

УДК 616.127-007.63+616.127-002

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.3-4.4452>**О.В. Онищенко¹, Д.В. Рябенко², О.А. Єпанчінцева¹**¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Дилатаційна кардіоміопатія та міокардит: клінічний випадок

У статті описано клінічний випадок поєднання міокардиту та спадкової дилатаційної кардіоміопатії. У 40-річного чоловіка кардіомегалію та серцеву недостатність, що вперше виникли, спочатку пов'язували із запальним процесом у міокарді. Надалі генетичні обстеження показали, що патологічні процеси в міокарді також пов'язані з патогенною мутацією в гені FLNC та мутацією в гені TNT. У пацієнта на фоні сімейної (спадкової) дилатаційної кардіоміопатії розвинувся міокардит. Однак, незважаючи на позитивний ефект лікування міокардиту та сучасну синдромальну терапію, відзначали прогресування патологічного процесу в міокарді. Цей клінічний випадок підкреслює важливість не тільки сучасного симптоматичного лікування таких хворих, але й повного діагностичного обстеження з використанням у певних випадках генетичного тестування.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, спадковість, міокардит.

В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів за 2023 рік дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) визначають як наявність дилатації лівого шлуночка (ЛШ) і глобальної або регіональної систолічної дисфункції, що не пояснюється тільки аномальними умовами навантаження (наприклад, гіпертензія, захворювання клапанів серця, вроджені вади серця) або ішемічною хворобою серця [3]. Дотепер описано достатньо випадків розвитку фенотипу ДКМП, який є кінцевим результатом різних патологічних процесів. Спадкову форму ДКМП виявляють у 20 % хворих і саме автосомно-домінантний, автосомно-рецесивний, а також пов'язаний з Х-хромосомою гена або мітохондріальною трансмісією тип успадкування. Серед фенотипів ДКМП, асоційованих із відомими серцево-судинними захворюваннями, найчастіше увага дослідників прикута до ідіопатичної та вірусної (і/або імунної) форм ДКМП. Дуже часто запальна кардіоміопатія (або хронічний міокардит) трансформується у фенотип ДКМП, і тому вважають, що

вони є різними стадіями одного патологічного процесу [3].

Водночас відомо, що формуванню фенотипу ДКМП також сприяють як індивідуальна генетична схильність, так і наявність таких тригерних факторів, як токсичні дії алкоголю чи наркотиків, імунні та метаболічні порушення, тахіаритмії [3].

Крім того, не слід забувати про можливість наявності в пацієнтів таких коморбідних станів, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, порушення серцевого ритму тощо. Всі вони можуть впливати як на формування кардіомегалії та серцевої недостатності (СН), так і на клінічні прояви, якість і тривалість життя хворого [19].

Тому в разі виявлення фенотипу ДКМП дуже важливо повністю обстежити хворих для виявлення не тільки етіологічних чинників, а й імовірних супутніх захворювань, для визначення прогнозу і тактики лікування таких пацієнтів.

У статті описано клінічний випадок поєднання міокардиту та спадкової ДКМП.

Рябенко Дмитро Васильович, д. мед. н., ст. наук. співр., пров. наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії
ORCID: 0000-0002-4898-5342
E-mail: ryabenko.dv@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 3 листопада 2023 року

Клінічний випадок

Хворий Г., 1982 р.н., вперше звернувся до лікарів за місцем проживання у вересні 2021 року зі скаргами на біль, що тисне, за грудниною, біль, що коле, у лівій частині грудної клітки, нестачу повітря та задишку при незначних фізичних навантаженнях, кашель протягом останнього тижня. Погіршення свого стану пов'язує з перенесеною в жовтні 2020 року ГРВІ із втратою нюху та смаку (ПЛР тест на COVID-19 не проводився). З'ясовано, що батько хворого помер у віці 39 років, а молодша сестра – в період новонародженості.

Пацієнт проходив стаціонарне обстеження та лікування в Обласному клінічному центрі кардіології і кардіохірургії за місцем проживання, де вперше за результатами ехокардіографії (ЕхоКГ) було виявлено дилатацію лівих відділів серця (кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ – 255,43 мл; кінцеводіастолічний індекс (КДІ) ЛШ – 122 мл/м²), дифузний гіпокінез стінок ЛШ та зниження скоротливості міокарда ЛШ (фракція викиду (ФВ) ЛШ за Simpson – 28 %).

Під час добового моніторингу ЕКГ (10.09.2021) виявлено синусовий ритм з частотою скорочень серця (ЧСС) 68–110 за 1 хв, поодинокі політопні шлуночкові екстрасистолії з частими епізодами алоритмії; часті моно- та політопні шлуночкові куплети (п'ять епізодів по 3–5 комплексів із частотою до 170–200 за 1 хв); постійну інверсію зубця Т із позитивізацією при збільшенні ЧСС.

Результати коронароангіографії (КАГ) (14.09.2021) показали, що основні стовбури коронарних артерій були без виражених локальних уражень.

Пацієнтові встановили діагноз: ДКМП запального (?) генезу. Шлуночкова ектопія до 10 % (з епізодами алоритмії), нестійкі пароксизми шлуночкової тахікардії (5 комплексів з частотою 170–200 за 1 хв). КАГ (14.09.2021) – коронарні артерії інтактні. Легенева гіпертензія (сistolічний тиск у легеневій артерії – 40 мм рт. ст.). СН стадії ПА зі зниженням скоротливої здатності (ФВ ЛШ за Simpson – 28 %) і скорочувальною здатністю ЛШ (TAPSE на ТК – 1,7 см). III функціональний клас за NYHA.

Проведене лікування: еплеренон, карведилол, аміодарон, бісопролол, сакубітрин/валсартан, торасемід, фосфокреатин, дексаметазон, інфузії левосимендану.

На тлі проведеного лікування клінічний стан поліпшився, і пацієнт був виписаний зі стаціонару.

