

Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2

Л.А. Гандаева¹, О.Б. Кондакова¹, Е.Н. Басаргина^{1,2}, А.А. Пушков¹, Н.Н. Колоскова³,
О.П. Жарова¹, В.И. Барский¹, А.П. Фисенко¹, К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

Glycogen storage disease: PRKAG2 syndrome

L.A. Gandaeva¹, O.B. Kondakova¹, E.N. Basargina^{1,2}, A.A. Pushkov¹, N.N. Koloskova³,
O.P. Zharova¹, V.I. Barsky¹, A.P. Fisenko¹, K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²Filatov Clinical Institute of Children's Health of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Синдром PRKAG2 — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого служат мутации в гене *PRKAG2*. Клинические симптомы заболевания включают раннее начало, предвозбуждение желудочков, гипертрофию желудочков сердца, прогрессирующую атриовентрикулярную блокаду. Для синдрома PRKAG2 характерна генетическая гетерогенность, которая затрудняет раннюю диагностику заболевания, описаны гено-фенотипические корреляции. В статье представлен обзор данных литературы и опыт кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в диагностике и ведении пациентов с синдромом PRKAG2, представлена клинико-генетическая характеристика вариантов *p.R302Q* и *p.H383R* гена *PRKAG2*.

Ключевые слова: дети, синдром WPW, гипертрофическая кардиомиопатия, *p.R302Q*, *p.H383R*.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Колоскова Н.Н., Жарова О.П., Барский В.И., Фисенко А.П., Савостьянов К.В. Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 132–141. DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-132-141

PRKAG2 syndrome is a rare genetic disease that is inherited in an autosomal dominant fashion and is caused by mutations in the *PRKAG2* gene. Clinical symptoms include early onset, ventricular preexcitation, cardiac hypertrophy, and progressive atrioventricular block. The PRKAG2 syndrome is characterized by genetic heterogeneity, which makes early detection difficult; genophenotypic correlations have been documented. In this article, we provide an overview of the literature data and experience from the cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health in the diagnosis and management of patients with PRKAG2 syndrome, and present the clinical and genetic characteristics of the *p.R302Q* and *p.H383R* variants of the *PRKAG2* gene.

Key words: Children, WPW syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, *p.R302Q*, *p.H383R*.

For citation: Gandaeva L.A., Kondakova O.B., Basargina E.N., Pushkov A.A., Koloskova N.N., Zharova O.P., V.I. Barsky, Fisenko A.P., Savostyanov K.V. Glycogen storage disease: PRKAG2 syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 132–141 (in Russ). DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-132-141

Синдром PRKAG2 — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся гипертрофией сердца, предвозбуждением желудочков, нарушениями

проводящей системы сердца [1, 2]. Заболевание обусловлено патогенными вариантами в гене *PRKAG2*, расположенном на длинном плече хромосомы 7 в области 7q36.1. Ген *PRKAG2* кодирует γ2-субъединицу

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач-детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-0890-7849.

e-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Кондакова Ольга Борисовна — к.м.н., зав. отделением медицинской генетики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-6316-9992

e-mail: kondakovaob8@gmail.com

Басаргина Елена Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей; проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0144-2885

Пушков Александр Алексеевич — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6648-2063

Жарова Ольга Павловна — мл. науч. сотр., врач-детский кардиолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4221-8406

Барский Владимир Ильич — к.м.н., науч. сотр., врач-рентгенолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID 0000-0003-1267-1517.

