

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

На правах рукописи:  
УДК 616.127-007.1-107.113

ХАМИДОВ НУРИДДИН СОБИРОВИЧ

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДИЛАТАЦИОННОЙ  
КАРДИОМИОПАТИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
ПОМОЩИ

Диссертация для получения академической степени магистра по  
специальности кардиология-5А510105

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Э.Н. ТАШКЕНБАЕВА

Самарканд- 2023

## **Annotatsiya**

Dilatatsion kardiomiopatiya (DKM) turli xil etiologiyali miokard kasalligi bo'lib, miokardning diffuz shikastlanishi, chap qorincha (CHQ) bo'shlig'ining sezilarli darajada kengayishi va gipertenziya, yurak ishemik kasalligi (YuIK) va yurak nuqsonlari bo'lmaganda global qisqaruvchanlikning pasayishi bilan tavsiflanadi. Progressiv yurak yetishmovchiligi, yurak aritmiyalari va o'tkazuvchanlik buzilishi, tromboemboliya, to'satdan o'lim rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Epidemiologik baholashda qo'llaniladigan ta'rifga qarab, idiopatik DKM yiliga 100 000 kattalar uchun 5 dan 8 tagacha sodir bo'ladi. Biroq, ayrim bemorlarda klinik ko'rinish yo'qligi sababli, bu kasallikning tarqalishi, ehtimol, yuqoriroqdir. Erkaklar ayollarga qaraganda 2-3 marta tez-tez kasal bo'lishadi, ayniqsa 30-50 yoshda. Ushbu kasallikning kechishida sezilarli irqiy farqlar aniqlandi. Qora tanlilarda DKM rivojlanish xavfi uch baravar yuqori va bu kasallikdan o'lim xavfi ikki baravar yuqori. Ayollar DKMdan kamroq aziyat chekishadi, biroq kasallik paydo bo'lgandan so'ng, DKMning tabiati va prognozida sezilarli gender farqlari hozirgi kunga qadar aniqlanmagan. Yurak yetishmovchiligining klinik belgilari bo'lgan bemorlarda prognozi yomon. O'lim darajasi yiliga 25% dan 30% gacha. Tashxisdan keyin 5 yil ichida DKM bilan kasallangan bemorlarning 60-75 foizi vafot etadi.

## **Annotatsion**

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a myocardial disease of various etiologies, with diffuse myocardial damage, significant expansion of the left ventricular (LV) cavity, and a decrease in global contractility in the absence of hypertension, ischemic heart disease (IHD), and heart defects. It is characterized by the development of progressive heart failure, cardiac arrhythmias and conduction disturbances, thromboembolism, and sudden death. Depending on the definition used in epidemiological evaluations, idiopathic DKM occurs between 5 and 8 per 100,000 adults per year. However, the prevalence of this disease is probably higher because some patients do not have clinical manifestations. Men are sick 2-3 times more often than women, especially at the age of 30-50. Significant racial differences were found in the course of this disease. Blacks have three times the risk of developing DKM and twice the risk of dying from the disease. Women are less likely to suffer from DCM, but no significant gender differences in the nature and prognosis of DCM after the onset of the disease have been identified to date. Patients with clinical signs of heart failure have a poor prognosis. The mortality rate is 25% to 30% per year. 60-75% of patients with DCM die within 5 years after diagnosis.

## Аннотация

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — заболевание миокарда различной этиологии, с диффузным поражением миокарда, значительным расширением полости левого желудочка (ЛЖ), снижением глобальной сократимости при отсутствии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности. Характеризуется развитием прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушениями сердечного ритма и проводимости, тромбоэмболиями, внезапной смертью. В зависимости от определения, используемого в эпидемиологических оценках, идиопатическая ДКМ встречается от 5 до 8 случаев на 100 000 взрослых в год. Однако распространенность этого заболевания, вероятно, выше, поскольку у части больных отсутствуют клинические проявления. Мужчины болеют в 2-3 раза чаще, чем женщины, особенно в возрасте 30-50 лет. В течении этого заболевания были обнаружены значительные расовые различия. У чернокожих в три раза выше риск развития ДКМ и в два раза выше риск смерти от этой болезни. Женщины реже страдают ДКМП, однако достоверных гендерных различий в характере и прогнозе ДКМП после дебюта заболевания до настоящего времени не выявлено. Пациенты с клиническими признаками сердечной недостаточности имеют неблагоприятный прогноз. Смертность составляет от 25% до 30% в год. 60-75% пациентов с ДКМП умирают в течение 5 лет после установления диагноза.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	
1.1. Кардиомиопатии: эволюция концепций патогенеза.....	
1.2. Эпидемиологические аспекты дилатационной кардиомиопатии.....	
1.3. Молекулярные основы возникновения дилатационной кардиомиопатии в зависимости от этиологических факторов.....	
1.4. Особенности диагностического обследования и фармакотерапии ДКМП	
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	
2.1. Клиническая характеристика больных.....	
2.2. Специальные методы обследования больных .....	
2.2.1. Электрокардиографическое исследование.....	
2.2.2. Эхокардиографическое исследование.....	
2.3. Исследование качества жизни.....	
2.4. Статистическая обработка материалов исследования.....	
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	
3.1. Генеалогические аспекты дилатационной кардиомиопатии .....	
3.2. Клинические особенности дилатационной кардиомиопатии у больных госпитализированных в СФ РНЦЭМП .....	
3.3. Оценка лабораторно-инструментальных исследований больных ДКМП госпитализированных в СФ РНЦЭМП .....	
3.4. Клинико-эпидемиологический анализ распространенности дилатационной кардиомиопатии. ....	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	
ВЫВОДЫ .....	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

ДКМП - дилатационная кардиомиопатия

ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИДКМП - идиопагическая дилатационная кардиомиопатия

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО - конечно-систолический объем

КСР - конечно-систолический размер левого желудочка

КТИ- кардиоторакальный индекс

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ- левый желудочек

ЛП- левое предсердие

ЛЖ - левый желудочек

МК-митральный клапан

МЖП-межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МН - максимальная нагрузка

ФВЛЖ- фракция выброса левого желудочка

ФК - функциональный класс недостаточности кровообращения

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и обоснование научной работы.** Дилатационная кардиомиопатия определяется как систолическая дисфункция и увеличение левого желудочка. В клинических исследованиях сердечной недостаточности пациенты классифицируются как имеющие ишемическую или неишемическую дилатационную кардиомиопатию, причем последняя составляет от 40% до 50% случаев (McNally EM, Mestroni L. Dilated, 2017). Клинические причины неишемической дилатационной кардиомиопатии включают пороки клапанов, эндокринные нарушения, воздействие миокардиальных токсинов и другие причины, но у большинства пациентов клиническая причина не может быть идентифицирована. Такие пациенты классифицируются как имеющие идиопатическую дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). Точные измерения распространенности ДКМП остаются неуловимыми. В то время как исследования 1980-х годов показали, что ДКМП встречается редко, более поздние отчеты предполагают, что распространенность ДКМП может составлять 1 к 250. ДКМП также накапливается в семьях, что предполагает генетическую причину (Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. 2013).

Многие исследования стремились определить распространенность семейной ДКМП. Оценка в 23% была получена в результате метаанализа на основе 23 исследований с индивидуальными оценками в диапазоне от 2% до 65%. Это исследование также стремилось определить семейную распространенность ДКМП у чернокожих и белых пациентов, поскольку было показано, что ДКМП и последующая сердечная недостаточность более распространены и связаны с более высоким риском госпитализации и смерти у чернокожих людей и связаны с гипертонией или неблагоприятным социальным детерминантам здоровья (Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. 2016.).

ДКМП является одной из наиболее частых причин сердечной недостаточности с предполагаемой распространенностью примерно 1:250-400 и до 1:2500 в общей популяции. Заболеваемость ДКМП составляет 5–7 случаев на 100 000 человек в год. В целом правильная оценка распространенности достаточно сложна. Следовательно, оба числа могут быть изменены, поскольку распространенность выше в слаборазвитых странах из-за незарегистрированных или невыявленных случаев. Более того, неполная пенетрантность болезни или позднее начало болезни изменяет эти цифры (Zhimin Wu, Xu Wang, Hao Liang, Fangfang Liu, 2023). Фенотип ДКМП в основном характеризуется дилатацией левого желудочка и сократительной дисфункцией при отсутствии гипертензии, клапанных пороков, врожденных пороков сердца или значительного поражения коронарных артерий (ИБС). Причины ДКМП можно разделить на генетические и негенетические, но между этими двумя группами существуют совпадения. Наиболее распространенные патологии лежат в основе реактивных изменений, таких как воспаление (вирусный миокардит или аутоиммунное заболевание), алиментарно-токсические воздействия (алкоголь, наркотики, хемотоксины) и нарушения обмена веществ. Генетически обусловленная ДКМП, вызванная мутированными генами, кодирующими белки цитоскелета, саркомера или ядерной оболочки, составляет около 35% всех случаев ДКМП. Определение ДКМП специально исключает ишемическую болезнь сердца. Однако при хронической ишемической болезни сердца повреждаются непосредственно кардиомиоциты. Это вызывает коагуляционный некроз и фиброз (рубцевание), что приводит к сопоставимому фенотипу ДКМП из-за архитектурного искажения кардиомиоцитарного синцития и ослабления сократительной силы. Прогноз хуже, чем у пациентов с ДКМП неишемической этиологии (Caterina Micolonghi, Marco Fabiani, Erika Pagannone, 2023).

ДКМП представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся систолической и диастолической дисфункцией, что обусловлено нарушением функции желудочков, дилатацией левого желудочка и повышением конечно-диастолического давления наполнения. При гистологическом исследовании обнаруживаются кардиомиоциты с вкраплениями некротических и фиброзных пятен. Наиболее распространенные патологические причины лежат в основе реактивных изменений, таких как воспаление, алиментарно-токсические воздействия и нарушения обмена веществ. В 35% всех случаев ДКМП могут быть идентифицированы генетические мутации (Anna Maria Fratta Pasini, Chiara Stranieri, Fabiana Busti, 2023). Из-за фенотипической гетерогенности при этом заболевании важна детальная диагностика. Прогрессирование заболевания и прогноз обусловлены обратным ремоделированием в сердце, что делает незаменимой своевременную и четко определенную терапию сердечной недостаточности, включая лекарства и устройства. Оптимизации лечения ХСН у пациентов с ДКМП является ведущей проблемой в современной кардиологии. Все выше сказанное определило актуальность данного исследования.

### **Степень изученности проблемы.**

В небольшом (45 пациентов) популяционном исследовании, проведенном в Миннесоте, США, оценочная частота идиопатической ДКМП с поправкой на возраст и пол в период с 1975 по 1984 год составила 6 случаев на 100 000 человека. Распространенность идиопатической ДКМП в этом исследовании по состоянию на 1985 г. оценивалась в 36,5 на 100 000 человек. В 2013 г. распространенность ДКМП оценивалась как  $>1$  на 250 человек на основании недавних клинических испытаний и соответствующих данных; этот результат особенно актуален, поскольку надежные популяционные исследования распространенности гипертрофической кардиомиопатии показали, что она составляет не менее 1 случая на 500 человек, а в обзорной

статье указано, что ДКМП встречается в популяции не менее часто, чем гипертрофическая кардиомиопатия. В 2015 году исследование Global Burden of Disease оценило глобальную распространенность кардиомиопатии в 2,5 миллиона случаев — рост на 27% всего за 10 лет (Merlo M, Cannata A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G, 2018.).

В 2010 г. предполагаемая смертность, связанная с кардиомиопатией, составляла 5,9 на 100 000 населения мира, что соответствует примерно 403 000 смертей — увеличение с 5,4 на 100 000 в 1990 г. На эти оценки может повлиять систематическая ошибка из-за, среди прочего, неправильной классификации и отсутствующих или неполных данных. Кроме того, существует потребность в международных консорциумах для группирования когорт пациентов, чтобы решить проблему небольшого числа событий во время последующего наблюдения (Ortiz-Genga MF, Cuenca S, 2016.).

Исследование EuroHeart Failure Survey II рассмотрело данные в разбивке по полу и обнаружило, что ДКМП чаще возникает у мужчин, чем у женщин. Тем не менее, в большинстве эпидемиологических исследований данные не представлены в разбивке по полу, а исследований, сравнивающих половые различия в фенотипе, тяжести и исходе ДКМП, недостаточно. Популяционное эпидемиологическое исследование идиопатической ДКМП в Миннесоте показало, что соотношение мужчин и женщин составляет 3:1. В многоцентровом исследовании IMACS (Вмешательство при миокардите и острой кардиомиопатии)-2 мужчины с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) (ФВ ЛЖ; доля объема жидкости, выбрасываемой из левого желудочка при каждом сокращении; физиологические значения  $\geq 50$  %)  $\leq 40$ %, длительность симптомов сердечной недостаточности  $< 6$  месяцев и миокардит (воспаление миокарда) или острое начало идиопатической ДКМП (идиопатическая ДКМП с продолжительностью симптомов  $< 6$  месяцев) имели худшее выздоровление

(по оценке New York Heart Association NYHA) и снижение выживаемости без трансплантации по сравнению с женщинами, что сходно с данными о пациентах с сердечной недостаточностью в целом (Florwick A, Dharmaraj T, Jurgens J, Valle D, 2017.).

В многоцентровом исследовании, проведенном в США и Канаде, ДКМП была наиболее распространенной формой кардиомиопатии среди детей (лица моложе 18 лет): у 66% была идиопатическая ДКМП, тогда как среди лиц с ДКМП, вызванной известными причинами, у 46% был миокардит и 26% имели нервно-мышечное заболевание. Ежегодная заболеваемость ДКМП у детей колеблется от 0,18 до 0,73 на 100 000 человека. Ежегодная заболеваемость была выше у мальчиков, чем у девочек, у чернокожих, чем у белых, и у младенцев (младше 1 года), чем у детей старшего возраста. В Северной Америке у 34% детей с ДКМП прогрессирует сердечная недостаточность или им проводят трансплантацию сердца в течение 1 года после постановки диагноза, и эта цифра увеличивается до 49% через 5 лет после постановки диагноза (Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, 2017.). Факторы риска повышенного риска смерти или трансплантации сердца включают застойную сердечную недостаточность, увеличение конечно-систолического размера ЛЖ z-score (параметр, часто используемый у детей в качестве суррогата ФВ ЛЖ) при постановке диагноза и пожилой возраст при постановке диагноза.

**Объект и предмет исследования** Исследование выполнено у 58 больных дилатационной кардиомиопатией, лечившихся на базе отделений кардиореанимации, а также 1 и 2 экстренных терапевтических отделений Самаркандского филиала РНЦЭМП с 2020- года по 2023 г.

Всем пациентам при поступлении в стационар проводились общее клиническое, инструментальное и лабораторные методы обследования, для установления диагноза ДКМП был проведён ЭхоКГ, ЭКГ и другие обследования.

**Цель исследования:** Оценить клиническое и гемодинамическое состояния миокарда у больных с ДКМП госпитализированных в Самаркандском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

**Задачи:**

- 1 Оценить частоту встречаемости и причины развития ДКМП у больных, госпитализированных в СФРНЦЭМП;
- 2 Выявить генеалогические особенности ДКМП у больных местной популяции поступивших в СФРНЦЭМП;
- 3 Изучить клинические особенности дилатационной кардиомиопатии у больных госпитализированных в СФРНЦЭМП;
- 4 Оценить результаты лабораторно-инструментальных исследованиях больных ДКМП госпитализированных в СФРНЦЭМП;
- 5 Провести клинико-эпидемиологический анализ распространенности ДКМП;

**Научная новизна:** Разработан дизайн исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ДКМП госпитализированных в СФРНЦЭМП. Определены наиболее информативные критерии оценки тяжести состояния пациентов ДКМП, течения заболевания и прогноза, стабилизации состояния или прогрессирования и предикторы его неблагоприятного исхода. Оработана стратегия и тактика ведения больных ДКМП.

Впервые в СФРНЦЭМП были изучены клинические проявления, лабораторные изменения, данные ЭКГ и ЭхоКГ у больных ДКМП. Установлено, что у больных ДКМП госпитализированных в СФРНЦЭМП клиника заболевания имеет более тяжелое течение. Это проявляется прогрессирующим снижением сократительной способности миокарда, выраженной дилатации полостей сердца, увеличением массы сердца (без утолщения стенок желудочков), развитием относительной недостаточности

митрального и трикуспидального клапанов, нарушениями сердечного ритма и проводимости, застоем крови в малом и большом кругах кровообращения, относительной коронарной недостаточностью, развитием ишемии сердечной мышцы, диффузного и очагового фиброза, нарушением перфузии периферических органов и тканей. Наиболее важной клинической особенностью заболевания в нашем регионе является быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания и признаков декомпенсации и рефрактерность к традиционному лечению.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Анализ полученных результатов исследования дал возможность определить показатели качества жизни больных ДКМП, которые могут применяться при критерии оценки тяжести их состояния, риска стратификации, выбора и мониторинга различных методов лечения и оценки их эффективности. В зависимости от тяжести состояния пациентов они могут быть дополнительной или основной целью лечения больных. Выявлено, что высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности, проявляется увеличением конечного диастолического размера левого желудочка (по данным одномерной ЭхоКГ больше 7,6 см), уменьшением фракции выброса меньше 35%, возникновением блокады левой ножки пучка Гиса, появлением высоких градаций желудочковых аритмий и наличие постоянной формы мерцательной аритмии у наших больных являются предикторами неблагоприятного исхода ДКМП.

**Реализация результатов.** Результаты работы внедрены в лечебную практику Самаркандского филиала РНЦЭМП. Материалы исследований используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий.

**Апробация работы.** Основные положения работы доложены на 2-х международных и на 2-х Республиканских научно-практических конференциях; постоянных годовых отчетно-практических конференциях в

Самаркандском филиале РНЦЭМП, СамГосМИ (2020-2023гг.); на заседаниях кафедры внутренних болезней и кардиологии №2, Ученом Совете СамГосМУ и др.

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 8- работ, из них – 3 журнальных статей и – 5 тезисов докладов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на \_\_ страницах печатного текста (Microsoft Word), состоит из введения, 3 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 100 источника. Текст иллюстрирован 2 таблицами, №11 рисунками. Работа выполнена на кафедре Внутренних болезней и кардиологии №2 СамГМУ и в 2-х терапевтических отделениях СФРНЦЭМП. Все лабораторные и инструментальные методы исследования проводились в СФРНЦЭМП.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Кардиомиопатии: эволюция концепций патогенеза

Кардиомиопатии определяются как миокардиальные нарушения, при которых миокард является структурно и функционально аномальным при отсутствии определенного заболевания, способного вызвать миокардиальную патологию. Кардиомиопатии традиционно классифицируют по морфологическим и функциональным критериям на четыре категории: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) и аритмогенная правожелудочковая (ПЖ) кардиомиопатия/дисплазия (АДПЖ/Д). ДКМП является наиболее распространенной формой заболевания сердечной мышцы, составляющей примерно 60% всех кардиомиопатий и характеризующейся дилатацией левого желудочка (ЛЖ) и систолической дисфункцией. Дилатационная кардиомиопатия часто рассматривается как общий путь нескольких сердечно-сосудистых патологий.

Кардиомиопатии классифицируются как первичные и вторичные. Первичные кардиомиопатии состоят из нарушений, специфически или преимущественно ограниченных сердечной мышцей, которые имеют генетические, негенетические или приобретенные причины. Вторичные кардиомиопатии — это нарушения, при которых происходит поражение миокарда в результате системного или полиорганного заболевания [1]. Эти кардиомиопатии могут быть первичными нарушениями миокарда или развиваться как вторичные последствия различных состояний, включая ишемию миокарда, воспаление, инфекцию, повышенное давление миокарда или объемную нагрузку и токсические агенты.

В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1980 года кардиомиопатии были классифицированы как «заболевания

сердечной мышцы неизвестной этиологии», что отражает общее отсутствие этиологических факторов, которые могут вызывать сердечную недостаточность. Следующая классификация ВОЗ, опубликованная в 1995 г., предлагала «заболевания миокарда, связанные с сердечной дисфункцией» и впервые включала АДПВ/Д, а также первичную РКМ [2, 3].

Более позднее определение и классификация кардиомиопатий были предложены Группой научных заявлений Американской кардиологической ассоциации (АКА), которая делит кардиомиопатии следующим образом: «Кардиомиопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, связанных с механической и электрической дисфункцией, которые обычно (но не всегда) проявляют неадекватную гипертрофию или дилатацию желудочков из-за различных этиологий, которые часто являются генетическими. Кардиомиопатии либо ограничены сердцем, либо являются частью генерализованных системных заболеваний и часто приводят к сердечно-сосудистой смерти или прогрессирующей инвалидности, связанной с сердечной недостаточностью» [12,16]. Поскольку классификация кардиомиопатий затруднена из-за того, что этиология или патофизиология не всегда выяснены, в обычной клинической практике нет единого мнения о подходах к классификации. Для продвижения стандартной номенклатуры последние знания об основных причинах и патофизиологии кардиомиопатий были реализованы в системе классификации кардиомиопатий как от имени АКА, так и от имени Европейского общества кардиологов (ESC) [4,21,36] .

АКА делит кардиомиопатии на две основные группы в зависимости от преимущественного поражения органов. Первичные кардиомиопатии (генетические, негенетические или приобретенные) ограничиваются исключительно или преимущественно сердечной мышцей и встречаются относительно реже. Вторичные кардиомиопатии демонстрируют

патологическое поражение миокарда как часть ряда системных патологий [5, 22, 31].

В 2013 году Всемирная федерация сердца предложила классификацию MOGE(S) для фенотип-генотипной номенклатуры кардиомиопатий [16, 23, 54]. Эта классификация предлагает нозологию, учитывающую пять характеристик кардиомиопатических нарушений: морфофункциональное состояние (M), поражение органов (O), генетическое наследование (G), этиологическую аннотацию (E) и функциональное состояние (S) в соответствии со стадией АКК/АГА и Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (NYHA) I-IV функциональный класс. Описание пяти характеристик обеспечивает классификацию по обозначению MOGE(S). Классификация MOGE(S) имеет ряд преимуществ в отношении одновременного максимального описания заболевания с клинической и генетической точек зрения. Однако эта классификация не соответствует диагностическим критериям кардиомиопатий в ряде клинических ситуаций и не всегда может применяться в клинической практике из-за отсутствия генетического тестирования во многих клинических центрах. С другой стороны, классификация, основанная на систематическом генетическом тестировании и мониторинге, может привести к гипердиагностическим состояниям без клинически очевидных признаков кардиомиопатии и отсутствия клинического фенотипа. Необходимы дальнейшие генетические исследования и разработка многоцентровых регистров, чтобы прояснить клинические преимущества и сделать более практичной классификацию кардиомиопатий MOGE(S).

ДКМП представляет собой наиболее распространенную кардиомиопатию во всем мире. Это заболевание сердечной мышцы, определяемое наличием расширенных и плохо функционирующих левых

или обоих желудочков. Он может быть первичным (генетическим, смешанным или преимущественно семейным негенетическим или приобретенным) или вторичным (воспалительным, аутоиммунным или тиреотоксическим). Это заболевание может быть диагностировано в связи с выявленным сердечно-сосудистым заболеванием; однако, чтобы квалифицироваться как ДКМП, степень дисфункции миокарда не может быть объяснена исключительно аномальными условиями нагрузки (гипертензия или заболевание клапана) или ишемической болезнью сердца [4,7,20,28,]. Большое количество сердечных и системных заболеваний могут вызывать систолическую дисфункцию и дилатацию ЛЖ, но в большинстве случаев определенная причина не выявляется. Это привело к распространению терминологии идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ИДК).