22.09.2021 хворому було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця із внутріш-

ньовенним контрастуванням, результати якого показали (рис. 1):

- Зниження загальної скоротливості ЛШ з дилатацією лівих відділів серця (ФВ ЛШ – 23 %; КДО ЛШ – 188 мл; КДІ – 87 мл/м²).
- Наявність запального процесу в міокарді:
 - підвищення МР-сигналу в міокарді ЛШ, дифузно, переважно мезоміокардіально (переважно в міжшлуночкової перегородці (МШП)) – T2, коефіцієнт М/СкМ > 2,0 (дифузно переважно в МШП), SSFT+T2/T2-STIR – середньої інтенсивності, плямистого характеру;
 - раннє посилення на 1–3 хв (EGE – гіперемія, запальна інфільтрація): плямисте, середньої інтенсивності (+1-2) посилення субепі-/мезоміокардіальних відділів міокарда ЛШ – мультифокальна гіперемія, залучені всі стінки ЛШ).
- Формування фіброзу (LGE – пізнє контрастування на 7–10 хв): «смушкоподібне» вогнище затримки контрасту інтрамурально в МШП.

Висновок: МР-дані на користь міокардиту (дифузний, імовірно хронічний). Зберігаються елементи активності запального процесу. Осередковий міокардіофіброз ЛШ. Тяжка систолічна дисфункція ЛШ з дилатацією лівих відділів серця. Постішемічних рубцевих змін міокарда не виявлено.

24.09.2021 хворий був госпіталізований у відділення ДУ «Інститут серця МОЗ України».

За даними ЕКГ (27.09.2021) виявлено: ритм синусовий, нерегулярний із ЧСС 61 за 1 хв. Поодинокі шлуночкова екстрасистолія. Блокада передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. У відведеннях I, avL, V3–V6 реєструється негативний зубець Т. Виражені дифузні зміни в міокарді.

Холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ (01.10.2021) показало, що протягом доби реєструвався синусовий ритм із частотою ЧСС 59–99 за 1 хв. Зафіксована часта (11 158 (10,44 %)) політопна вентрикулярна парасистолія, що виникає як удень, так і вночі, періодично за типом алоритмії, зокрема спарена та групова. О 16:10 зареєстровано нестійкий пароксизм шлуночкової тахікардії парасистолічного генезу.

Результати ЕхоКГ (22.09.2021) (див. табл. 1): виражена дилатація лівих відділів серця; дифузна а- та гіпокінезія стінок ЛШ. Скоротлива функція ЛШ значно знижена. Мінімальна недостатність аортального клапана та невелика відносна недостатність мітрального і трикуспідального клапанів (0–I ступеня).

Лабораторні показники (24.09.2021): АлАТ – 53 МО/л; АсАТ – 20 МО/л; білірубін – 16,1

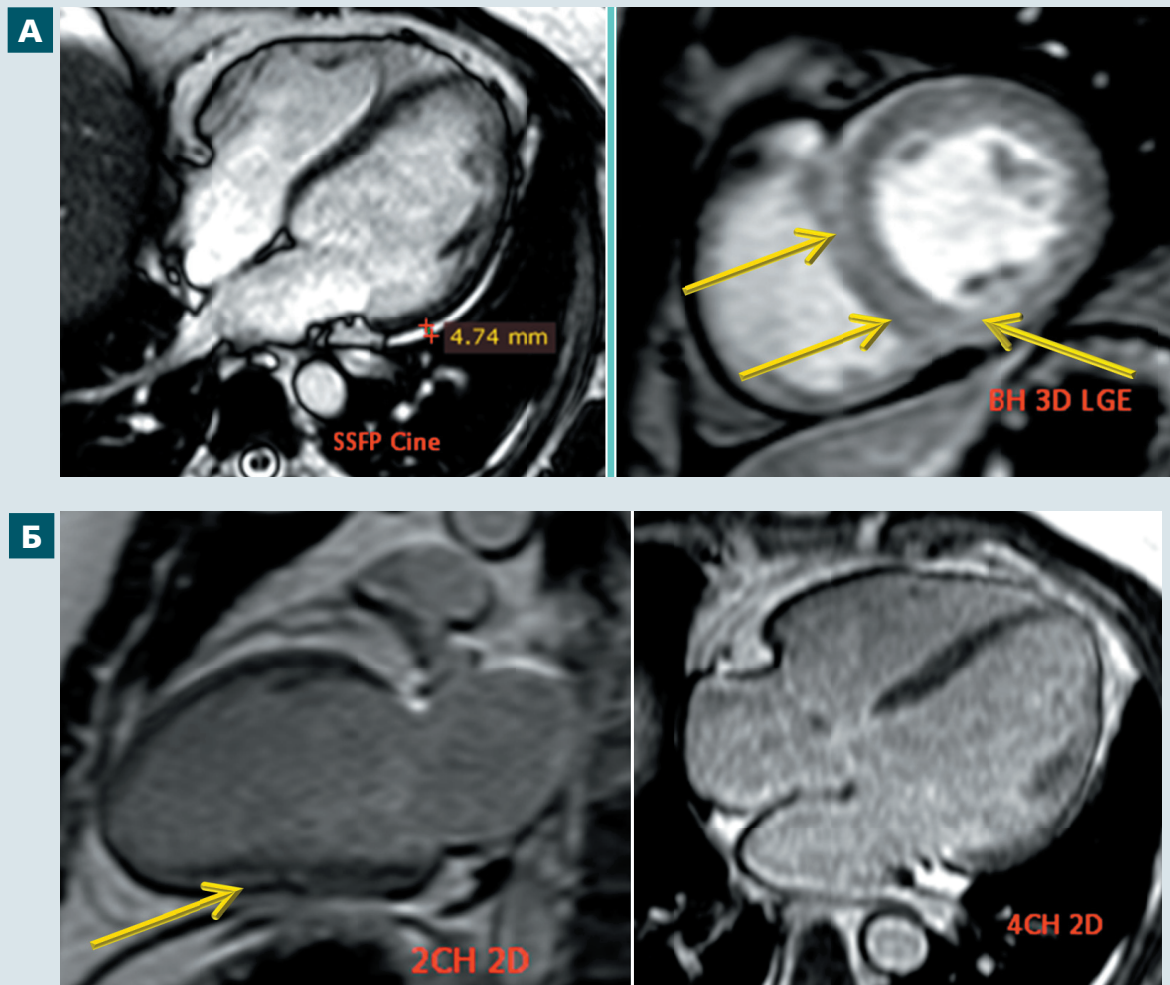


Рис. 1. Результати МРТ-обстеження хворого Г.: А – EGE: раннє посилення 1–3 хв, гіперемія, запальна інфільтрація; Б – LGE: формується «смушкоподібне» вогнище затримки контрасту інтрамурально в МШП