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., дир. Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-8586-7946

Савостьянов Кирилл Викторович — к.б.н., рук. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4885-4171. 119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Колоскова Надежда Николаевна — д.м.н., зав. кардиологическим отделением Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, ORCID: 0000-0002-5819-9046 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1

5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (АМФК) — фермента, ответственного за метаболическую регуляцию аденозинтрифосфата (АТФ), который регулирует поглощение, хранение и утилизацию глюкозы и жирных кислот в кардиомиоцитах [1, 3]. Предполагают, что патогенные варианты в гене *PRKAG2* приводят к дисфункции АМФК, изменяя поглощение глюкозы миоцитами и вызывая отложение гликогена и амилопектина [1, 3–5]. Мутации в гене *PRKAG2* связаны с различными фенотипами, включая гликогеновую болезнь сердца летальную врожденную (OMIM 261740), синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (OMIM 194200), семейную гипертрофическую кардиомиопатию 6-го типа (OMIM 600858).

Синдром PRKAG2 — отдельная нозологическая единица, характеризующаяся триадой перечисленных клинических признаков. Генетический локус, отвечающий за возникновение данного заболевания, картирован в 1995 г., а мутация в гене *PRKAG2* как причина этого редкого синдрома впервые описана в 2001 г. Для синдрома PRKAG2 характерна ранняя манифестация заболевания: от 1–2-го до 3–4-го десятилетия жизни, составляя в среднем 24 года.

В настоящее время в мировой литературе нет точных данных о распространенности синдрома PRKAG2. Согласно наиболее полной базе мутаций генома человека HGMD professional из 92 патогенных вариантов, выявленных при различных заболеваниях, обусловленных изменениями в гене *PRKAG2*, более 20 вариантов описаны у пациентов с синдромом PRKAG2. В крупном ретроспективном исследовании D. Ну и соавт. (2020) [4] из 885 случаев гипертрофической кардиомиопатии в 12 (1,4%) неродственных семьях был идентифицирован синдром PRKAG2. Основанием такой верификации была комбинация симптомов, включавшая гипертрофию миокарда левого желудочка, дисфункцию синусного узла, предвозбуждение желудочков, предсердную тахикардию, избыток гликогена в кардиомиоцитах, сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть [4]. В исследовании R.T. Murphy и соавт. (2005) [3] в группе пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, сочетающейся с атриовентрикулярными блокадами, частота синдрома PRKAG2 составила 1 на 100 обследованных пациентов, а по данным M. Agad и соавт. [6], — у 7 (29%) из 24 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и синдромом предвозбуждения. По мере накопления клинического опыта становится очевидным, что проявления синдрома варьируют от бессимптомного течения до угрожающих жизни нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти. По данным R.T. Murphy и соавт. [3], у 31 (69%) пациента имелись жалобы на ощущение сердцебиения, одышку, боль в грудной клетке, отмечались синкопальные состояния, а у 7 (15%) больных — мышечные боли.

Наиболее характерными электрокардиографическими критериями служат короткий интервал P–Q (68% пациентов), блокады ножек пучка Гиса, преимущественно правой, различной выраженности синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, которые носят прогрессирующий, клинически значимый характер, высоковольтные комплексы QRS, в том числе в отсутствие эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда [7]. Ремоделирование сердца при этом синдроме оценивается по данным эхокардиографии и характеризуется гипертрофией миокарда желудочков от умеренной до выраженной, прогрессирующей диастолической и систолической дисфункцией [1, 3, 5, 7, 8]. Проведение магнитно-резонансной томографии сердца на ранних стадиях заболевания малоинформативно и позволяет визуализировать эксцентричную гипертрофию миокарда левого желудочка, в то время как на поздних стадиях — диффузное распределение и замедление накопления гадолиния с вовлечением средненижелатеральных сегментов [9].

При естественном течении синдрома изменения сердца характеризуются медленным прогрессивным увеличением толщины стенок, в то время как при гипертрофической кардиомиопатии, обусловленной мутациями в саркомерных белках, скорость нарастания гипертрофии миокарда во взрослом возрасте замедляется или имеет тенденцию к уменьшению [10]. Характерный симптом заболевания — развивающаяся хронотропная некомпетентность, характеризующаяся прогрессирующей брадикардией, синкопальными состояниями [1, 3, 4].