Распространенность в общей популяции остается неопределенной. Это расстройство развивается в любом возрасте, у любого пола и у людей любого этнического происхождения [8,9,25,38,54]. У взрослых ДКМП чаще возникает у мужчин, чем у женщин. У детей ежегодная заболеваемость составляет 0,57 случая на 100 000, но у мальчиков она выше, чем у девочек (0,66 против 0,47 случая на 100 000,  $P < 0,006$ ). Считается, что две трети детей страдают идиопатическим заболеванием [4,45,58,64]. У взрослых распространенность составляет 1 на 2500 человек, с частотой 7 на 100 000 в год (но это может быть недодиагностировано). Распространенность ДКМП в США (с поправкой на возраст) составляет 36 на 100 000 населения [84,90,97]. Этиология включает генетическую передачу (по оценкам, 30–40%), идентифицирующую семейную ДКМП, цитотоксические агенты (например, производные антрациклина), недоедание (например, дефицит белка), миокардит (вирусной этиологии) и аутоиммунное заболевание. Во многих случаях заболевание передается по

наследству и называется семейной дилатационной кардиомиопатией (СКМП). Семейный тип может составлять 20-48% всех случаев[10]. Заметный прогресс был достигнут в исследованиях генетики ДКМП. Большинство генов, вовлеченных в развитие ДКМП, кодируют структурные элементы кардиомиоцитов, особенно ассоциированный с дистрофией гликопротеиновый комплекс или компоненты саркомерного комплекса. Генетическая предрасположенность может играть решающую роль в развитии первичной и вторичной ДКМП. В настоящее время показано, что более 30 аутосомных и 2-Х-сцепленных генов предрасполагают к ДКМП, и число этих генов будет продолжать увеличиваться. Имеются достаточные данные о том, что при впервые установленном диагнозе ИДК клинический скрининг членов семьи первой степени родства выявит семейную (генетическую) ДКМП у 20-35% этих членов семьи. Недавние руководства рекомендуют проводить генетическое тестирование в семьях, в которых подозревается семейная ДКМП, для ранней диагностики кардиомиопатии у членов семьи[56,78,82].

Диагноз СКМП ставится, когда ИКМП диагностируется у двух близкородственных членов семьи. Около 20-48% случаев ДКМП носят семейный характер, хотя и с неполной пенетрантностью, зависящей от возраста, и связаны с разнообразной группой из более чем 20 локусов и генов [10,23,67]. Хотя генетически гетерогенный, преобладающий тип наследования для ДКМП является аутосомно-доминантным, с Х-сцепленным аутосомно-рецессивным и митохондриальным наследованием, встречающимся реже. Таким образом, при сборе семейного анамнеза особое внимание следует уделять анамнезу мышечной дистрофии, особенностям митохондриального заболевания (например, семейный диабет, глухота, эпилепсия или наследственность по материнской линии), а также признакам и симптомам других наследственных метаболических заболеваний [13, 45,51]. Несколько мутантных генов, связанных с аутосомно-доминантным

DCM, кодируют те же сократительные саркомерные белки, которые ответственны за HCM, включая  $\alpha$ -сердечный актин;  $\alpha$ -тропомиозин; сердечный тропонин T, I и C; тяжелые цепи  $\beta$ - и  $\alpha$ -миозина; и миозин-связывающий белок C. Гены, кодирующие белок Z-диска, включая мышечный белок LIM,  $\alpha$ -актинин-2, ZASP и титин, также были идентифицированы. ДКМП также вызывается рядом мутаций в других генах, кодирующих белки цитоскелета/сарколеммы, ядерной оболочки, саркомера и транскрипционных коактиваторов. Наиболее распространенным из них, вероятно, является ген ламина A/C, также связанный с заболеванием проводящей системы, который кодирует белок промежуточного филамента ядерной оболочки. Мутации в этом гене также вызывают мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса. Другие гены ДКМП этого типа включают десмин, кавеолин и  $\beta$ - и  $\alpha$ -саркогликан, а также ген митохондриальной дыхательной цепи [90,94]. X-сцепленный ДКМП вызывается геном мышечной дистрофии Дюшенна (дистрофином), тогда как G4.5 (тафаззин), митохондриальный белок с неизвестной функцией, вызывает синдром Барта, который представляет собой X-сцепленную кардиоскелетную миопатию [97,98].

## **1.2. Эпидемиологические аспекты дилатационной кардиомиопатии**

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется дилатацией левого желудочка и, как следствие, сократительной дисфункцией. Причины ДКМП разнообразны. ДКМП часто возникает в результате миокардита, воздействия алкоголя, наркотиков или других токсинов, метаболических или эндокринных нарушений. Примерно у 35% пациентов можно выявить генетические мутации, которые обычно затрагивают гены, ответственные за белки цитоскелета, саркомера и ядерной оболочки. Из-за его неоднородности необходима детальная диагностическая работа, чтобы определить конкретную основную причину и исключить другие состояния с перекрывающимся фенотипом. У больных ДКМП проявляются типичные

симптомы систолической сердечной недостаточности, но по мере прогрессирования заболевания появляется и диастолическая дисфункция. В зависимости от основной патологии у пациентов с ДКМП также проявляются аритмии, тромбоэмболические явления или кардиогенный шок. Прогрессирование заболевания и прогноз в основном определяются тяжестью заболевания и обратным ремоделированием в сердце. Наихудший прогноз наблюдается у пациентов с самой низкой фракцией выброса или тяжелой диастолической дисфункцией, приводящей к терминальной сердечной недостаточности с последующей необходимостью имплантации вспомогательного устройства левого желудочка или трансплантации сердца. Лекарства от сердечной недостаточности и аппаратная терапия на основе рекомендаций снижают частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и улучшают выживаемость, что приводит к терминальной сердечной недостаточности с последующей необходимостью имплантации вспомогательного устройства левого желудочка или трансплантации сердца. Лекарства от сердечной недостаточности и аппаратная терапия на основе рекомендаций снижают частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и улучшают выживаемость, что приводит к терминальной сердечной недостаточности с последующей необходимостью имплантации вспомогательного устройства левого желудочка или трансплантации сердца. Лекарства от сердечной недостаточности и аппаратная терапия на основе рекомендаций снижают частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и улучшают выживаемость [23,44,58].

Кардиомиопатии представляют собой клинически гетерогенную группу, которая включает структурные и функциональные изменения в сердечной мышце, обусловленные множеством различных основных причин, либо ограниченных сердцем, либо частью генерализованных системных заболеваний. В 2006 году Марон *и соавт.* предложил классификацию

кардиомиопатий, в которой учитывались знания о молекулярно-генетических основах некоторых ранее известных нозологий. Авторы принципиально различают первичные и вторичные кардиомиопатии. Первичные кардиомиопатии имеют генетические, смешанные (генетические и негенетические) или негенетические (приобретенные) причины и ограничиваются исключительно сердцем. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) относится к первичным и смешанным кардиомиопатиям. Вторичные кардиомиопатии поражают сердце как часть системного заболевания (например, амилоидоз, гемохроматоз или саркоидоз), но тяжесть кардиального поражения значительно различается между этими состояниями.

ДКМП является одной из наиболее частых причин сердечной недостаточности с предполагаемой распространенностью примерно 1:250-400 и до 1:2500 в общей популяции[12,34,67]. Заболеваемость ДКМП составляет 5–7 случаев на 100 000 человек в год. В целом правильная оценка распространенности достаточно сложна. Следовательно, оба числа могут быть изменены, поскольку распространенность выше в слаборазвитых странах из-за незарегистрированных или невыявленных случаев. Более того, неполная пенетрантность болезни или позднее начало болезни изменяет эти [цифры](#)[23,45].

Фенотип ДКМП в основном характеризуется дилатацией левого желудочка и сократительной дисфункцией при отсутствии гипертензии, клапанных пороков, врожденных пороков сердца или значительного поражения коронарных артерий (ИБС). Причины ДКМП можно разделить на генетические и негенетические, но между этими двумя группами существуют совпадения. Наиболее распространенные патологии лежат в основе реактивных изменений, таких как воспаление (вирусный миокардит или аутоиммунное заболевание), алиментарно-токсические воздействия

(алкоголь, наркотики, хемотоксины) и нарушения обмена веществ. Генетически обусловленная ДКМП, вызванная мутированными генами, кодирующими белки цитоскелета, саркомера или ядерной оболочки, составляет около 35% всех случаев ДКМП. Определение ДКМП специально исключает ишемическую болезнь сердца. Однако при хронической ишемической болезни сердца повреждаются непосредственно кардиомиоциты. Это вызывает коагуляционный некроз и фиброз (рубцевание), что приводит к сопоставимому фенотипу ДКМП из-за архитектурного искажения кардиомиоцитарного синцития и ослабления сократительной силы. Прогноз хуже, чем у пациентов с ДКМП неишемической этиологии[46,57,71].

Клиническое течение пациентов с ДКМП удивительно гетерогенно, что в основном связано с широким спектром генетических и негенетических триггеров[11,24,67]. У большинства пациентов симптомы появляются в возрасте от 20 до 60 лет, но также могут быть затронуты дети (ДКМП составляет до 60% детских кардиомиопатий). Особенно при семейной и идиопатической ДКМП пациенты могут быть бессимптомными в течение длительного времени или даже на протяжении всей жизни, в то время как отчетливые признаки наследственной ДКМП (дилатация камеры, снижение фракции выброса или фиброз) могли быть обнаружены на более ранней стадии[98,100].

Обычно у пациентов с ДКМП наблюдаются типичные признаки сердечной недостаточности (прогрессирующая одышка, отек лодыжек, ортопноэ, снижение толерантности к физической нагрузке) или аритмии [особенно в случае мутаций *ламбина А/С (LMNA)* ], *тромбоэмболические осложнения и внезапная сердечная смерть*. Без лечения 1-летняя выживаемость составляет 70-75%, а 5-летняя выживаемость составляет всего 50%. Две трети пораженных пациентов умирают из-за отказа помпы, после чего в

одной трети случаев наступает внезапная сердечная смерть. Смертность повышается с увеличением степени поражения сердца, усилением сократительной недостаточности, возникновением диастолической дисфункции с повышенным давлением наполнения, функциональной регургитацией митрального клапана (ФМР), дисфункцией правого желудочка (ПЖ) или сердечными аритмиями — все это является явными признаками прогрессирующего сердечный фиброз. У 25% всех пациентов с острым началом ДКМП наблюдается улучшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в основном в результате обратного ремоделирования, вызванного терапией, но у пациентов с более длительными симптомами (> 3 месяцев) и изначально тяжелой сердечной дисфункцией вряд ли выздоровеет. Другим параметром, влияющим на прогноз пациентов с ДКМП, является динамический процесс, называемый обратным ремоделированием левого желудочка (РЛЖ), который может длиться до 2 лет. РЛЖ определяется как улучшение ФВ ЛЖ и уменьшение размеров левого желудочка, что происходит у 40% всех пациентов с ДКМП и демонстрирует, что ДКМП не обязательно является только необратимым прогрессирующим заболеванием миокарда. Кроме того, известно, что дисфункция правого желудочка, ФМР, блокада левой ножки пучка Гиса или фибрилляция предсердий участвуют в прогрессировании заболевания и — в дополнение к РЛЖ — рассматриваются как «комплексное обратное ремоделирование сердца». Все эти указанные параметры также могут быть использованы в качестве меры эффективности терапии, например, оптимальной медикаментозной терапией или сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ). Но даже пациенты с восстановленной сердечной функцией нуждаются в регулярном клиническом наблюдении и правильном лечении сердечной недостаточности, поскольку подавляющее большинство таких пациентов подвержены высокому риску повторной декомпенсации[87,89,94].

### **1.3. Молекулярные основы возникновения дилатационной кардиомиопатии в зависимости от этиологических факторов**

Молекулярными основами неправильной архитектуры сердца при ДКМП являются изменения структуры и состава кардиомиоцитов. Изменения могут носить реактивный или наследственный характер и приводить к ремоделированию миокарда [12, 23]. Это вызывает хорошо известный фенотип лоскутного левого желудочка, где кардиомиоциты чередуются с некротическими и фиброзными пятнами и периодическими кальцификациями. Эти механизмы увеличивают диастолическое давление и дилатацию желудочка, что приводит к снижению ФВ ЛЖ, ухудшению диастолической дисфункции и, как следствие, к клиническим симптомам. Нейро-гуморальная активация при сниженной фракции сердечного выброса [секреция катехоламинов, снижение активности блуждающего нерва, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)] дополнительно способствует стрессу стенки желудочка [19,20]. Лежащие в основе молекулярные механизмы ремоделирования демонстрируют сложную сеть клеточных сигнальных путей, которые на сегодняшний день изучены не полностью. Трансформирующий фактор роста ( TGF- ) бета является одним из основных факторов развития фиброза во всем организме. РААС является основным регулятором артериального давления и активируется при ДКМП как компенсаторный механизм. Было показано, что ангиотензин II, который является частью РААС, активирует TGF-бета, а также интерлейкин (IL-) 11; оба маркера , по-видимому вовлечены в патологические механизмы ремоделирования миокарда, наблюдаемые при ДКМП. TGF-бета и IL-11 экспрессируются на очень низких уровнях в здоровом миокарде, но индуцируются в больном сердце. Их экспрессия связана и предшествует экспрессии известных белков внеклеточного матрикса, которые

увеличиваются во время образования фиброза и ремоделирования миокарда[30,42]. Во время ремоделирования сердца индуцируется дифференцировка миофибробластов («активное» состояние сердечных фибробластов). Все ли миофибробласты являются прямыми потомками сердечных фибробластов, остается неясным. Ингибирование TGF-бета может иметь терапевтический эффект при ряде фиброзных заболеваний сердца, включая ДКМП. Однако из-за его системных и плеiotропных функций предполагалось наличие многочисленных побочных эффектов. Тем не менее, ингибирование IL-11 может быть перспективным альтернативным подходом.

Идиопатическое-воспалительное, вирусное или аутоиммунное опосредованное разрушение кардиомиоцитов опосредовано непосредственно через вирусные эффекты (острая фаза) или косвенно через цитотоксичность, опосредованную Т-клетками (подострая фаза). Хронический воспалительный ответ приводит к воспалительной дилатационной кардиомиопатии (ВДК), подтипу первичной приобретенной ДКМП. Основные патологии (например, вирусы) и изменения в сердечной мышце могут быть подтверждены гистологически с помощью эндомиокардиальной биопсии[87, 91].

Важной причиной приобретенной первичной кардиомиопатии является миокардит. Важно констатировать, что не только кардиотропные вирусы, но также грибки, паразиты и хемотоксины могут вызывать воспаление и, таким образом, вредные последствия в виде отека, некроза и рубцевания. Кардиотропные вирусы представлены в основном энтеровирусами (Коксаки В2 до 50% случаев), аденовирусами, парвовирусом В19, герпесвирусами, вирусом Эпштейна-Барр и редко вирусами гепатита. Более высокая частота ДКМП у ВИЧ-позитивных пациентов была связана с присутствием ВИЧ в ткани миокарда[82]. В некоторых семьях наблюдается предрасположенность к аутоиммунно-

опосредованной деструкции кардиомиоцитов. Родственники первой степени родства этих пациентов имели более высокую частоту аутоиммунных заболеваний, включая ювенильный диабет, ревматоидный артрит, тиреоидит, псориаз и астму, что указывает на возможную роль полиморфизма MHC class II DQ в этих знакомых формах аутоиммунно-опосредованного ИДКМП [39, 57].

Алкоголь ослабляет сократительную способность сердца и одновременно повышает диастолическое давление. Хотя это увеличивает частоту сердечных сокращений и приводит к вазодилатации, миокардиальная перфузия значительно ухудшается. В западном мире до 36% случаев ДКМП связаны со злоупотреблением алкоголем. Симпатомиметики (кокаин, метамфетамин) действуют протромботически, увеличивают потребность миокарда в кислороде и приводят к коронарным вазоспазмам, что приводит к микроишемии миокарда. Терапевтические препараты, такие как антрациклины, вызывают окислительный стресс, возникающий в результате изменения функции митохондрий и окислительного фосфорилирования. Хемотоксический (т.е. индуцированный терапевтическими препаратами) ДКМП может развиваться либо во время лечения, либо спустя годы после него. Перипартальная кардиомиопатия встречается редко и обычно возникает в 3-<sup>м</sup> триместре беременности или в первые 5 месяцев после родов и, как полагают, широко недооценивается. Перипартальная кардиомиопатия также показывает расширенный желудочек с сопутствующей систолической дисфункцией. В основном поражает тучных, повторнородящих женщин старше 30 лет; почти в половине случаев пациенты полностью выздоравливают, но могут иметь место и неблагоприятные исходы (сердечная недостаточность, трансплантация, смерть)[49, 58, 62].

Помимо реактивных причин ДКМП, до 35% пациентов имеют генетические изменения, которые способствуют или могут быть причиной

наследственной ДКМП. В последние годы были предприняты большие научные усилия для расшифровки молекулярных механизмов этих изменений и идентификации лежащих в их основе генетических модификаций. Было показано, что большинство мутаций происходит в генах, кодирующих структурные белки цитоскелета, саркомеры кардиомиоцитов и белки ядерной оболочки [45,46]. Большинство этих генетических изменений наследуются по аутосомно-доминантному типу; наследование по X-сцепленному, аутосомно-рецессивному или митохондриальному типу встречается редко. Помимо четко определенных мутаций одного гена, которые приводят к ДКМП, сама ДКМП может также быть частью генетического синдрома, который первоначально проявляется как системное заболевание или в других органах [48,52].

До 25% случаев ДКМП связаны с мутациями в гене *TTN*, с более высокой распространенностью у пациентов старше 40 лет. Этот ген расположен на хромосоме 2 (2q31.2) и кодирует белок *titin*, который имеет молекулярную массу 4 мегадальтона и, таким образом, представляет собой самый большой белок у людей. Титин образует полипептидную цепь длиной 1 мкм и диаметром 3–4 нм. Соединяя актиновые и миозиновые филаменты прочно, но эластично, N-конец титина закрепляется в Z-диске саркомера и представляет собой основной структурный элемент саркомеров как в гладких, так и в поперечнополосатых мышцах [54, 71]. Так называемая I-полоса титина отвечает за эластические свойства белка, так как пассивно растягивается во время диастолы, а затем возвращается в исходное состояние. Титин является белком-мишенью множества внутриклеточных сигнальных каскадов, которые могут выполнять регулирующие функции в отношении мышечной активности; более того, он играет роль в клеточном делении, где он регулирует осевой диаметр хромосом во время митоза. Однако большинство мутаций гена *TTN* локализовано в области A-диапазона. Этот домен является критическим для функции *titin* в качестве

биомолекулярного каркаса и опосредует множественные белковые взаимодействия titin. TTN\_мутации могут возникать как нонсенс или мутации со сдвигом рамки считывания, варианты сплайсинга или вставки. Патогенные варианты в большинстве случаев приводят к укорочению белка. Интересно, что мутации в генах, кодирующих белки-партнеры взаимодействия титина, также были обнаружены у пациентов с привычной ДКМП (миомезин, *сердечный белок анкириновых повторов 1* (ANKRD-1), FHL252 и телемонин). Это может указывать на то, что сложная сеть белков, организованная вокруг центрального каркаса титина, необходима. Наконец, было показано, что вредный эффект присутствия укороченных вариантов титина значительно усугубляется чрезмерным злоупотреблением алкоголем или вирусными инфекциями. Более того, эти варианты могут действовать как драйверы при перинатальных кардиомиопатиях, указывая на возможное взаимодействие между генетическими (или даже двумя генетическими факторами) и факторами риска окружающей среды путем наложения стресса в развитии ДКМП. Это еще более интересно, учитывая тот факт, что укороченные варианты TTN наблюдаются у 1% населения в целом при отсутствии ДКМП. Известно, что другие факторы риска окружающей среды, такие как химиотерапевтические агенты (например, антрациклины) или антиретровирусная терапия, вызывают ДКМП, но также сообщалось, что другие (нейролептики, литий, антидепрессанты, ретиноиды, глюкокортикоиды) влияют на начало заболевания [56,57]. Это генетико-средовое взаимодействие может также объяснить неполную пенетрантность большинства мутаций и тот факт, что большинство мутаций проявляют свое влияние на более поздних стадиях жизни.

Пять процентов случаев ДКМП связаны с мутациями гена *LMNA* на коротком плече хромосомы 1 (1q21.2–q21.3.29). *LMNA* кодирует lamins A и C с изоформами, возникающими в результате альтернативного

сплайсинга. Ламины представляют собой промежуточные филаменты с молекулярной массой от 67 (ламин В/С) до 70 килодалтон (ламин А), которые собираются в гетеро- и тетрамеры, таким образом стабилизируя внутреннюю ядерную пластинку. Кроме того, они действуют как точки привязки ядерного хроматина. Мутации в *LMNA* встречаются не только у пациентов с ДКМП, но также были описаны у пациентов с мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса (EDMD), конечностно-поясной дистрофией, аксональной невропатией 2 типа Шарко-Мари-Тута и известной частичной липодистрофией. Мутации, связанные с DCM, локализованы в высококонсервативном домене *стержня* в *LMNA*. В результате белок lamin может быть укорочен или может иметь искаженную альфа-спираль, причем оба изменения несовместимы с последующей мультимеризацией белка и стабилизацией внутренней ядерной пластинки. В то время как большинство мутаций *LMNA* являются индивидуальными и были описаны только в единичных случаях (так называемые *private* мутации), мутации G1130A, G746A и C1357T могут быть подтверждены во множестве независимых случаев или семей, таким образом представляя мутационные "горячие точки". Делеция R14del или мутация R9C в фосфоламбене (*PLN*) был описан в некоторых регионах мира с высокой распространенностью и переменным фенотипом. Было показано, что мутации в РНК-связывающем белке RBM20 связаны с тяжелым фенотипом ДКМП с распространенностью 1–5% у всех пациентов с ДКМП[66,68]. Филамин С (*FLNC*) является белком, сшивающим актин, и поэтому является частью структуры саркомера. Ранее известно, что *FLNC* вызывают в основном миофибриллярные скелетные миопатии, и все больше данных подтверждают участие *FLNC* в DCM в виде укороченных вариантов в 1–5% всех случаев. Как и у пациентов с мутациями *LMNA*, у пациентов с *FLNC* мутации обнаруживают аритмогенный фенотип, включая желудочковые аритмии и внезапную сердечную смерть[70].

Дальнейшие мутации с потерей функции, связанные с ДКМ, были описаны в генах, кодирующих дистрофин (*DMD*), сердечный актин (*ACTC*), десмин (*DES*), сердечные изоформы тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*), тропонин Т (*TNNT2*) и дельта-саркогликан (*SGCD*). Мутации *DMD* также могут проявлять X-сцепленное наследование (X-сцепленный FDC), а мутации тропонина могут наследоваться по аутосомно-рецессивному типу [73].

В совокупности почти все мутации или генетические изменения, идентифицированные до сих пор при ДКМП, происходят в генах, которые кодируют белки, имеющие центральное значение для целостности цитоскелета и биомеханического соединения эластических и сократительных элементов. Эти изменения приводят к нарушению сократительной способности сердечной мышцы. Кроме того, эластичность стенки во время диастолического наполнения снижается. Несбалансированная мышечная гипертрофия вместе с несбалансированным распределением кислорода и питательных веществ приводит к некрозу отдельных кардиомиоцитов, очагам рубцевания и дальнейшему снижению как сократительной способности, так и доставки кислорода. Пациенты с *LMNA* и *FLNC* мутации проявляются отчетливым клиническим фенотипом, включая дисфункцию синоатриальных и атриовентрикулярных узлов, фибрилляцию предсердий и др. наджелудочковые аритмии. У этих больных дилатация желудочков, желудочковые аритмии, сердечная дисфункция и внезапная сердечная смерть наблюдаются на более поздних стадиях заболевания. Мутации в гене *DMD*, демонстрирующие X-сцепленное наследование, могут быть связаны с мышечной дистрофией Беккера; затем у пациентов наблюдается глобальная мышечная слабость и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке. Аутосомно-рецессивная ДКМП (из-за мутаций в гене тропонина) может быть причиной сердечной недостаточности у очень

молодых пациентов (<10 лет), особенно в определенных этнических группах.