мкмоль/л; креатинін – 110 мкмоль/л; швидкість клубочкової фільтрації – 76 мл/(хв·1,73 м²); сечовина – 6,7 ммоль/л; загальний білок – 70,8 г/л; альбумін – 42 г/л; глюкоза натще – 6,8 ммоль/л; K⁺ – 4,5 мкмоль/л; Na⁺ – 135 мкмоль/л. Тропонін – 0,002 нг/мл (норма 0–0,3 нг/мл); NT-проBNP – 1183 пг/мл (0–125 пг/мл); Д-димер – 0,15 мгФЕо/мл (0–0,5 мгФЕо/мл); С-реактивний протеїн – 1,0 мг/л (0–5 мг/л); HbSAg, anti HCV, RW – негативні; ТТГ – 5,73 мкМО/л (0,4–4,2 мкМО/л).

З огляду на результати інструментальних методів (насамперед МРТ серця) пацієнтові **встановлений діагноз:** хронічний дифузний міокардит, важкий перебіг. Інтактні коронарні судини (КАГ 16.09.2021). Невелика відносна недостатність мітрального клапана. Невелика гіпертензія легеневої артерії. Часта шлуночкова екстрасистолія, пароксизми нестійкої шлуночкової тахікардії (за даними ХМ ЕКГ 10.09.2021).

СН стадії ПА зі зниженою ФВ ЛШ (28 %). Субклінічний гіпотиреоз, уперше виявлений. Ожиріння I ступеня. Порушення толерантності до вуглеводів

Проведене лікування: два сеанси гемімуносорбції; солу-медрол – 250 мг в/в крапельно № 3; солу-медрол – 125 мг в/в крапельно № 2; далі метилпреднізолон – 40 мг/доба; пантопразол – 40 мг; карведилол – 6,25 мг двічі на добу з поступовим збільшенням дози; сакубітріл/валсартан – 100 мг на добу; торасемід – 10 мг 2 рази на тиждень; еплеренон – 25 мг/доба; дапагліфлозин – 10 мг/доба; левотироксину натрію («Еутирокс») – 12,5 мкг; аміодарон – 100 мг/доба; ривароксабан – 20 мг/доба.

На тлі проведеного лікування клінічний стан поліпшився, і 05.10.2021 пацієнт був виписаний зі стаціонару з рекомендаціями продовжити лікування, а також дотримуватися режиму праці та відпочинку; контроль маси тіла, кількості

Таблиця 1

Деякі результати ЕхоКГ-обстеження пацієнта Г., 1982 р.н.

Показник	22.09.2021	15.02.2022	19.08.2022
Аортальний клапан	Тристулковий, регургітація мінімальна, на рівні стулок	Тристулковий, регургітація мінімальна, на рівні стулок	Тристулковий, ΔРмакс 5 мм рт. ст.
Мітральний клапан	Регургітація невелика	Регургітація до «+»	Зворотний витік мінімальний
Трикуспідальний клапан	Регургітація (+)	Регургітація мінімальна	Регургітація (+)
Ліве передсердя	Діаметр 5,3 см Об'єм 125 мл Індекс об'єму 59 мл/м ²	Діаметр 4,5 см Об'єм 73 мл Індекс об'єму 34 мл/м ²	Діаметр 5,3 см Об'єм 125 мл Індекс об'єму 59 мл/м ²
Праве передсердя	Об'єм 57 мл Індекс об'єму 27 мл/м ²	Об'єм 55 мл Індекс об'єму 26 мл/м ²	Vmax 73 см ² Індекс Vmax 34 мл/м ²
Лівий шлуночок	КДО 223 мл КДІ 106 мл/м ² КСО 174 мл ФВ 22 %	КДО 178 мл КДІ 84 мл/м ² КСО 128 мл ФВ 28 %	КДО 201 мл КСО 153 мл ФВ 24 %

Vmax – максимальний об'єм правого передсердя.

Таблиця 2

Результати аналізу секвенування і тест на делеції/дуплікації 4 генів хворого Г.

Ген	Варіант	Зиготність	Класифікація варіанта	Результат
FLNC	c.6907C>T (p.Gln2303*)	Гетерозигота	Патогенний	Виявлено
TTN	c.69715+5G>C (Intronic)	Гетерозигота	Невизначеного значення	Виявлено
AKAP9	c.1682C>T (p.Ala561Val)	N/A	Невизначеного значення	Не виявлено
MYLK	c.3748C>T (p.Arg1250Cys)	N/A	Невизначеного значення	Не виявлено

випитої рідини, артеріального тиску та ЧСС; динамічний нагляд кардіолога, ендокринолога; контроль ЕхоКГ 1 раз на місяць. ХМ ЕКГ через 3 місяці.

Контрольне амбулаторне обстеження пацієнта було проведено 15.02.2022. На момент огляду хворий приймав: карведилол – 50 мг двічі на добу; сакубітрил/валсартан – 100 мг двічі на добу; дапагліфлозин – 10 мг/доба; торасемід – 10 мг вранці натще 1 раз на 14 днів; левотироксину натрію (Еутирокс) – 12,5 мкг вранці; пантопразол – 40 мг/доба; ривароксабан – 20 мг/доба; метилпреднізолон – 12 мг/доба.

