

Внезапная сердечная смерть на фоне осложненной перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлинённого интервала QT и мутацией в гене *FLNC*

Е.В. Резник^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

А.А. Ясновская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4036-1260>, alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Е.М. Ядров¹, <https://orcid.org/0000-0002-3769-3395>, e.yadrov@gmail.com

С.В. Борисовская³, <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>, svabor@inbox.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница №31; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

³ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

Резюме

Перипартальная кардиомиопатия «диагнозом исключения» у женщин с систолической сердечной недостаточностью неизвестной этиологии, развившейся в конце беременности или после родов. Синдром удлинённого интервала QT представляет собой первичное электрическое заболевание сердца, сопровождающееся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), рецидивирующими пароксизмами желудочковой тахикардии и высоким риском внезапной смерти. Целью работы было продемонстрировать и проанализировать случай перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлинённого интервала QT у пациентки с мутацией в гене *FLNC*. Женщина 38 лет через 4,5 мес. после родов госпитализирована после внезапной остановки кровообращения и успешно проведенной сердечно-легочной реанимации. На электрокардиограмме выявлено удлинение интервала QT, при эхокардиографии – акинез апикального и среднего сегментов передней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, верхушки, фракция выброса левого желудочка – 32%. При коронароангиографии (КАГ) стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Концентрация N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NTproBNP) в крови составила 33 300 мг/л. При массовом параллельном секвенировании 17 генов в экзоне 10 гена *FLNC* (*OMIM 102565*) выявлен нуклеотидный вариант *c.1609T>G* (*chr7:128480661T>G*, *NM_001488.4*; *rs760471547*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Y537D*. Сочетание перипартальной кардиомиопатии и синдрома удлинённого интервала QT может увеличивать вероятность внезапной сердечной смерти, особенно у генетически скомпромитированных пациентов. Необходима своевременная диагностика описанных состояний для предотвращения осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, беременность, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечно-легочная реанимация, фибрилляция желудочков

Благодарности: авторы выражают благодарность всему коллективу и главному врачу ГКБ им. В.М. Буянова А.В. Саликову, врачу Ю.П. Федоровой (Ямке), доценту кафедры госпитальной терапии №2, к.м.н. О.А. Эттингер, заведующему кафедрой госпитальной терапии №2 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ И.Г. Никитину за помощь в ведении пациентки и написании данной работы.

Для цитирования: Резник Е.В., Ясновская А.А., Ядров Е.М., Борисовская С.В. Внезапная сердечная смерть на фоне осложненной перипартальной кардиомиопатии в сочетании с синдромом удлинённого интервала QT и мутацией в гене *FLNC*. *Медицинский совет*. 2022;16(17):121–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-121-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sudden cardiac death in a patient with complicated peripartum cardiomyopathy, long QT syndrome and mutation in *FLNC* gene

Elena V. Reznik^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>, elenaresnik@gmail.com

Alexandra A. Yasnovskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4036-1260>, alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Evgeniy M. Yadrov¹, <https://orcid.org/0000-0002-3769-3395>, e.yadrov@gmail.com

Svetlana V. Borisovskaya³, <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>, svabor@inbox.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia

³ Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

Abstract

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a diagnosis of exclusion in women presenting with heart failure due to left ventricular (LV) systolic dysfunction. PPCM should be considered in case of unknown etiology of heart failure during pregnancy or after childbirth. Long QT syndrome is a primary electrical heart disease associated with a prolonged QT interval on the ECG, recurrent paroxysms of ventricular tachycardia, and a high risk of sudden death. Our aim was to demonstrate a case of cardiomyopathy in combination with long QT syndrome in a patient with a mutation in the *FLNC* gene. A 38-years-old woman was hospitalized 4,5 months after childbirth after sudden cardiac arrest and successful cardiopulmonary resuscitation. Long QT interval was revealed on the electrocardiogram. Echocardiography registered an akinesis of the apical and middle segments of the anterior wall of the left ventricle and interventricular septum, apex, left ventricular ejection fraction – 32%. Coronary angiography revealed no stenotic lesion of the coronary arteries. N-terminal precursor of brain natriuretic peptide (NTproBNP) was 33300 mg/L. Mass parallel sequencing of 17 genes revealed the nucleotide variant *c.1609T>G (chr7:128480661T>G, NM_001488.4; rs760471547)* in a heterozygous state in exon 10 of the *FLNC* gene (*OMIM 102565*), leading to the amino acid variant *p.Y537D*. The combination of peripartum cardiomyopathy and long QT syndrome may increase the likelihood of sudden cardiac death, especially in individuals with a genetic mutation of cardiomyopathy. Timely diagnosis of the described conditions is necessary to prevent complications and increase the life expectancy of patients.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, pregnancy, heart failure, left ventricular ejection fraction, cardiopulmonary resuscitation, ventricular fibrillation

Acknowledgments: the authors wish to express their deepest gratitude to the entire team and Chief Physician of the Moscow City Clinical Hospital after V.M. Buyanov A.V. Salikov, Physician Yu. P. Federova (Yamka), Associate Professor of Department of Hospital Therapy No. 2, Cand. Sci. (Med.) O.A. Ettinger, Deputy Head of Department of Hospital Therapy No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University of RF Health Ministry I.G. Nikitin for assistance in managing a patient and writing this article.