#### **1.4. Особенности диагностического обследования и фармакотерапии ДКМП**

Основные принципы диагностической работы подробно описаны в другом месте. Необходимо надлежащее обследование пораженных пациентов из-за гетерогенности основных патологических причин [45,47]. Вкратце, регулярное диагностическое обследование пациента с недавно диагностированной сердечной недостаточностью и подозрением на ДКМП включает индивидуальный и семейный анамнез, надлежащее физикальное обследование, лабораторные исследования, электрокардиограмму (ЭКГ) и трансторакальную эхокардиограмму. Трансторакальная эхокардиограмма обеспечивает первые надежные прогностические данные и помогает идентифицировать дополнительные сердечные аномалии, такие как пороки клапанов (например, ФМР), что позволяет инициировать первые терапевтические шаги. Некоторые больницы включают МРТ сердца в свой первоначальный диагностический алгоритм для более точной оценки диаметра/объема камеры сердца, фракции выброса и характеристики сердечной ткани. Используя гадолиний в качестве контрастного красителя во время МРТ, позднее усиление гадолинием (LGE) помогает идентифицировать отек стенки или паттерны фиброза. Новые методы T1-картирования миокарда позволяют обнаруживать диффузный фиброз миокарда на T1-картах, наблюдаемый у пациентов с [ДКМП](#) [67,70,81].

Новые методы T1-картирования миокарда позволяют выявлять диффузный фиброз миокарда на T1-картах (D), наблюдаемый у пациентов с ДКМП. Из-за более высокого риска аритмий, связанных с ДКМП (в основном желудочковых аритмий, особенно у пациентов с *LMNA* или *FLNC* варианты), холтеровское мониторирование служит

полезным инструментом для оценки желудочковых аритмий у пациентов в начале исследования и во время последующих посещений. Кроме того, рекомендуется исключение ИБС, если пациент старше 35 лет; у пациентов моложе 35 лет ИБС следует исключать только в том случае, если у пациента есть факторы риска ИБС или семейный анамнез ИБС. Эндомиокардиальная биопсия (гистология, иммуногистология или ПЦР) остается золотым стандартом при миокардите с обнаружением патогенной ДНК (например, кардиотропных вирусов) или при подозрении на болезни накопления или обмена веществ. Но следует иметь в виду, что могут возникать ошибки выборки. В случае каких-либо признаков, указывающих на системное заболевание, рекомендуется МРТ сердца (если она не проводилась ранее), эндомиокардиальная биопсия и генетическое тестирование. Для выявления других членов семьи, пораженных генетической ДКМП, всем пациентам необходимо собрать подробный семейный анамнез, охватывающий не менее 3 поколений. Но распространенность семейной ДКМП недостаточно хорошо описывается только семейным анамнезом. Поэтому рекомендуется клинический скрининг родственников первой степени риска (более подробно обсуждается ниже). Это включает сбор анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиограмму (или МРТ, если эхокардиограммы недостаточно для определения фенотипа) и СК-ММ (при подозрении на синдромальное или нервно-мышечное заболевание)[5,13,76,80] .

Безусловно, генные мутации, приводящие к семейной ДКМП, до сих пор недостаточно изучены. Однако идентификация лежащих в основе генетических aberrаций затруднена неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессией и значительной локусной и аллельной гетерогенностью[65]. Поскольку 90% генетических aberrаций, лежащих в основе ДКМП, наследуются по аутосомно-доминантному типу, до 50% потомства пациентов с этими мутациями также могут быть поражены. Раннее генетическое тестирование может обеспечить раннее

терапевтическое вмешательство (например, лечение сердечной недостаточности) у этих пациентов до того, как архитектурные изменения в сердечной мышце станут необратимыми. Более 50 генов могут быть связаны ДКМП. Секвенирование нового поколения позволяет проводить панельное генетическое тестирование наследственных кардиомиопатий; это имеет особое значение для четко определенных aberrаций, таких как описанные мутации *TTN*. Однако редкие и частные мутации, такие как большинство мутаций в *LMNA*, может ускользнуть от обнаружения, если фокус будет направлен на определенные горячие точки [59]. Возможность обнаружения редких мутаций может заключаться в секвенировании всего генома при наличии достаточных клинических доказательств или соответствующего семейного анамнеза. Впечатляющий методологический прогресс в технологии секвенирования привел к значительному сокращению времени и экономических ресурсов для этих анализов[81,82].

Пациенты с ДКМП должны пройти точный семейный анамнез при поступлении, который в идеале охватывает три поколения или более. Генетическое тестирование следует проводить, в частности, у пациентов с заметным семейным анамнезом и у пациентов более молодого возраста даже при отсутствии семейного анамнеза, всегда учитывая важность определенных красных флажков, указывающих на генетические заболевания, такие как мышечные нарушения, атриовентрикулярные блокады или повышенный уровень КК. Поражение двух или более членов семьи свидетельствует о семейной ДКМП, что требует генетического тестирования пораженных пациентов и наиболее явно пораженных родственников. Идентификация патогенной или вероятно патогенной мутации предполагает скрининг родственников из группы риска с помощью каскадного тестирования, специфичного для мутации. Родственники из группы риска без патогенной мутации не требуют клинического

наблюдения, но должны пройти базовый скрининг фенотипа. Родственники с патогенными вариантами должны находиться под частым диспансерным наблюдением, включающим ЭКГ и трансторакальную эхокардиографию (каждые 1–5 лет, в зависимости от возраста), поскольку у этих пациентов имеется повышенный пожизненный риск (из-за неполной пенетрантности и вариабельной экспрессии генов) развития ДКМП мутации *de novo*. В целом генетическое консультирование рекомендуется всем пациентам с ДКМП и членам их семей.

Симптоматическая терапия ДКМП включает как немедикаментозные (обучение пациента, снижение потребления соли и воды, умеренные физические нагрузки), так и фармакологические подходы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-И)/антагонисты рецепторов ангиотензина (БРА),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералокортикоидов (MR)] [83]. В основном, пациенту с симптомами ДКМП или специфичной эхокардиограммой назначают комбинацию иАПФ и бета-блокатора. Антагонист MR добавляется, если у пациента сохраняются симптомы и ФВ ЛЖ остается  $\leq 35\%$  через 3 месяца. Если у пациента сохраняются симптомы, и он переносит более высокие дозы ACE-I или ARB, более новый препарат (Новартис, Базель, Швейцария), который содержит комбинацию сакубитрила (ингибитора неприлизина) и валсартана. Этот препарат показал значительно сниженный риск смертности и госпитализации из-за сердечной недостаточности по сравнению с эналаприлом [84,88]. Инвазивные методы лечения включают имплантацию дефибрилляторов, если ФВ ЛЖ остается  $\leq 35\%$ , несмотря на медикаментозное лечение сердечной недостаточности в максимально переносимых дозах. ДКМП и ее прогрессирование вызывают диссинхронное систолическое сокращение желудочков, что приводит к снижению сократительной способности сердца. CRT помогает синхронизировать сокращение левого и правого желудочков, снижая

заболеваемость, смертность и улучшая ФВ ЛЖ. В руководствах рекомендуется имплантация СРТ у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , блокадой левой ножки [пучка](#) Гиса и длительностью комплекса QRS  $\geq 150$  мс, а также с учетом имплантации у пациентов с фибрилляцией предсердий или зависимостью от ПЖ стимуляции. Кроме того, СРТ может быть дополнен электродом дефибриллятора для пациентов с показаниями к имплантации дефибриллятора. Надлежащая предимплантационная оценка состояния пациента, усовершенствованная методика процедуры с оптимальным размещением электродов и последующее наблюдение в специальном отделении сердечной недостаточности помогают улучшить частоту ответов на СРТ. К сожалению, несмотря на положительные данные, основным препятствием остается недостаточное использование ЭЛТ [85,89]. Что касается терапии терминальной стадии сердечной недостаточности, имплантация вспомогательных устройств для левого желудочка в качестве «моста к трансплантации», «моста к решению» или «моста к трансплантации» является приемлемым вариантом. долгосрочные результаты. Несмотря на постоянную нехватку донорских органов, ортотопическая трансплантация сердца остается золотым стандартом при терминальной стадии сердечной недостаточности у молодых пациентов без [противопоказаний](#) [100, 102].

ДКМП представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся систолической и диастолической дисфункцией, что обусловлено нарушением функции желудочков, дилатацией левого желудочка и повышением конечно-диастолического давления наполнения. При гистологическом исследовании обнаруживаются кардиомиоциты с вкраплениями некротических и фиброзных пятен. Наиболее распространенные патологические причины лежат в основе реактивных изменений, таких как воспаление, алиментарно-токсические воздействия и нарушения обмена веществ. В 35% всех случаев

ДКМП могут быть идентифицированы генетические мутации. Из-за фенотипической гетерогенности при этом заболевании важна детальная диагностика [103]. Прогрессирование заболевания и прогноз обусловлены обратным ремоделированием в сердце, что делает незаменимой своевременную и четко определенную терапию сердечной недостаточности, включая лекарства и устройства. Сердечная недостаточность в терминальной стадии лечится имплантацией ЛЖ или трансплантацией сердца.

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Клиническая характеристика больных**

Под наблюдением находились 58 больных с дилатационной кардиомиопатией, госпитализированных в отделения кардиореанимации и экстренной терапии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и в отделении реабилитации Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии с 2020 по 2023 гг в возрасте от 18 до 54 лет. Диагноз заболевания был установлен на основании тщательного изучения жалоб больных, анамнеза, клинических данных, данных рентгенологических исследований, ЭКГ и ЭхоКГ. Среди всех обследованных женщины составили 17 (29,3%), мужчины – 41 (70,7%). ДКМП достоверно чаще была диагностирована у лиц мужского пола, чем у женского пола, что соответствует данным литературы (Рисунок 2.1.).

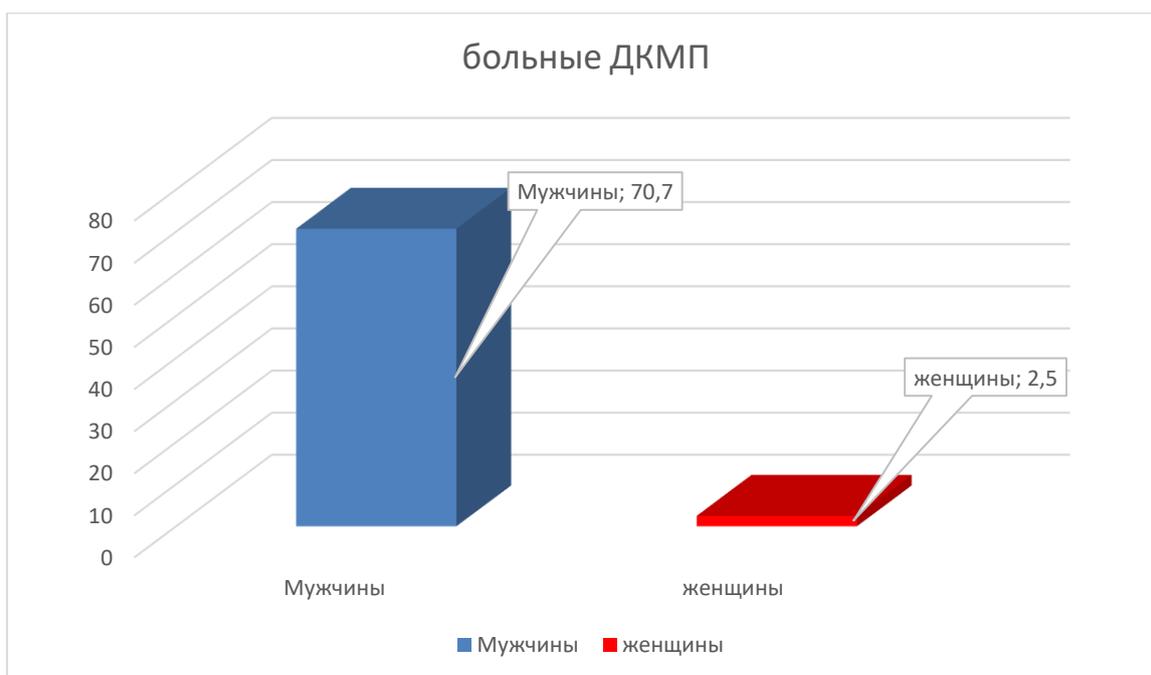


Рисунок 2.1. Распределение больных с ДКМП в зависимости от пола

Для выявления разницы в возрастном аспекте мы хотели распределить больных соблюдая классификацию ВОЗ, но необходимо было взять во внимание, что среди данных больных самый старший больной был в возрасте 54 лет, в связи с этим распределили больных на 3 группы: до 20, 21-40 и от 41 до 60 лет.

Таблица 2.1

Распределение больных в зависимости от пола и возраста

Больные:	Всего:	Возраст больных, лет:		
		до 20	21-40	41-60
<b>ДКМП</b>	58	2	32	<b>24</b>
<b>муж</b>	41	-	22	<b>19</b>
<b>жен</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>7</b>

ДКМП наиболее часто был выявлен у лиц молодого и среднего возрастов.

Обследование больных проводилось с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов.

При постановке диагноза и определении тяжести заболевания, оценивались следующие симптомы, такие как усталость, одышка при нагрузке, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, отеки. Уделялось внимание на возраст пациента, пол, анамнез (артериальная гипертензия, ангина, коронарная недостаточность, анемия, дисфункция щитовидной железы и опухоли органов грудной клетки), принимаемые медикаменты и вредные привычки (курение, алкоголизм, самолечение). Проводился дифференциальный диагноз с алкоголизмом, хронической анемией, недостаточностью аортального клапана, аортальным стенозом, эндокардитами, иммунодефицитными вирусными инфекциями (СПИД), гипертиреозом, тиреотоксическим кризом, гипотиреозом и микседемной комой, инфарктом миокарда, миокардитами, миопатиями, перикардитами и тампонадой сердца, интоксикациями.

При объективном осмотре особое внимание было уделено признакам сердечной недостаточности и перегрузки объемом. Особо оценивались следующие симптомы:

- Тахипное
- Тахикардия
- Артериальная гипертензия
- Гипоксия
- Набухание яремных вен
- Отек легких (крепитация и/или дистантные хрипы)
- Ритм галопа
- Увеличение печени и/или признаки портальной гипертензии
- Периферические отеки.

Инструментальное обследование, включавшее рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволило выявить кардиомегалию, признаков застоя в легких и гипертензии легочной артерии, эхокардиография – расширенные камеры с тонкими стенками,

электрокардиография – признаков нарушения ритма и проводимости, а также гипертрофии отделов сердца.

У всех больных проводилось общий анализ крови и мочи, определялись сердечные ферменты – для дифференцирования ишемической болезни от ДКМП, тесты функции щитовидной железы – при дифференциации заболеваниями щитовидной железы.

У 16 (27,5%) больных давность заболевания составила до 1 года, у 36 (62,2 %) - 1-5 лет и у 6 (10,3%) - свыше 5 лет (рис.2). В наших исследованиях преобладали больные с давностью заболевания 1-5 лет.

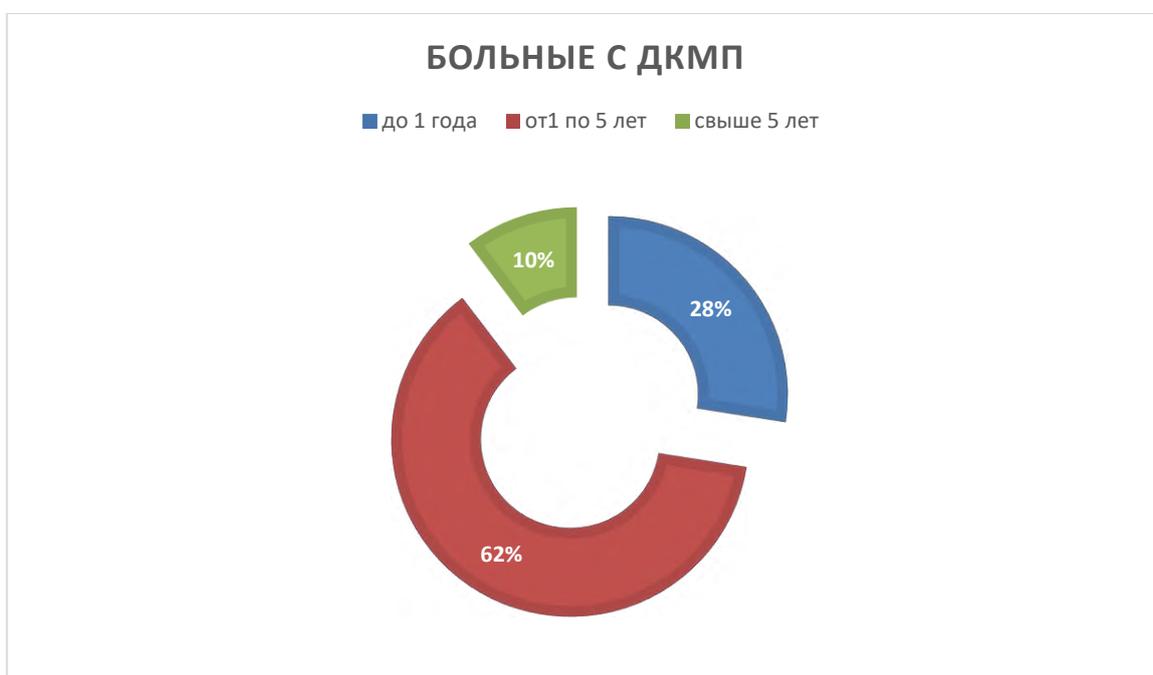


Рисунок 2.2. Количество больных ДКМП в зависимости от продолжительности заболевания

Все обследованные больные были местной национальности. Среди них жители города составили – 21 (36,2%) больных, села – 37(63,4%) больных (рис. 2.3).

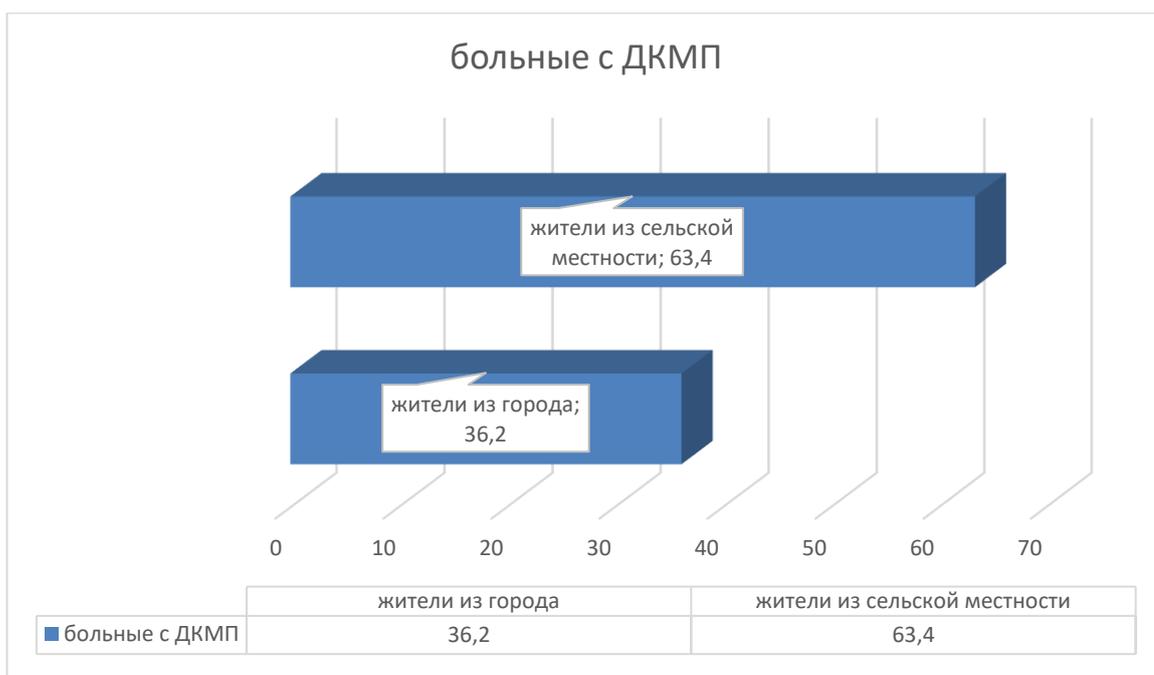


Рисунок 2.3. Распределение больных в зависимости от места жительства

В исследование включали больных с ДКМП осложненных ХСН II-III ФК по NYHA. Диагноз заболевания была установлена на основании тщательного изучения жалоб больных, анамнеза, клинических данных, данных рентгенологических исследований, ЭКГ и ЭхоКГ с отсутствием противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ. Диагноз «дилатационная кардиомиопатия» был ранее выставлен больным с дилатацией полостей сердца некоронарогенного происхождения, увеличенными размерами сердца (КДРЛЖ более 6,0 см) без признаков коронарного атеросклероза (на основании анамнестических, клинических данных, показателях ЭКГ или ЭхоКГ), свидетельствующих о перенесенном инфаркте миокарда и наблюдались по месту жительства, в районных, городских, областной консультативно-диагностической поликлиниках. У пациентов, соответствующих критериям отбора, после получения согласия на участие в исследовании добивались стабилизации состояния с помощью базисной терапии сердечными гликозидами, диуретиками, при необходимости пролонгированными нитратами.

У многих пациентов установить истинную длительность существования дилатационной кардиомиопатии представляет определенные трудности, так как заболевание долгое время протекает бессимптомно или в стертой форме. По нашим наблюдениям доклинический (скрытый) период может длиться от 1 года до 10 лет, и только прогрессирующая сердечная недостаточность заставляет большинство больных обратиться за медицинской помощью. В амбулаторных условиях больные предъявляли жалобы на быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, усиленной ходьбе, иногда кратковременные перебои в работе сердца. В 8 случаях диагноз был установлен случайно, как «находка» при осмотрах больных госпитализированных с диагнозом пневмония, ХОБЛ, т.е. внесердечная патология. Не всегда имеющиеся признаки кардиомегалии и неспецифические изменения на ЭКГ в виде гипертрофии левого желудочка, неполной и полной блокады правой ножки пучка Гиса, наличие фибрилляции предсердий, синусовой тахикардии или брадикардии не наводили врачей первичного звена на мысль о постановке диагноза дилатационной кардиомиопатии и только ЭхоКГ - обследование позволило поставить окончательный диагноз. 48 больных (82,7%) обратились за медицинской помощью с выраженной картиной ХСН и были госпитализированы в стационар с диагнозом: острый миокардит, ревматизм, перикардит, ИБС, прогрессирующей стенокардией, впервые возникшей мерцательной аритмией, клиникой тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. После стабилизации состояния больным проводились все нижеописанные обследования. При условии стабильности состояния и соответствии всем критериям отбора больной включался в исследование. Включенные в исследование пациенты были разделены на группы методом простой рандомизации. Рандомизированные больные наблюдались амбулаторно в течение 12 месяцев.

Исследование на этапе отбора включало: клиническое обследование, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, общеклинический (оценивались параметры гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ) и биохимические анализы крови (определялись электролиты, общий белок, глюкоза, билирубин, трансаминазы, ЛДГ, мочевины, креатинин), общий анализ мочи, ЭхоКГ-исследование. В исследование не включали больных с ДКМП, осложненной ХСН IV ФК и со сложными нарушениями ритма: мерцательной аритмией, политопной желудочковой экстрасистолией, а также больные с наличием противопоказаний к назначению исследуемых препаратов или их непереносимости в анамнезе и женщины в детородном возрасте. Критериями вторичного исключения в ходе исследования были: развитие серьезных побочных эффектов, отказ больного от дальнейшего участия в исследовании, несоблюдение протокола исследования, включая неадекватный прием препаратов, повышение уровня мочевины и креатинина в крови более чем в 2 раза от исходного значения. На этапе первичного обследования нами выявлено 58 больных, соответствующих критериям отбора. До включения в исследование 54 (93,1 %) из 58 больных регулярно получали различные лекарственные препараты по поводу недостаточности кровообращения. При этом 19 (32,8%) принимали мочегонные; 8 (13,9%) - сердечные гликозиды; 14 (25,9%), нитраты; 12 (20,7%) больных лечились эпизодически (Рис 4).