На тлі призначеного лікування хворий відзначав значне поліпшення стану, відсутність проявів та ознак СН. За результатами ЕхоКГ (див. табл. 1.) виявлено зменшення дилатації ЛШ та збільшення ФВ ЛШ порівняно з даними за 22.09.2021.

Було рекомендовано поступове зменшення дози метилпреднізолону на 1 мг 1 раз на 2 тижні до повної відміни та поступове збільшення

дозы сакубітрилу/валсартану до цільової дози – 200 мг двічі на добу, або максимально можливої під контролем артеріального тиску.

З огляду на сімейний анамнез пацієнтові провели генетичне обстеження (26.05.2022). У хворого Г. у гені FLNC було ідентифіковано патогенний варіант c.6907C>T (p.Gln2303*) та варіант невизначеного значення c.69715+5G>C (Intronic) у гені TTN. Результати дослідження щічного мазку наведені в табл. 2.

Патогенний варіант у гені FLNC, виявлений у нашого пацієнта, асоційований з автосомно-домінантною міофібрилярною міопатією 5 (MFM5) (MedGen UID: 372186), дистальною міопатією 4 (MPD4) (MedGen UID: 481352), ДКМП (PMID: 25633252, 27908349), гіпертрофічною кардіоміопатією (PMID: 25351925, 28356264) та рестриктивною кардіоміопатією (PMID: 26666891). У пацієнта Г. також було виявлено варіанти невизначеного значення в генах TTN (c.69715+5G>C (Intronic)), AKAP9 (c.1682C>T (p.Ala561Val)) та MYLK (c.3748C>T (p.Arg1250Cys)).

19.08–25.08.2022 хворий Г. був повторно госпіталізований у відділення ДУ «Інститут серця МОЗ України» (див. табл. 1).

18.08.2022 виконано повторне МРТ-обстеження серця з внутрішньовенним контрастуванням і виявлено (рис. 2):

- Дилатацію лівих відділів серця, зниження загальної та локальної скоротливості ЛШ (ФВ ЛШ – 42 %; КДО ЛШ – 220 мл; КСО ЛШ – 128 мл; ударний об'єм – 92 мл).

- Відсутність ознак запального процесу в міокарді:

- Т2 коефіцієнт М/СкМ < 2,0 (високоінтенсивних вогнищ, зумовлених набряком міокарда, не виявлено);

- патологічної ранньої (1–3 хв) гіперфіксації контрасту (EGE – гіперемія, запальна інфільтрація) не виявлено;

- формування фіброзу (LGE – пізні контрастування на 7–10 хв), «+» – протяжне мезоміокардіальне вогнище в МШП (сегменти 2, 3, 8–9, 14), із залученням передньої стінки ЛШ (НСЛШ) в сегменті 7; субендокардіальна затримка контрасту в сегментах 4–10 нижньої стінки ЛШ (НСЛШ); неоднорідна «плямиста» структура в боковій стінці ЛШ (БСЛШ).

- Сепарацію листків перикарда до 5 мм на рівні базальних відділів бокової стінки ЛШ.

- Дрібний фіксований тромб ЛШ (хронічний, апікальні відділи стінки ЛШ).

Висновок: під час контрольного дослідження 23.09.2021 – позитивна динаміка лікування: МР-ознаки набряку, запальної інфільтрації міокарда, перикарда не виявлено. Неішемічний (післязапальний) міокардіофіброз ЛШ (більше МШП, НСЛШ – 8 сегментів). Дрібний фіксований тромб у ЛШ (хронічний, апікальні відділи стінки ЛШ). Перикардальний випіт (малий/сліди). Протяжне мезоміокардіальне вогнище в

МШП (сегменти 2, 3, 8–9, 14), яке залучає і ПСЛШ (сегмент 7); субендокардіальна затримка контрасту в сегментах 4–10 НСЛШ; неоднорідна «плямиста» структура БСЛШ.

22.08.2022 хворому проведено імплантацію двокамерного автоматичного кардіовертера-дефібрилятора Medtronic Migo MRI DR SureScan DDME3D4 з первинною ендокардіальною системою.

Остаточний діагноз: Спадкова (генетична) ДКМП (гетерозиготна спадковість), мутації в генах FLNC (c6907C>T (p.Gln2303)) та TTN (c69715+56>C (Intronic)), автосомно-домінантна форма. Міокардіофіброз (постміокардитичний). Мінімальна відносна недостатність мітрального і трикуспідального клапанів. Часта шлуночкова екстрасистолічна аритмія. Пароксизм нестійкої шлуночкової тахікардії. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора (MRI DR SureScan DDME3D4) (22.08.2022). СН стадії ІА зі зниженою ФВ ЛШ (28 %). Субклінічний гіпотиреоз, уперше виявлений, стадія субкомпенсації. Ожиріння І ступеня. Порушення толерантності до вуглеводів.

Пацієнт виписаний зі стаціонару з рекомендаціями: нагляд кардіолога, ендокринолога, контроль артеріального тиску та ЧСС; тест кардіовертера-дефібрилятора через 1–3 місяці.

Рекомендовано продовжити лікування: карведилол – 50 мг 2 двічі на добу; сакубітріл/валсартан – 100 мг двічі на добу з підвищенням дози до 200 мг двічі на добу; аміодарон – 200 мг/доба; ривароксабан – 20 мг/доба; дапагліфлозин – 10 мг/доба; торасемід – 10 мг вранці натще за схемою; левотироксину натрію («Еутирокс») – 12,5 мкг/доба; еплеренон – 25 мг/доба.

