

Клінічна та генетична гетерогенність дилатаційної кардіоміопатії. Огляд

Наведено огляд літературних наукових джерел даних MEDLINE на платформі PubMed, Web of Science, Scopus щодо дилатаційної кардіоміопатії з акцентом на клінічні та генетичні аспекти. З урахуванням етіологічного походження представлено різні класифікаційні категорії уражень міокарда — несиндромна кардіоміопатія, набута (вторинна) кардіоміопатія, синдромна кардіоміопатія. Наведено сучасне визначення дилатаційної кардіоміопатії відповідно до рекомендацій міжнародних експертів. Приділено увагу компонентам кардіоміоцитів, які важливі для генерації та трансмісії енергії, виконання механічних і сигнальних функцій, підтримки електролітного гомеостазу. Подано перелік генів, що кодують контрактильні протеїни та їхні регуляційні елементи в компонентах саркомерів, Z-дисків, цитоскелетів, десмосомах, іонних каналах кардіоміоцитів. Узагальнено роль патогенних варіантів генів, асоційованих із механізмами, що вносять вклад в ініціацію, клінічну маніфестацію та прогноз дилатаційної кардіоміопатії. Розглянуто причинно-наслідкові зв'язки мутацій відповідних генів з різними клінічними сценаріями дилатаційної кардіоміопатії: початок захворювання, структурні зміни міокарда, аритмогенні ускладнення, прогресування серцевої недостатності. Генетичний аналіз набув роль стимулу для збагачення класифікаційного спектра кардіоміопатій завдяки створенню нових термінів. До специфічних форм кардіоміопатій зараховано десмоплакін кардіоміопатію, RBM20 кардіоміопатію, ламінопатію та інші. Відзначено аргументацію щодо подальшого впровадження в клінічну практику методів генетичного тестування з метою персоналізованого менеджменту пацієнтів із кардіоміопатіями та своєчасної ідентифікації чинників ризику захворювання в членів їхніх родин на донозологічній стадії.

Ключові слова:

кардіоміопатії, класифікація, дилатаційна кардіоміопатія, молекулярні механізми, гени.

Класифікаційні категорії кардіоміопатій

Кардіоміопатії представлено групою захворювань із провідним синдромом серцевої недостатності та загрозливими для життя шлуночковими аритміями. Виділення типів кардіоміопатій ґрунтувалося, окрім клінічного сценарію, на морфологічних характеристиках серця — гіпертрофії шлуночка лівого та/або правого, дилатації шлуночка лівого та/або правого, неішемічних рубців шлуночків і функціональних порушеннях серця (глобальна або регіональна систолічна дисфункція шлуночка, діастолічна рестриктивна дисфункція шлуночка). У настанові Європейського товариства кардіологів 2023 р. наведено такі класифікаційні категорії кардіоміопатій: класичні фенотипи — гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна, аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка. Новим фенотипом є недилатаційна кардіоміопатія лівого шлуночка; ознаки та синдроми, асоційовані з фенотипами кардіоміопатій — гіпертрабекуляція (некомпактність) лівого шлуночка, такоцубосиндром [4].

Завдяки впровадженню мультимодальних методів візуалізації серця та молекулярних технологій, що дають змогу вивчити причини ураження міокарда, загальноприйняті нозологічні форми було доповнено новими типами з урахуванням їх етіології. Придатною для використання



**О. М. Ковальова,
С. В. Іванченко,
А. К. Журавльова,
В. Є. Шапкін**

Харківський національний
медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

**Іванченко
Світлана Володимирівна**

к. мед. н. асистент кафедри
загальної практики — сімейної
медицини та внутрішніх хвороб

E-mail: prokov@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0001-8721-2724>

Отримано • *Received*
08/07/2025

Прийнято до друку • *Accepted*
30/07/2025

Опубліковано • *Published*
30/09/2025

© 2025 Автори • *Authors*

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

в клінічній практиці є адаптована узагальнена етіологічна класифікацію, розроблена на підставі рекомендацій провідних експертів міжнародних установ.

Етіологічна класифікація кардіоміопатій

- Несиндромна
 - дилатаційна
 - гіпертрофічна
 - рестриктивна
 - аритмогенна
- Набута (вторинна)
 - ішемічна
 - гіпертензивна
 - клапанна
 - запальна
 - метаболічна
 - токсична
 - електролітна
- Синдромна
 - синдром Барта
 - синдром Карвахаля
 - міотонічна дистрофія
 - синдром Нунан та ін.

У настанові Європейського товариства кардіологів (2023) класичні форми кардіоміопатій віднесено до несиндромного моногенного типу, які характеризуються ізольованим ураженням переважно лівого або правого шлуночка [4]. Модуляторами фенотипової морфофункціональної експресії кардіоміопатій у вигляді гіпертрофії, дилатації, дисфункції шлуночків є захворювання серця, тому було виділено набуті (вторинні) типи (ішемічна, гіпертензивна, клапанна кардіоміопатія). Запальні процеси, інфекції, метаболічні розлади (гіпо/гіпертиреоз, акромегалія, ожиріння, цукровий діабет), токсичні впливи (алкоголь, наркотики, психотропні препарати, хіміотерапія), автоімунні захворювання (саркоїдоз, системний червоний вовчак), електролітні порушення (гіпокальціємія, гіпофосфатемія), дефіцит поживних субстанцій (тіамін, селен, карнітин), значні фізичні навантаження належать до провокаційних чинників кардіоміопатій, які розглядають як набуті (вторинні) типи [4].