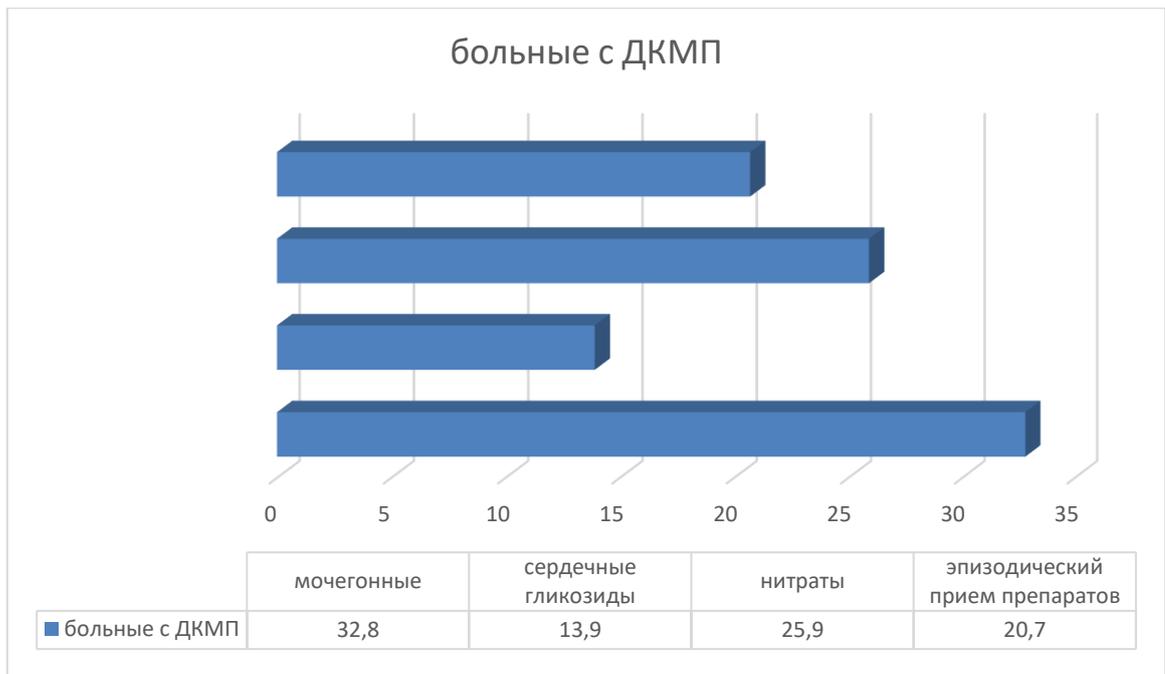


Рисунок 2.4. Распределение больных в зависимости от приема препаратов.

Больные ДКМП, включенные в исследование были распределены по этиологическим признакам на следующие группы:

I группа - больные идиопатической дилатационной кардиомиопатией 14 (24,1%) больных.

II Группа - больные дилатационной кардиомиопатией 44 (75,8%) больных (Рис.5).



Рисунок 2.5. Распределение больных с ДКМП в зависимости от этиологии.

И так, под наблюдением находились 58 больных дилатационной кардиомиопатией, в возрасте от 18 до 54 лет; средний возраст  $43,3 \pm 2,7$  года) - с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, подтвержденной эхокардиографическим методом.

При исследовании клинико-демографических параметров среди больных с ДКМП нами было выявлено достоверно частые случаи встречаемости данной патологии среди мужского пола. Среди данной категории больных часто встречались случаи с нарушением ритма, в частности достоверно часто встречалась фибрилляция предсердий 39,7%. У 39,7% больных были признаки застоя в легких и у 68,9% больных ФВ ЛЖ была ниже 40%.

Таблица 2.2.

Распределение больных с ДКМП по клинико-демографическим параметрам

Признак	Абсолютное значение	%
Мужчины/женщины	41/17	70,6/29,3
Возраст, лет	43,4±3,1	
II ФК ХСН	39	67,2
III ФК ХСН	19	32,7
Средняя продолжительность ДКМП, лет	3,3±0,7	
Синусовый	15	25,8
Желудочковая экстрасистолия	20	34,4
Фибрилляция предсердий	23	39,7
Клинико-инструментальные показатели:		
Одышка при нагрузке	39	67,2
Одышка при малейшей физ. активности	20	37,9
Слабость, быстрая утомляемость	58	100

Ортопноэ	22	37,9
Хрипы в легких	20	34,5
Гепатомегалия	14	24,1
Набухание шейных вен	21	36,2
Отечный синдром	34	58,6
Никтурия	9	15,5
ЧС>80 уд. в мин	48	82,7
КДР>6,0 см	58	100
Рентгенографические признаки застоя в легких	23	39,7
ФВ<25%	40	68,9

## 2.2. Методы обследования больных

Общие клинические методы исследования включали оценку клинического состояния больных в динамике через два и шесть месяцев с использованием общепринятых методов (опрос, осмотр, физическое обследование).

Результаты обследований заносились

в клиническую историю болезни. Разделение больных на стадии хронической сердечной недостаточности производили согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

I ФК ХСН - заболевание сердца, которое не ограничивает физическую активность. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиений, одышки.

II ФК ХСН - заболевание сердца, которое вызывает легкие ограничения физической активности. В покое самочувствие хорошее. Обычная физическая активность приводит к усталости, учащенным сердцебиениям, одышке.

III ФК ХСН - заболевание сердца, которое вызывает значительные ограничения физической активности. В покое самочувствие хорошее.

Минимальная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке.

IV ФК ХСН - заболевание сердца, при котором любая физическая активность вызывает ощущение дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое.

Обязательным для всех пациентов был динамический один раз в 4 недели контроль за общим анализом крови и мочи, а также биохимическими показателями плазмы (электролиты, креатинин, мочевины, АсТ, АлТ, ЛДГ, глюкоза, билирубин, общий белок, холестерин).

### **§2.2.1. Электрокардиографическое исследование**

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) — это «скрининговое» инструментальное исследование коронарной патологии, позволяющее получить информацию об электрофизиологических процессах в миокарде, в ходе которого могут быть выявлены признаки ишемии миокарда, зарегистрированы нарушения ритма и проводимости, отмечены признаки артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

ЭКГ исследование проводилось по общепринятой методике, где записывали в 12 стандартных отведениях при помощи аппарата Fukuda FX-7102, производство Китай. Были анализированы такие данные, как присутствие патологического зубца Q, регресс волны R в отведениях V1-V4, элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, нарушения ритма и проводимости, полная блокада левой ножки пучка Гиса и т.д.

Для постановки правильного диагноза, в частности обнаружение аритмий, выявления эпизодов без симптомной ишемии определялось при помощи 24-часового мониторинга ЭКГ с использованием ЭКГ-системы Valenta Holter. Критерием ишемии миокарда при суточном мониторинге ЭКГ была депрессия сегмента ST более 2 мм продолжительностью не менее 1 минуты.

Регистрация ЭКГ была обязательной для всех пациентов сразу при поступлении, перед коронарной ангиографией, перед выпиской, а также при необходимости.

### §2.2.2. Эхокардиографическое исследование

Типичным признаком у пациента с ДКМП на ЭхоКГ является наличие различных степеней систолической дисфункции ЛЖ. Толщина стенок ЛЖ обычно нормальных размеров или уменьшена. Масса миокарда ЛЖ, как правило, нормальная или увеличена. Часто на ЭхоКГ отмечается диффузная гипокинезия стенок ЛЖ. Могут встречаться локальные нарушения сократимости, особенно дискинезия МЖП у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. Тем не менее следует помнить, что локальное истончение гипокинетического участка миокарда ЛЖ нехарактерно для ДКМП и больше характерно для ИБС.

Митральная и трикуспидальная регургитации часто сопутствуют ДКМП. Тяжелые степени регургитации могут иметь минимальные аускультативные проявления. Однако наличие структурных изменений клапанов и нарушение смыкания их створок бывают связаны с первичным поражением клапанов, а не ДКМП. Диастолическая функция при ДКМП может варьировать от нормальной до рестриктивной. Рестриктивные нарушения характерны для перегрузки объемом при де-компенсации ХСН. Они часто исчезают с началом терапии диуретиками или вазодилататорами.

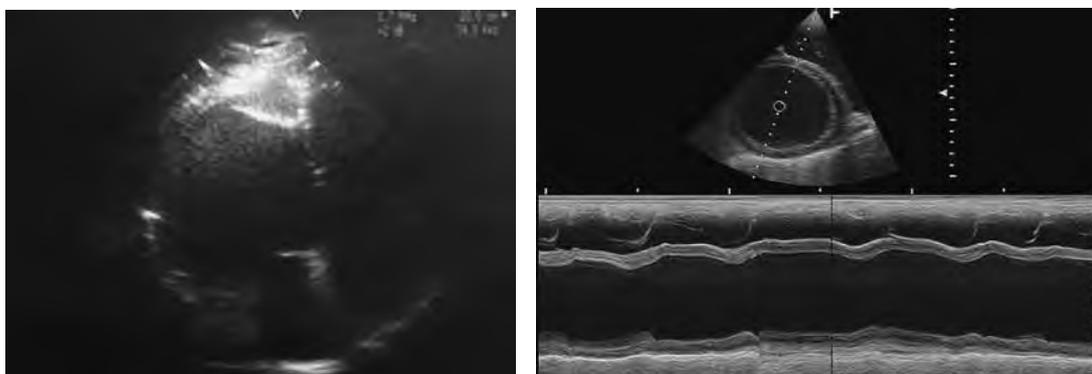


Рисунок 1. Выраженное снижение сократимости миокарда левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии

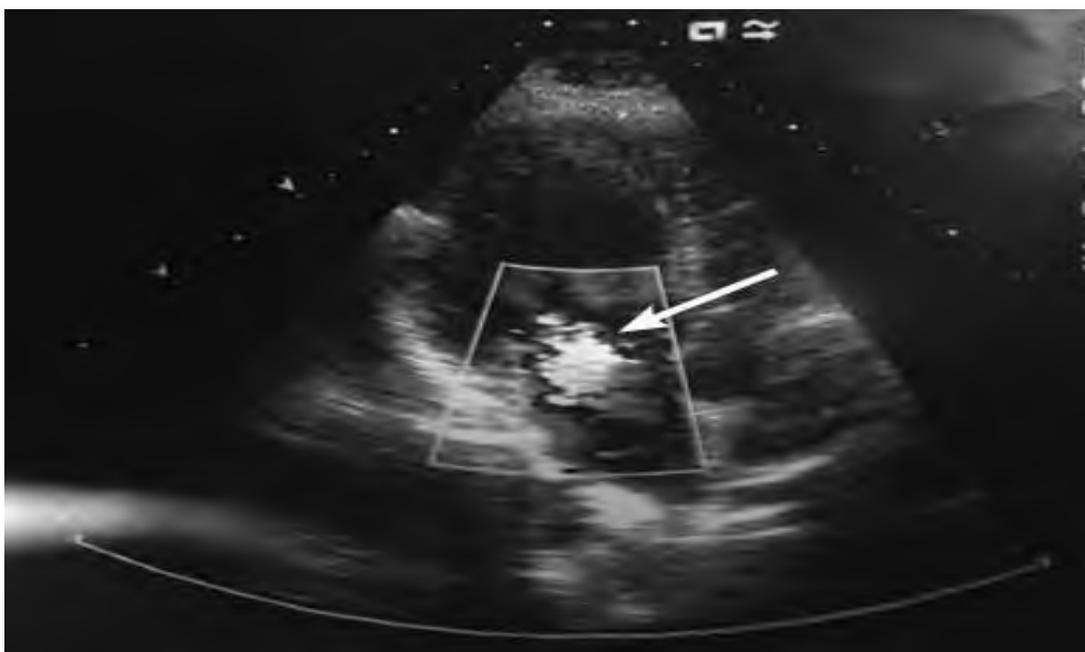


Рисунок 2. Митральная регургитация у пациента с ДКМП (показана стрелкой)

Эхокардиографическое исследование систолической и диастолической функции левого желудочка выполнялось всем больным, находящимся под наблюдением, исходно и в динамике на фоне различных типов медикаментозного лечения. Структурные и гемодинамические характеристики сердца изучались методом эхокардиографии, которая выполнялась в стандартных позициях на ультразвуковой системе "Sonoscape" (Китай), с использованием датчика 5С2, частотой регистрации от 2,5 до 5 МГц. Визуализация структур сердца производилась из парастерального и верхушечного доступов по длинной и короткой осям в положении пациента на левом боку или спине. В процессе исследования определяли систолическую, диастолическую функцию сердца, а также размеры и объемы полостей сердца. Исследовали фракцию выброса левого желудочка, которую рассчитывали конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ: Для корректности статистической обработки

использовали индексы размеров и объемов, для чего эти показатели были отнесены к поверхности тела больного. Измерение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров ЛЖ осуществлялось сразу ниже створок митрального клапана по стандартной методике. Конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ вычислялись автоматически. Вычисления проводились минимум по 3-м комплексам, с последующим автоматическим расчетом показателей ударного объема (УО), фракции выброса ЛЖ. (ФВ), степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (%AS). По стандартным формулам рассчитывали сердечный индекс (СИ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ).

### 2.3 Исследование качества жизни

Для оценки качества жизни у больных использовали стандартизированную анкету «Опросник Миннесотского университета для больных сердечной недостаточностью» (опросник ML1-1FQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Выбор этого опросника обусловлен его высокой специфичностью для больных с недостаточностью кровообращения, а также высокой чувствительностью и воспроизводимостью [98].

Анализировали 51 переменную, отражающие основные сферы качества жизни, содержащие вопросы физического состояния, психического и социально-экономического статуса.

Шесть вариантов ответов оценивались в баллах от 0 до 5, причем лучший вариант ответа соответствует 0 баллов, а худший- 5 баллам. Окончательный результат опроса оценивался по сумме всех баллов, поэтому идеальному качеству жизни опрашиваемого пациента будет соответствовать 105 баллов, самому плохому- 10 баллов.

Таблица 1.

Анкета качества жизни

	Нет	Не очень	Очень
--	-----	----------	-------

Отеки голеней, стоп	0	1	2	3	4	5
Необходимость отдыха днем	0	1	2	3	4	5
Трудности подъема по лестнице	0	1	2	3	4	5
Трудности работать дома	0	1	2	3	4	5
Трудность с поездками вне дома	0	1	2	3	4	5
Нарушения ночного сна	0	1	2	3	4	
Трудности во взаимоотношениях или делах с друзьями или членами семьи	0	1	2	3	4	5
Возникли трудности в зарабатывании на или спортом	0	1	2	3	4	5
Возникли проблемы в сексуальной жизни	0	1	2	3	4	5
Ограничения в диете	0	1	2	3	4	5
Чувство нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
Необходимость лежать в больнице	0	1	2	3	4	5
Чувство слабости, вялость	0	1	2	3	4	5
Необходимость оплаты медицинской Помощи						
Проявилось нежелательное действие Препарата	0	1	2	3	4	5
Чувство обузы для родных	0	1	э	3	4	5
Ощущение потери самоконтроля	0	1	2	3	4	5
Чувство беспокойства	0	1	2	3	4	5
Стало труднее сосредотачиваться и Запоминать	0	1	2	3	4	5
Появилась депрессия	0	1	2	3	4	5

## § 2.4. Статистическая обработка материалов исследования

Хранение и первичная обработка данных проводились в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10. Данные выражали следующим образом: среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $m$ ). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин между двумя группами в зависимости от типа распределения использовали t-тест Стьюдента (при параметрическом распределении). Для 3 и более групп проводился тест ANOVA.

При сравнении дискретных переменных использовали тест  $\chi^2$  и точный тест Фишера. Для оценки корреляции количественных характеристик использовали методы линейной регрессии и корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена). Для выявления ряда признаков использовался линейный и многомерный регрессионный анализ. Различия и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки динамических изменений внутри групп использовали критерий знаков, t-критерий. При сравнении групп достоверность различий оценивали по значимости различий частот распределения исследуемых признаков внутри групп, определяемой с помощью двустороннего варианта точного критерия Фишера. Статистический анализ результатов молекулярно-генетических исследований включал оценку частоты встречаемости аллелей генов, генотипов и их комбинаций, анализ таблиц сопряженности. Частоты аллелей генов и генотипов рассчитывали прямым подсчетом. Статистическую оценку ассоциации генов и генотипов проводили в терминах OR (odds ratio - отношение шансов) с расчетом 95% доверительного интервала для OR (95% CI). Разница между сравниваемыми сериями считалась значимой при значимом уровне вероятности 95% ( $p < 0,05$ ).

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Генеалогические аспекты дилатационной кардиомиопатии

Нами были проанализированы наследственные связи 58 больных ДКМП. При опросе 2 больных и его родственников нам не удалось составить график родословии из-за незнания их родственников и их болезни. У 38 (65,5%) больных нами был собран полный генеалогический анамнез по трем степеням их родственной связи: родителям (I степень), сибсам (II степень), дядям и тетям по отцовской и материнской линии (III степень). Из 38 больных 27 отмечали наличие заболеваний сердца у родителей, что составляет – 71,0%. При этом 18 больных (47,4%) указали на болезнь отца, 7 больных (18,4%) – матери, 2 больных – обоих родителей (5,3%). Всего у 18 больных (47,4%) заболевания сердца было наследовано по мужской линии (через отца), у 7 больных (18,4%) - по женской линии (через матери) (рис.3.1.1).

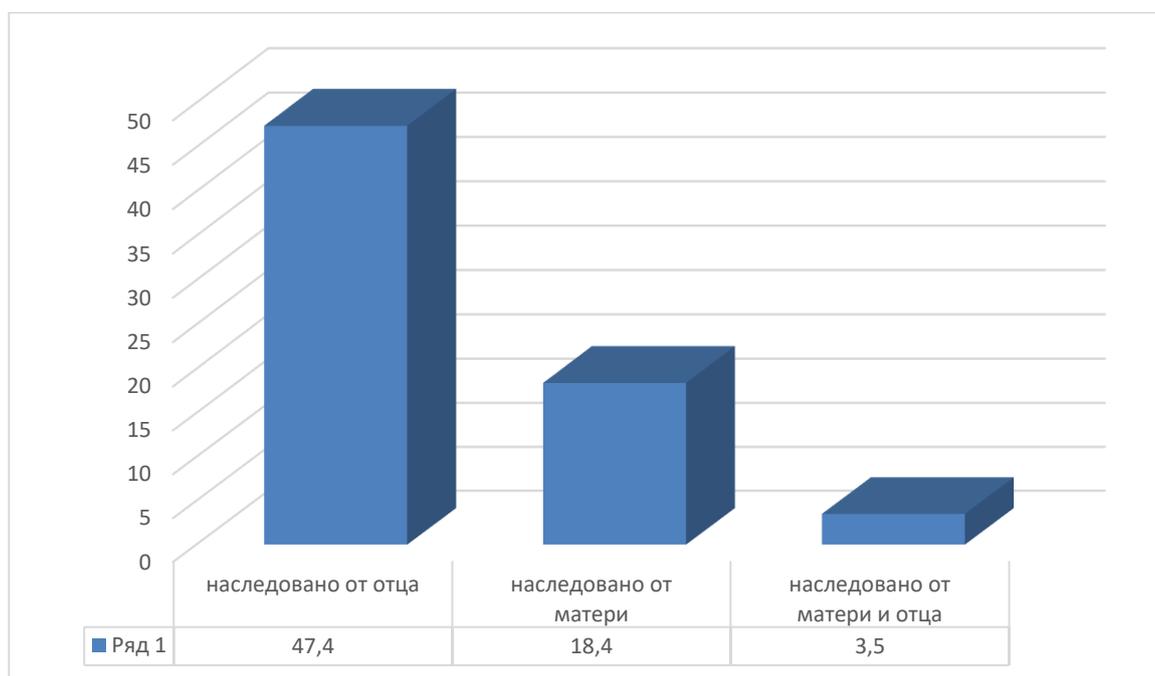


Рисунок 3.1.1. Частота заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний среди родителей больных ДКМП.

Самыми частыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы у родителей явились ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, аритмии сердца (у мужчин), ревматизм и ревматические пороки (у женщин). При расспросе из 38 больных 15 больных (39,5%) отмечали смерть отца: 5 больных – от ИБС, 3 больных – от НК, 2 больных – от ГБ, 2 больных – от аритмии, 1 больной – от ревматизма, 3 больных – от неустановленной причины. Смерть матери отмечали 3 больных (7,9%): 2 больных – от ИБС, 1 больной – ревматизма. Значит, частой причиной смерти родителей больных ДКМП явились ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. В структуре причин смерти отцов больных ДКМП также среднее положение занимают гипертоническая болезнь и аритмии сердца. В дальнейшей нашей работе был проведен генеалогический анализ братьев и сестер больных ДКМП. Было проанализировано состояние здоровья 72 братьев и 75 сестер. Из 38 больных 17 пациентов (44,8%) указывали на болезнь братьев, 3 пациентов (7,8%) – на болезнь сестер. Частота заболеваемости среди братьев составила – 8 (21,0%), среди сестер – 1(2,6%). Наиболее частыми заболеваниями среди братьев больных ДКМП явились ишемическая болезнь сердца (у 7 больных, 9,7%), сердечная недостаточность (у 5 больных, 6,9%), гипертоническая болезнь (у 3 больных, 4,2%) и ревматизм (у 1 больного, 1,4%), среди сестер – ревматизм (у 1 больной, 1,3%) и сердечная недостаточность (у 1 больной, 1,3%). На смерть братьев и сестер указывали 5 больных (13,1%). Среди сибсов смерть братьев отмечали 4 больных (10,5%), сестры – 1 больной (2,6%). Причиной смерти явились ишемическая болезнь сердца (у 1 больного) и сердечная недостаточность (у 2 больных). В заключительной части нашей работы было проанализировано состояние здоровья 72 мужчин (дяди) и 80 женщин (тети) - родственников III степени по генеалогическому дереву больных ДКМП. Среди мужчин по отцовской линии были – 29, по

материнской линии – 38 обследованных. А 36 тети были родственниками по отцовской линии, 41 – материнской линии.

В наших исследованиях заболевания ССС у родственников III степени родства указали 11 больных, что составляет 28,9%. При анализе у 6 мужчин по отцовской, у 2 – по материнской линии были обнаружены заболевания сердечно-сосудистой системы. Среди мужчин наиболее частыми оказались ишемическая болезнь сердца (у 3), сердечная недостаточность (у 1), гипертоническая болезнь (у 2) и аритмии сердца (у 2). Среди них не было в живых 6 мужчин (все родственники по отцовской линии) – больные с ИБС, ГБ и аритмиями сердца. По сравнению с мужчинами среди женщин заболевания ССС были выявлены меньше – у 5 тети (все по отцовской линии). Тети по отцовской линии в основном страдали от ишемической болезни сердца (у 3) и гипертонической болезни (у 2). Таким образом, заболевания сердца у больных ДКМП очень часто передается по отцовской линии. Распространенными заболеваниями у родственников всех линии являются ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ревматизм и гипертоническая болезнь. Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность также являются самой частой причиной смерти родственников больных ДКМП.

### **3.2. Клинические особенности дилатационной кардиомиопатии у больных госпитализированных в СФРНЦЭМП**

Как известно, дилатационная кардиомиопатия не имеет четко очерченной клинической картины. Она не бывает однотипной, а характеризуется полиморфизмом. Чаще всего ДКМП диагностируется уже при развитии сердечной недостаточности. Гораздо реже заболевание выявляют по нарушению ритма и проводимости при ЭКГ исследовании. Как правило, установить начало заболевания не удастся, так как оно долгое время протекает бессимптомно. Сроки от появления первых симптомов заболевания до выраженной сердечной недостаточности разнообразны. По

данным проведенным в Европейской части России давность появления первых признаков заболевания составляла у 25,8% больных до 1 года, у 65% - 1-10 лет, у 10% больных – свыше 10 лет (М.М.Попович, И.Ф.Затушевский, 2018 г.). А по нашим результатам, у 28% больных давность заболевания составила до 1 года, у 62 % - 1-5 лет и у 10% - свыше 5 лет (Рис.3.2.1).