З огляду на генетичний варіант ДКМП у нашого пацієнта було проведено генетичне тестування сина 2006 року народження. Результати дослідження показали (табл. 3), що в сина нашо-

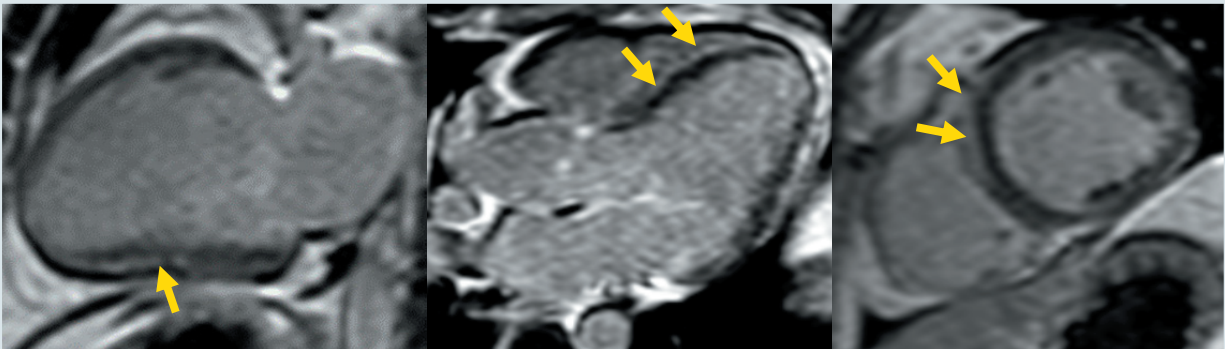


Рис. 2. Деякі результати повторного МРТ-обстеження хворого Г. Неішемічний (післязапальний) міокардіофіброз ЛШ (більше МШП, НСЛШ – 8 сегментів), неоднорідна «плямиста» структура БСЛШ

Таблиця 3

Результати секвенування і тест на делеції/дуплікації 4 генів сина хворого Г.

Ген	Варіант	Зиготність	Класифікація варіанта	Результат
FLNC	c.6907C>T (p.Gln2303*)	Гетерозигота	Патогенний	Виявлено
TTN	c.69715+5G>C (Intronic)	Гетерозигота	Невизначеного значення	Виявлено
AKAP9	c.1682C>T (p.Ala561Val)	Гетерозигота	Невизначеного значення	Виявлено
MYLK	c.3748C>T (p.Arg1250Cys)	Гетерозигота	Невизначеного значення	Виявлено

го пацієнта також ідентифікується патогенний варіант у гені FLNC (c.6907C>T (p.Gln2303*)) та невизначеного значення в генах TTN, AKAP9 і MYLK.

Обговорення

Дуже часто міокардит та запальну кардіоміопатію розглядають як одні з основних причин розвитку кардіомегалії та систолічної дисфункції серця. Існує думка, підтверджена у багатьох випадках, що запальний процес у міокарді і ДКМП є різними стадіями одного патологічного процесу.

Однак у теперішній час немає сумнівів, що ДКМП – це гетерогенна група кардіомегалій. Треба розглядати захворювання ДКМП (спадкова, генетична форма) та «фенотип ДКМП» – «вторинну» кардіомегалію, фіброз та порушення скоротливої здатності міокарда. Патологічні механізми, які призводять до «фенотипу ДКМП», різноманітні. Крім міокардиту, це може бути вплив токсичних речовин, гіпоксичні механізми, порушення серцевого ритму тощо. Часто це може бути вплив кількох патологічних факторів відразу та наявність низки коморбідних станів, які прискорюють розвиток кардіомегалії (запальні процеси, цукровий діабет, ожиріння, зловживання алкоголем, спорт, артеріальна гіпертензія тощо) [3].

Ми описали випадок 40-річного чоловіка із сімейною ДКМП унаслідок патогенної мутації FLNC та TTN, в якого розвиток СН спочатку пов'язували лише із запальним процесом у міокарді. Цей клінічний випадок свідчить про важливість не тільки сучасного симптоматичного лікування таких хворих, а й повного діагностичного обстеження з використанням генетичного тестування.

Поширеність сімейної форми становить приблизно 25–35 %. Проблемою є той факт, що і спадкова (сімейна) ДКМП є генетично неоднорідною. Гени, мутації в яких призводять до формування ДКМП, кодують дуже різні білки (цитоскелетні, саркомерні, мітохондрі-

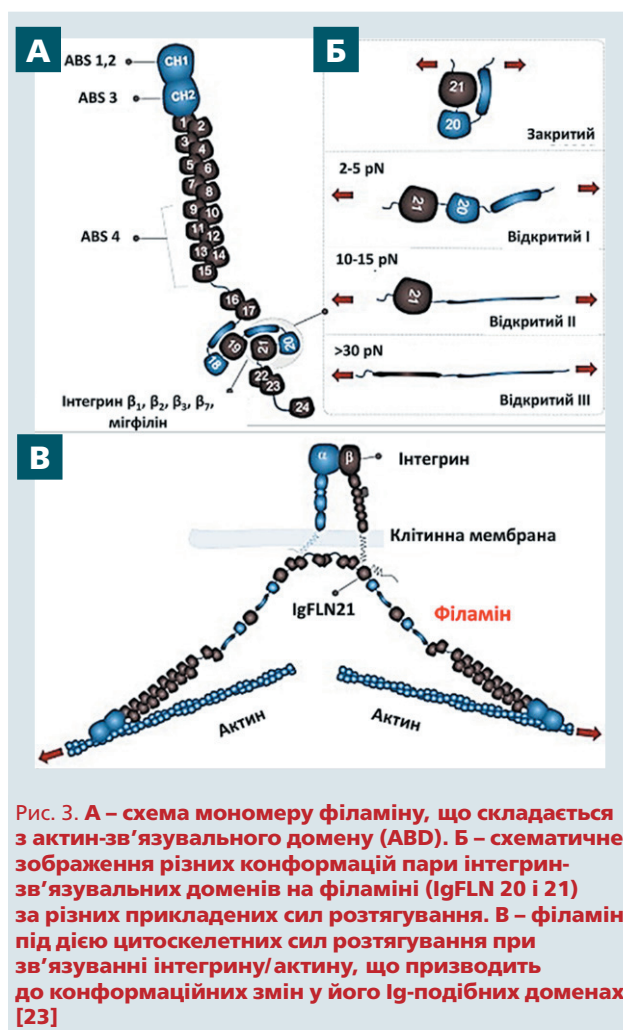
альні, десмосомальні, ядерні мембранні та РНК-зв'язувальні білки. Доведено, що при ДКМП 12 генів можуть бути класифіковані як такі, що мають остаточні докази (BAG3, TPM1, DSP, ACTC1, MYBRC3, FLNC, MYH7, RBM20, SCN5A, TNNT2, TTN, LMNA) [3, 13]. Проведення генетичного тестування особливо важливе у пацієнтів з «ідіопатичною» ДКМП. За останніми даними із застосуванням сучасних досягнень генетичної діагностики до 50 % пацієнтів з «ідіопатичною» ДКМП були визначені як хворі зі спадковою кардіоміопатією [15]. Навіть якщо не виявлено генетичних дефектів, то це не завжди відкидає можливість спадкового захворювання, оскільки ще не всі гени захворювань відомі. А тому не треба забувати, що «ідіопатична ДКМП» (тобто коли причини не виявлені) також може бути спадковою. Це може бути пов'язане з тим, що в пацієнта відбулася нова мутація, сімейний анамнез щодо наявності кардіоміопатії є негативним, або генетична діагностика в більшості випадків є складною і недоступною.