Таким образом, к основным клиническим проявлениям PRKAG2 синдрома относятся гипертрофия левого желудочка, нарушение проводимости сердца (часто представленное прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой), дисфункция синусного узла, предвозбуждение желудочков, тахиаритмия предсердий, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть. Учитывая сложности диагностики синдрома, плохой прогноз заболевания и значительную вариабельность клинической картины, приводим собственные клинические наблюдения двух пациентов.

В лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России у обоих пациентов при помощи технологии массового параллельного секвенирования были исследованы таргетные области генома человека, включающие кодирующие и прилегающие интронные области 419 генов, включенные в кардиологическую панель, разработанную нами ранее [11]. В результате молекулярно-генетического исследования в том и другом случаях выявлены патогенные нуклеотидные варианты гена *PRKAG2*, описанные ранее, что позволило верифицировать диагноз.

Клинический случай 1. Мальчик 15 лет госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке и длительный сухой кашель, нарастающими в течение 2 лет. Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту, эхокардиография проводилась единожды в возрасте 2 мес жизни — визуализировано открытое овальное окно.

В процессе обследования в нашем Центре лабораторно выявлены следующие изменения: высокий уровень NT-proBNP (13 501 пг/мл при норме до 62 пг/мл), креатинкиназы-MB (17,1 нг/мл при норме до 5,2 нг/мл), умеренное повышение активности креатинкиназы (212 ед/л при норме до 194 ед/л) и лактатдегидрогеназы (281 ед/л при норме до 225 ед/л). При электрокардиографическом исследовании (рис. 1), включая холтеровское мониторирование электрокардиограммы, выявлены блокада внутрипредсердного проведения, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), выраженные нарушения реполяризации, признаки перегрузки обоих предсердий и гипертрофии обоих желудочков; за сутки зарегистрировано 25 желудочковых экстрасистол, 1 эпизод парных полиморфных и несколько изолированных комплексов (как преждевременных, так и выскальзывающих) с признаками блокады правой ножки пучка Гиса, 1 парная и 21 изолированная предсердная экстрасистола, умеренная брадикардия в течение суток, пробежка предсердной тахикардии из 4 комплексов с частотой сердечных сокращений 123–138 уд/мин. По данным эхокардиографии (рис. 2) определены

гипертрофия левого желудочка с максимальной толщиной в медиальном сегменте 26 мм (Z-score 10); толщина задней стенки левого желудочка — 18 мм (Z-score 6), гипертрофия миокарда передней стенки правого желудочка (10 мм), расширены оба предсердия (левое предсердие 44×61 мм, Z-score 3; правое предсердие 36×49 мм, Z-score 2,8), миокард неоднородной эхогенности, низкая сократительная способность миокарда (фракция выброса левого желудочка 40%), TAPSE 18 мм. При магнитно-резонансной томографии сердца с внутривенным контрастированием (рис. 3) выявлены симметричная гипертрофия миокарда обоих желудочков, диффузные структурные изменения миокарда (вероятно, болезнь накопления).

С учетом возраста ребенка, не типичного для гипертрофической кардиомиопатии сочетания выраженной бивентрикулярной гипертрофии миокарда с систолической дисфункцией, наличия феномена Вольфа–Паркинсона–Уайта предположено вторичное поражение сердца — заболевание из группы болезней накопления.

При молекулярно-генетическом исследовании в экзоне 07 гена *PRKAG2* (OMIM 602743) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.905G>A* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.R302Q*. Согласно базе данных HGMD professional нуклеотидный вариант *c.905G>A* описан преимущественно у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и синдромом *PRKAG2* [12, 13]. Кроме того, у пациента в гене *MYH7* (OMIM 160760) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.1447G>A*