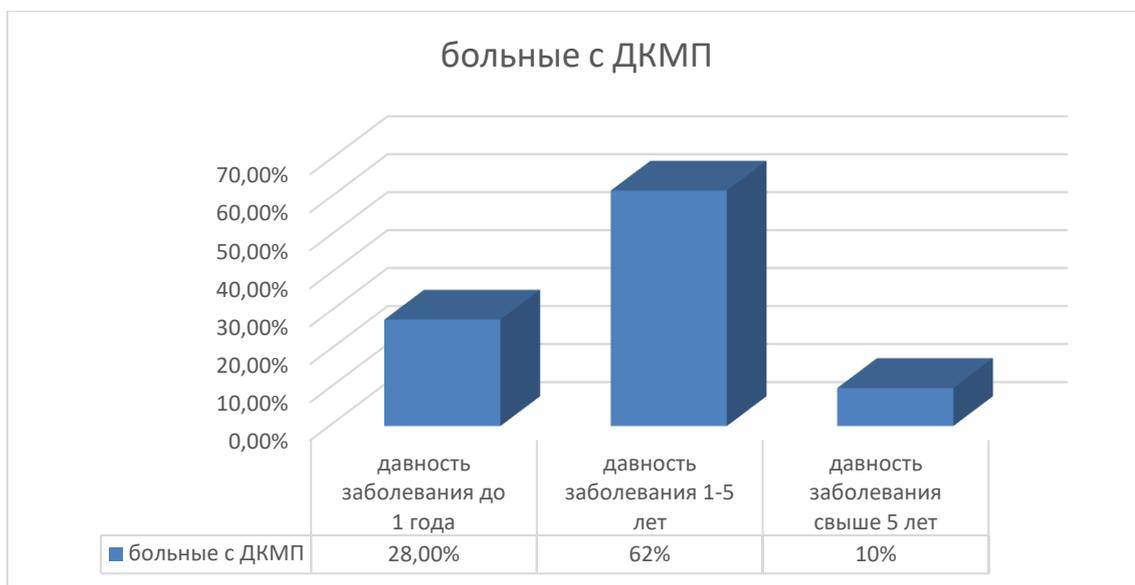


Рисунок 3.2.1. Распределение больных в зависимости от давности заболевания ДКМП.

В наших исследованиях больных с продолжительностью заболевания свыше 10 лет не было. Это указывает на то, что у лиц местной национальности ДКМП протекает более тяжелее и в сравнительно короткие сроки приводит к смерти больных. В Европе и США по данным В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутия (2017) начало заболевания у 92% больных проявляется с сердечной недостаточностью. У 76% больных сердечная недостаточность наступает без видимой причины, у 24% больных - после респираторной вирусной инфекции, пневмонии и др. Анализ истории болезни, амбулаторных карт, анамнеза заболевания, опрос родственников больных в наших исследованиях показали, что у 34 больных из 58 заболевание началось симптомами сердечной недостаточности. Это составляет – 58,6%, у 14 (24,1%) больных были боли в области сердца, 10

(17,2%) больных отмечали сердцебиение, у 7 (12,0%) больных были выявлены прочие причины (рис. 3.2.2.).



Рисунок 3.2.2. Частота начальных признаков ДКМП

Согласно данным диаграммы у большинства больных ДКМП начинается с признаков сердечной недостаточности. Однако признаки СН в дебюте заболевания у наших больных наблюдается меньше, чем у больных проживающих в Европе и США. В наших исследованиях 20 из 58 больных в дебюте заболевания отмечали другие признаки поражения сердца (34,4%): 11 больных - боль в области сердца (18,9%) и 9 больных – сердцебиение (15,5%). У 6 больных (10,3%) ДКМП началась симптомами, не имеющими прямое отношение к поражению сердца: головными болями (у 4 больных, 6,8%), болями в области суставов (у 5 больных, 8,6%). У них признаки дилатации были выявлены при ЭхоКГ. По данным литературы при ДКМП начало заболевания заметно чаще сопровождалось "беспричинной" сердечной недостаточностью (76%), в 24% наблюдений она развивалась после респираторной вирусной инфекции, пневмонии и др.

В наших наблюдениях при поступлении в стационар у всех больных были выявлены признаки сердечной недостаточности: у 3 больных (5,1%) – I, у 28 больных (48,3%) – II «А», у 22 больных (37,9%) – II «Б» и у 5 больных (8,6%) - III стадии.

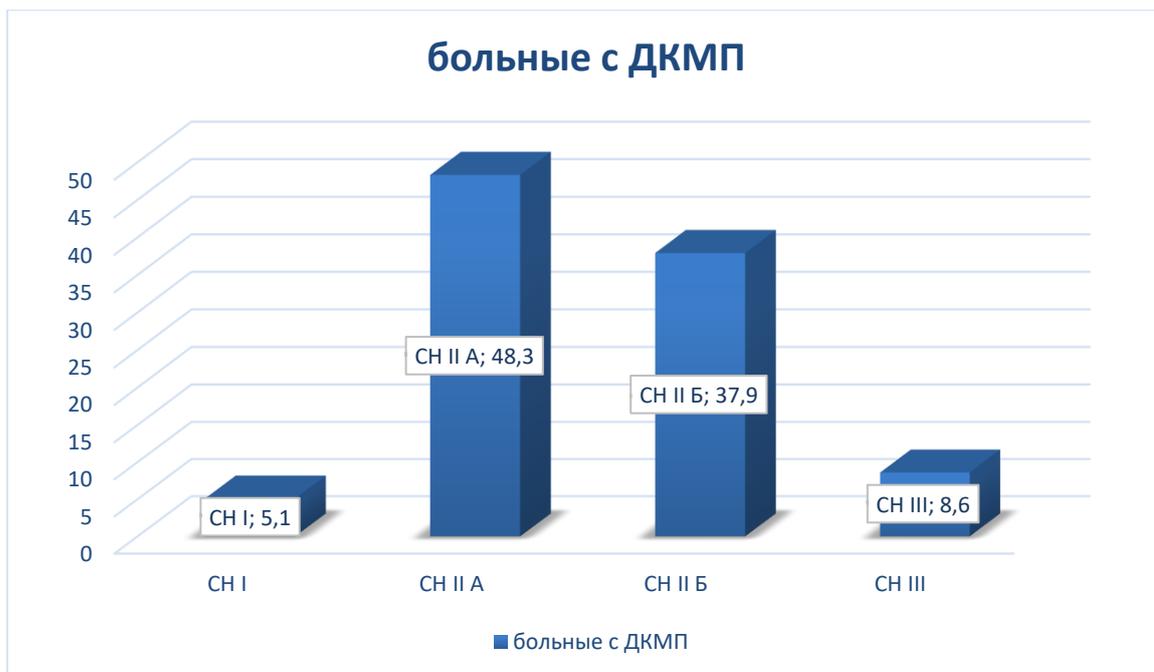


Рисунок 3.2.3. Распределение больных в зависимости от признаков сердечной недостаточности среди больных ДКМП.

При изучении анамнеза 23 больных (39,6%) развитие сердечной недостаточности связали со стрессом, 15 больных – физическими переутомлениями (25,9%), 11 больных (18,9%) – простудой, 9 больных (15,5%) развитие признаков сердечной недостаточности не с чем не могли связать.

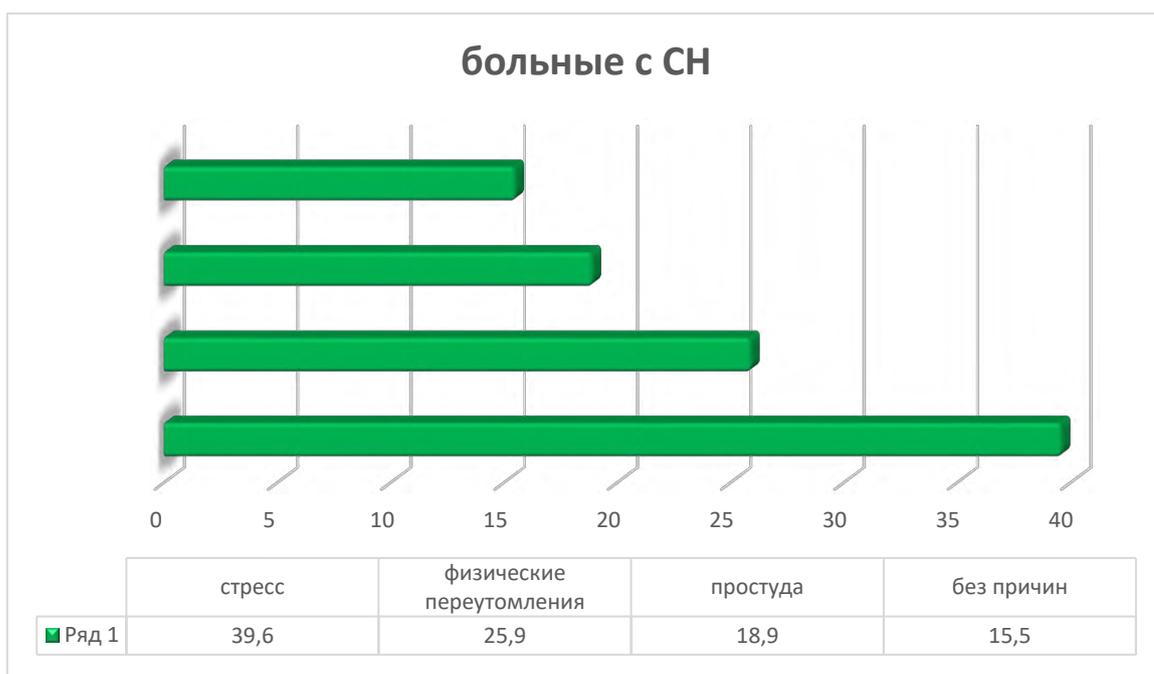


Рисунок 3.2.4. Распределение больных в зависимости от причин

возникновения признаков сердечной недостаточности

Как известно, клиническая картина ДКМП обусловлена развитием сердечной недостаточности и формированием лёгочной гипертензии. При ДКМП наиболее частыми жалобами больных являются одышка и утомляемость при физической нагрузке, кашель, кровохарканье, перебои и боли в области сердца. В наших исследованиях в момент осмотра 14 больных (24,1%) указали на наличие боли в области сердца. Боль была тупого характера, разлитая, без ирриации, без четких связей с физическими нагрузками. В наблюдениях В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутия (2017) боль в области сердца была выявлена у 26,8% больных. Сердцебиение является самым частым симптомом сердечной недостаточности при ДКМП. В наших исследованиях на сердцебиение жаловались все больные. У 39 больных (67,2%) сердцебиение ощущалась постоянно, у 21 больных (36,2%) - возникало приступообразно. Ощущение перебоев в работе сердца сопровождалось чувством замирания, "кувыркания" или остановки сердца. При электрокардиографическом исследовании этих больных наиболее часто обнаруживались различные нарушения сердечного ритма и проводимости. Нарастание степени сердечной недостаточности сопровождалось повышением тяжести нарушений сердечного ритма и проводимости: тяжелые нарушения ритма как фибрилляция предсердий (31%), политопные экстрасистолы (20,6%), тяжелые блокады (41,4%) были характерны для сердечной недостаточности II «Б» и III стадии.

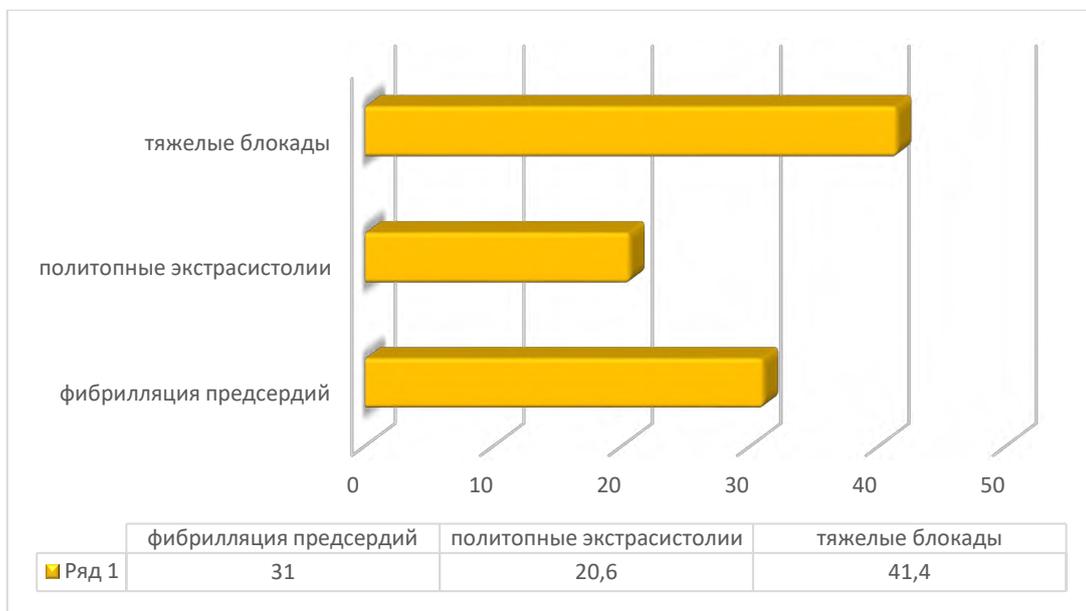


Рисунок 3.2.5. Распределение больных с ДКМП и СН в зависимости от встречаемости нарушения ритма сердца.

В целом число сердечных сокращений при ДКМП в среднем составило – 106,2±2,4 ударов. Наряду с сердцебиением, один из самых частых симптомов сердечной недостаточности у больных ДКМП была одышка (dyspnoe) - затрудненное дыхание с изменением его частоты, глубины и ритма, проявляющееся ощущением нехватки воздуха. Одышка зависела от нарушения кровообращения, в первую очередь - в малом круге и характеризовалась нарушением дыхания в обе фазы (вдоха и выдоха) - смешанная. Тяжесть одышки возрастала при физической нагрузке и после еды. Частота встречаемости одышки составила 93,1% (54 больных).

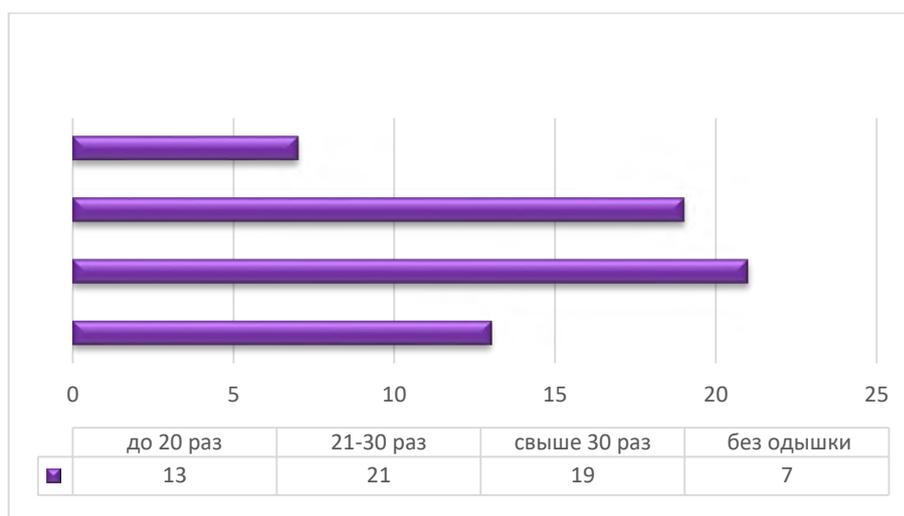


Рисунок 3.2.6. Частота и глубина одышки у больных ДКМП

Особенностью одышки в наших наблюдениях явилась ее усиление в горизонтальном положении больного, что вынуждало его находиться в сидячем или полусидящем положении. В общем, среди больных ДКМП у 21,4% - наблюдалась слабая, 38,0% - умеренная и 33,3% - выраженная степень одышки.

По распространенности третьим симптомом сердечной недостаточности при ДКМП явился – цианоз, частота которого составила 65,5% (у 38 больных). У 23 больных (39,7%) цианоз был выраженный на кончике носа, ушных раковинах, губах, языке (центральный цианоз), у 15 (25,8%) – был характерен цианоз периферических участков, ногтевых фалангах пальцев, так называемый акроцианоз.

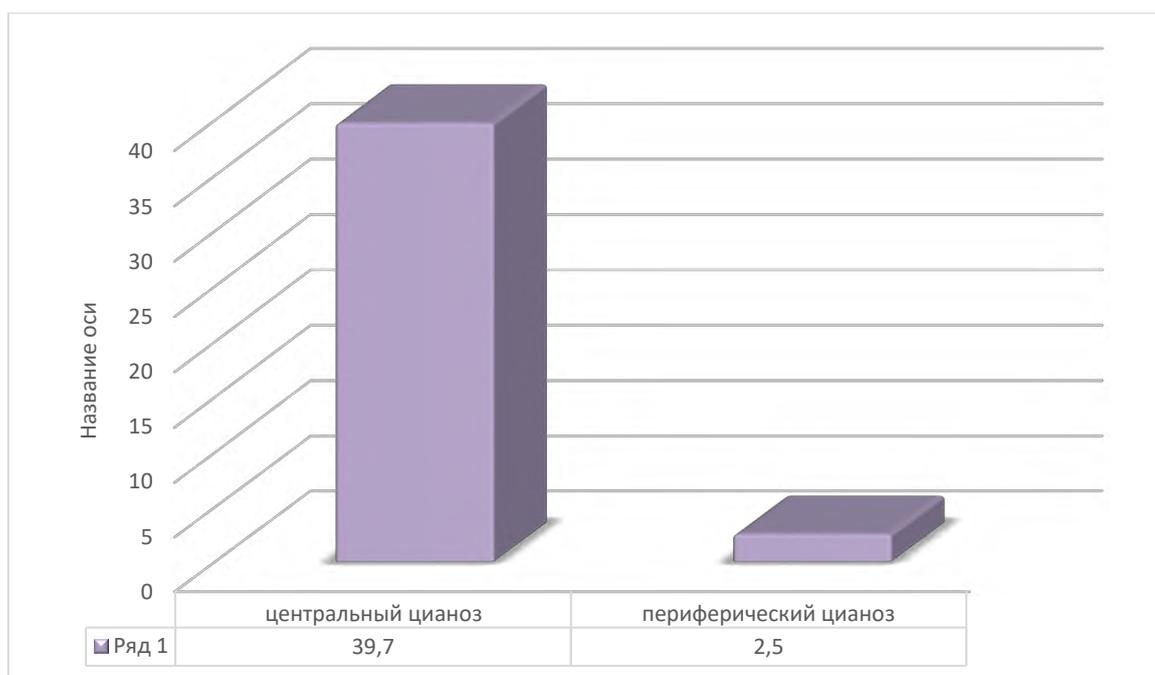


Рисунок 3.2.6. Распределение больных ДКМП в зависимости от вида цианоза.

Отеки (oedema) - избыточное накопление жидкости в тканях и серозных полостях организма были выявлены у 51 больных (87,9%). Отеки ДМКП были связаны с венозным застоем на почве сердечной недостаточности и увеличением фильтрации жидкости из крови в ткани. Отеки вначале появлялись на стопах, в области лодыжек, чаще к вечеру, после длительного нахождения в вертикальном положении. По мере нарастания сердечной недостаточности отеки образовались на голенях, бедрах, мошонке, пояснице. Значительное накопление жидкости в тканях, особенно в подкожной клетчатке (анасарка), сопровождалось скоплением жидкости в плевральных полостях (гидротораксом), перикарде (гидроперикардом) и брюшной полости (асцитом). По тяжести, умеренно выраженные отеки были обнаружены – у 19 (32,8%), выраженные отеки – у 26 (44,8%), большие отеки – у 6 больных (10,3%) (рис.3.2.7).



Рисунок 3.2.7. Частота и тяжесть отеков при ДКМП (%)

При осмотре больных также отмечались бледность кожных покровов (у 32 больных, 55,2%), набухание шейных вен (у 21 больных, 36,2%) и гипотрофия скелетных мышц (20 больных, 34,4%). Кашель (tussis) - у сердечных больных является следствием застойного полнокровия легких при сердечной недостаточности и развитии застойного бронхита. Кашель при этом обычно сухой, иногда выделяется небольшое количество мокроты. В наших исследованиях кашель был характерен у 26 больных (44,8%). Кровохаркание (haemoptoe, haemoptysis) - появление крови в мокроте – у 8 больных (13,7%). Прочие жалобы – головные боли, головокружение, плохой сон, сонливость предъявляли 27 больных (46,6%). Головные боли были следствием недостаточности мозгового кровообращения, особенно при сочетании их с головокружениями или эпизодической потерей зрения, а отсутствие аппетита - симптомом хронического нарушения висцерального кровообращения. Проявлениями нарушенного периферического кровообращения служили также мышечная слабость, ощущение онемения и "ползанья мурашек" (у 11 больных, 18,9%).

Вследствие снижения сократительной функции миокарда и его диастолического наполнения размеры сердца были увеличены у всех больных: у 11 больных влево и вниз (18,9%), у 47 больных - в поперечнике (81,0%).

При аускультации у 38 больных (65,5%) на верхушке сердца отмечался ослабление I тона, обусловленное прежде всего мышечным его компонентом, а также повышенным наполнением дилатированного левого желудочка. У 19 больных (32,8%) характерным признаком поражения мышцы сердца явился систолический шум на верхушке, не проводящийся за пределы проекции сердца. Этот шум, на наш взгляд, связан с поражением папиллярных мышц, дилатацией, так как вследствие увеличения левого желудочка развивается относительная недостаточность митрального клапана.

У 19 больных (32,7%) за счет снижения сократительный миокард правого желудочка и дилатации его полости отмечался ослабление I тона, у 8 больных - появление систолического шума у основания мечевидного отростка (13,7%). Характерной особенностью ДКМП явился появление патологического маятникообразного ритма (у 38 больных, 65,5%). При этом I тон по силе равен II и паузы между тонами были одинаковы. При аускультации легких у всех больных отмечалось ослабление везикулярного дыхания, у 37 больных (63,8%) выслушивались застойные хрипы: у 22 - нижних отделах (37,9%), у 15 больных (25,8%) – во всем протяжении легких. Сердечная недостаточность сопровождалась также увеличением печени (у 46 больных, 79,3%): у 16 (27,6%) больных – на 1,5-2 см., у 15 (25,9%) больных – на 2-5 см. и у 15 (25,9%) больных – на 5-10 см. Асцит наблюдался у 14 больных (24,1%), гидроторакс – у 8 больных (13,8%).