Синдромні кардіоміопатії відносять до мульти-системних захворювань, що виявляються сукупністю кардіальних уражень з поліорганными

Таблиця 1. Синдромні кардіоміопатії

Нозологічна форма	Ураження серця	Поліорганні вияви
Синдром Барта	<ul style="list-style-type: none"> • Дилатаційна кардіоміопатія • Некомпактність лівого шлуночка • Гіпертрофічна кардіоміопатія • Фіброеластоз ендокарда • Шлуночкові аритмії • Раптова серцева смерть 	<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропенія • Скелетна міопатія
Синдром Карвахаля	<ul style="list-style-type: none"> • Дилатаційна кардіоміопатія • Шлуночкові аритмії • Серцева недостатність 	<ul style="list-style-type: none"> • Шерстисто-кучеряве волосся • Гіперкератоз • Кератодермія
Міотонічна дистрофія	<ul style="list-style-type: none"> • Дилатаційна кардіоміопатія • Синкопальні напади • Серцева недостатність • Шлуночкові аритмії • Раптова смерть 	<ul style="list-style-type: none"> • Затримка фізичного та когнітивного розвитку • Сенсонейральна глухота • Ураження м'язової та дихальної систем
Синдром Нунан	<ul style="list-style-type: none"> • Гіпертрофічна кардіоміопатія • Стеноз легеневої артерії 	<ul style="list-style-type: none"> • Малий зріст • Дисморфізм обличчя • Кучеряве волосся
Хвороба Андерсона — Фабрі [1, 2]	<ul style="list-style-type: none"> • Гіпертрофічна кардіоміопатія • Серцева недостатність 	<ul style="list-style-type: none"> • Ангіокератоми • Акропарестезії • Помутніння рогівки • Гіпогідроз або ангідроз • Протеїнурія • Хронічна хвороба нирок • Гіпотиреоз
Хвороба Наксос	<ul style="list-style-type: none"> • Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка • Раптова серцева смерть 	<ul style="list-style-type: none"> • Шерстисте волосся • Долонно-підшовний гіперкератоз • Аномалія нігтів
Хвороба Данон	<ul style="list-style-type: none"> • Гіпертрофічна кардіоміопатія • Дилатаційна кардіоміопатія 	<ul style="list-style-type: none"> • М'язова слабкість • Пігментний ретинит розумова відсталість
AL-амілоїдоз (первинний)	<ul style="list-style-type: none"> • Рестриктивна кардіоміопатія 	<ul style="list-style-type: none"> • Хронічна хвороба нирок • Інфекційні ускладнення

виявами, які часто переважають у клінічній маніфестації (табл. 1).

Діагностику кардіоміопатій і віднесення окремих типів до певної класифікаційної категорії проводять на підставі комплексного клінічного та інструментального обстеження. Важливими досягненнями у визначенні ініціації, патогенезу та клінічного перебігу кардіоміопатій слід вважати генетичні дослідження, присвячені цій патології.

Генетичні дослідження дилатаційної кардіоміопатії

При застосуванні методів генетичного аналізу встановлено, що кардіоміопатії мають генетичну або набуту етіологію. Для класичних форм кардіоміопатій у літературі описані традиційні типи успадкування, притаманні моногенним ознакам, зокрема, автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, Х-зчеплений, з різними особливостями пенетрантності та експресивності [21]. Також виділені спорадичні кардіоміопатії за невизначеного сімейного анамнезу. Відомі генетичні аномалії, що спричиняють синдромні кардіоміопатії, триває їх вивчення. Окремі форми кардіоміопатій, які вважають вторинними щодо ролі зовнішніх чинників або коморбідної патології, також мають генетичну компоненту. Генетична схильність у деяких осіб спричиняє появу та розширення фенотипу кардіоміопатії за наявності специфічних тригерних агентів.

Прогресивним напрямом вивчення кардіоміопатій слід вважати впровадження новітніх досліджень, що розширили знання про структуру та функції серця, механосенсорні механізми, трансляційну регуляцію, узгодження процесів збудження та скорочення м'язів. На підставі даних поглибленого вивчення архітекtonіки серця та протеїнів кардіоміоцитів, їх регуляторних, біомеханічних і сигнальних функцій створено новітню молекулярну концепцію патофізіологічних процесів при формуванні кардіоміопатій [5].

Кардіоміопатії розглядають як патологію м'язових клітин робочого міокарда — кардіоміоцитів, що володіють функцією скоротливості за рахунок здатності конвертувати хімічну енергію в насосну функцію серця. Кардіоміоцит, як основна структурна та функціональна одиниця серцевої м'язової тканини, має складну будову з наявністю плазмової мембрани — сарколеми. Більшу частину м'язових клітин становлять міофібрили, які містять протеїни (міозин, тропоміозин) і комплекс білків тропоніну (тропонін І, тропонін Т, тропонін С), а також у меншій кількості інші протеїни. Структурна одиниця міофібрил — саркомер, який є основним скорочувальним

елементом м'язового волокна. Вставні диски скріплюють в саркомерах міофіламенти [40]. У механічному сполученні клітин беруть участь десмосоми — міжклітинні контакти, що забезпечують за рахунок зв'язування з проміжними міофіламентами структурну цілісність клітин міокарда, на які діє механічне навантаження. Цитоплазма м'язових волокон і клітин представлена саркоплазмою, що виповнює простір між міофібрилами та міофіламентами, з наявністю складної системи органел (саркоплазматична сітка, або ретикулум). У складі саркомерного цитоскелета виявлено групу білків, що відіграють провідну роль у виконанні механічних і сигнальних функцій, тобто відповідають за глобальні функції серця [17].