For citation: Reznik E.V., Yasnovskaya A.A., Yadrov E.M., Borisovskaya S.V. Sudden cardiac death in a patient with complicated peripartum cardiomyopathy, long QT syndrome and mutation in *FLNC* gene. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(17):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-121-129>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) – редкое тяжелое идиопатическое заболевание, развивающееся в течение последнего месяца беременности или первых 5 мес. после родов у женщин без исходной патологии сердца, проявляющееся сердечной недостаточностью вследствие систолической дисфункции миокарда левого желудочка, часто имеющее неблагоприятный прогноз [1]. Частота ПКМП составляет 1 случай на 1150–4000 родов в США, 1 случай на 1 000 – в Южной Африке и 1 случай на 300 – на Гаити [1]. Заболевание ассоциировано с высоким риском смерти матерей и новорожденных и чаще встречается у афроамериканок, реже – у азиаток и крайне редко – у европейцев [1]. Точные механизмы, которые приводят к ПКМП, не ясны. Развитию могут способствовать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение), факторы, связанные с беременностью (такие как возраст, количество беременностей и рожденных детей, лекарственные препараты, особенности питания), воспаление, аутоиммунные реакции, вирусы, генетическая предрасположенность [2]. Клинически ПКМП часто проявляется сердечной недостаточностью. Общие рекомендации по ведению пациентов включают диету с низким содержанием натрия, ограничение жидкости. Препаратами выбора являются β-адреноблокаторы; гидралазин и нитраты для снижения постнагрузки; диуре-

тики (фуросемид, гидрохлортиазид) при наличии застойных явлений; в послеродовом периоде – антагонисты альдостерона, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ренина (во время беременности блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы противопоказаны, БРА противопоказаны при кормлении грудью) [3, 4]. Лечение сердечной недостаточности (СН) должно продолжаться по меньшей мере 6 мес. после полного восстановления или дольше у некоторых больных [5]. Риск рецидива ПКМП при последующих беременностях составляет от 30 до 50% [6, 7].

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT, LQTS) – синдром, для которого характерны нарушение работы ионных токов в кардиомиоцитах, удлинение интервала QT на ЭКГ (удлинением скорректированного интервала QT принято считать 460 мс и более у женщин, более 450 мс – у мужчин), пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт», обмороки и внезапная сердечная смерть [8]. Распространенность синдрома составляет 1:2500–3000 новорожденных. Удлинение интервала QT может быть как генетически обусловленным – первичным (у 50–75% пациентов) [9], так и вторичным, приобретенным в результате воздействия неблагоприятных факторов. В настоящее время известно 17 генов (большинство из которых кодируют субъединицы калиевых, натриевых или кальциевых потенциал-зависимых ионных каналов), ответственных за развитие заболевания [10]. Нарушение

функции ион-специфических каналов сердечных клеток и структуры белков, регулирующих их функционирование, приводят к патологическому изменению скорости ионных токов и увеличению продолжительности потенциала действия, что на ЭКГ отражается удлинением интервала QT. Врожденные мутации приводят или к полной потере функции пораженного канала, или ее снижению. Удлинение потенциалов действия способствует возникновению подпороговых колебаний потенциалов в фазе 2 или 3, т. н. ранней постдеполяризации, которая является триггерным фактором для возникновения жизнеугрожающей полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (TdP), которая часто является причиной внезапной смерти у больных с LQTS [11]. К развитию вторичного удлиненного интервала QT и/или развитию TdP может приводить целый ряд факторов¹:

- сердечно-сосудистые заболевания и состояния (брадикардия, АВ-блокады, паузы; кардиомиопатии, в т. ч. такоцубо, острая ишемия миокарда, инсульт, артериальная гипертензия/гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), пролапс митрального клапана, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), митральный стеноз, метаболический синдром и др.);

- эндокринные заболевания и состояния (гипотиреоз, гипертиреоз, гипергликемия, гипогликемия, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома, гиперпаратиреоз, пангипопитуитаризм, гипогонадизм и др.)

- патология/изменения нервной системы (инсульт, болезнь Паркинсона, эпилепсия/судороги, нервная анорексия, возбуждение;

- электролитные нарушения: гипокалиемия < 3,5 ммоль/л, в т. ч. при синдроме Бартера и при синдроме Гитльмана, гипомagneмизм < 1,7 ммоль/л, гипокальциемия < 8,5 мг/дл, гипернатриемия, многократная рвота, диарея, гемодиализ;

- факторы окружающей среды (гипотермия, гипоксия, апноэ сна, воздействие свинца, угарного газа, электрического тока и др.);

- общие факторы (женский пол, возраст старше 65 лет, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², цирроз печени, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), дефицит тиамина);

- воспалительные/аутоиммунные факторы (лихорадка, сепсис, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, саркоидоз, рассеянный склероз, целиакия, реакции отторжения трансплантата, ВИЧ, повышение С-реактивного белка, белков теплового шока, цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, антител SSA/Ro);

- тяжелый дефицит белка;

- перенасыщение железом, ферритином;

- интоксикация фосфорорганическими соединениями;

- лекарственные препараты² [10];

- наклон головы, погружение в холодную воду и др.

Типичными проявлениями LQTS являются обмороки, остановка сердца, внезапная сердечная смерть. Пациентам, перенесшим в прошлом остановку сердца, рекомендуется установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), наряду с использовани-

ем бета-блокаторов. При вторичном LQTS лечебные мероприятия направлены на коррекцию состояний, приведших к его развитию [12].