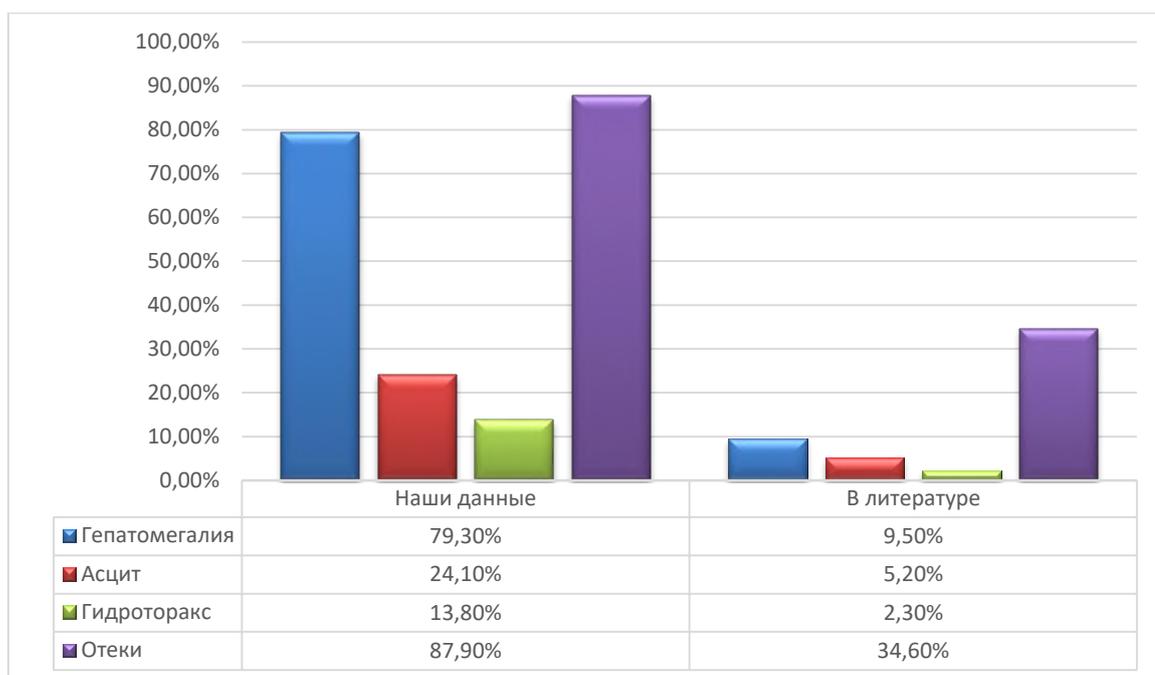


Рисунок 3.2.8. Сравнение объективных показателей при ДКМП с литературными данными (%)

Вышеуказанные симптомы в исследованиях В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутя (2003) встречаются несколько реже: отеки - у 34,6%, гепатомегалия – у 9,5%, асцит – у 5,2%, гидроторакс – у 2,3% больных. Таким образом, дилатационная кардиомиопатия у больных госпитализированных в СФРНЦЭМП в сравнении с больными проживающими в Европейской части России, Европы и США имеет некоторое клиническое отличие, проявляющиеся как в дебюте, так и в стадии прогрессирования заболевания. У больных местной национальности госпитализированных в СФРНЦЭМП заболевание часто начинается болью в области сердца и нарушениями ритма и проводимости. Признаки сердечной недостаточности у наших больных происходит более быстрыми темпами. Высокая частота гепатомегалии, асцита, гидроторакса, отеков, мерцательной аритмии и экстрасистолии способствует более тяжелому течению заболевания. Сравнительно тяжелая клиническая картина ДМКП у больных местной национальности является один из основных факторов уменьшения продолжительности их жизни в нашем регионе.

### 3.3. Оценка лабораторно-инструментальных исследований больных ДКМП госпитализированных в СФ РНЦЭМП

Как показали наши исследования при ДКМП среднее содержание гемоглобина составляет  $84,3 \pm 5,6$  г/л, число эритроцитов –  $3,1 \times 10^{12}$ /л, что указывает на наличие анемии у больных. У всех больных анемия была нормохромного типа (цветовой показатель в среднем составила –  $8,6 \pm 0,8$ ). При анализе степени анемии у 27 (46,6%) больных содержание гемоглобина было в пределах 100-80 г/л (легкая степень, I), у 11 (18,9%) больных – 80-60 г/л (выраженная степень, II). У больных ДКМП также было характерно умеренный лейкоцитоз с лимфоцитозом. Общее количество лейкоцитов при ДКМП составило –  $7,7 \pm 0,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитов –  $27,8 \pm 1,8\%$ . При этом у 22 (37,9%) больных содержание лейкоцитов было больше, чем  $7,0 \times 10^9$ /л, у 27 (46,5%) больных содержание лимфоцитов - свыше 28%, что указывало на роли воспаления в развитии заболевания. Показатель СОЭ является один из основных диагностических признаков активности воспаления у больных. В наших исследованиях показатель СОЭ колебалась в основном пределах – 10-23 мм\ч и составила в среднем -  $18,9 \pm 1,9$  мм/ч. Это указывало наличие умеренного воспаления у больных. У 13 (22,4%) больных СОЭ находилась в пределах 20-33 мм/ч, у 1 больного была – 45 мм/ч. По данным литературы в развитии тромбоэмболических нарушений при ДКМП один из основных значений придается тромбоцитозу - повышению числа тромбоцитов. В наших наблюдениях число тромбоцитов у 22 больных было в пределах  $180-320 \times 10^9$ /л, у 11 больных -  $320-350 \times 10^9$ /л, у 8 больных –  $350-380 \times 10^9$ /л. Среднее число тромбоцитов в наших наблюдения составила –  $210 \pm 18,50 \times 10^9$ /л, что было значительно выше чем показатели приведенные в исследованиях В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутя (2017).

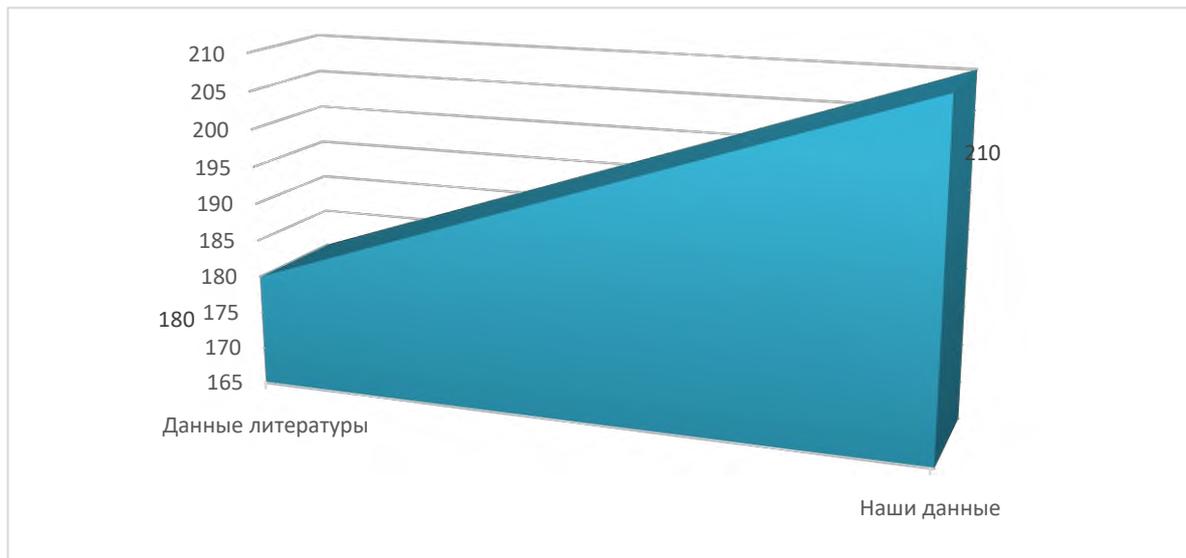


Рисунок 3.3.1. Изменение числа тромбоцитов при ДКМП (x 10<sup>9</sup> /л)

В наших исследованиях у 21 больного было определено содержание общего белка, которое составило в среднем  $43,5 \pm 4,5$  г/л. У 9 больных уровень общего белка было - 60-72 г/л, у 5 больных – 50-60 г/л, у 3 больных - 40-50 г/л, 4 больных ниже – 40 г/л. По данным литературы для ДКМП характерно наличие гипопроотеинемии в пределах  $47,5 \pm 3,1$  г/л. Значит, у больных местной национальности ДКМП протекает на фоне выраженной недостаточности общего белка в крови, что является один из факторов тяжести отечного синдрома.

При ДМКП изучению функционального состояния печени уделяется особое внимание. Поражение печени обусловлено развитием сердечной недостаточности и степень изменения печеночных проб, индикаторов цитолитического, мезенхимально-воспалительного, холестатического синдромов поражения печени коррелирует со степенью сердечной недостаточности. Один из основных печеночных проб определяющий участие печени в пигментном обмене является уровень билирубина. В наших исследованиях уровень общего билирубина в среднем составила  $26,9 \pm 2,1$  мкмоль/л, значительно выше чем по данным литературы ( $19,7 \pm 3,3$

мкмоль/л). Наличие гиперферментемии, особенно повышение трансаминазной активности является признаком цитолитического синдрома поражения печени. В наших наблюдениях уровень аспартат (АсАТ) и аланин (АлАТ) аминотрансферазы ( $0,61+0,07$  и  $0,75+0,07$  ммоль/л) было в 1,2 и 1,3 раза выше, чем показатели больных ДКМП проживающих в Европе и США. В наших наблюдениях у 19 больных было констатировано изменение мочевого осадка при лабораторном исследовании, что составляет – 32,7%. Патологический мочевой осадок при ДКМП проявился наличием белка (в среднем  $0,08+0,01$  пром.), лейкоцитов (в среднем  $-5,9+0,3$  п.з.), эритроцитов ( $2,2+0,2$  п.з). Удельный вес мочи в среднем составляла –  $1018,5+10,5$ . Уровень мочевины, остаточного азота и креатинина ( $12,2+0,6$ ;  $19,1+0,1$  и  $0,09+0,01$ ), указывающие на наличие недостаточности функции почек у наших больных были выше, чем по данным В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутия (2017).

У больных ДКМП электрокардиографические исследования в 12 отведениях относятся к классу I. При электрокардиографии (ЭКГ) выявляют признаки характерного для заболевания увеличения размеров сердца, а также стойкую синусовую тахикардию (частота сердечных сокращений обычно превышает 100 ударов в мин.). Нередко также выявляют нарушения проводимости сердечного импульса в виде различных блокад. М.А.Гуревич, Б.В.Гордиенко (2019) выявили у 84,0% больных выявили дилатацию и гипертрофию ЛЖ, ЛП, у 78,0% больных - изменения интервала ST–T, у 24% больных - очаговоподобные изменения комплекса QRS, у 44,0% больных - желудочковые аритмии на фоне синусового ритма, у 29,0% больных - постоянную форму мерцательной аритмии, у 27,0% больных - блокаду левой ножки пучка Гиса (27%).

В наших исследованиях неправильный ритм сердца определялся у 54 больных, что составляет 93%. Такой ритм сердца у больных было обусловлено фибрилляцией предсердий-31%: у 12 (20,6%) –

тахисистолической, у 6 (10,4%)– нормосистолической формы (рисунок 3.3.2).

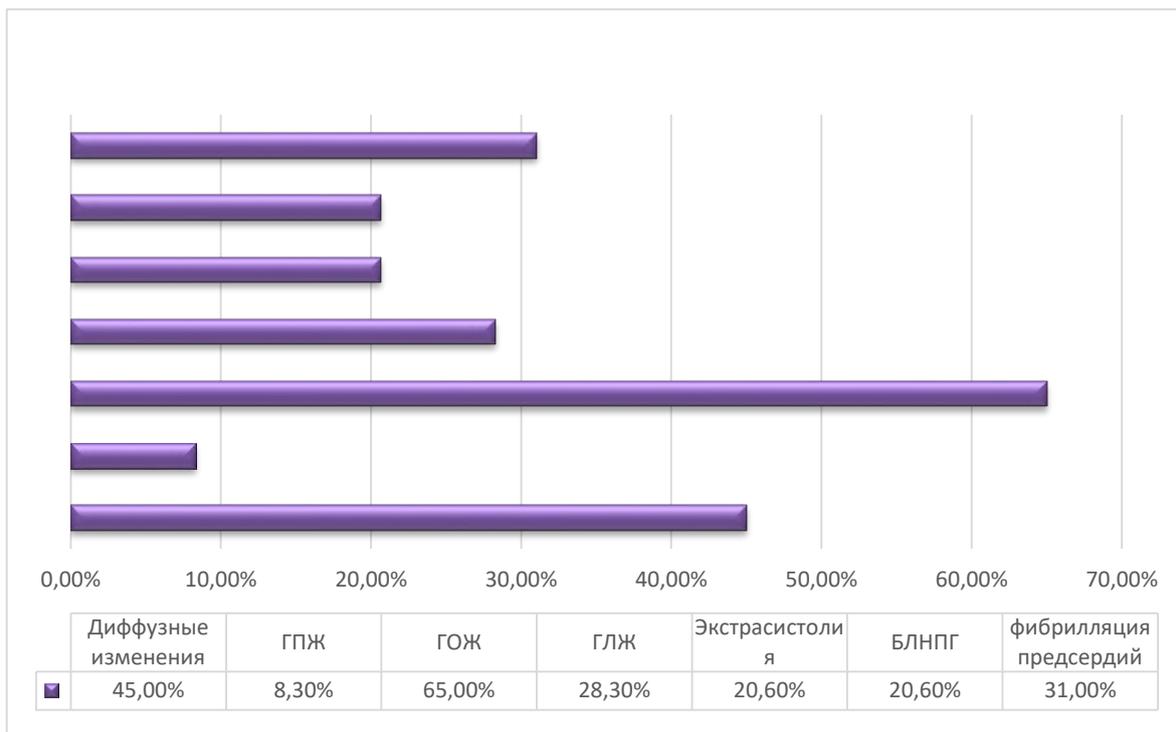


Рисунок 3.3.2. ЭКГ изменения при ДКМП

Кроме фибрилляции предсердий, у 25 больных были выявлены блокада левой ножки (41,4%), у 11 больных (18,3%) – правой ножки пучка Гиса (19,0%), у 17 больных (20,6%) – частые желудочковые экстрасистолы, у 17 больных (28,3%) – признаки гипертрофии левого желудочка, у 39 больных (65%) – признаки гипертрофии обоих желудочков, у 5 больных (8,3%) – правого желудочка, у 27 больных (45%) – признаки диффузного изменения миокарда левого желудочка.

При анализе результатов исследования внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ обращало на себя внимание то, что линейный размер аорты (АО) у больных в наших наблюдениях был больше ( $3,6 \pm 0,1$  см), чем в группе исследования проведенной М.А.Гуревичом и Б.В.Гордиенко (2004) ( $2,9 \pm 0,09$  см). Также отмечено, что толщина миокарда левого желудочка у больных нашего региона была больше ( $1,27 \pm 0,2$  см), чем

соответствующий показатель у больных указанной в литературе ( $1,08 \pm 0,04$  см). Дилатация полостей сердца была более выраженной у больных местной национальности, чем у пациентов проживающих в Европе и США, о чем свидетельствовали показатели индекс конечного систолического объема и индекс конечного диастолического объема (в наших наблюдениях –  $126,3 \pm 7,7$  и  $182,7 \pm 9,0$ ; в литературе –  $92,6 \pm 6,6$  и  $126,3 \pm 7,7$  соответственно). Линейный размер правого желудочка в наших наблюдениях был больше соответствующего параметра у больных приведенной в литературе ( $3,8 \pm 0,01$  и  $3,2 \pm 0,2$ ), что свидетельствует о нередком вовлечении в патологический процесс при ДКМП ПЖ, клиническими проявлениями которого являются правожелудочковая сердечная недостаточность и легочная гипертензия. Наряду с увеличением толщины миокарда, дилатации полостей сердца, повышением конечного систолического и диастолического объема сердца в наших наблюдениях у 31 больных (53,4%) была выявлена относительная недостаточность митрального клапана, у 27 больных (46,5%) – уплотнение митрального клапана, у 20 больных (35%) – гипокинезия левого желудочка, у 40 больных (68,9%) – гипокинезия межжелудочковой перегородки. Степень снижения фракции выброса при заболеваниях сердца лежит в основе развития сердечной недостаточности, особенно систолической дисфункции сердца (рис.3.3.3).

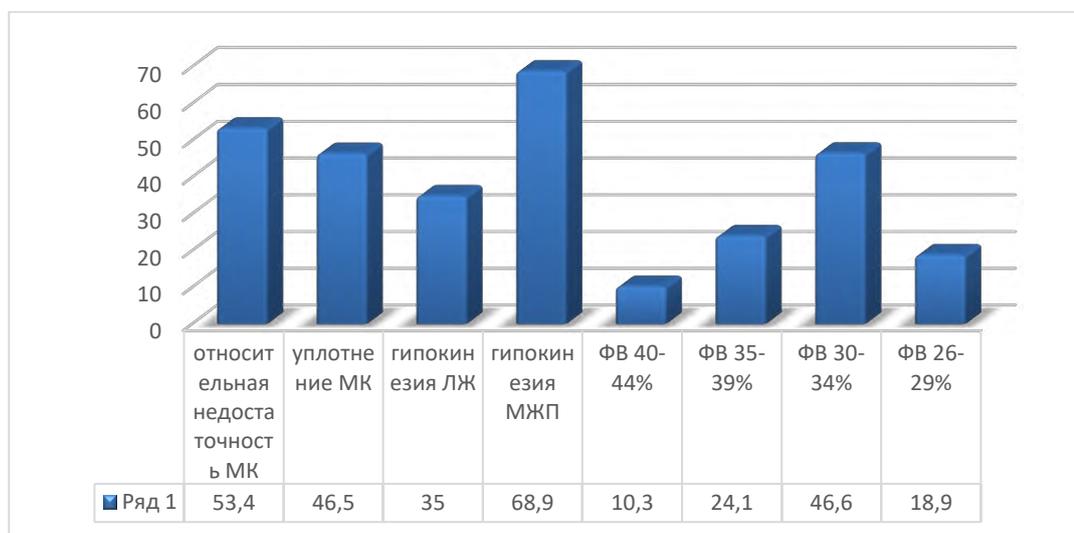


Рисунок 3.3.3. Признаки ЭХОКГ среди больных с ДКМП.

В наших исследованиях средний показатель ФВ составляла в среднем  $33,0 \pm 3,3\%$ : у 6 (10,3%) больных – 40-44%, у 14 (24,1%) больных – 35-39%, у 27 (46,6%) больных – 30-34%, у 11 (18,9%) больных – 26-29%. На фоне снижения фракции выброса у 9 больных было обнаружено признаки наличия жидкости в перикарде, что составляет – 15,5%. По данным литературы ФВ составляет  $42,0 \pm 4,2\%$ . Значит, в наших наблюдениях снижение сократительной способности левого желудочка более выражена, чем у больных проживающих в европейской части России и Европе. Рентгенологические и ультразвуковые исследования подтвердили вышеуказанные данные о наличие тяжелого течения ДКМП у больных нашего региона. Так, при рентгенографии у всех больных было обнаружено увеличение поперечного размера сердечной тени. На фоне кардиомегалии у 9 (13,8%) больных были характерны признаки очаговой пневмонии и у 7 (12%) больного признаки жидкости в плевральной полости. При УЗИ у 21 (36,2%) больных был обнаружен асцит, у 48 больных (82,7%) увеличение печени (Рисунок 3.3.4).

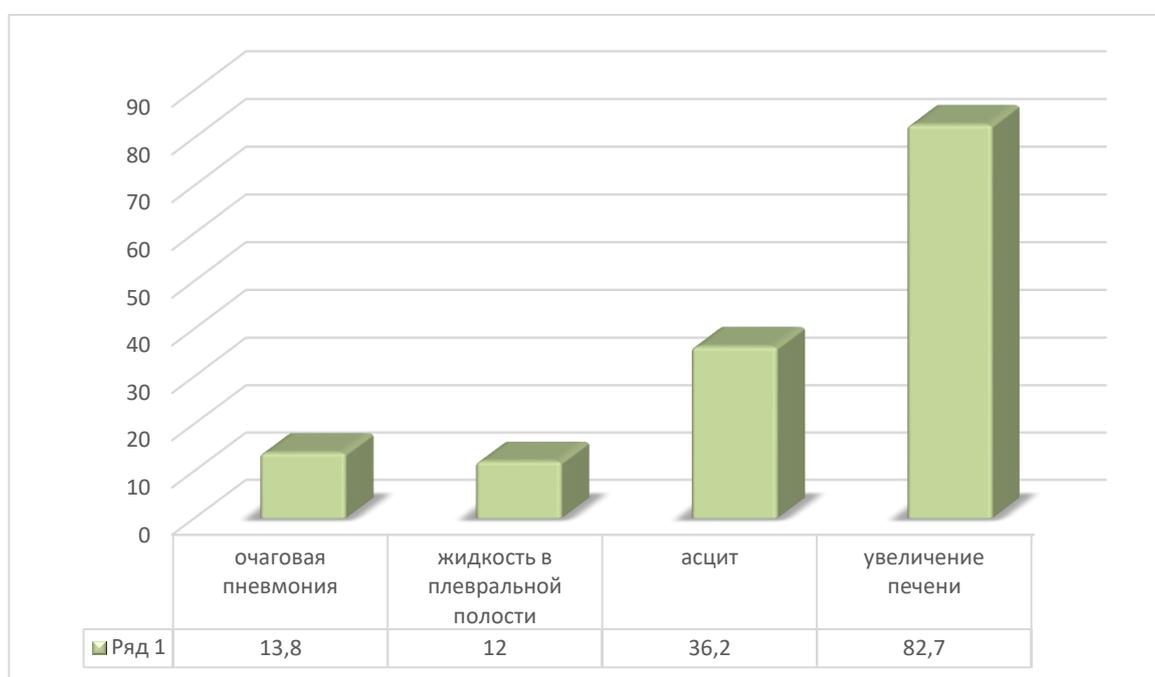


Рисунок 3.3.4. Результаты рентгенографии и УЗИ больных с ДКМП.

Таким образом, анализ лабораторных данных, показателей ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ, рентгенологических исследований еще раз показывают сравнительно тяжелое течение ДКМП у больных нашего региона. Такие изменения как анемия, гипопропротеинемия, тромбоцитоз, наличие цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдрома характерных для поражения печени, функциональная недостаточность почек на наш взгляд еще более усугубляют клиническое течение сердечной недостаточности. Клиническое течение ДКМП у наших больных отличается прогрессирующим характером ремоделирования миокарда, низким функциональным резервом общей и сегментарной сократимости по сравнению с больными, проживающими в Европе и США. Степень снижения фракции выброса также выражена у наших больных. Преобладание дилатации над гипертрофией является неблагоприятным механизмом ремоделирования ЛЖ при ДКМП. Существенную дилатацию при ДКМП также претерпевает ПЖ, что способствует частому и раннему прогрессированию сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения с развитием и преобладанием сердечной недостаточности по правожелудочковому типу и выраженностью симптомов левожелудочковой недостаточности.

#### **3.4. Клинико-эпидемиологический анализ распространенности дилатационной кардиомиопатии**

Среди умерших больных с некорогенными заболеваниями сердца за период 2020 - 2023 г. в кардиореанимационном и отделении экстренной терапии на долю ДКМП пришлось 11,7 % (11 пациентов). Следует отметить, что у всех умерших пациентов имело место недостаточность кровообращения, явившаяся в 100 % случаев первым клиническим признаком заболевания. При этом с момента появления первых признаков заболевания до летального исхода отмечена следующая закономерность: в

более молодом возрасте заболевание характеризовалось значительно быстрым прогрессированием и короткой продолжительностью. Так у пациента до 30 лет продолжительность заболевания составила 15,3 месяца, в возрасте 30-39 лет -  $31,2 \pm 2,7$  месяцев, 40-49 лет-  $40,2 \pm 2,3$ , 50-59 лет- 48,7 месяцев. Основной причиной летальных исходов у пациентов с ДКМП явились: тромбоэмболия легочной артерии - 3 (27,3%), ХСН - 7 (63,6%)» ОНМК по геморрагическому типу - 2 (18,2 %).

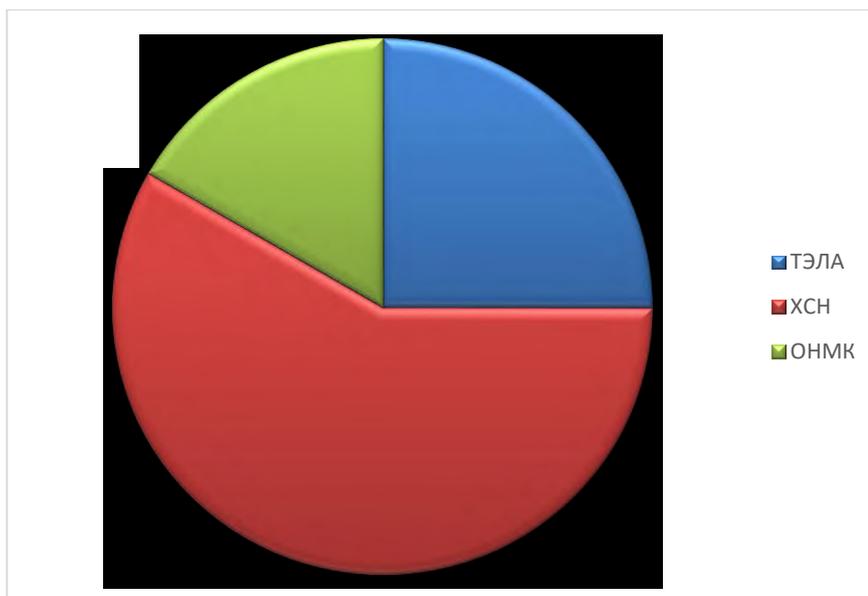


Рисунок 3.4.1. Причины смертности больных с ДКМП.