Надзвичайно важливе значення має науково доведений факт, що гени кодують контрактильні протеїни та їхні регуляційні елементи в компонентах саркомер, десмосом, Z-дисків, цитоскелетів кардіоміоцитів, іонних каналах (табл. 2).

За останні десятиліття було досягнуто значного прогресу в встановленні генетичних порушень, як первинних етіологічних факторів, що визначають патогенетичну платформу кардіоміопатій. За даними публікацій, з кардіоміопатіями загалом асоціюється велика кількість генів, в яких

Таблиця 2. Протеїни та регуляторні гени кардіоміоцитів

Протеїн	Ген	Локалізація
Тайтин	<i>TTN</i>	Саркомер
BAG3	<i>BAG3</i>	Z-диск
Десмоплакін	<i>DSP</i>	Десмосоми
Філамін С	<i>FLNC</i>	Z-диск
Ламіни А і С	<i>LMNA</i>	Цитоскелет
Десмін	<i>DES</i>	Цитоскелет
β-Міозин важких ланцюгів	<i>MYH7</i>	Саркомер
Серцевий тропонін С	<i>TNNC1</i>	Саркомер
Серцевий тропонін Т	<i>TNNT2</i>	Саркомер
Серцевий тропонін І	<i>TNNI3</i>	Саркомер
Серцевий міозин-зв'язувальний білок С	<i>MYBPC3</i>	Саркомер
Міозин регуляторних легких ланцюгів	<i>MYL2</i>	Саркомер
Незамінний легкий ланцюг міозину	<i>MYL3</i>	Саркомер
Серцевий α актин 1	<i>ACTC1</i>	Саркомер
α-Тропоміозин	<i>TPM1</i>	Саркомер
Фосфоламбан	<i>PLN</i>	Саркоплазматичний ретикулум
РНК-зв'язувальний протеїн 20	<i>RBM20</i>	Іонні канали
Протеїн 5 натрієвих каналів	<i>SCS5A</i>	Іонні канали

ідентифіковано до тисячі варіантів мутацій, що вказує на різноманітні молекули та шляхи, що викликають дилатаційну, гіпертрофічну, рестриктивну та аритмогенну кардіоміопатії, ізольовані каналопатії та синдроми з залученням серця [15]. Доведено мутації специфічних генів як тригерів проаритмогенної активності серця та гіпокінетичного міокарда, головною клінічною ознакою яких у хворих з кардіоміопатіями є серцева недостатність, яка потребує трансплантації серця [10].

Серед уражень міокарда особливе місце посідає дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), яка за поширеністю та несприятливими клінічними наслідками переважає інші типи кардіоміопатій. Згідно із сучасними даними, ДКМП — це захворювання серця, головною ознакою якого є дилатація лівого шлуночка та глобальна або регіональна систолічна дисфункція, що не пояснюються аномальним гемодинамічним перевантаженням унаслідок артеріальної гіпертензії, набутих клапанних вад або коронарної (ішемічної) хвороби серця [4]. У хворих на ДКМП у 30–35 % випадків виявлено генетичні дефекти, які охоплюють понад 10 генних онтологій, що представляють складну та різноманітну генетичну архітектуру [49]. Установлено генетичні патогенні варіанти у близько 30–50 генах, які кодують білки саркомера, цитоскелета, десмосом, Z-дисків, іонних каналів, пов'язаних із ДКМП, можливо, через полігенні комбінаторні моделі [36]. Обговорюється, які з цих генів доцільно рекомендувати для клінічної практики як критерії коректної діагностики ДКМП і диференційної діагностики щодо фенкопій.

За результатами аналізу наукових публікацій, присвячених клінічній значущості 51 гена, асоційованого із ДКМП, доказова база була в 19 генів (остаточний, сильний, помірний, обмежений рівень доказовості) [26]. Також представлена група генів із відсутністю кореляції з фенотипом ДКМП і група генів, рівень доказів яких спричинив суперечки. З остаточним та сильним рівнем доказів класифіковані 12 генів (*BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*), 7 генів віднесено до групи з помірним рівнем доказів (*ACTC1*, *ACTN2*, *JPH2*, *NEXN*, *TNNI3*, *TPM1*, *VCL*). За результатами порівняльного аналітичного дослідження результатів наукових пошуків, зазначені 19 генів становлять солідну базу для клінічної практики та рекомендуються для включення до панелі генетичного тестування для визначення у хворих етіологічного діагнозу, прогнозу щодо ускладнень, проведення стратифікації ризику ДКМП в асимптомних осіб [26]. У рекомендаціях ESC 2023 року міститься перелік генів, асоційованих

із моногенними кардіоміопатіями, подібними фенотипами, що вносять вклад у розвиток ДКМП (*TTN*, *BAG3*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *RBM20*, *TNNT2*, *DES*, *PLN*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNI3*) [4].

Ген *TTN* локалізується на хромосомі 2 та кодує найбільший протеїн людини — тайтин, який є структурною та функціональною одиницею саркомера посмугованих м'язів. Головна функція тайтину полягає в забезпеченні, поряд з колагеном, філаментами, пасивної та активної функції кардіоміоцитів, генерації енергії за рахунок комплексу тайтин, серцевий α -міозин і актин [9]. Серед генів, залучених у розвиток ДКМП, *TTN* відіграє центральну роль унаслідок втручання в структурні властивості та біомеханічні функції саркомерів посмугованих м'язів, процеси внутрішньоклітинної сигналізації [30].