У нашого хворого було ідентифіковано патогенний варіант, c.6907C>T (p.Gln2303*) у гені FLNC та варіант невизначеного значення, c.69715+5G>C (Intronic) у гені TTN.

FLNC відносять до класу білків філамінів (FLN – FLNA, FLNB, FLNC), які перехресно зв'язуються з актином, прикріплюють актиновий цитоскелет до ліпідної мембрани шляхом прямого та непрямого зв'язку з інтегрином (рис. 3). Комплекс філамін–актин переважно розташований на периферії клітини і є відносно жорстким, що сприяє стабільності цитоскелета [17].

Білок FLNC (філамін C) – структурний білок, який має актинзв'язувальні домени (сайти) (ABS) та відіграє важливу роль у підтриманні структурної цілісності саркомера шляхом зшивання актинових ниток і закріплення білків сарколеми в цитоскелеті [4].

Основними взаємодіями FLNC є частина Z-диска (міотилін, міозенін, міоподин і кальсарцин), сигнальні молекули [24], а також білки, асоційовані зі сарколемою (інтегрин β1, сарко-



глікан дельта) [2, 6]. Цей протеїн відіграє критичну роль у функціонуванні серцевої та скелетної м’язових тканин.

Уперше фенотип захворювання з новим типом автосомно-домінантної міофібрилярної міопатії (MFM), пов’язаний із FLNC, був описаний у 2005 році в німецькій родині. У них уперше була виявлена нонсенс-мутація (р.Тгр2710*) [22]. У генетиці нонсенс-мутація – це точкова мутація в послідовності ДНК, яка призводить до передчасного стоп-кодону або нонсенс-кодону в транскрибованій мРНК, а також до вкороченого, неповного та нефункціонального білкового продукту.

Пізніше цей варіант був описаний у когортах різної етнічної приналежності, було показано, що кодон 2710 є гарячою точкою мутації [14].

Дослідження, проведені Фондом Американського коледжу кардіологів, показують, що місенс-мутації у гені FLNC також можуть бути попередниками різних кардіоміопатій [4].

Традиційно варіанти FLNC асоціювалися з міофібрилярними міопатіями (MFM; MIM#

609524) з проксимальним, а іноді з дистальним ураженням [20]. Однак на теперішній час доведено зв’язок варіантів FLNC з ізольованими кардіоміопатіями.

Варіанти FLNC можуть бути пов’язані з різними серцевими фенотипами, такими як аритмії без виявлених структурних аномалій, вроджені вади серця, з автосомно-домінантною міофібрилярною міопатією 5 (MFM5), дистальною міопатією 4 (MPD4), дилатаційною, гіпертрофічною, рестриктивною та некомпактною кардіоміопатіями [21].

Поширеність варіантів FLNC у пацієнтів із ДКМП становить 1–4,5 % [1, 12].

Найчастіше при ДКМП спостерігають варіанти, які, за прогнозами, призводять до передчасного стоп-кодону і класифікуються як (ймовірно) патогенні, оскільки FLNC має високу ймовірність варіантів із втратою функції (показник рLI = 1).

У нашого пацієнта за результатами генетичного дослідження також було ідентифіковано варіант невизначеного значення с.69715+5G>C (Intronic) у гені TTN.

Ген TTN бере участь у створенні дуже великого білка тайтину (конектину). Молекули тайтину, перекриваючи відстань від М-лінії до Z-диска, формують третю філаментну (разом з актином та міозином) систему в міофібрилах. Після міозину та актину тайтин є білком, найбільш поширеним у поперечносмугастому м’язі, становить близько 10 % міофібрилярної маси.

Варіанти гена TTN асоційовані з різноманітною групою периферійних міопатій, таких як:

- автосомно-рецесивна поясно-кінцева м’язова дистрофія кінцівок типу 2J (LGMD24J U71:Med3G24JD) – група пов’язаних захворювань, що характеризуються слабкістю і виснаженням скелетних м’язів, особливо плечових, тазостегнових і кінцівок. LGMD2J – тип поясно-кінцевої м’язової дистрофії, виявлений переважно в населення Фінляндії (варіант FINmaj) [19];
- автосомно-домінантна м’язова дистрофія великогомілкової кістки в нефінського європейського населення (TMD) – стан, який передусім уражає м’язи передньої частини гомілки [10];
- автосомно-домінантна спадкова міопатія з ранньою дихальною недостатністю (HMERF) – спадкове захворювання, що вражає м’язи, які використовуються для руху (скелетні м’язи), та м’язи, потрібні для дихання (дихальні м’язи) [5, 8, 18].