Одним из генов, для которого недавно была продемонстрирована взаимосвязь с развитием нейромускулярных заболеваний и нескольких типов кардиомиопатий, является ген *FLNC* (синоним: *филамин С*, *актинсвязывающий протеин 280*) [9, 13–17]. Ген *FLNC* кодирует филамин С, который в кардиомиоцитах и в клетках скелетных мышц является основным актин-связывающим белком. Помимо структурной роли и участия в организации Z-линии, филамин С играет важную роль в системе деградации белка 33 и контроле процесса аутофагии [18–20]. Со времени первого описания мутаций в гене *FLNC* при семейной форме ГКМП в 2014 г. количество сообщений о его роли в развитии всех видов кардиомиопатий стремительно возрастает, что делает филамин С одним из наиболее значимых белков, ассоциированных с кардиомиопатиями [9, 13–17, 21–23].

В данной статье впервые описывается клинический случай ГКМП в сочетании с синдромом удлиненного интервала QT у пациентки с мутацией в гене *FLNC*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки 38 лет без сердечно-сосудистой, инфекционной патологии, алкогольной и других экзогенных интоксикаций, лекарственной терапии в анамнезе через 2 мес. после вторых самопроизвольных срочных неосложненных родов развился кратковременный эпизод психомоторного возбуждения, моторной афазии, дезориентации. Находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении, данных о наличии неврологической и кардиологической патологии не получено, дообследование и последующее лечение рекомендованы не были.

Через 4,5 мес. после родов во время прогулки развилась фибрилляция желудочков (ФЖ) с остановкой кровообращения и дыхания. После успешной сердечно-легочной реанимации госпитализирована с направительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения».

При осмотре состояние тяжелое, кома. Периодическое появление тонических судорог. Следы рвотных масс на коже. Голени пастозны. При пальпации мягких тканей отмечается крепитация по передней поверхности шеи. Дыхание спонтанное, аускультативно – жесткое, ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, над всей поверхностью легких выслушиваются единичные сухие хрипы. Артериальное давление (АД) 90/50 мм рт. ст., ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 ударов в минуту, центральное венозное давление (ЦВД) 200 мм вод. ст., сатурация – 84%. Живот вздут, мягкий, при пальпации безболезненный. Проведена интубация трахеи с помощью бронхоскопа, начата искусственная вентиляция легких в режиме BIPAP.

При электрокардиографии (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 124 удара в минуту, SIQIII, отрицательный зубец Т в V3–V6, удлинение скорректированного

¹ <https://crediblemeds.org>.

² <https://QTdrugs.com>.

интервала QT до 510 мс по модифицированной формуле Bazett, в процессе наблюдения – увеличение интервала до 523 мс (рис. 1 А, Б).

При лабораторном обследовании выявлены лейкоцитоз ($23,2 \times 10^9/\text{л}$), значительное повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 442 МЕ/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 370 МЕ/л, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 940 МЕ/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – 127 МЕ/л, повышение альфа-амилазы – 878 МЕ/л, креатинфосфокиназы (КФК) общей – 263 МЕ/л (с нарастанием в течение суток до 394 МЕ/л), МВ – 174,2 МЕ/л (со снижением до 94,8 МЕ/л), креатинина – 128 мкмоль/л (с нарастанием в течение суток до 135 мкмоль/л, снижением темпа мочеотделения до олигурии), D-димера – 14325,0 нг/мл, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – 153,9 сек, N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) – 18 300 (с нарастанием до 33 300 нг/л), тропонина I – 0,09 мкг/л (с нарастанием в течение суток до 0,74 мкг/л), прокальцитонина – 11,07 мг/мл, С-реактивного белка (СРБ) – 152 мг/л; гликированный гемоглобин – 5,3%, калий – 3,9, натрий – 141 ммоль/л.

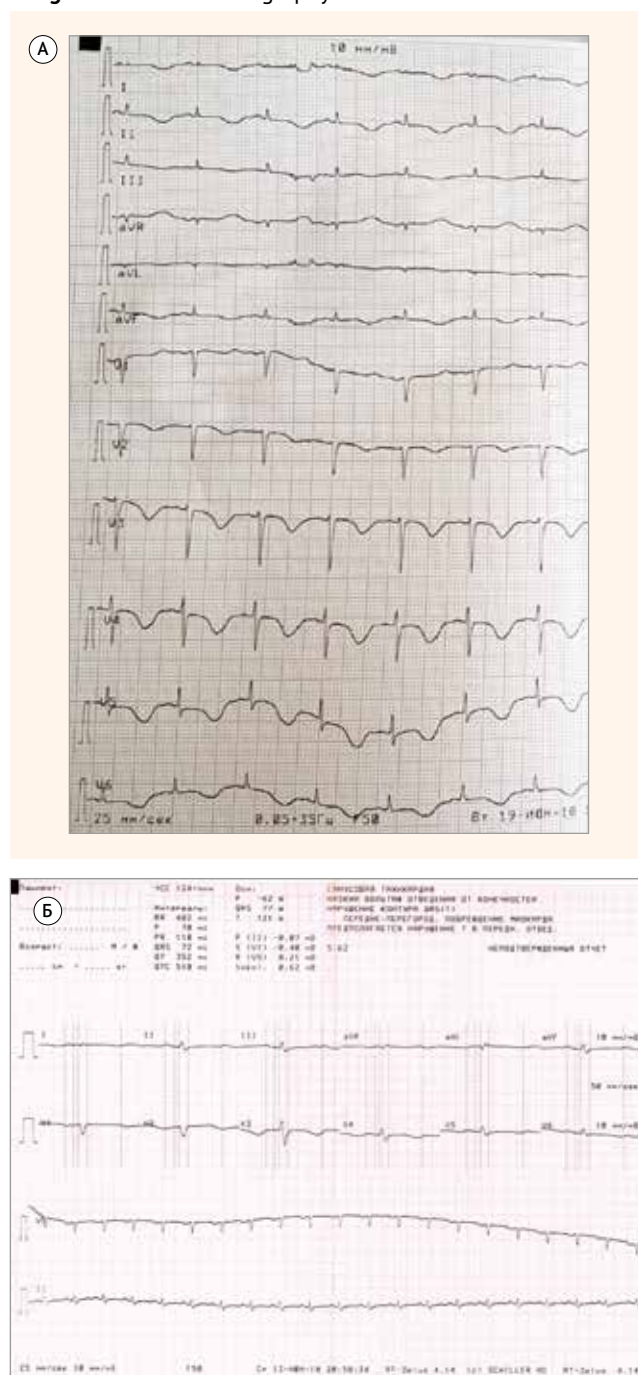
При эхокардиографии (ЭхоКГ) диаметр аорты – 32 мм, клапанный аппарат без особенностей, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ – 9 мм, максимальный передне-задний размер левого предсердия – 25 мм, объем – 32 мл, конечный диастолический размер правого желудочка – 30 мм, площадь правого предсердия – 9 см². Конечный диастолический объем ЛЖ – 84 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 32%. Выявлен акинез апикального и среднего сегментов передней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, верхушк. Повышенная трабекуляризация ЛЖ, не соответствующая критериям диагностики некомпактного миокарда. В полости перикарда жидкость до 4 мм правого желудочка. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 42 мм рт. ст. (рис. 2 А, Б).