Гетерозиготний варіант мутації гена *TTN* (*TTNtv*) трапляється в 15–20 % випадків ДКМП як в амбулаторних хворих, так і в стаціонарних хворих на термінальній стадії хвороби [20]. D. Kellermayer і співавт. провели дослідження зразків, отриманих в результаті трансплантації серця, у 127 клінічно ідентифікованих хворих на ДКМП із застосуванням секвенування, гелелектрофорезу, Вестерн-блот аналізу, мікроскопії з високою роздільною здатністю для встановлення структурних та функціональних наслідків мутації гена *TTN* у вигляді варіанта *TTNtv* [28]. Автори виявили *TTNtv* у 15 % зразків когорти хворих на ДКМП. Дефектний *TTN* структурно інтегрувався в з'єднання саркомерів, що, можливо, супроводжується порушенням механосенсорної функції, яка запускає каскад маніфестації ДКМП. На підставі аналізу результатів дослідники вважають, що *TTNtv* є основною причиною сімейної кардіоміопатії. Однак варіант *TTNtv* наявний у 1 % осіб здорової популяції і сам по собі не може спричинити розвитку фенотипу ДКМП, але за наявності додаткових чинників (вагітність, хіміотерапія, зловживання алкоголем, вірусна інфекція тощо) створює схильність до ДКМП і перипаргальної (післяпологової) кардіоміопатії [44].

Ген *BAG3* кодує білок BAG3, розташований на Z-диску саркомера. Білок BAG3 за функціями належить до шаперонів, фосфопротеїнів. Він є складовою антиапоптичного комплексу BAG, діє в серці, мозку, периферичній нервовій системі, скелетних м'язах. Мутації гена *BAG3* пов'язують із розвитком ДКМП [12]. Для встановлення взаємодії BAG3 із генами, які асоціюються з ідіопатичними кардіоміопатіями та/або ішемічною хворобою серця, з використанням рідинної хроматографії високого тиску й тандемної мас-спектрометрії проведено дослідження *in vitro* на лінії моделі клітин кардіоміоцитів людини [41].

Із 24 характерних наборів генів 15 мали принаймні 3 білка з BAG3-взаємодією. Це дослідження виявило ключові гени, що впливають на розвиток кардіоміопатії, та допомагає пояснити молекулярні механізми кардіопротекторних ефектів BAG3. Оскільки BAG3 розташований не лише в міокарді, а й в скелетних м'язах, мутація цього гена встановлена у хворих із фенотипом міофібрилярної міопатії [37].

Ген *DSP* розташований на хромосомі 6p24.3, під час альтернативного сплайсингу створює три підтипи *DSP-I*, *DSP-IA* та *DSP-II*. Кодує білок десмоплагін, який міститься у великій кількості в тканинах міокарда, є важливим компонентом десмосом, входить до складу міоциту. Дослідження показали, що мутації цього гена є унікальними для розвитку десмоплагін-кардіоміопатії [8]. Ця форма кардіоміопатії має специфічні вияви, що відрізняє її від типової ДКМП і аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка. У хворих переважають запальні та фібротичні зміни міокарда із систолічною дисфункцією лівого шлуночка [45]. Патогенний варіант гена *DSP* є маркером високої частоти шлуночкової аритмії, раптової серцевої смерті [55].

У міжнародному центрі проведено обстеження 98 пробандів і 72 членів їхніх родин із позитивним результатом тесту на патогенний варіант гена *DSP* (*DSPtv*) [24]. Шлуночкові аритмії (тахікардія, імплантований кардіовертер-дефібрилятор, раптова серцева смерть) були виявлені в 33% обстежених. Дослідники вважають патогенний варіант гена *DSP* і статус пробанда як новий чинник ризику аритмогенного типу десмоплагін-кардіоміопатії. В іншому дослідженні клінічний профіль осіб із патогенним варіантом гена *DSP* віднесено до аритмогенної кардіоміопатії лівого шлуночка (36%), бівентрикулярної форми (27%), аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка (22%) [6]. У 21% хворих зареєстровано шлуночкові аритмії, у 8 — вияви серцевої недостатності. При електрокардіографічному обстеженні виявлено депресію зубця R та інверсію зубця T.

Ген *FLNC* кодує білок FLNC (філамен С), який належить до сімейства філамінів і складається з трьох ізомерів (філамін А, філамін В та філамін С). Філамін А і філамін В широко експресуються в тканинах, тоді як філамін С переважає в скелетних та серцевих м'язах і відіграє важливу роль у забезпеченні їхньої структури [14]. Установлено мутацію в домені філамен С (FLNc), відповідальну за загрозливі м'язові захворювання, об'єднані терміном «філаменопатії». У мишей ця патологія виявлялася ураженням скелетних м'язів, що характеризувалось м'язовою слабкістю [54].

У людей філаменопатія асоціюється з аритмогенною ДКМП, а також з іншими типами кардіоміопатій (гіпертрофічна, рестриктивна), змінами в структурах міжклітинної адгезії залежно від варіанта мутації [7]. Частота патогенних варіантів гена *FLNC* у хворих на ДКМП становить від 1,0 до 4,5% [3].

Ген *LMNA* розташований на хромосомі 1 і кодує білки ламін А та ламін С на внутрішній мембрані цитоскелета, отже відіграє роль у підтримці нормального стану ядерної оболонки. Чинником ризику розвитку ізольованої ДКМП є мутація гена ламіну А/С, поширеність якої становить 5–10%. Вона спричиняє тяжкий перебіг захворювання з початком в молодому віці, суправентрикулярними та шлуночковими аритміями, атріовентрикулярною блокадою [47, 50]. Для ламін А/С-кардіоміопатії характерний несприятливий прогноз через прогресування серцевої недостатності, що потребує трансплантації серця [19]. Першим клінічним виявом у 25% хворих з цією кардіоміопатією була раптова серцева смерть [43].