Деякі мутації гена TTN асоційовані з такими патологіями серцевого м’яза [7, 9, 11]:

- автосомно-домінантною ДКМП;
- гіпертрофічною кардіоміопатією;
- аритмогенною дисплазією правого шлуночка.

У пацієнта Г. також виявлено варіанти невизначеного значення в генах AKAP9 (с.1682C>T (р.Ala561Val)) та MYLK (с.3748C>T (р.Arg1250Cys)).

Є попередні докази, що підтверджують кореляцію між варіантами в гені AKAP9 з автосомно-домінантним синдромом подовженого інтервалу QT (LQTS) тип 11 (MedGen UID: 437218) та автосомно-домінантною гіпертрофічною кардіоміопатією (PMID: 28750076).

Варіанти в гені MYLK асоційовані з автосомно-домінантними аневризмами та розшаруванням грудної аорти (TAAD) (MedGen UID: 462427).

Наведений клінічний випадок свідчить про важливість повного обстеження хворого з кардіомегалією, що діагностована вперше. Виявлення одного захворювання (наприклад запального процесу в міокарді) не виключає потреби в додатковому обстеженні пацієнта для виявлення додаткових коморбідних факторів (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця із багатосудинним ураженням коронарних артерій, токсичні і метаболічні фактори тощо), які можуть впливати як на стан хворого, так і на прогноз. Наш випадок також показує, що наявність міокардиту не виключає можливість «співіснування» з іншим захворюванням – спадковою формою ДКМП у деяких пацієнтів.

У нашому випадку шляхом активного протизапального та синдромального лікування ми досягли одужання пацієнта від запального процесу в міокарді та ознак зворотного ремоделюван-

ня – зменшення порожнин серця та підвищення ФВ ЛШ. Проте під час повторного обстеження ми виявили прогресування кардіомегалії та систолічної дисфункції ЛШ. Це дає змогу стверджувати, що попри найсучаснішу терапію СН у таких пацієнтів з генетичною формою ДКМП ми не можемо очікувати довготривалої стійкої ремісії, а тим паче повного зворотного ремоделювання серця, як це буває у випадках з «чистим» міокардитом. З огляду на це хворий Г. був поставлений у чергу на трансплантацію серця.

Висновки

У пацієнтів з уперше виявленою кардіомегалією та серцевою недостатністю, крім виявлення коморбідних станів та захворювань, потрібно також ретельно з'ясувати сімейний анамнез і проводити генетичне тестування для діагностики спадкових форм дилатаційної кардіоміопатії.

Такі пацієнти, попри одужання від міокардиту та проведення сучасної терапії із застосуванням цільових доз препаратів, рекомендованих для лікування серцевої недостатності, є кандидатами на якнайшвидшу трансплантацію серця.

У біологічних родичів таких пацієнтів слід розглянути можливість не тільки проведення клініко-функціонального обстеження, а й генетичного тестування. Син пацієнта, в якого також були виявлені генетичні мутації, скерований на імплантацію кардіовертера-дефібрилятора, обговорюється можливість трансплантації серця для нього.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: огляд літератури, написання та оформлення статті – О.О., Д.Р., О.Є., редагування статті – О.Є.

Література

1. Ader F, De Groote P, Réant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, Khraiche D, Perret C, Prunty JF, Mathieu-Dramard M, Gérard M, Troadec Y, Gouya L, Jeunemaitre X, Van Maldergem L, Hagege A, Villard E, Charron P, Richard P. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. Clin Genet. 2019 Oct;96(4):317-29. doi: 10.1111/cge.13594. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31245841.
2. Anastasi G, Cutroneo G, Trimarchi F, Santoro G, Bruschetta D, Bramanti P, Pisani A, Favalaro A. Evaluation of sarcoglycans, vinculin-talin-integrin system and filamin2 in alpha- and gamma-sarcoglycanopathy: an immunohistochemical study. Int J Mol Med. 2004 Dec;14(6):989-99. PMID: 15547664.
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivetto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2023;ehad194. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
4. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, Gowan K, Jones KL, Brun F, Merlo M, Miani D, Sweet M, Devaraj K, Wartchow EP, Gigli M, Puggia I, Salcedo EE, Garrity DM, Ambardekar AV, Buttrick P, Reece TB, Bristow MR, Saffitz JE, Mestroni L, Taylor MRG. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Apr;4(4):504-14. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.003. Epub 2018 Feb 2. PMID: 30067491; PMCID: PMC6074050.
5. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, Schmitz-Abe K, DeChene ET, Swanson LC, Soemedi R, Vasli N, Iannaccone ST, Shieh PB, Shur N, Dennison JM, Lawlor MW, Laporte J, Markianos K, Fairbrother WG, Granzier H, Beggs AH. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. Neurology. 2013 Oct 1;81(14):1205-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6ca62. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23975875; PMCID: PMC3795603.
6. Furst DO, Goldfarb LG, Kley RA, Vorgerd M, Olive M, van der