При коронароангиографии (КАГ) стенотического поражения коронарных артерий не выявлено (рис. 3).

При КТ органов грудной клетки в правом легком в проекции сегментов S1-2 и S6, в левом легком в проекции S6 определяются множественные перибронхиальные очаги уплотнения, сливающиеся между собой с образованием в проекции S2 справа зоны консолидации легочной ткани, что соответствует полисегментарной двухсторонней пневмонии, однако нельзя полностью исключить специфический воспалительный процесс. Кроме того, при КТ органов грудной клетки в жировой клетчатке выявлено большое количество воздуха в виде прослоек (пневмомедиастинум). Через сутки – появление в правой плевральной полости свободной жидкости (рис. 4).

Для исключения диссеминированного туберкулеза выполнены диаскинтест, затем полимеразная цепная реакция на микобактерии туберкулеза, показавшие отрицательный результат. При бактериологическом анализе смыва бронхов многократно выявлен *Acinetobacter* 10⁵, чувствительный к полимиксину Е.

Рисунок 1. Электрокардиография
Figure 1. Electrocardiography

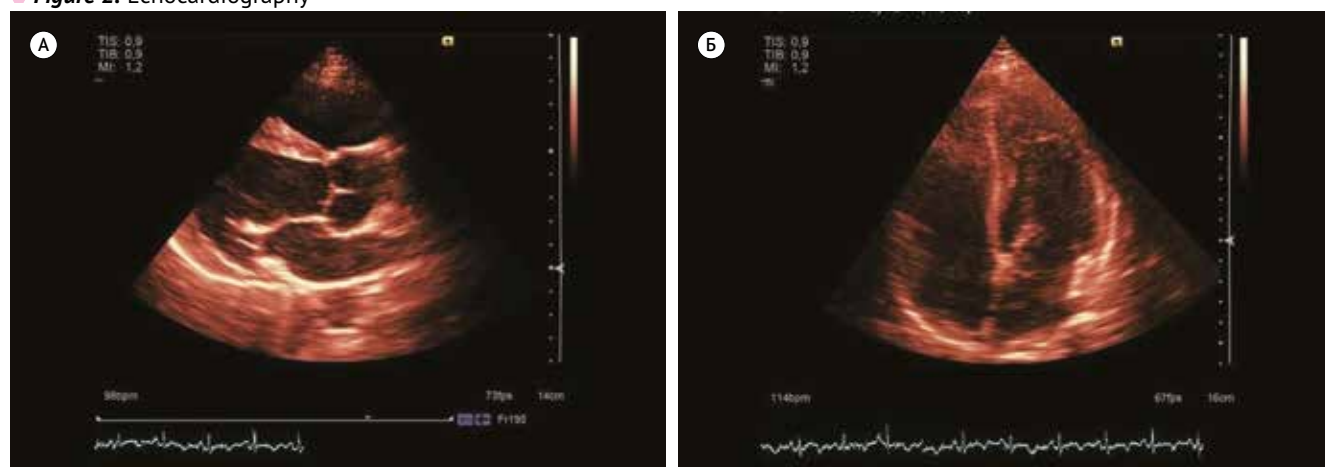


При ультразвуковом исследовании плевральных полостей выявлено 300 мл жидкости в правой плевральной полости, в левой плевральной полости жидкость не визуализировалась; в динамике – двухсторонний гидроторакс.

При бронхоскопии выявлены признаки гемоаспирации и аспирации желудочного содержимого с появлением в динамике признаков диффузного двустороннего бронхита с умеренно выраженным гнойно-геморрагическим экссудативным компонентом.