У науковій літературі наведено досвід застосування катетерної абляції для лікування рефрактерної шлуночкової тахікардії в пацієнтів із ламін А/С-кардіоміопатією [29]. Через 7 міс після процедури у хворих зареєстрували велику частоту поновлення аритмії, кінцеву стадію серцевої недостатності та високу смертність. У 2021 р. представлено історію хвороби 41-річного пацієнта, в якого після успішної серцево-легеневої реанімації з приводу фібриляції шлуночків було встановлено діагноз «неішемічна кардіоміопатія, фракція викиду лівого шлуночка 15%» [38]. У матері хворого та її родичів мала місце раптова серцева смерть у віці до 40 років. Через 46 міс після проведення генетичного аналізу діагноз хворого змінено на ламін А/С (LMNA)-кардіоміопатія [38]. Хворому проведено успішне лікування рефрактерної шлуночкової аритмії за допомогою торакальної симпатектомії.

Ген *DES* кодує білок десмін, найбільше експресується в скелетних м'язах і кардіомиоцитах [48]. Десмін є структурним компонентом позам'язового цитоскелета, який утворює тримірний каркас навколо Z-диска міофібрил [18]. Дослідження на мишах з нокаутом гена *DES* виявили структурну кардіоміопатію, спричинену дефіцитом компонентів цитоскелета саркомера та порушеннями архітекtonіки міофібрил [13].

Саркомерні гени кардіомиоцитів *TNNT2*, *TNNI3*, *TNNC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TRPM1* кодують серцеві ізоформи тропонінів: серцевий тропонін Т, серцевий тропонін І, серцевий тропонін С, серцевий міозинзв'язувальний білок С, β-міозин важких ланцюгів, міозин

регуляторних легких ланцюгів, незамінний легкий ланцюг міозину, серцевий α -актин-1, α -тропоміозин. Серцеві тропоніни саркомера є ключовими регуляторними білками, відповідальними за скорочення та розслаблення серцевого м'яза. Саркомер відіграє провідну роль у функціонуванні та метаболізмі кардіоміоцитів. Молекулярний зв'язок між саркомерними мутаціями та фенотипом ДКМП привернув увагу дослідників.

Ген *MYP7* кодує білок β -міозин важких ланцюгів, розташований на хромосомі 14q11.2-q13, експресується в м'язах шлуночків серця й скелетних м'язових волокнах 1 типу та є компонентом міозину. За даними R. E. Hershberger та співавт., частота мутації гена *TNNT2* у хворих на ДКМП становить 3%, частота мутації гена *TNNC1* — 1% [21].

Ген *PLN* розташований на хромосомі 6 і широко представлений у клітинах серцевих та скелетних м'язів. Він кодує трансмембранний білок фосфоламбан і виконує роль регулятора кальцієвого транспорту в серцевому саркоплазматичному ретикулумі, мембрана якого містить іонні канали, що діють за принципом насосів та відповідають за транспорт іонів Ca^{2+} у клітини за допомогою АТФ. Такі структури отримали назву «саркоплазматичні Ca^{2+} -АТФази» (Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA)) [39].

У 2012 р. у Нідерландах виявлено велику когорту хворих на ДКМП або аритмогенну кардіоміопатію правого шлуночка, які були носіями цієї мутації [53]. Пізніше хворих із мутацією гена *PLN*, окрім європейської популяції, виявлено на інших континентах (США, Канада, Японія та Китай) [25, 33, 46].

Ген *RBM20* кодує РНК-зв'язувальний білок 20, який регулює сплайсинг екзонів для отримання різних ізоформ гена, що беруть участь у процесах діяльності серця на молекулярному рівні [34]. Мутації гена *RBM20* призводять до кардіальних порушень та асоціюються із сімейною ДКМП (*RBM20*-кардіоміопатія) [42]. Патогенний варіант гена *RBM20* спостерігається в 2–3% випадків сімейної ДКМП [31]. Ця форма ДКМП характеризується високою пенетрантністю, агресивним перебігом із високою частотою аритмій, серцевою недостатністю, раптовою серцевою смертю, як аритмогенний варіант ДКМП [52]. Установлено гендерні клінічні відмінності ДКМП у 80 носіїв патогенного варіанта гена *RBM20*, що характеризувались тяжчим перебігом у чоловіків порівняно з жінками [23]. Наведена історія хвороби 19-річного пацієнта з Індії з раннім початком ДКМП [11]. При ехокардіографічному обстеженні фракція викиду лівого шлуночка серця становила 14%. Генетичний скринінг виявив патогенний

варіант гена *RBM20* (р.Arg634Trp). Це перша зафіксована знахідка в індійській популяції. Дослідники пропонують проводити клінічне спостереження за носіями такого патогенного варіанта гена ДКМП у межах родин.

Ген *SCN5A* є членом сімейства генів, що налічує 9 генів (*SCN1A*, *SCN5A*, *SCN7A*, *SCN11A* та ін.). Цей ген переважно експресується в серці — у міокарді передсердь і шлуночків, волокнах та ніжках пучка Гіса, волокнах Пуркін'є. Він кодує сарколемний трансмембранний білок натрієвих каналів, функція якого полягає в створенні дії потенціалу серця [27]. Патогенний варіант гена *SCN5A* асоціюється з потенціал-чутливими механізмами, що представляють патогенетичні ланки ДКМП, а саме розвиток каналопатій, порушення електролітного гомеостазу з трансформацією в клінічний фенотип, вияви якого погіршуються з віком [32].

