гена. Большинство доказательств ведущей роли воспаления в развитии АКМП получено при изучении десмосомных форм заболевания; недесмосомные подтипы заболевания требуют дополнительных исследований для изучения возможных модификаторов фенотипа. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воспалительный/иммунный фактор может быть более распространенным при АЛЖК, чем при типичной АПЖК, при этом DSP-кардиомиопатия, обычно проявляющаяся как АЛЖК, все чаще признается отдельной формой КМП с воспалительным компонентом. Исследования последних лет несколько продвинули наше понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе «горячих фаз», и подтвердили важность мультимодального диагностического подхода с необходимостью поиска более эффективных терапевтических стратегий. Однако многое еще предстоит узнать, и продолжающиеся исследования имеют большое значение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с «горячими фазами» КМП. Понимание молекулярно-клеточных аспектов

восприимчивости к миокардиту и изучение потенциальных триггеров воспаления миокарда способствуют разработке новых терапевтических стратегий. Актуальными направлениями в этой области исследований являются:

- 1) изучение молекулярных механизмов «горячих фаз» воспаления, которые способствуют разработке новых терапевтических стратегий и таргетных методов лечения;
- 2) поиск новых специфических биомаркеров с высокой прогностической и диагностической ценностью и расширенными возможностями для более ранней и эффективной диагностики «горячих фаз»;
- 3) изучение возможностей риск-стратификации в области мультимодальных методов визуализации, таких как ПЭТ и МРТ сердца, определение их роли в выявлении «горячих фаз» и мониторинге воспаления/фиброза миокарда.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48. doi: 10.1093/eurheartj/ehz210
2. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(11):663–687. doi:10.1161/circheartfailure.120.007405
3. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;15(319):106–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
5. Giotra NA, Bhonsale A, James CA, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9):e003819. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819
6. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, et al. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *EP Europace*. 2021;23(6):907–917. doi: 10.1093/europace/euab343
7. Wang W, Murray B, Tichnell C, et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *EP Eur*. 2022;24(2):268–277. doi: 10.1093/europace/euab183
8. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123–34. doi: 10.1161/circulationaha.121.058457
9. Artico J, Merlo M, Delcaro G, et al. Lymphocytic Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24):3098–100. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.048
10. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, et al. Myocardial inflammation in duchenne muscular dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol*. 2010;10(1):33. doi: 10.1186/1471-2377-10-33
11. Tiron C, Campuzano O, Fernández-Falgueras A, et al. Prevalence of pathogenic variants in cardiomyopathy-associated genes in myocarditis. *Circ Genomic Precis Med*. 2022;15(3):e003408. doi: 10.1161/circgen.121.003408
12. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1653–65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.043
13. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23):1872–84. doi: 10.1161/circulationaha.119.044934
14. Gasperetti A, Carrick RT, Protonotarios A, et al. Clinical features and outcomes in carriers of pathogenic desmoplakin variants. *Eur Heart J*. 2025 Jan 21;46(4):362–376. doi: 10.1093/eurheartj/ehae571
15. Tsatsopoulou A, García-Hernández S, McKenna WJ, et al. Desmoplakin cardiomyopathy: a step towards understanding the genetic basis of phenotypic and outcome heterogeneity. *European Heart Journal*. 2025;46(4):377–379. doi:10.1093/eurheartj/ehae714
16. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, et al. Acute Myocarditis Associated With Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail*. 2022;10(10):714–727. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.013
17. Bariani R, Rigato I, Cipriani A, et al. Myocarditis-like episodes in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy: a systematic review on the so-called hot-phase of the disease. *Biomolecules*. 2022;12(9):1324. doi: 10.3390/biom12091324
18. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, et al. Phenotypic expression, natural history, and risk stratification of cardiomyopathy caused by Filamin C truncating variants. *Circulation*. 2021;144(20):1600–11. doi: 10.1161/circulationaha.121.053521
19. Vrettos A, Demetriades P, Ortiz M, et al. Pathogenic truncating Filamin C mutations presenting as acute myocarditis: a case series with insights from cardiac magnetic resonance and histological analysis. *Eur Heart J Case Rep*. 2024;8(3):ytac111. doi: 10.1093/ehjcr/ytac111
20. Vafiadaki E, Glijinis PC, Doevevans PA, et al. Phospholamban R14del disease: The past, the present and the future. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1162205. doi: 10.3389/fcvm.2023.1162205
21. Campuzano O, Alcalde M, Iglesias A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1077–83. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201022
22. Asatryan B, Asimaki A, Landstrom AP, et al. Inflammation and immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy: state-of-the-art review. *Circulation*. 2021;144(20):1646–1655. doi: 10.1161/circulationaha.121.055890
23. Lubos N, van der Gaag S, Gerçek M, et al. Inflammation shapes pathogenesis of murine arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(4):42. doi: 10.1007/s00395-020-0803-5
24. Meraviglia V, Alcalde M, Campuzano O, et al. Inflammation in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Secondary Event or Active Driver? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:784715. doi: 10.3389/fcvm.2021.784715