- Ven PF. Filamin C-related myopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*. 2013;125(1):33-46. doi: 10.1007/s00401-012-1054-9.
7. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitas K, Sasse-Klaassen S, Seidman JG, Seidman C, Granzier H, Labeit S, Frenneaux M, Thierfelder L. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):201-4. doi: 10.1038/ng815. Epub 2002 Jan 14.
 8. Gerull B. The Rapidly Evolving Role of Titin in Cardiac Physiology and Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015 Nov;31(11):1351-9. doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.016.
 9. Hackman JP, Vihola AK, Udd AB. The role of titin in muscular disorders. *Ann Med*. 2003;35(6):434-41. doi: 10.1080/07853890310012797.
 10. Hackman P, Marchand S, Sarparanta J, Vihola A, Penisson-Besnier I, Eymard B, Pardal-Fernandez JM, Hammouda el-H, Richard I, Illa I, Udd B. Truncating mutations in C-terminal titin may cause more severe tibial muscular dystrophy (TMD). *Neuromuscul Disord*. 2008 Dec;18(12):922-8. doi: 10.1016/j.nmd.2008.07.010. Epub 2008 Oct 22.
 11. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, Conner L, DePalma SR, McDonough B, Sparks E, Teodoro DL, Cirino AL, Banner NR, Pennell DJ, Graw S, Merlo M, Di Lenarda A, Sinagra G, Bos JM, Ackerman MJ, Mitchell RN, Murry CE, Lakdawala NK, Ho CY, Barton PJ, Cook SA, Mestroni L, Seidman JG, Seidman CE. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa11110186. PMID: 22335739; PMCID: PMC3660031.
 12. Janin A, N'Guyen K, Habib G, Dauphin C, Chanavat V, Bouvagnet P, Eschalier R, Streichenberger N, Chevalier P, Millat G. Truncating mutations on myofibrillar myopathies causing genes as prevalent molecular explanations on patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2017 Dec;92(6):616-23. doi: 10.1111/cge.13043. Epub 2017 May 18. PMID: 28436997.
 13. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, Celegnin R, Edwards M, Fan J, Ingles J, James CA, Jarinova O, Johnson R, Judge DP, Lahrouchi N, Lekan Deprez RH, Lumbers RT, Mazarotto F, Medeiros Domingo A, Miller RL, Morales A, Murray B, Peters S, Pilichou K, Protonotarios A, Semsarian C, Shah P, Syrris P, Thaxton C, van Tintelen JP, Walsh R, Wang J, Ware J, Hershberger RE. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):7-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
 14. Kley RA, van der Ven PF, Olivé M, Höfheld J, Goldfarb LG, Fürst DO, Vorgerd M. Impairment of protein degradation in myofibrillar myopathy caused by FLNC/filamin C mutations. *Autophagy*. 2013 Mar;9(3):422-3. doi: 10.4161/auto.22921.
 15. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:108-15. doi: 10.7326/0003-4819-143-2-200507190-00009.
 16. Palmio J, Evila A, Chapon F, Tasca G, Xiang F, Bradvik B, Eymard B, Echaniz-Laguna A, Laporte J, Karppa M, Mahjneh I, Quinlivan R, Laforet P, Damian M, Berardo A, Taratuto AL, Bueri JA, Tommiska J, Raivio T, Tuerk M, Golitz P, Chevessier F, Sewry C, Norwood F, Hedberg C, Schroder R, Edstrom L, Oldfors A, Hackman P, Udd B. Hereditary myopathy with early respiratory failure: occurrence in various populations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):345-53. doi: 10.1136/jnnp-2013-304965. Epub 2013 Apr 19.
 17. Parrini E, Sgadò P, Guerrini R. Single Gene Mutations Causing Epileptogenic Malformations of the Cerebral Cortex. In: PA Schwartzkroin, Editor(s). *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Academic Press; 2009. P. 1521-30. ISBN 9780123739612. <https://doi.org/10.1016/B978-012373961-2.00090-4>
 18. Penisson-Besnier I, Hackman P, Suominen T, Sarparanta J, Huovinen S, Richard-Cremieux I, Udd B. Myopathies caused by homozygous titin mutations: limb-girdle muscular dystrophy 2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov;81(11):1200-2. doi: 10.1136/jnnp.2009.178434. Epub 2010 Jun 22.
 19. van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65-70. <https://doi.org/10.3109/13814789609162146>.
 20. van den Bogaart FJ, Claeys KG, Kley RA, Kusters B, Schrading S, Kamsteeg EJ, Voermans NC. Widening the spectrum of filamin-C myopathy: Predominantly proximal myopathy due to the p.A193T mutation in the actin-binding domain of FLNC. *Neuromuscul Disord*. 2017 Jan;27(1):73-7. doi: 10.1016/j.nmd.2016.09.017.
 21. Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, Helderma-van den Enden ATJM, Hoeijmakers JGJ, Hellebrekers DMEI, de Haan A, Christiaans I, Lekan Deprez RH, Boen HM, van Craenenbroeck EM, Loeyls BL, Hoedemaekers YM, Marcelis C, Kempers M, Busse E, van Waning JJ, Baas AF, Dooijes D, Asselbergs FW, Barge-Schaapveld DQCM, Koopman P, van den Wijngaard A, Heymans SRB, Krapels IPC, Brunner HG. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat*. 2020 Jun;41(6):1091-111. doi: 10.1002/humu.24004. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32112656; PMCID: PMC7318287.
 22. Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V, Löwe T, Kley RA, Schröder R, Lochmüller H, Himmel M, Koehler K, Fürst DO, Huebner A. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet*. 2005 Aug;77(2):297-304. doi: 10.1086/431959.
 23. Jahed Z, Shams H, Mehrbod M, Mofrad MR. Mechano-transduction pathways linking the extracellular matrix to the nucleus. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2014;310:171-220. doi: 10.1016/B978-0-12-800180-6.00005-0.
 24. Zhang M, Liu J, Cheng A, Deyoung SM, Saltiel AR. Identification of CAP as a costameric protein that interacts with filamin C. *Mol Biol Cell*. 2007 Dec;18(12):4731-40. doi: 10.1091/mbc.e07-06-0628.

O.V. Onyshchenko¹, D.V. Riabenko², O.A. Yepanchintseva¹

¹ Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Dilated cardiomyopathy and myocarditis: a clinical case

The article describes a clinical case of a combination of myocarditis and hereditary dilated cardiomyopathy. In a 40-year-old man cardiomegaly and HF, which occurred for the first time, were initially associated with an inflammatory process in the myocardium. Further genetic examinations showed that pathological processes in the myocardium are also associated with a pathogenic mutation in the FLNC gene and a mutation in the TNT gene. The myocarditis that developed on the background of family (hereditary) dilated cardiomyopathy. However, despite the positive effect of the treatment of myocarditis and contemporary drug therapy, the progression of the pathological process in the myocardium was noted. This clinical case emphasizes the importance of a complete diagnostic examination with the use of genetic testing in certain cases.

Key words: dilated cardiomyopathy, heredity, myocarditis.