Отже, імплементація генетичного аналізу в клінічну медицину стала приводом для поглибленого розуміння молекулярних механізмів дезорганізації та дисфункції міокарда. Дилатаційна кардіоміопатія — це патологія цитоскелета з порушенням трансмісії енергії, гіпертофічна кардіоміопатія — саркомерна хвороба передачі енергії, аритмогенна кардіоміопатія — десмосомна хвороба клітинного з'єднання. При каналопатіях переважає електрична дисфункція міоцитів.

Генетичне дослідження кардіоміопатій — це новий напрям, спрямований на удосконалення знань стосовно етіології з визначенням внеску патогенних варіантів генів у формування клінічних сценаріїв дилатаційної кардіоміопатії та подібних фенотипів, що значно розширило класифікацію кардіоміопатій завдяки появі нових термінів (десмосом-кардіоміопатія, десмоплакін-кардіоміопатія, *RBM20*-кардіоміопатія, ламінопатія, філаменопатія, десмінопатія). Мутація відповідних генів може спричинити ініціацію ізольованої кардіоміопатії, а також бути компонентом мультисистемних захворювань. До ламінопатії віднесено м'язову дистрофію Емері—Дрейфуса, що виявляється прогресуванням м'язової слабкості, скелетною міопатією, контрактурою суглобів [35].

Головною причиною смертності хворих у молодому віці є ураження серця з порушенням провідності й розвитком серцевої недостатності. Генетичний профіль людини визначає різну відповідь на дію екзогенних чинників, що можуть спричинити ураження серця. Носії патогенного варіанта гена тайтину (*TTNtv*) демонструють поширену генетичну схильність до алкогольної кардіоміопатії, що асоціюється зі значно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [51]. Рідкісні варіанти генів, зокрема *TTNtv*, імовірно,

пов'язані з підвищеним ризиком у дітей та дорослих розвитку кардіоміопатій, асоційованих із хіміотерапією раку [16].

Таким чином, інформативний потенціал генетичного аналізу свідчить про необхідність мультидисциплінарного алгоритму діагностичного процесу у хворих із клінічними та структурними ознаками ураження серця із залученням профільних спеціалістів. На значущості генетичних досліджень для повноцінного ведення хворих наголошено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2023 р., в яких методології

генетичного тестування, консультування, сімейного скринінгу при різних типах кардіоміопатій приділено велику увагу. Доведена необхідність подальшого впровадження в клінічну практику методів генетичного тестування з метою персоналізованого менеджменту хворих на кардіоміопатії, отримання додаткової важливої інформації щодо схильності до варіантів фенотипової експресії, прийняття рішення щодо стратегії лікування та своєчасної ідентифікації ризику захворювання у членів родин хворих на донозологічній стадії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. М. К., С. В. І., А. К. Ж.; бібліометричний аналіз літератури — В. Є. Ш.; написання тексту — О. М. К.; редактування — С. В. І., А. К. Ж.

Список літератури

1. Чабанова АС, Коцюба ОГ, Шульга ОД. Хвороба Фабрі як спектр латентних мультисистемних проявів. Проблеми ендокринної патології. 2024;1(97):96-99. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.13>.
2. Лутай МІ, Федьків С.В., Немчина ОО та ін. Хвороба Фабрі з ураженням серця: клінічний випадок та огляд проблеми. Медична газета «Здоров'я України». 2015;17(366):14-16.
3. Ader F, De Groote P, Réant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, Khraiche D, Perret C, Prunty JF, Mathieu-Dramard M, Gérard M, Troadec Y, Gouya L, Jeunemaitre X, Van Maldergem L, Hagège A, Villard E, Charron P, Richard P. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2019 Oct;96(4):317-329. doi: 10.1111/cge.13594. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31245841.
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657.
5. Bang ML, Bogomolovas J, Chen J. Understanding the molecular basis of cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022 Feb 1;322(2):H181-H233. doi: 10.1152/ajpheart.00562.2021. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797172; PMCID: PMC8759964.
6. 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 Aug;19(8):1315-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.04.015.
7. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, Gowar K, Jones KL, Brun F, Merlo M, Miani D, Sweet M, Devaraj K, Wartchow EP, Gigli M, Puggia I, Salcedo EE, Garrity DM, Ambardekar AV, Buttrick P, Reece TB, Bristow MR, Safrit JE, Mestroni L, Taylor MRG. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Apr;4(4):504-514. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.003. Epub 2018 Feb 2. PMID: 30067491; PMCID: PMC6074050.
8. Brandão M, Bariani R, Rigato I, Bauce B. Desmoplakin cardiomyopathy: comprehensive review of an increasingly recognized entity. *J Clin Med*. 2023 Apr 3;12(7):2660. doi: 10.3390/jcm12072660.
9. Chopra A, Kutys ML, Zhang K, Polachek WJ, Sheng CC, Luu RJ, Eyckmans J, Hinson JT, Seidman JG, Seidman CE, Chen CS. Force Generation via β -Cardiac Myosin, Titin, and α -Actinin Drives Cardiac Sarcomere Assembly from Cell-Matrix Adhesions. *Dev Cell*. 2018 Jan 8;44(1):87-96.e5. doi: 10.1016/j.devcel.2017.12.012. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29316444; PMCID: PMC6421364.
10. Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, et al. Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016 May;35(5):625-35. doi: 10.1016/j.healun.2015.12.014.
11. Das S, Seth S. Familial dilated cardiomyopathy with RBM20 mutation in an Indian patient: a case report. *Egypt Heart J*. 2021 May 22;73(1):47. doi: 10.1186/s43044-021-00165-6.
12. Domínguez F, Cuenca S, Bilińska Z, et al. Dilated cardiomyopathy due to BLC2-associated athanogene 3 (BAG3) mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 13;72(20):2471-81. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2181.
13. Elsnicova B, Hornikova D, Tibenska V, et al. Desmin Knock-Out Cardiomyopathy: A Heart on the Verge of Metabolic Crisis. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 10;23(19):12020. doi: 10.3390/ijms231912020.
14. Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, et al. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro. *Dev Biol*. 2012 Jan 1;361(1):79-89. doi: 10.1016/j.ydbio.2011.10.008.
15. Elsnickel AC, Seidman JG, Seidman CE. Genetic pathogenesis of hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2018 Apr;14(2):139-146. doi: 10.1016/j.hfc.2017.12.004.
16. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):31-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
17. Gautel M, Djinić-Carugo K. The sarcomeric cytoskeleton: From molecules to motion. *J Exp Biol*. 2016 Jan;219(Pt 2):135-45. doi: 10.1242/jeb.124941.
18. Gomes G, Seixas MR, Azevedo S, Audi K, Jurberg AD, Mermelstein C, Costa ML. What does desmin do: A bibliometric assessment of the functions of the muscle intermediate filament. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2022 Apr;247(7):538-550. doi: 10.1177/15353702221075035. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35130760; PMCID: PMC9014526.
19. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):853-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx596.
20. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, Conner L, DePalma SR, McDonough B, Sparks E, Teodorescu DL, Cirino AL, Banner NR, Pennell DJ, Graw S, Merlo M, Di Lenarda A, Sinagra G, Bos JM, Ackerman MJ, Mitchell RN, Murry CE, Lakdawala NK, Ho CY, Barton PJ, Cook SA, Mestroni L, Seidman JG, Seidman CE. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1110186. PMID: 22335739; PMCID: PMC3660031.

21. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):655-67. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f2481f.
22. Hershberger RE, Norton N, Morales A, Li D, Siegfried JD, Gonzalez-Quintana J. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Apr;3(2):155-61. doi: 10.1161/CIRCGENET-ICS.109.912345.
23. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, et al. Pathogenic RBM20-variants are associated with a severe disease expression in male patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019 Mar;12(3):e005700. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005700.
24. Hoorntje ET, Burns C, Marsili L, Corden B, Parikh VN, Te Meerman GJ, Gray B, Adiyaman A, Bagnall RD, Barge-Schaapveld DQCM, van den Berg MP, Bootsma M, Bosman LP, Correnti G, Duflou J, Eppinga RN, Fatkin D, Fietz M, Haan E, Jongbloed JDH, Hauer AD, Lam L, van Lint FHM, Lota A, Marcelis C, McCarthy HJ, van Mil AM, Oldenburg RA, Pachter N, Planken RN, Reuter C, Semsarian C, van der Smagt JJ, Thompson T, Vohra J, Volders PGA, van Waning JI, Whiffin N, van den Wijngaard A, Amin AS, Wilde AAM, van Woerden G, Yeates L, Zentner D, Ashley EA, Wheeler MT, Ware JS, van Tintelen JP, Ingles J. Variant Location Is a Novel Risk Factor for Individuals With Arrhythmogenic Cardiomyopathy Due to a Desmoplakin (DSP) Truncating Variant. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Feb;16(1):e003672. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003672. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36580316; PMCID: PMC9946166.
25. Jiang X, Xu Y, Sun J, Wang L, Guo X, Chen Y. The phenotypic characteristic observed by cardiac magnetic resonance in a PLN-R14del family. *Sci Rep*. 2020 Oct 5;10(1):16478. doi: 10.1038/s41598-020-73359-8.
26. Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):7-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
27. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017 Feb;106(2):127-39. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6.
28. Kellermayer D, Tordai H, Kiss B, et al. Truncated titin is structurally integrated into the human dilated cardiomyopathic sarcomere. *J Clin Invest*. 2024 Jan 16;134(2):e169753. doi: 10.1172/JCI169753.
29. Kumar S, Androulakis AF, Sellal JM, et al. Multicenter experience with catheter ablation for ventricular tachycardia in lamin A/C cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Aug;9(8):e004357. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004357.
30. Linke WA. Titin gene and protein functions in passive and active muscle. *Annu Rev Physiol*. 2018 Feb 10;80:389-411. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234.
31. Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in RBM20 in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2010 Jun;3(3):90-7. doi: 10.1111/j.1752-8062.2010.00198.x.
32. Li W, Yin L, Shen C, Hu K, Ge J, Sun A. SCN5A variants: association with cardiac disorder. *Front Physiol*. 2018 Oct 9;9:1372. doi: 10.3389/fphys.2018.01372.
33. Li Z, Chen P, Xu J, et al. A PLN nonsense variant causes severe dilated cardiomyopathy in a novel autosomal recessive inheritance mode. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 15;279:122-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.075.
34. Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J Clin Invest*. 2014 Aug;124(8):3419-30. doi: 10.1172/JCI74523.
35. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Steckiewicz R, et al. Predictors of mortality and cardiovascular outcomes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a long-term follow-up. *Kardiol Pol*. 2021;79(12):1335-42. doi: 10.33963/KP.a2021.0159.
36. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Feb 4;141(5):387-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037661.
37. Odgerel Z, Sarkozy A, Lee HS, et al. Inheritance patterns and phenotypic features of myofibrillar myopathy associated with a BAG3 mutation. *Neuromuscul Disord*. 2010 Jul;20(7):438-42. doi: 10.1016/j.nmd.2010.05.0046.
38. Okeagu E, Abid A, Jensen BC, Caranasos TG, Syed FF. Refractory ventricular arrhythmia in a patient with Lamin A/C (LMNA) cardiomyopathy successfully treated with thoracic bilateral stellate ganglionectomy. *HeartRhythm Case Rep*. 2021 Nov 24;8(2):110-3. doi: 10.1016/j.hrcr.2021.11.011.
39. Periasamy M, Kalyanasundaram A. SERCA pump isoforms: their role in calcium transport and disease. *Muscle Nerve*. 2007 Apr;35(4):430-42. doi: 10.1002/mus.20745.
40. Pruna M, Ehler E. The intercalated disc: a mechanosensing signaling node in cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2020 Aug;12(4):931-46. doi: 10.1007/s12551-020-00737-x.
41. Qu HQ, Wang JF, Rosa-Campos A, Hakonarson H, Feldman AM. Role of BAG3 protein interactions in cardiomyopathies. medRxiv preprint; September 10, 2024. doi: https://doi.org/10.1101/2024.09.09.24313318.
42. Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012 Mar;9(3):390-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.016.
43. Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Pinto YM. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078. PMID: 22281253.
44. Schafer S, de Marvao A, Adami E, Fiedler LR, Ng B, Khin E, Rackham OJ, van Heesch S, Pua CJ, Kui M, Walsh R, Tayal U, Prasad SK, Dawes TJ, Ko NS, Sim D, Chan LL, Chin CW, Mazzarotto F, Barton PJ, Kreuchwig F, de Kleijn DP, Totman T, Biffi C, Tee N, Rueckert D, Schneider V, Faber A, Regitz-Zagrosek V, Seidman JG, Seidman CE, Linke WA, Kovalik JP, O'Regan D, Ware JS, Hubner N, Cook SA. Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat Genet*. 2017 Jan;49(1):46-53. doi: 10.1038/ng.3719. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869827; PMCID: PMC5201198.
45. 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 Jun 9;141(23):1872-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
46. Tabata T, Kuramoto Y, Ohtani T, et al. Phospholamban p.Arg14del cardiomyopathy: a Japanese case series. *Intern Med*. 2022 Jul 1;61(13):1987-93. doi: 10.2169/internalmedicine.8594-21.
47. Tesson F, Saj M, Uvaize MM, Nicolas H, Ptoski R, Bilińska Z. Lamin A/C mutations in dilated cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2014;21(4):331-42. doi: 10.5603/CJ.a2014.0037.
48. Tsikitis M, Galata Z, Mavroidis M, Psarras S, Capetanaki Y. Intermediate filaments in cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2018 Aug;10(4):1007-31. doi: 10.1007/s12551-018-0443-2.
49. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):400-14. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.
50. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):293-302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
51. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic etiology for alcohol-induced cardiac toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2293-302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.
52. Van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, et al. RBM20 Mutations Induce an Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy Related to Disturbed Calcium Handling. *Circulation*. 2018 Sep 25;138(13):1330-1342. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031947. PMID: 29650543.
53. Van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012 Nov;14(11):1199-207. doi: 10.1093/eurjhf/hfs119.
54. Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, et al. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat*. 2020 Jun;41(6):1091-111. doi: 10.1002/humu.24004.
55. Yuan ZY, Cheng LT, Wang ZF, Wu YQ. Desmoplakin and clinical manifestations of desmoplakin cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Aug 2;134(15):1771-9. doi: 10.1097/CM9.0000000000001581.