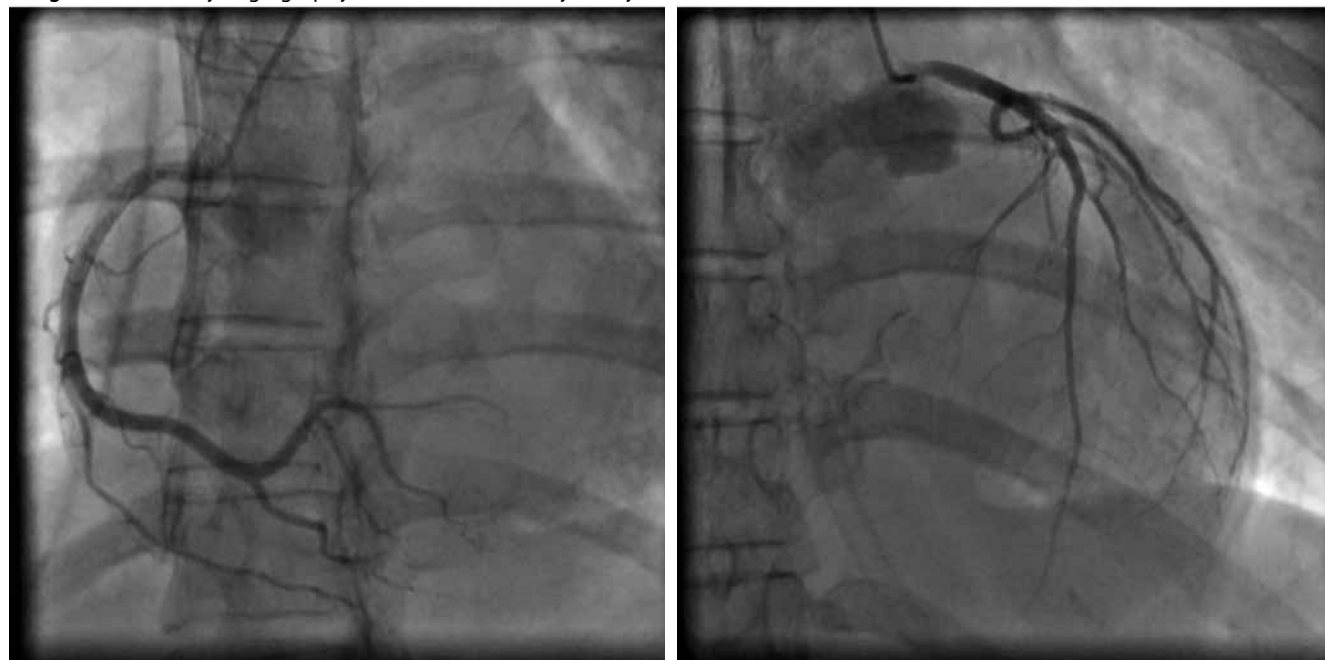
При КТ-ангиопульмонографии признаков ТЭЛА не выявлено.

● **Рисунок 2.** Эхокардиография
● **Figure 2.** Echocardiography



А – парастеральная проекция по длинной оси; Б – апикальная четырехкамерная проекция – повышенная трабекуляризация верхушки

● **Рисунок 3.** Коронароангиография: стенотического поражения коронарных артерий не выявлено
● **Figure 3.** Coronary angiography: no stenotic coronary artery lesions were detected



● **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки при поступлении
● **Figure 4.** Admission chest CT scan



При компьютерной томографии (КТ) головного мозга данных за острую патологию головного мозга не выявлено. В мягких тканях шеи по передней поверхности позвоночного столба прослеживаются прослойки воздуха (КТ-картина межмышечной эмфиземы шеи).

При электроэнцефалографии эпилептиформной активности не выявлено.

По результатам люмбальной пункции в ликворе отмечался цитоз 150 клеток в мкл, повышение уровня глюкозы (8,3 ммоль/л), натрия, калия и белка.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек. Посев ликвора рост микрофлоры не выявил.

При КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлен свободный газ в брюшной поло-

● **Рисунок 5.** Компьютерная томография органов брюшной полости при поступлении

● **Figure 5.** Admission abdominal CT scan



сти (по малой кривизне желудка, парааортально), перфорации полых органов брюшной полости не выявлено. Через сутки – полное исчезновение свободного газа в брюшной полости и парааортально (рис. 5).

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) грубых патологических изменений слизистой не выявлено, исключено желудочно-кишечное кровотечение, выявлен гастростаз.

Маркеры ревматологической (в т. ч. антифосфолипидного синдрома (АФЛС)), аутоиммунной патологии, тромбозов, антимиокардиальные антитела не выявлены.

Пациентка осмотрена неврологом (острое нарушение мозгового кровообращения исключено, вторичный менингит неинфекционного генеза), нейрохирургом (данных за черепно-мозговую травму и травму позвоночника не выявлено), травматологом (данных за острую травматологическую патологию не выявлено), гинекологом (острой гинекологической патологии не выявлено), оториноларингологом (лор-патологии не выявлено), хирургом (данных за перфорацию полого органа брюшной полости нет, источником гemoаспирации, а также подкожной эмфиземы, пневмомедиастинума, пневмоперитонеума, вероятнее всего, стала микротравма мембранозной части трахеи при попытках интубации на догоспитальном этапе), терапевтом (диагностирована перипартальная кардиомиопатия, ФЖ, сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе, аспирация содержимого желудка, гемаспирация, аспирационная пневмония, сепсис, синдром полиорганной (в т. ч. острой сердечной) недостаточности, гипоксический гепатит, гипокоагуляционный синдром).

На фоне инфузионной, антибактериальной (ампициллин + сульбактам, метронидазол, кларитромицин, меропенем, цилапенем, линезолид, тигециклин, полимиксин В), двухкомпонентной гемодинамической поддержки (норадреналин, добутамин), многочисленных сеансов высокообъемной гемодиализации (показаниями к которой

явились прогрессирующие явления септического шока, декомпенсированный лактацидоз 7,0 ммоль/л), диуретической и другой патогенетической и симптоматической терапии состояние пациентки с положительной динамикой в виде регресса дыхательной недостаточности («смягчение» параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ), стабилизации показателей газообмена, повышения уровня сознания до оглушения вне медикаментозной седации).