Исследование частоты ДКМП за 2020-2023 г. проведено на основании анализа госпитализированных пациентов в терапевтические отделения СФ РНЦЭМП, по поводу ДКМП. Для проведения эпидемиологического анализа с учетом опыта международных исследований (69,72) была составлена индивидуальная карта (см. приложение) на основании истории болезни для каждого наблюдения. ХСН стала причиной госпитализации у многих пациентов, что составило основных госпитализированных; а ДКМП служила причиной госпитализации у пациентов, от всех госпитализированных пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы в СФРНЦЭМП. При анализе заболеваемости по годам отмечается увеличение количества случаев ДКМП, так в 2020 году из 1003

пролеченных 7 пациентов с ДКМП (0,69%), в 2021 году- 2711/16 (0,59%), 2022 году-2801/15 (0,53%) и в 2023 году 2856/20 (0,70%)(Рисунок 3.4.2).

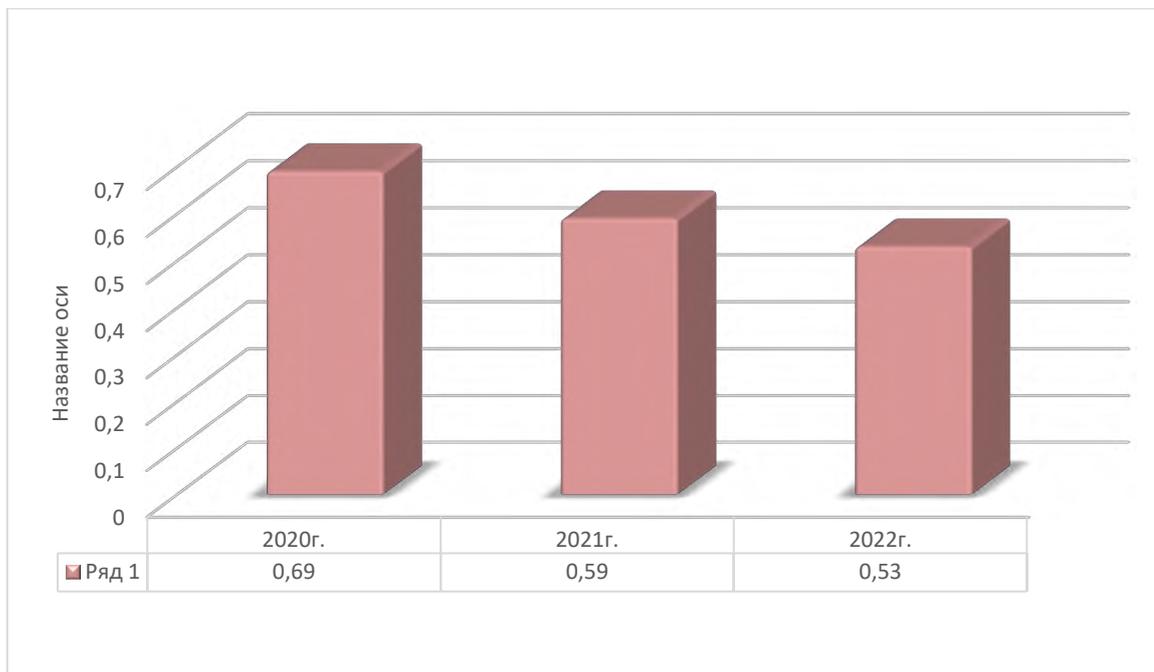


Рисунок 3.4.2. Частота встречаемости ДКМП в течение 4-х лет госпитализированных в СФРНЦЭМП.

Возраст пациентов в анализируемой группе колебался от 20 до 59 лет. При анализе возрастных особенностей ДКМП обращает на себя внимание преобладание лиц молодого и зрелого возраста, трудоспособного. Характер распределения пациентов по полу и возрасту согласуется с общеизвестными данными о преобладании сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин молодого и зрелого возраста, а также данными о средней продолжительности жизни у мужчин и женщин в Самарканде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия – нарушение функционирования миокарда, приводящее к сердечной недостаточности, при которой преобладают дилатация желудочков и систолическая дисфункция. Симптомы включают одышку, усталость и периферические отеки. Диагноз устанавливают на основании клинических данных и повышенного содержания натрийуретических пептидов, результатов рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии и МРТ. Лечение ориентировано на устранение причины заболевания. Если сердечная недостаточность является тяжелой и прогрессирующей, могут быть показаны: ресинхронизирующая сердечная терапия, ИКД, ликвидация тяжелой митральной регургитации, устройство поддержки левого желудочка или трансплантация сердца.

По происхождению различают первичную и вторичную ДКМП. Первичная ДКМП встречается редко. Развитию же вторичной ДКМП могут способствовать:

- наследственные факторы (передача по наследству уязвимость к воздействию токсинов и инфекции миокарда);
- инфекционные поражения сердечной мышцы (вирусы, бактерии и др.);
- токсические воздействия (алкоголь, кокаин, интоксикация некоторыми металлами, а также лекарственные средства, применяемые в онкологии для химиотерапии);
- витаминная недостаточность (преимущественно витаминов группы В);

- заболевания эндокринных желез (щитовидной, гипофиза, надпочечников);
- отдельные случаи беременности (возникновение дилатационной кардиомиопатии на последнем месяце беременности или в течение 5 месяцев после родов). К счастью, эта причина встречается приблизительно в 0,5% всех случаев хронической сердечной недостаточности;
- так называемые системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, полиартериит и др.);
- стойкие нарушения ритма сердца (аритмии) с высокой частотой сердечных сокращений, способные вызвать так называемые тахикардиомиопатии.

Высокая частота сердечных сокращений препятствуют нормальному кровенаполнению камер сердца, снижая его насосную функцию и истощая энергетические запасы клеток сердечной мышцы. При отсутствии лечения тахикардиомиопатии способствуют возникновению сердечной недостаточности.

Значительные успехи генетики, расшифровка структуры генома человека позволили достигнуть большого прогресса в понимании природы и механизма возникновения ряда болезней сердца, например гипертрофической кардиомиопатии, а в последние годы также ДКМП. Выделение семейной ДКМП и отдельных ее форм, наследуемых по разным принципам и имеющим клинические особенности, сочеталось с расшифровкой некоторых генетических механизмов. Еще более важным следует признать прогресс исследований генетических механизмов развития СН. При этом исследование полиморфизма генов у лиц проживающих в различных регионах, играющих роль при СН, может быть полезным уже в ближайшем будущем, указывая на вероятный прогноз, помогая определять показания для отдельных препаратов. В отделениях

соматической реанимации и экстренной терапии Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи под наблюдением находились 58 больных. Среди всех обследованных женщины составили 29,3%, мужчины – 70,7%, что соответствует данным литературы. ДКМП наиболее часто был выявлен у лиц молодого и среднего возрастов. У 27,5% больных давность заболевания составила до 1 года, у 62,2 % - 1-5 лет и у 10,3% - свыше 5 лет. Все обследованные больные были местной национальности – узбеки. Среди них жители города составили – 36,2%, села – 63,4%.

В наших исследованиях больных с продолжительностью заболевания свыше 10 лет не было. Это указывает на то, что у лиц местной национальности ДКМП протекает тяжелее и в сравнительно короткие сроки приводит к смерти больных. Нами были проанализированы наследственные связи 40 больных по трем степеням их родственной связи: родителям (I степень), сибсам (II степень) и дядям и тетям по отцовской и материнской линии (III степень). При этом заболевания сердца у родителей отмечали 71,0%, у братьев и сестер – у 23,6%, у дяди и тети – 30,9% больных. Самыми частыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы у родственников явились ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, аритмии сердца (у мужчин), ревматизм и ревматические пороки (у женщин). Частой причиной смерти родственников больных ДКМП также явились ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. В основном заболевания сердца наследовались через отцовскую линию.

В дебюте заболевания признаки сердечной недостаточности наблюдались реже, чем у больных проживающих в Европе и США: у 19% больных дебют характеризовался болью в области сердца (19,0%), у 14,2% больных – сердцебиением (14,2%), у 9,4% больных - симптомами, не

имеющими прямое отношение к поражению сердца: головными болями и болями в области суставов.

По данным литературы в 76,0% случаях ДКМП сопровождается "беспричинной" сердечной недостаточностью (76%), в 24% - развивается после респираторной вирусной инфекции, пневмонии и др. По нашим данным при поступлении в стационар у всех больных выявляются признаки сердечной недостаточности. У 39,6% больных развитие сердечной недостаточности связано частым стрессом, у 25,9% – физическими переутомлениями, у 18,9% – простудой, 15,5% больных с ДКМП развитие признаков сердечной недостаточности не с чем не могли связать. В момент осмотра на наличие боли в области сердца указали 18,9% больных. Боль была тупого характера, разлитая, без ирриадации, без четких связей с физическими нагрузками. В наблюдениях В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутия (2003) боль в области сердца была выявлена у 26,8% больных. Симптом сердцебиения отмечалось у всех больных: у 69,0% - постоянно, у 30,9% - приступообразно. Нарастание степени сердечной недостаточности сопровождалось повышением тяжести нарушений сердечного ритма и проводимости: тяжелые нарушения ритма как мерцательная аритмия, политопные экстрасистолы, тяжелые блокады были характерны для сердечной недостаточности II «Б» и III стадии. При общем осмотре больных отмечались бледность кожных покровов (55,2%), набухание шейных вен (36,2%) и гипотрофия скелетных мышц (34,4%). Одышка была выявлена у 93,1% больных: у 21,4% - наблюдалась слабая, 38,0% - умеренная и 33,3% - выраженная степень одышки. Частота цианоза составила 65,5%, у 39,7% - центральный цианоз, у 25,8% - акроцианоз. Тяжесть одышки зависела от нарушения кровообращения в малом круге и характеризовалась удлинением обеих фаз дыхания, усилением в горизонтальном положении больного, что вынуждало его находиться в сидячем или полусидящем положении. Другой признак застоя в малом круге кровообращения - кашель был характерен у

44,8% больных, у 13,7% - появлением крови в мокроте. Отеки выявлены у 88,0% больных, что было связано с венозным застоем на почве сердечной недостаточности и увеличением фильтрации жидкости из крови в ткани. По тяжести умеренные отеки были обнаружены – у 32,8%, выраженные отеки – у 44,8%, массивные отеки – у 10,0% больных. Прочие жалобы (головные боли, головокружение, плохой сон, сонливость) предъявляли 45,2% больных.

У 65,5% больных на верхушке сердца отмечался ослабление I тона, у 32,8% - систолический шум на верхушке, не проводящийся за пределы проекции сердца, у 28,5% - ослабление I тона, у 13,7% - систолический шум у основания мечевидного отростка, у 65,5% - патологический маятникообразный ритм сердца, у 63,8% - застойные хрипы в легких.

При лабораторном исследовании у всех больных была выявлена анемия нормохромного типа: у 62,0% больных - легкой степени, у 38,0% больных – умеренной степени. В периферической крови у больных ДКМП было характерно умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз и повышение СОЭ, что указывало на роли воспаления в развитии заболевания. Наличие тромбоцитоза при ДКМП способствовало развитию тромбоэмболических нарушений, анемии и гипопропротеинемии – нарастанию отечного синдрома. Со стороны других органов - поражение печени (цитолитический, мезенхимиально-воспалительный, холестатический синдром), поражение почек (патологический мочевой осадок, повышение показателей азотистого обмена) коррелируют со степенью сердечной недостаточности.

При ЭКГ исследовании у 46,7% больных обнаружено неправильный ритм сердца, у 42,8% - блокада левой ножки, у 19,0% – правой ножки пучка Гиса, у 28,5% – гипертрофия левого желудочка, у 64,2% - гипертрофия обоих желудочков, у 45,2% – признаки диффузного изменения миокарда левого желудочка.

Линейный размер аорты (АО), правого желудочка, толщина миокарда левого желудочка, дилатация полостей сердца была более выраженной у больных местной национальности, чем у пациентов проживающих в европейской части России и Европе. Кроме этих изменений ЭхоКГ исследование у 54,7% больных (54,7%) способствовало выявлению относительной недостаточности митрального клапана, у 45,2% - уплотнения створок митрального клапана, у 35,7% – гипокинезии левого желудочка, у 69,0% – гипокинезии межжелудочковой перегородки. Средний показатель ФВ составляла –  $33,0 \pm 3,3\%$ , что указывало на значительное снижение сократительной способности левого желудочка. На фоне снижения фракции выброса у 16,6% больных обнаружено признаки наличия жидкости в перикарде. При УЗИ у 28,5% больных был обнаружен асцит, у 85,7% - увеличение печени.

Итак, по сравнению с данными В.И.Шумакова, М.Ш.Хубутия, (2003), М.А.Гуревича и Б.В.Гордиенко, (2004), М.М.Попович, И.Ф.Затушевского, (1998) у лиц местной национальности ДКМП протекает с прогрессирующим снижением сократительной способности миокарда, выраженной дилатацией полостей сердца, увеличением массы сердца (без утолщения стенок желудочков), развитием относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, нарушением сердечного ритма и проводимости, застоем крови в малом и большом кругах кровообращения, относительной коронарной недостаточностью, развитием ишемии, диффузного и очагового фиброза, нарушением перфузии периферических органов и тканей. Наиболее важной клинической особенностью заболевания в нашем регионе является быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания и признаков декомпенсации, а также рефрактерность к традиционному лечению хронической сердечной недостаточности.

Высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности, увеличение конечного диастолического размера левого желудочка (на ЭхоКГ больше 7,6 см), уменьшение фракции выброса меньше 35%, возникновение блокады левой ножки пучка Гиса, появление высоких градаций желудочковых экстрасистол и наличие постоянной формы мерцательной аритмии у наших больных являются предикторами неблагоприятного исхода ДКМП.

### **Выводы**

1. Генеалогическое исследование больных с ДКМП доказало, что заболевание достоверно чаще передается по мужской линии, так 18 больных (47,4%) указали на болезнь унаследованную от отца, 7 больных (18,4%) от матери, 2 больных от обоих родителей (5,3%).
2. Нарастание степени сердечной недостаточности сопровождалось повышением тяжести нарушений сердечного ритма и проводимости: тяжелые нарушения ритма как фибрилляция предсердий (31%), политопные экстрасистолы (20,6%), тяжелые блокады (41,4%) были характерны для сердечной недостаточности II «Б» и III стадии.
3. Наличие признаков хронической сердечной недостаточности характеризуют стадию клинического разгара ДКМП. В стадии разгара у 95,1% больных выявляется – II «А», II «Б» и III стадия сердечной недостаточности, что указывает на тяжелое течение заболевания. При ДКМП 39,6% больных развитие сердечной недостаточности связывают со стрессом, 25,9% – физическими переутомлениями, 18,9% – простудой, 15,5% больных не могут указать причину сердечной недостаточности.
4. Нарастание степени сердечной недостаточности сопровождалось повышением тяжести нарушений сердечного ритма и проводимости: тяжелые нарушения ритма как фибрилляция предсердий (31%), политопные

экстрасистолы (20,6%), тяжелые блокады (41,4%) были характерны для сердечной недостаточности II «Б» и III стадии.

5. При анализе заболеваемости по годам отмечается увеличение количества случаев ДКМП, так в 2020 году из 1003 пролеченных 7 пациентов с ДКМП (0,69%), в 2021 году- 2711/16 (0,59%), 2022 году- 2801/15 (0,53%) и в 2023 году 2856/20 (0,70%).

6. Дилатационная кардиомиопатия у больных госпитализированных в СФРНЦЭМП в сравнении с больными проживающими в Европейской части России, Европы и США имеет некоторое клиническое отличие, проявляющиеся как в дебюте, так и в стадии прогрессирования заболевания. У больных местной национальности госпитализированных в СФРНЦЭМП заболевание часто начинается болью в области сердца и нарушениями ритма и проводимости. Признаки сердечной недостаточности у наших больных происходит более быстрыми темпами. Высокая частота гепатомегалии, асцита, гидроторакса, отеков, мерцательной аритмии и экстрасистолии способствует более тяжелому течению заболевания.

### **Практические рекомендации**

1. Широкое распространение, тяжелое течение ДКМП и увеличение частоты инвалидности среди больных проживающих в Самаркандском регионе и госпитализированных в СФРНЦЭМП обуславливает проведение полного клинического, генеалогического, лабораторного и инструментального исследование больных.

2. Выполнение своевременной рентгенографии грудной клетки, ЭКГ, эхокардиографии и МРТ сердца для оценки степени заболевания; у некоторых пациентов проведение эндомикардиальной биопсии способствует раннему выявлению и лечению ДКМП.

3. Необходимо лечить первопричину, если это возможно, и использовать стандартные методы лечения сердечной недостаточности (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [АПФ], бета-блокаторы, блокаторы рецепторов альдостерона, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИРАН [блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы рецепторов неприлизина], ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, гидралазин/нитраты, диуретики, дигоксин, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор и сердечную ресинхронизирующую терапию).

4. Высокая частота смертности от ДКМП среди больных местной национальности требует повышение диагностики этого заболевания в первичном звене здравоохранения, углубление мероприятий по первичной, вторичной и третичной профилактики заболевания.

#### **Список литературы:**

1. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Коган Е.А., Недоступ А.В., Терновой С.К. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита у больных с синдромом ДКМП в сопоставлении с биопсией миокарда // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г.Екатеринбург, 20-23 сентября 2016 г. – с. 357.
2. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Коган Е.А., Недоступ А.В., Терновой С.К. Синдром ДКМП: роль мультиспиральной компьютерной томографии сердца в диагностике миокардита в сопоставлении с биопсией миокарда // XI Национальный конгресс терапевтов, сборник материалов, г.Москва, 23-25 ноября 2016 г. – с. 6-7.

3. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Терновой С.К. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита и определении прогноза у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии в сопоставлении с биопсией миокарда // Российский кардиологический журнал – 2017. – Т. 22. – №2 – с. 39-49.
4. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография сердца при синдроме дилатационной кардиомиопатии: возможности в верификации миокардита (по сравнению с биопсией миокарда) и оценке прогноза // Терапевтический архив – 2017. – Т.89. – № 12 – с. 15-27.
5. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Зайденов В.А., Терновой С.К. Мультиспиральная компьютерная томография сердца при синдроме ДКМП: возможности в диагностике миокардита (в сравнении с биопсией) и оценке прогноза // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г.Санкт-Петербург, 24- 27 октября 2017 г. – с. 382.
6. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Терновой С.К., Коган Е.А., Сулимов В.А. Мультиспиральная компьютерная томография сердца при синдроме ДКМП: роль в диагностике миокардита в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г. Москва, 22-25 сентября 2015 г. – с. 56-57.

7. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Терновой С.К., Коган Е.А. Синдром ДКМП: роль мультиспиральной компьютерной томографии сердца в диагностике в сопоставлении с биопсией миокарда // Тезисы VII Международного конгресса "Кардиология на перекрестке наук", XI Международного симпозиума по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно- 23 практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии», г. Нижний-Новгород, 11-13 мая 2016 г. – с. 22-23.
8. Алиева И.Н., Благова О.В., Гагарина Н.В., Недоступ А.В., Терновой С.К., Коган Е.А. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в уточнении этиологии синдрома дилатационной кардиомиопатии в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда // Материалы VIII Всероссийского научнообразовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016», г. Москва, 24-26 мая 2016 г. – с. 64-65.
9. Благова О. В., Алиева И. Н., Недоступ А. В., Сулимов В. А., Коган Е. А., Шестак А.Г., Затейщиков Д.А., Заклязьминская Е.В. Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2017. – Т. 16. – №4 – с. 76-82.
10. Ван Е.Ю., Кулагина Т.Ю., Березина Е.В., Фролова Ю.В., Абугов С.А., Дземешкевич С.Л. Современные методы оценки функции миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией до и после хирургического лечения. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 19. № 5. С. 43-48.

11. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 19. № 5. С. 35-42.
12. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С., Шевелек А.Н. Внезапная сердечная смерть у больных гипертрофической кардиомиопатией. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С., Шевелек А.Н. Кардиология. 2016. Т. 56. № 1. С. 56-65.
13. Вертинский Е.А., Чиж С.А., Жарихина М.П., Новикова М.В. Уникальный Допплерографический паттерн и ЭКГ при апикальной гипертрофической кардиомиопатии с внутрижелудочковой обструкцией. В сборнике: Кардиомиопатии: современные методы диагностики и лечения. Материалы республиканской научно-практической конференции. Под редакцией А.Г. Мрочека, Е.Л. Трисветовой. 2016. С. 31-35.
14. Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Красько О.В. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 2. С. 7-12.
15. Коновалов Н.С., Палагина А.А., Гамзаев А.Б. Оценка гемодинамических результатов выполнения септальной миоэктомии трансортальным доступом у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с выраженной обструкцией выводного отдела левого желудочка. Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. 2020. С. 709-711.
16. Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., Потешкина Н.Г., Мершина Е.А., Сеницын В.Е., Соничева Н.А., Monserrat L. Пульсурежающая терапия в лечении гипертрофической кардиомиопатии (два клинических

случая). Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22. № 12. С. 104-112.

17. Осиев А.Г., Артамонова Е.А., Кретов Е.И., Мироненко С.П., Курбатов В.П., Малахова О.Ю., Найденов Р.А., Иванов С.Н. Результаты эндоваскулярного метода лечения больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Оренбургский медицинский вестник. 2013. Т. I. № 3. С. 64-65. 100

18. Осиев А.Г., Кретов Е.И., Найденов Р.А., Курбатов В.П., Мироненко С.П., Артамонова Е.А., Малахова О.Ю. Новый подход к оценке результатов транскоронарной септальной аблации у больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. Т. 17. № 3. С. 46-49.

19. Осиев А.Г., Мироненко С.П., Кретов Е.И., Гранкин Д.С., Малетина И.В., Малахова О.Ю., Бирюков А.В., Зубарев Д.Д. Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 1. С. 38-40

20. Осиев А.Г., Мироненко С.П., Малахова О.Ю., Кретов Е.И., Бирюков А.В., Зубарев Д.Д., Малетина И.В. Клинический пример успешного выполнения транскоронарной септальной аблации у пациента детского возраста с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 1. С. 81-83.

21. Осиев А.Г., Найденов Р.А., Кретов Е.И., Обединская Н.Р., Курбатов В.П. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Альманах клинической медицины. 2015. № 38. С. 95-104.

22. Смышляев К.А., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Павлюкова Е.Н. Отдаленные результаты сочетанной миеэктомии с пластикой митрального клапана у больных гипертрофической обструктивной

- кардиомиопатией. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016. Т. 31. № 2. С. 82-87
23. Сухов В.К., Шлойдо Е.А. Комбинированное внутрисосудистое вмешательство у пациентов с сочетанием обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца. Диагностическая и интервенционная радиология. 2012. Т. 6. № 4. С. 59-64.
24. Талибова С.М., Коновалов Н.С., Гамзаев А.Б. Ультразвуковая диагностика гипертрофической кардиомиопатии и оценка результатов септальной миоэктомии. Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием. 2020. С. 716-718.
25. Хитрова М.Э., Бокерия Л.А., Берсенева М.И., Плавинский С.Л., Авдеева М.В. Метаанализ результатов хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Креативная кардиология. 2017. Т. 11. № 4. С. 337-347.
26. Abdalla Ahmed, Jibran Nehal Syed, Lijun Chi, Yaxu Wang, Carmina Perez-Romero, Dorothy Lee, Etri Kocaqi, Amalia Caballero, Jieli Yang, Quetzalcoatl Escalante-Covarrubias, Akihiko Ishimura, Takeshi Suzuki, Lorena Aguilar-Arnal, Gerard Bryan Gonzales, Kyoung-Han Kim, Paul Delgado-Olguín, KDM8 epigenetically controls cardiac metabolism to prevent initiation of dilated cardiomyopathy, Nature Cardiovascular Research, 10.1038/s44161-023-00214-0, 2, 2, (174-191), (2023)
27. Agostino Accardo, Luca Restivo, Miloš Ajčević, Aleksandar Miladinović, Katerina Iskra, Giulia Silveri, Marco Merlo, Gianfranco Sinagra, Toward a diagnostic CART model for Ischemic heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy based on heart rate total variability, Medical & Biological Engineering & Computing, 10.1007/s11517-022-02618-9, 60, 9, (2655-2663), (2022).