O. M. Kovalyova, S. V. Ivanchenko, A. K. Zhuravlyova, V. Y. Shapkin

Kharkiv National Medical University

Clinical and genetic heterogeneity of dilated cardiomyopathy. Review

This article contains an overview of published scientific sources from the MEDLINE database on the PubMed, Web of Science, Scopus platforms regarding the dilated cardiomyopathy with an emphasis on clinical and genetic aspects. Taking into account the etiological origins, various classification categories of myocardial damages are presented – non-syndromic, acquired (secondary), syndromic cardiomyopathies. The modern definition of dilated cardiomyopathy is presented in accordance with the recommendations of international experts. The review focuses on cardiomyocyte components that are important for energy generation and transmission, mechanical and signaling functions, and maintenance of electrolyte homeostasis. A list of genes encoding contractile proteins and their regulatory elements in components of sarcomeres, Z-disks, cytoskeletons, desmosomes, and ion channels of cardiomyocytes is provided. The role of pathogenic gene variants associated with mechanisms contributing to the initiation, clinical manifestation, and prognosis of dilated cardiomyopathy is summarized. The causal relationships of mutations in the relevant genes with various clinical scenarios of dilated cardiomyopathy are shown: onset of the diseases, structural myocardial disorders, arrhythmogenic complications, and progression of heart failure. Genetic analysis has become a stimulus for enriching the classification spectrum of cardiomyopathies through the creation of new terms. Specific forms of cardiomyopathies include desmoplakin cardiomyopathy, RBM20 cardiomyopathy, laminopathy, and others. The argumentation for the further introduction of genetic testing into clinical practice is underlined for the purpose of personalized management of patients with cardiomyopathies and timely identification of risk factors for the disease in their family members at the pre-nosological stage.

Keywords: cardiomyopathies, classification, dilated cardiomyopathy, molecular mechanisms, genes.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ковальова ОМ, Іванченко СВ, Журавльова АК, Шапкін ВС. Клінічна та генетична гетерогенність дилатаційної кардіоміопатії. Огляд Український терапевтичний журнал. 2025;3:48-56. <http://doi.org/10.30978/UTJ2025-3-48>.

Kovalyova OM, Ivanchenko SV, Zhuravlyova AK, Shapkin VY. Clinical and genetic heterogeneity of dilated cardiomyopathy. Review. Ukrainian Therapeutic Journal. 2025;3:48-56. <http://doi.org/10.30978/UTJ2025-3-48>. Ukrainian.