При повторной ЭхоКГ через 10 дней после госпитализации отмечается положительная динамика в виде повышения ФВ ЛЖ до 40%, снижения СДЛА до 35 мм рт. ст., через 20 дней – ФВ ЛЖ 56,2% с восстановлением локальной сократимости. При КТ органов грудной клетки отмечается уменьшение количества жидкости в плевральных полостях, но сохранение жидкости в полости перикарда.

На фоне регресса дыхательной недостаточности пациентка была переведена на высокопоточную кислородотерапию. В дальнейшем регрессировала церебральная, дыхательная, почечная (регресс лактацидоза, нормализация темпа диуреза), сердечная недостаточность (с полной деэскалацией гемодинамической поддержки, на фоне чего были добавлены к терапии ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), нормализовались отклонения в биохимическом анализе крови, рентгенологически подтверждена положительная динамика в виде снижения зон и интенсивности инфильтрации в легких до полного разрешения пневмонии, разрешения двухстороннего гидроторакса. На фоне проводимой терапии при холтеровском мониторинге ЭКГ основной ритм синусовый, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) – 89 в минуту, максимальная – 132, минимальная – 54 удара в минуту. Наджелудочковых экстрасистол – 111, желудочковых – 37, в т. ч. 1 групповая, 1 эпизод бигеминии в течение 24 ч.

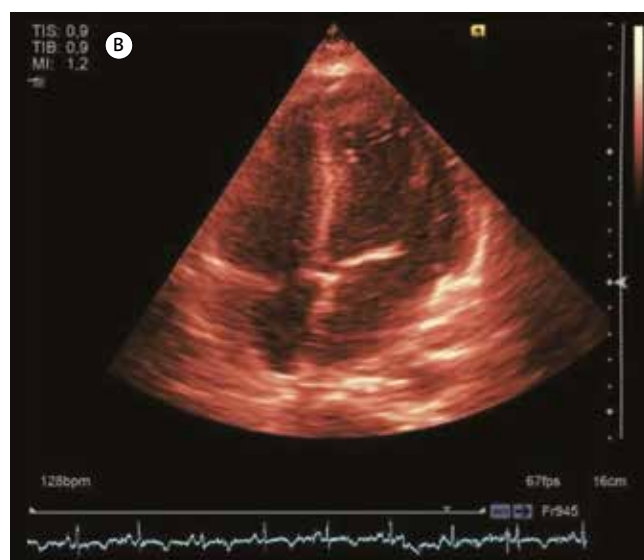
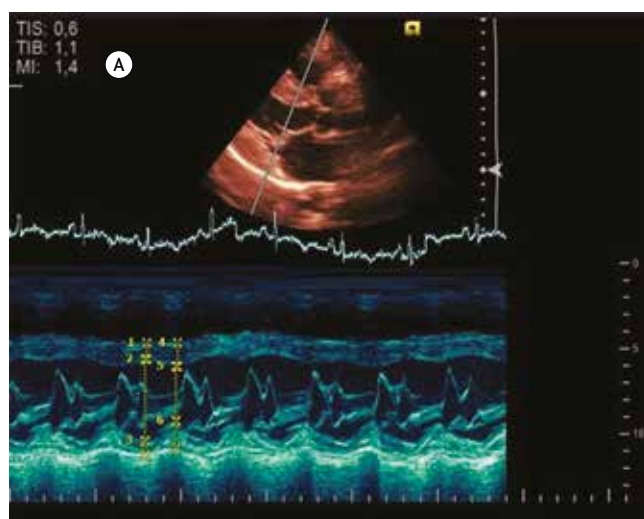
Через 27 дней пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии, с назначением биспролола по 2,5 мг утром и этилметилгидроксипиридина сукцината по 125 мг 3 раза в день (в течение месяца). Через 1 мес. после госпитализации пациентке был установлен имплантируемый двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор.

При ЭхоКГ через 2 года после госпитализации повышенная трабекуляризация верхушки ЛЖ, жидкости в полости перикарда не определяется, СДЛА – в норме (рис. 6 А, Б, В).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца убедительных данных за некомпактную кардиомиопатию не выявлено.

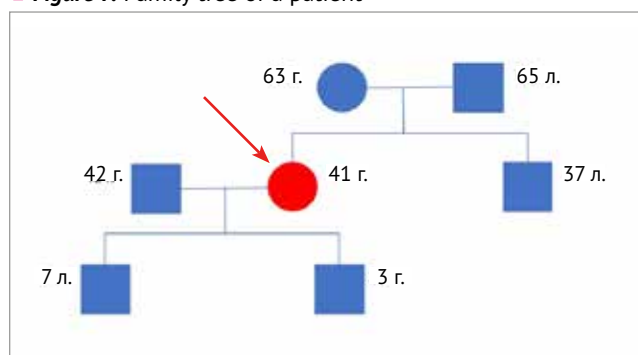
При массовом параллельном секвенировании 17 генов в экзоне 10 гена *FLNC* (*OMIM 102565*) выявлен нуклеотидный вариант *c.1609T>G* (*chr7:128480661T>G, NM_001488.4; rs760471547*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Y537D*. В семье, у ближайших родственников не было выявлено клинических или инструментальных критериев ПКМП, LQTS и указанной мутации, что позволяет рассматривать ее как мутацию *de novo* (рис. 7).