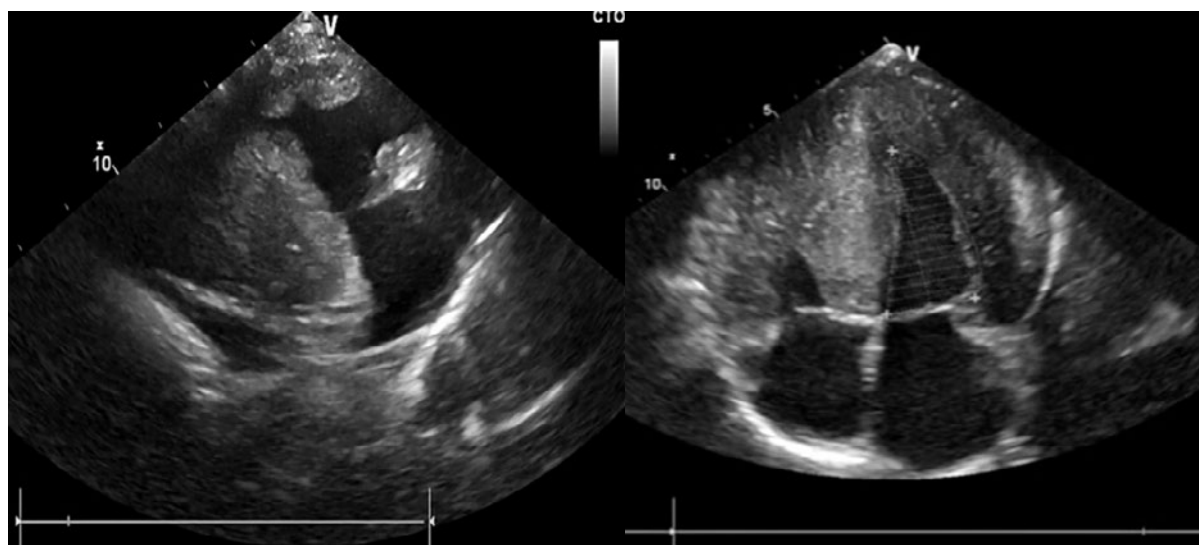


Рис. 1. Эхокардиография пациента №1. Слева — продольная ось правого желудочка. Визуализирована утолщенная свободная стенка правого желудочка, гипертрофия межжелудочковой перегородки. Справа — незначительное снижение систолической функции левого желудочка, редукция полости левого желудочка, гипертрофия межжелудочковой перегородки.

Fig. 1. Echocardiography of patient №1. On the left— the long axis of the right ventricle. A thickened free wall in the right ventricle and hypertrophy of the interventricular septum are apparent. On the right— a slight decrease in systolic function of the left ventricle, a reduction in the left ventricular cavity, hypertrophy of the interventricular septum.

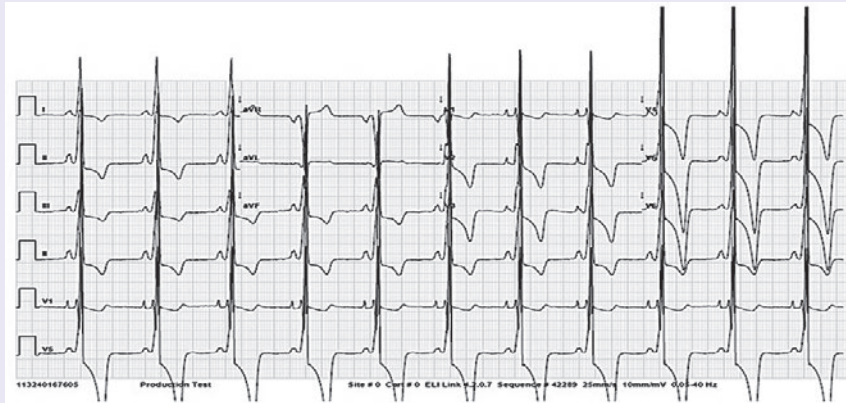


Рис. 2. Умеренная брадикардия, высоковольтные комплексы QRS, блокада правой ножки пучка Гиса, признаки феномена WPW, выраженные нарушения реполяризации.