28. Angelika Weis, Svenja Krueck, Gregor Dombrowsky, Anne Schänzer, Christian Jux, Anselm Uebing, Inga Voges, Marc-Phillip Hitz, Stefan Rupp, Genetic Screening Reveals Heterogeneous Clinical Phenotypes in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Troponin T2 Variants, *Journal of Personalized Medicine*, 10.3390/jpm13040611, 13, 4, (611), (2023).
29. Anna Maria Fratta Pasini, Chiara Stranieri, Fabiana Busti, Edoardo Giuseppe Di Leo, Domenico Girelli, Luciano Cominacini, New Insights into the Role of Ferroptosis in Cardiovascular Diseases, *Cells*, 10.3390/cells12060867, 12, 6, (867), (2023).
30. Antonia González-Garrido, Sandra Rosas-Madriral, Arturo Rojo-Domínguez, Jaime Arellanes-Robledo, Enrique López-Mora, Alessandra Carnevale, Leticia Arregui, Rigoberto Rosendo-Gutiérrez, Sandra Romero-Hidalgo, María Teresa Villarreal-Molina, Leukocyte Nuclear Morphology Alterations in Dilated Cardiomyopathy Caused by a Lamin AC Truncating Mutation (LMNA/Ser431\*) Are Modified by the Presence of a LAP2 Missense Polymorphism (TMPO/Arg690Cys), *International Journal of Molecular Sciences*, 10.3390/ijms232113626, 23, 21, (13626), (2022).
31. Atif Towheed, Amy C. Goldstein, Genetics of Mitochondrial Cardiomyopathy, *Current Cardiovascular Risk Reports*, 10.1007/s12170-023-00715-4, 17, 3, (49-72), (2023).
32. Ayat Kadhi, Fathima Mohammed, Georges Nemer, The Genetic Pathways Underlying Immunotherapy in Dilated Cardiomyopathy, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10.3389/fcvm.2021.613295, 8, (2021).
33. Aysan Moeinafshar, Niloufar Yazdanpanah, Nima Rezaei, Diagnostic biomarkers of dilated cardiomyopathy, *Immunobiology*, 10.1016/j.imbio.2021.152153, 226, 6, (152153), (2021).
34. Baoyi Huang, Hanying Lin, Qingfang Zhang, Yujun Luo, Biyao Zhou, Zewei Zhuo, Weihong Sha, Jiahui Wei, Lihua Luo, Huajuan Zhang, Kequan Chen, Identification of shared fatty acid metabolism related signatures in dilated

cardiomyopathy and myocardial infarction, *Future Science OA*, 10.2144/fsoa-2023-0008, 9, 3, (2023).

35. Begay RL, Graw S, Sinagra G, Merlo M, Slavov D, Gowan K, et al. Role of titin missense variants in dilated cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11). pii: e002645.

36. Begay RL, Tharp CA, Martin A, Graw SL, Sinagra G, Miani D, et al. FLNC gene splice mutations cause dilated cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1(5):344–59.

37. Can Wang, Yali Qing, Wuxian Chen, Gaoye Li, A novel nutritional index as a predictor of mortality in dilated cardiomyopathy: a retrospective study, *PeerJ*, 10.7717/peerj.12704, 10, (e12704), (2022).

38. Caterina Micolonghi, Marco Fabiani, Erika Pagannone, Camilla Savio, Marta Ricci, Silvia Caroselli, Vittoria Gambioli, Beatrice Musumeci, Aldo Germani, Giacomo Tini, Camillo Autore, Antonio Pizzuti, Vincenzo Visco, Speranza Rubattu, Simona Petrucci, Maria Piane, A Novel Nonsense Pathogenic TTN Variant Identified in a Patient with Severe Dilated Cardiomyopathy, *Current Issues in Molecular Biology*, 10.3390/cimb45030157, 45, 3, (2422-2430), (2023).

39. Celine Brugada-Terradellas, Arnaut Hellemans, Pedro Brugada, Pascale Smets, Sudden cardiac death: A comparative review of humans, dogs and cats, *The Veterinary Journal*, 10.1016/j.tvjl.2021.105696, 274, (105696), (2021).

40. Christina Pagiatakis, Vittoria Di Mauro, The Emerging Role of Epigenetics in Therapeutic Targeting of Cardiomyopathies, *International Journal of Molecular Sciences*, 10.3390/ijms22168721, 22, 16, (8721), (2021).

41. Claudia Sacchetto, Vasco Sequeira, Edoardo Bertero, Jan Dudek, Christoph Maack, Martina Calore, Metabolic Alterations in Inherited Cardiomyopathies, *Journal of Clinical Medicine*, 10.3390/jcm8122195, 8, 12, (2195), (2019).

42. Constantin-Cristian Topriceanu, James C. Moon, Gabriella Captur, Bhathika Perera, The use of attention-deficit hyperactivity disorder medications

in cardiac disease, *Frontiers in Neuroscience*, 10.3389/fnins.2022.1020961, 16, (2022).

43. Danlei Li, Wenhui Pi, Zhenzhu Sun, Xiaoman Liu, Jianjun Jiang, Ferroptosis and its role in cardiomyopathy, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 10.1016/j.biopha.2022.113279, 153, (113279), (2022).

44. Dongjian Han, Fuhang Wang, Bo Wang, Zhentao Qiao, Xinyue Cui, Yi Zhang, Qingjiao Jiang, Miaomiao Liu, Jiahong Shangguan, Xiaohui Zheng, Yajun Bai, Chunyan Du, Deliang Shen, A Novel Compound, Tanshinol Borneol Ester, Ameliorates Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy by Inhibiting Oxidative Stress via the mTOR/ $\beta$ -TrCP/NRF2 Pathway, *Frontiers in Pharmacology*, 10.3389/fphar.2022.830763, 13, (2022).

45. Estefanía Martínez-Barrios, Simone Grassi, María Brión, Rocío Toro, Sergi Cesar, José Cruzalegui, Mònica Coll, Mireia Alcalde, Ramon Brugada, Andrea Greco, María Luisa Ortega-Sánchez, Eneko Barberia, Antonio Oliva, Georgia Sarquella-Brugada, Oscar Campuzano, Molecular autopsy: Twenty years of post-mortem diagnosis in sudden cardiac death, *Frontiers in Medicine*, 10.3389/fmed.2023.1118585, 10, (2023).

46. Fuga Takahashi, Praneel Patel, Takahiro Kitsuka, Kenichi Arai, The Exciting Realities and Possibilities of iPSC-Derived Cardiomyocytes, *Bioengineering*, 10.3390/bioengineering10020237, 10, 2, (237), (2023).

47. García Campos, M. Pérez Domínguez, B. Díaz Fernández y J.R. González-Juanatey, Miocardiopatía dilatada, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 10.1016/j.med.2021.09.021, 13, 42, (2447-2458), (2021).

48. Hai-Yan Wang, Yuan Huang, Xiao-Zhen Chen, Zi-Lan Zhang, Chun Gui, Prognostic potential of liver injury in patients with dilated cardiomyopathy: a retrospective study, *European Journal of Medical Research*, 10.1186/s40001-022-00876-9, 27, 1, (2022).

49. Hastings R, de Villiers CP, Hooper C, Ormondroyd L, Pagnamenta A, Lise S, et al. Combination of whole genome sequencing, linkage, and functional

studies implicates a missense mutation in titin as a cause of autosomal dominant cardiomyopathy with features of left ventricular noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(5):426–35.

50. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(7):619–28.

51. Hossein Salehi Omran, Farah Naghashzadeh, Rana Irilouzadian, Sina Dolatshahi, Mohammad Taghi Hedayati Goudarzi, Mohammad Taghi Salehi Omran, The impact of implantable cardioverter defibrillator on the prognosis of nonischemic dilated cardiomyopathy patients compared with standard medical treatments, *Clinical Cardiology*, 10.1002/clc.24022.

52. Hui Gong, Xing Lyu, Lini Dong, Shengyu Tan, Shizhen Li, Jieting Peng, Yang Liu, Xiangyu Zhang, Obstructive Sleep Apnea Impacts Cardiac Function in Dilated Cardiomyopathy Patients Through Circulating Exosomes, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10.3389/fcvm.2022.699764, 9, (2022).

53. Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, Hoorntje ET, Jongbloed JD, Lekanne Deprez RH, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):512–21.

54. Jeffrey L. Anderson, G. Bryce Christensen, Helaman Escobar, Benjamin D. Horne, Stacey Knight, Victoria Jacobs, Kia Afshar, Virginia B. Hebl, Joseph B. Muhlestein, Kirk U. Knowlton, John F. Carlquist, Lincoln D. Nadauld, Discovery of TITIN Gene Truncating Variant Mutations and 5-Year Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy, *The American Journal of Cardiology*, 10.1016/j.amjcard.2020.09.026, 137, (97-102), (2020).

55. Jichang Huang, Chenqing Zheng, Rong Luo, Xin Cao, Mingjiang Liu, Qingquan Gu, Feng Li, Jinshu Li, Xiushan Wu, Zhenglin Yang, Xia Shen, Xiaoping Li, Integrative analysis of multiomics data identifies selenium-related gene ALAD associating with keshan disease, *Free Radical Biology and Medicine*, 10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.014, 193, (702-719), (2022).

56. Jingjing Wei, Bin Li, Xinlu Wang, Xingyuan Li, Yucai Hu, Lijie Qiao, Cheng Zhou, Peng Yu, Tianqing Sang, Mingjun Zhu, Yongxia Wang, Efficacy and Safety of Qili Qiangxin Capsule on Dilated Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials, *Frontiers in Pharmacology*, 10.3389/fphar.2022.893602, 13, (2022).
57. John Leighton, Jodie Gandy, Jorge Sermeño, Keith Weiner, Transthoracic Echocardiography Findings in an Adolescent With Late-Detection Subaortic Membrane and Patent Ductus Arteriosus: Impact of Surgical Intervention, *CASE*, 10.1016/j.case.2022.04.017, 6, 8, (377-381), (2022).
58. Karolina Mėlinytė-Ankudavičė, Marius Šukys, Jurgita Plisienė, Renaldas Jurkevičius, Eglė Ereminienė, Genotype-Phenotype Correlation in Familial BAG3 Mutation Dilated Cardiomyopathy, *Genes*, 10.3390/genes13020363, 13, 2, (363), (2022).
59. Kathryn M. Meurs, Joshua A. Stern, Darcy Adin, Bruce W. Keene, Theresa C. De Francesco, Sandra P. Tou, Assessment of PDK4 and TTN gene variants in 48 Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 10.2460/javma.2020.257.10.1041, 257, 10, (1041-1044), (2020).
60. Kyung-Hee Kim, Naveen L. Pereira, Genetics of Cardiomyopathy: Clinical and Mechanistic Implications for Heart Failure, *Korean Circulation Journal*, 10.4070/kcj.2021.0154, 51, 10, (797), (2021).
61. Li Liu, Jianjun Huang, Yan Liu, Xingshou Pan, Zhile Li, Liufang Zhou, Tengfang Lai, Chengcai Chen, Baomin Wei, Jianjiao Mo, Qinjiang Wei, Wei Yan, Xiannan Huang, Zhen Zhang, Zhuohua Zhang, Meidan Huang, Fengzhen He, Zhaohe Huang, Multiomics Analysis of Transcriptome, Epigenome, and Genome Uncovers Putative Mechanisms for Dilated Cardiomyopathy, *BioMed Research International*, 10.1155/2021/6653802, 2021, (1-29), (2021).
62. Man Xu, Ying-ying Guo, Dan Li, Xian-feng Cen, Hong-liang Qiu, Yu-lan Ma, Si-hui Huang, Qi-zhu Tang, Screening of Lipid Metabolism-Related Gene

Diagnostic Signature for Patients With Dilated Cardiomyopathy, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10.3389/fcvm.2022.853468, 9, (2022).

63. Maria Livia Iovanescu, Andreea Sorina Marcu, Cristian Militaru, Octavian Istratoaie, Ioana Gheonea, Sebastian Militaru, Fully penetrant genetic mutation results in wide familial variability: a cardiac magnetic resonance focused report, *Romanian Journal of Cardiology*, 10.47803/rjc.2021.31.1.129, 31, 1, (129-135), (2022).

64. Maria Paz Ocaranza, Jorge E. Jalil, Rodrigo Altamirano, Ana de León, Jackeline Moya, Alejandra Lonis, Luigi Gabrielli, Paul Mac Nab, Samuel Córdova, Alejandro Paredes, Ismael Vergara, Alex Bittner, Karime Sabat, Karla Pastorini, Reverse Remodeling in Human Heart Failure after Cardiac Resynchronization Therapy Is Associated With Reduced RHO-Kinase Activation, *Frontiers in Pharmacology*, 10.3389/fphar.2021.565724, 12, (2021).

65. Matthew Koslow, David Mondaca-Ruff, Xiaolei Xu, Transcriptome studies of inherited dilated cardiomyopathies, *Mammalian Genome*, 10.1007/s00335-023-09978-z, (2023).

66. Nanbing Li-Villarreal, Tara L. Rasmussen, Audrey E. Christiansen, Mary E. Dickinson, Chih-Wei Hsu, Three-dimensional microCT imaging of mouse heart development from early post-implantation to late fetal stages, *Mammalian Genome*, 10.1007/s00335-022-09976-7, (2023).

67. Nianwei Zhou, Lu Tang, Yingying Jiang, Xuejie Li, Shifang Shan, Bo Yuan, Shengmei Qin, Cuizhen Pan, Xiaolin Wang, Xianhong Shu, Zilong Qiu, Junbo Ge, Identification of CHMP4C as a new risk gene for inherited dilated cardiomyopathy, *Journal of Genetics and Genomics*, 10.1016/j.jgg.2021.08.014, 49, 2, (169-172), (2022).

68. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, et al. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6). pii: e001603.

69. Noora Alhajri, Mohammad Rustom, Adedayo Adegbile, Weshah Ahmed, Salsabeel Kilidar, Nariman Afify, Deciphering the Basis of Molecular Biology of Selected Cardiovascular Diseases: A View on Network Medicine, *International Journal of Molecular Sciences*, 10.3390/ijms231911421, 23, 19, (11421), (2022).
70. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2440–51.
71. Pradeep Vaideeswar, Dilated Cardiomyopathy, *Tropical Cardiovascular Pathology*, 10.1007/978-981-19-3720-0\_41, (229-232), (2022).
72. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
73. Ray E. Hershberger, Jason Cowan, Elizabeth Jordan, Daniel D. Kinnamon, The Complex and Diverse Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy, *Circulation Research*, 10.1161/CIRCRESAHA.121.318157, 128, 10, (1514-1532), (2021).
74. Renee Margossian, Dilated Cardiomyopathy, Myocarditis, and Heart Transplantation, *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*, 10.1002/9781119612858.ch35, (745-771), (2021).
75. Roberts AM, Ware JS, Herman DS, Schafer S, Baksi J, Bick AG, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(270):270ra6.
76. Rongrong Sun, Youwei Zhang, Xianchi Li, Qinglin Zhang, Tiantian Xie, Zhigang Li, Jiangbo Wang, Investigation of effects of traditional Chinese medicine astragalus heart-protecting decoction on rats with dilated

cardiomyopathy, *All Life*, 10.1080/26895293.2021.1977724, 14, 1, (846-854), (2021).

77. Rowmika Ravi, Lilian Fernandes Silva, Jagadish Vangipurapu, Maleeha Maria, Joose Raivo, Seppo Helisalmi, Markku Laakso, Metabolite Signature in the Carriers of Pathogenic Genetic Variants for Cardiomyopathy: A Population-Based METSIM Study, *Metabolites*, 10.3390/metabo12050437, 12, 5, (437), (2022).

78. Samantha K. Barrick, Ankit Garg, Lina Greenberg, Shanshan Zhang, Chieh-Yu Lin, Nathan O. Stitzel, Michael J. Greenberg, Functional assays reveal the pathogenic mechanism of a de novo tropomyosin variant identified in patient with dilated cardiomyopathy, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 10.1016/j.yjmcc.2023.01.014, 176, (58-67), (2023).

79. Sheeren Khaled, Emad M Babateen, Faisal Y Alhodan, Renad W AlQashqari, Reema S AlZaidi, Hala Almaimani, Nadine A Alharbi, Kawlah E Samarin, Amani A Fallatah, Ghada Shalaby, Cardiomyopathy Management and In-Hospital Outcomes in a Tertiary Care Center: Clinical Components and Venues of Advanced Care, *Cureus*, 10.7759/cureus.19054, (2021).

80. Shigeru Miyagawa, Yoshiki Sawa, Induced pluripotent stem cells for treatment of heart failure, *Recent Advances in iPSCs for Therapy*, Volume 3, 10.1016/B978-0-12-822229-4.00004-8, (205-223), (2021).

81. Shunsuke Funakoshi, Yoshinori Yoshida, Recent progress of iPSC technology in cardiac diseases, *Archives of Toxicology*, 10.1007/s00204-021-03172-3, 95, 12, (3633-3650), (2021).

82. Stefan Momčilović, Andriana Jovanović, Lyme carditis - “a ray of light revealed in a dark story” of dilated cardiomyopathy, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 10.1016/j.tcm.2022.06.007, (2022).

83. Ting Zhao, Yuting Ma, Zuoquan Zhang, Jianzhong Xian, Xiaojing Geng, Feng Wang, Jiana Huang, Zhe Yang, Yi Luo, Yubi Lin, Young and early-onset dilated cardiomyopathy with malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac

death induced by the heterozygous LDB3, MYH6, and SYNE1 missense mutations, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 10.1111/anec.12840, 26, 4, (2021).

84. Tingfang Zhu, Mingjie Wang, Jinwei Quan, Zunhui Du, Qiheng Li, Yuan Xie, Menglu Lin, Cathy Xu, Yucai Xie, Identification and Verification of Feature Biomarkers Associated With Immune Cells in Dilated Cardiomyopathy by Bioinformatics Analysis, *Frontiers in Genetics*, 10.3389/fgene.2022.874544, 13, (2022).

85. Tiziana Ciarambino, Giovanni Menna, Gennaro Sansone, Mauro Giordano, Cardiomyopathies: An Overview, *International Journal of Molecular Sciences*, 10.3390/ijms22147722, 22, 14, (7722), (2021).

86. Tyler R. Reinoso, Maicon Landim-Vieira, Yun Shi, Jamie R. Johnston, P. Bryant Chase, Michelle S. Parvatiyar, Andrew P. Landstrom, Jose R. Pinto, Hanna J. Tadros, A comprehensive guide to genetic variants and post-translational modifications of cardiac troponin C, *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 10.1007/s10974-020-09592-5, (2020).

87. Valdes-Mas R, Gutierrez-Fernandez A, Gomez J, Coto E, Astudillo A, Puente DA, et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:5326.

88. Verdonshot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, Barandiaran Aizpurua A, Merken JJ, Wang P, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018;39(10):864–73.

89. Victoria L. Nelson, Ashley L. Eadie, Keith R. Brunt, A step toward a unifying preclinical model of dilated cardiomyopathy, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 10.1152/ajpheart.00141.2022, 322, 6, (H1028-H1031), (2022).

90. Vivek Sarohi, Shriya Srivastava, Trayambak Basak, A Comprehensive Outlook on Dilated Cardiomyopathy (DCM): State-Of-The-Art Developments

with Special Emphasis on OMICS-Based Approaches, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10.3390/jcdd9060174, 9, 6, (174), (2022).

91. Weikang Ma, Thomas C. Irving, Small Angle X-ray Diffraction as a Tool for Structural Characterization of Muscle Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 10.3390/ijms23063052, 23, 6, (3052), (2022).

92. Xiao-yang Chen, Hong-fei Han, Zhen-yan He, Xue-gong Xu, Immune Mechanism, Gene Module, and Molecular Subtype Identification of Astragalus Membranaceus in the Treatment of Dilated Cardiomyopathy: An Integrated Bioinformatics Study, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 10.1155/2021/2252832, 2021, (1-29), (2021).

93. Xinyi Li, Wenfei He, Xiaonan Zhang, Fen Shu, Yaoxin Liu, Ning Tan, Lei Jiang, Elevated  $\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase is associated with in-hospital mortality in non-ischemic dilated cardiomyopathy, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10.3389/fcvm.2022.995899, 9, (2022).

94. Xinyi Li, Xiaonan Zhang, Yaoxin Liu, Fen Shu, Sisi Shao, Ning Tan, Lei Jiang, Relationship between serum chloride and prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a large retrospective cohort study, *BMJ Open*, 10.1136/bmjopen-2022-067061, 12, 12, (e067061), (2022).

95. Xuehua Wang, Wei Liu, Huili Li, Jiaying Ding, Yu Feng, Zhijian Chen, Exploring the Role of Obesity in Dilated Cardiomyopathy Based on Bioinformatics Analysis, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10.3390/jcdd9120462, 9, 12, (462), (2022).

96. Yayun Weng, Shuo Zhang, Wei Huang, Xianze Xie, Zhiyuan Ma, Qiaomei Fan, Efficacy of L-Carnitine for Dilated Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *BioMed Research International*, 10.1155/2021/9491615, 2021, (1-11), (2021).

97. Yilong Man, Changying Yi, Meili Fan, Tianyu Yang, Peng Liu, Shiguang Liu, Guangxin Wang, Identification of a novel missense mutation in the TPM1

gene via exome sequencing in a Chinese family with dilated cardiomyopathy, *Medicine*, 10.1097/MD.00000000000028551, 101, 2, (e28551), (2022).

98. Yimu Luan, Yonghui Dong, Xuyuan Duan, Xiuli Wang, Yue Pang, Qingwei Li, Meng Gou, TMT-based quantitative proteomics reveals protein biomarkers from cultured Pacific abalone (*Haliotis discus hannai*) in different regions, *Food Chemistry: X*, 10.1016/j.fochx.2022.100355, 14, (100355), (2022).

99. Ylenia D'Agostino, Domenico Palumbo, Maria Rosaria Rusciano, Oriana Strianese, Sonia Amabile, Domenico Di Rosa, Elena De Angelis, Valeria Visco, Fabio Russo, Elena Alexandrova, Annamaria Salvati, Giorgio Giurato, Giovanni Nassa, Roberta Tarallo, Gennaro Galasso, Michele Ciccarelli, Alessandro Weisz, Francesca Rizzo, Whole-Exome Sequencing Revealed New Candidate Genes for Human Dilated Cardiomyopathy, *Diagnostics*, 10.3390/diagnostics12102411, 12, 10, (2411), (2022).

100. Yukinobu Ito, Makoto Yoshida, Hirotake Masuda, Daichi Maeda, Yukitsugu Kudo-Asabe, Michinobu Umakoshi, Hiroshi Nanjo, Akiteru Goto, Disorganization of intercalated discs in dilated cardiomyopathy, *Scientific Reports*, 10.1038/s41598-021-90502-1, 11, 1, (2021).

101. Zhimin Wu, Xu Wang, Hao Liang, Fangfang Liu, Yingxuan Li, Huaxing Zhang, Chunying Wang, Qiao Wang, Identification of Signature Genes of Dilated Cardiomyopathy Using Integrated Bioinformatics Analysis, *International Journal of Molecular Sciences*, 10.3390/ijms24087339, 24, 8, (7339), (2023).

102. Чернов И.И., Козьмин Д.Ю., Энгиноев С.Т., Магомедов Г.М., Макеев С.А., Павлов А.В., Тарасов Д.Г. Пластика МК по О.Альфиери в комбинированном лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии с SAM синдромом. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечнососудистые заболевания. 2016. Т. 17. № S6. С. 152. 103