● **Рисунок 6.** Эхокардиография через 2 года после госпитализации
● **Figure 6.** Echocardiography 2 years after hospitalization



А – парастеральная позиция по длинной оси; Б – парастеральная проекция по короткой оси на уровне аортального клапана; В – апикальная четырехкамерная позиция

● **Рисунок 7.** Генеалогическое древо пациентки
● **Figure 7.** Family tree of a patient



Через 4,5 года после госпитализации при телефонном контакте пациентка сообщила о продолжении приема бета-адреноблокаторов, хорошем самочувствии, высоком качестве жизни, избегании факторов, провоцирующих удлинение интервала QT.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз «ПКМП» у описанной пациентки подтверждается наличием у нее четырех диагностических критериев:

1. Развитие СН через 4,5 мес. после родов с превышением уровня NT-proBNP нормальных значений в 130–250 раз;
2. ФВ ЛЖ 32% при ЭхоКГ;
3. Отсутствие других причин СН: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, врожденной и приобретенной клапанной патологии, инфекционного эндокардита, миокардита, некомпактной кардиомиопатии, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваний (ПКМП – диагноз исключения);
4. Отсутствие диагностированной патологии сердца перед последним месяцем беременности.

Синдром удлиненного интервала QT подтверждается данными ЭКГ – удлинением скорректированного интервала QT до 523 мс, в т. ч. до начала лекарственной терапии, способной влиять на продолжительность интервала QT ($QT_c \geq 460$ мс при повторной регистрации ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с документированной ФЖ при отсутствии заболеваний сердца) [12].

В базе данных Pubmed удалось найти единичные публикации о сочетании ПКМП и LQTS. O. Nishimoto et al. описали пациентку 33 лет с развитием ПКМП через 1 мес. после неосложненных родов с дебютом в виде рецидивирующих синкопальных состояний и судорогами на фоне LQTS (QT_c до 574 мс) и желудочковой тахикардии типа «пируэт». У пациентки и ее родственников была выявлена мутация в гене *KCNH2*, кодирующем альфа-субъединицу вольтаж-зависимых калиевых каналов. В дебюте заболевания BNP составил 123,1 pg/mL, ФВ ЛЖ – 43,6% с восстановлением через 4 мес. после дебюта заболевания (5 мес. после родов) [24]. У описываемой нами пациентки восстановление ФВ ЛЖ наблюдалось в течение 20 дней с 32 до 56%. U. Elkayam et al. сообщили, что восстановле-

ние ФВ ЛЖ (>50%) наблюдалось у 54% пациентов и происходило в течение 6 мес. после родов у большинства пациентов, что отличается от других форм неишемической кардиомиопатии. Улучшение ФВ ЛЖ при последнем наблюдении значительно больше у женщин с ФВ ЛЖ > 30% на момент постановки диагноза [25].

J.M. Lagañaga-Moreira et al. описали 32-летнюю женщину с одышкой, застоем по обоим кругам кровообращения через 1 нед. после родов, LQTS (QTc 561 мс), ФВ ЛЖ – 36% с восстановлением ФВ ЛЖ через 6 мес., мутацией в гене *CACNA1C* (экзон 12), кодирующем альфа-1-субъединицу вольтаж-зависимого кальциевого канала L-типа [26].

Согласно базе OMIM, мутации в гене *FLNC* описаны у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией, тип 26 (OMIM 617047), семейной рестриктивной кардиомиопатией, тип 5 (OMIM 617047), дистальной миопатией (OMIM 614065) и миофибриллярной миопатией (OMIM 609524), наследуемыми по аутосомно-доминантному типу. Сочетание выявленной у описываемой пациентки мутации с ПКМП и LQTS ранее не описано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описано редкое сочетание перипартальной кардиомиопатии и синдрома удлинённого интервала QT на фоне мутации в гене, кодирующем белок филламин С, с развитием фибрилляции желудочков, внезапной смерти, сердечно-легочной реанимацией на догоспитальном этапе, аспирацией, аспирационной пневмонией, сепсисом, синдромом полиорганной недостаточности. Для благоприятного течения редкой тяжелой патологии ведение полиморбидных пациентов должно осуществляться мультидисциплинарной командой строго в соответствии с комплексом актуальных клинических рекомендаций. Для предотвращения фатальных осложнений необходима клиническая настороженность врачей в отношении синдрома удлинённого интервала QT и генетической предрасположенности к кардиомиопатиям.

Поступила / Received 16.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.12.2021