25. Monda E, Limongelli G. Unveiling the genetic aetiology of non-genetic dilated cardiomyopathy. *Global Cardiology*. 2024;2(4). doi:10.4081/cardio.2024.54
26. Chelko SP, Asimaki A, Lowenthal J, et al. Therapeutic modulation of the immune response in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(18):1491–505. doi: 10.1161/circulationaha.119.040676
27. Mavroidis M, Davos CH, Psarras S, et al. Complement system modulation as a target for treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2015;110(3):27.
28. Kontorovich AR, 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.jacbts.2021.06.001
29. Hawthorne RN, Blazewski A, Lowenthal J, et al. Altered electrical, biomolecular, and immunologic phenotypes in a novel patient-derived stem cell model of desmoglein-2 Mutant ARVC. *J Clin Med*. 2021;10(14):3061. doi: 10.3390/jcm10143061
30. Chelko SP, Penna VR, Engel M, et al. NfκB signaling drives myocardial injury via CCR2+ macrophages in a preclinical model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2024;134(10):e172014. doi: 10.1172/JCI172014
31. Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *Eur Heart J*. 2018;39(44):3932–3944. doi: 10.1093/eurheartj/ehy567
32. Caforio ALP, Re F, Avella A, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: associations of circulating anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies with disease severity and family history. *Circulation*. 2020;141(15):1238–1248. doi: 10.1161/circulationaha.119.043931
33. Bowles NE, Ni J, Marcus F, et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):892–895. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01688-1
34. Calabrese F, Basso C, Carturan E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(1):11–17. doi: 10.1016/j.carpath.2005.10.004
35. Catapano D, Tontodonato M, D'Elia S, et al. Fulminant myocarditis unmasking adult-onset still's disease and desmoplakin truncation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(8):e015001. doi: 10.1161/circimaging.122.015001
36. Gonano N, Nuzzi V, Pavan D, et al. 'Hot phase' non-dilated left ventricular cardiomyopathy with atypical onset and recurrence: a case report. *ESC Heart Fail*. 2024 Dec;11(6):4407–4412. doi: 10.1002/ehf2.14822
37. Piriou N, Marteau L, Kyndt F, et al. Familial screening in case of acute myocarditis reveals inherited arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1250–33. doi: 10.1002/ehf2.12686
38. Bassetto G, Angriman F, Gava CP, et al. Hot Phases Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapies. *Curr Cardiol Rep*. 2025 Jan 9;27(1):11. doi: 10.1007/s11886-024-02168-6
39. Engel M, Shiel EA, Chelko SP. Basic and translational mechanisms in inflammatory arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2024;15(397):131602. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131602
40. Akdis D, Chen L, Saguner AM, et al. Novel plasma biomarkers predicting biventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2022; 244:66–76. doi: 10.1016/j.ahj.2021.10.187
41. Chimenti C, Magnocavallo M, Vetta G, et al. The role of MicroRNA in the myocarditis: a small actor for a great role. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(7):641–648. doi: 10.1007/s11886-023-01888-5
42. Peretto G, Busnardo E, Ferro P, et al. Clinical applications of FDG-PET scan in arrhythmic myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(10):1771–80. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.02.029
43. Lal M, Chen C, Newsome B, et al. Genetic cardiomyopathy masquerading as cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):100–102. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.021
44. Bassetto G, Merlo M, Dal Ferro M, et al. Apoptosis, a useful marker in the management of hot-phase cardiomyopathy? *Eur J Heart Fail*. 2024;26(3):590–597. doi: 10.1002/ehf.3173
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
46. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3463–3473. doi: 10.1093/eurheartj/ehac348
47. Peretto G, De Luca G, Villatore A, et al. Multimodal detection and targeting of biopsy-proven myocardial inflammation in genetic cardiomyopathies. *JACC: Basic to Translational Science*. 2023;8(7):755–765. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.02.018
48. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, et al. Central role for GSK3β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;1(5):e85923. doi: 10.1172/jci.insight.85923
49. Chelko SP, Penna V, Engel M, et al. Mechanisms of Innate Immune Injury in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Jul 13:2023.07.12.548682. doi: 10.1101/2023.07.12.548682
50. Mesquita T, Cingolani E. Targeting arrhythmogenic macrophages: lessons learned from arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2024 May 15;134(10):e180482. doi: 10.1172/JCI180482
51. CMP-MYTHIC Trial and Registry – CardioMyoPathy With MYocarditis Therapy With Colchicine. Available at: <https://ctv.veeva.com/study/cmp-mythic-trial-and-registry-cardiomyopathy-with-myocarditis-therapy-with-colchicine> (accessed 2025 May 21); <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-003912-99/IT>
52. Gasperetti A, Carrick R, Protonotarios A, et al. Long-term arrhythmic follow-up and risk stratification of patients with desmoplakin-associated arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC Adv*. 2024;3(3):100832. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.100832
53. Crasto S, My I, Di Pasquale E. The broad spectrum of LMNA cardiac diseases: from molecular mechanisms to clinical phenotype. *Front Physiol*. 2020;11:761. doi: 10.3389/fphys.2020.00761
54. Peretto G, Sala S, Benedetti S, et al. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease. *Nucleus*. 2018;9:380–391. doi: 10.1080/19491034.2018.1489195
55. Chmielewski P, Kowalik I, Truszkowska G, et al. Troponin T Assessment Allows for Identification of Mutation Carriers among Young Relatives of Patients with LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2024;13:3164. doi: 10.3390/jcm13113164
56. Topriceanu C, Al-Farhi M, Joy G, et al. The Cardiovascular Magnetic Resonance Phenotype of Lamin Heart Disease. *J Am Coll Cardiol Img*. 2025 May 14(0). doi: 10.1016/j.jcmg.2025.01.004
57. Ollila LH, Nikus K, Parikka H, et al. Timing of pacemaker and ICD implantation in LMNA mutation carriers. *Open Heart*. 2021;8:e001622. doi: 10.1136/openhrt-2021-001622
58. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J*. 2022;43:3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262