Принята в печать / Accepted 22.12.2021

Список литературы / References

1. Sliwa K., Bohm M. Incidence and prevalence of pregnancy-related heart disease. *Cardiovasc Res.* 2014;101(4):554–560. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu012>.
2. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., Mebazaa A., Pieske B., Buchmann E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):767–778. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq120>.
3. Kim M.J., Shin M.S. Practical management of peripartum cardiomyopathy. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):393–403. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.360>.
4. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C., Cifkova R., Ferreira R., Foidart J.M. et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147–3197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv218>.
5. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Nonhoff J., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1090–1097. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv009>.
6. Elkayam U., Tummala P.P., Rao K., Akhter M.W., Karaalp I.S., Wani O.R. et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1567–1571. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442101>.
7. Fett J.D., Sannon H., Thelisma E., Sprunger T., Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(2):125–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.09.017>.
8. Резник Е.В., Селиванов А.И., Гендлин Г.Е., Устюжанин Д.В., Мясников Р.П., Харлап М.С. и др. *Кардиомиопатии*. М.; 2020. 248 с. Reznik E.V., Selivanov A.I., Gendlin G.E., Ustyuzhanin D.V., Myasnikov R.P., Kharlap M.S. et al. *Cardiomyopathy*. Moscow; 2020. 248 p. (In Russ.)
9. Gómez J., Lorca R., Reguero J.R., Moris C., Martín M., Tranche S. et al. Screening of the *Filamin C* Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(2):e001584. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001584>.
10. Харлап М.С., Соничева Н.А. Практическое значение генетической диагностики при наследственных заболеваниях, проявляющихся злокачественными нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2016;(86):57–71. Режим доступа: https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/50?locale=en_US. Kharlap M.S., Sonicheva N.A. Practical significance of genetic testing in hereditary diseases manifested by malignant cardiac arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2016;(86):57–71. (In Russ.) Available at: https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/50?locale=en_US.
11. Баранов А.А., Школьников А.М., Илдарова Р.А. Синдром удлинённого QT. *Клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-interval-q-t-utv-minzdravom-rossii/>.
12. Baranov A.A., Shkolnikova M.A., Ildarova R.A. *Prolonged QT syndrome. Clinical recommendations*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-interval-q-t-utv-minzdravom-rossii/>.
13. Priori S.G., Blomström-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):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
14. Begay R.L., Sharp C.A., Martin A., Graw S.L., Sinagra G., Miani D. et al. *FLNC* Gene Splice Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(5):344–359. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2016.05.004>.
15. Brodeur A., Ferrier R.A., Hamilton S.J., Greenway S.C., Brundler M.A., Yu W. et al. Mutations in *FLNC* are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2016;37(3):269–279. <https://doi.org/10.1002/humu.22942>.
16. Ortiz-Genga M.F., 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):2440–2451. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.927>.
17. Reinstein E., Gutierrez-Fernandez A., Tzur S., Bormans C., Marcu S., Tayeb-Fligelman E. et al. Congenital dilated cardiomyopathy caused by allelic mutations in *Filamin C*. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(12):1792–1796. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.110>.
18. Tucker N.R., McLellan M.A., Hu D., Ye J., Parsons V.A., Mills R.W. et al. Novel Mutation in *FLNC* (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(6):1–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001780>.
19. Keller D.I., Coirault C., Rau T., Cheav T., Weyand M., Amann K. et al. Lecarpentier Y Human homozygous R403W mutant cardiac myosin presents disproportionate enhancement of mechanical and enzymatic properties. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;36(3):355–362. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2003.12.006>.
20. Filamin C is a highly dynamic protein associated with fast repair of myofibrillar microdamage. Leber Y., Ruparel A.A., Kirfel G., Peter F.M., van der Ven, Hoffmann B., Merkel R. et al. *Hum Mol Genet.* 2016;25(13):2776–2788. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw135>.
21. Ruparel A.A., Oorschot V., Ramm G., Bryson-Richardson R.J. *FLNC* myofibrillar myopathy results from impaired autophagy and protein insufficiency. *Hum Mol Genet.* 2016;25(11):2131–2142. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw080>.
22. Мельник О.В., Князева А.А., Полубояринова О.Ю., Вахрушев Ю.А., Фомичева Ю.В., Ситникова М.Ю. и др. Филлиновая рестриктивная кардиомиопатия: о чем следует знать. *Трансляционная медицина*. 2018;(3):15–22. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-15-22>.

- Melnik O.V., Knyazeva A.A., Poluboyarinova O.Yu., Vakhrushev Yu.A., Fomisheva Yu.V., Sitnikova M.Yu. et al. Clinical and morphological characteristics of restrictive cardiomyopathy associated with mutations in the filamin c gene. *Translational Medicine*. 2018;(3):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-15-22>.
22. Janin A., N'Guyen K., Habib G., Dauphin C., Chanavat V., Bouvagnet P. et al. Truncating mutations on myofibrillar myopathies causing genes as prevalent molecular explanations on patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2017;92(6):616–623. <https://doi.org/10.1111/cge.13043>.
23. Valdés-Mas R., Gutiérrez-Fernández A., Gómez J., Coto E., Astudillo A., Puente D.A. et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:5326. <https://doi.org/10.1038/ncomms6326>.
24. Nishimoto O., Matsuda M., Nakamoto K., Nishiyama H., Kuraoka K., Taniyama K. et al. Peripartum Cardiomyopathy Presenting with Syncope due to Torsades de Pointes: a Case of Long QT Syndrome with a Novel KCNH2 Mutation. *Intern Med*. 2012;51(5):461–464. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.5943>.
25. Elkayam U., Akhter M.W., Singh H., Khan S., Bitar F., Hameed A., Shotan A. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111(16):2050–2055. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E>.
26. Larrañaga-Moreira J.M., Quintela-García S., Cárdenas-Reyes I.J., Barbeito-Caamaño C., Monserrat-Iglesias L., Barriales-Villa R. Cardiac-only Timothy Syndrome (COTS): Peripartum Cardiomyopathy and Long QT Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(10):868–884. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.01.017>.

Информация об авторах:

Резник Елена Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики, Городская клиническая больница №31; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42; SPIN-код: 3494-080; Researcher ID: N-6856-2016; elenareshnik@gmail.com

Ясновская Александра Александровна, ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Ядров Евгений Максимович, ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117437, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e.yadrov@gmail.com

Борисовская Светлана Васильевна, к.м.н., доцент, заведующая терапевтическим отделением №1, врач-терапевт, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; SPIN-код: 3494-9080; svabor@inbox.ru

Information about the authors:

Elena V. Reznik, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist, Therapist, Doctor of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia; elenareshnik@gmail.com

Alexandra A. Yasnovskaya, Resident, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Evgeniy M. Yadrov, Resident, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e.yadrov@gmail.com

Svetlana V. Borisovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Therapeutic Department No. 1, Therapist, Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; svabor@inbox.ru