Fig. 2. The mild bradycardia, high-voltage QRS complexes, right bundle branch block, signs of WPW phenomenon, severe repolarization disorders.

в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.E483K*, описанный ранее у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

При сборе семейного анамнеза родители подростка отметили, что все члены семьи здоровы, однако, несмотря на это, все они были направлены на проведение эхокардиографии и электрокардиографии, а также молекулярно-генетическое обследование с целью анализа семейной сегрегации. У матери и младшей сестры выявлен нуклеотидный вариант *c.905G>A* гене *PRKAG2*, тогда как у отца выявлен патогенный вариант *c.1447G>A* в гене *MYH7*. При этом по результатам эхокардиографического обследования

у матери пробанда выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка и недостаточность митрального клапана II степени, у младшей сестры — гипертрофия миокарда левого желудочка (межжелудочковая перегородка Z-score 4.12, задняя стенка левого желудочка Z-score 2.98), у отца патология не выявлена.

За 2 года наблюдения мальчика в нашем Центре отмечено прогрессирующее ухудшение состояния, усугубление брадикардии (по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, частота сердечных сокращений в покое 35–43 уд/мин, а при быстрой ходьбе до 61 уд/мин), нарастание симметричной бивентрикулярной гипер-

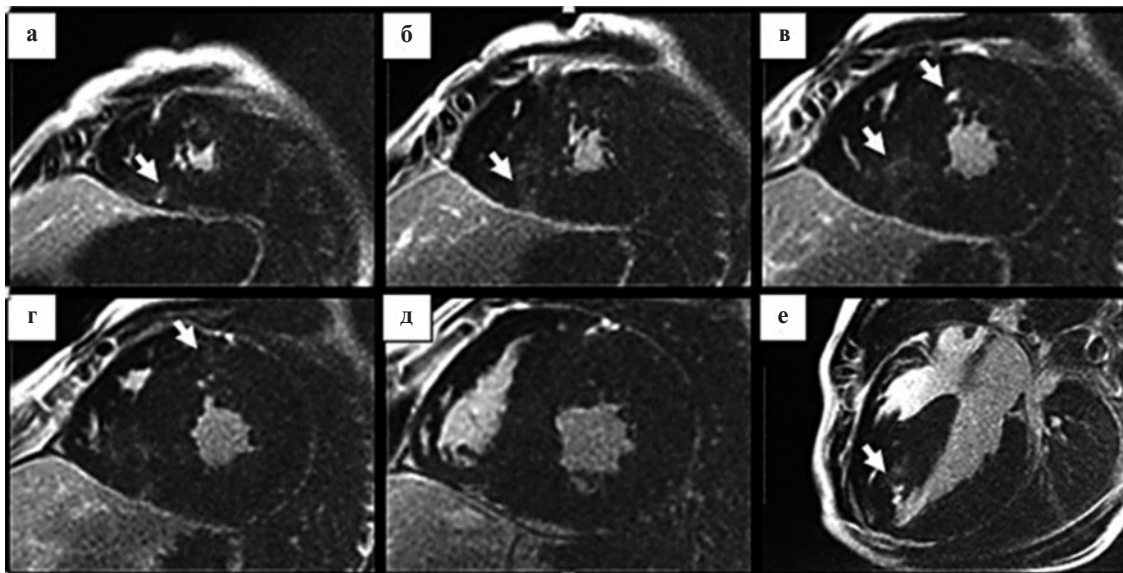


Рис. 3. Магниторезонансная томография сердца с внутривенным контрастированием. а–д. Отсроченное контрастирование, короткая ось на разных уровнях; е — отсроченное контрастирование, 4-камерная позиция. Стрелки — участки изменения структуры миокарда — фиброз.

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the heart with intravenous contrast. а–д— delayed contrasting, short axis at different levels; е — delayed contrasting, 4-chamber position. Arrows indicate areas of change in the structure of the myocardium — fibrosis.

трофии миокарда, увеличение протяженности зон изменения структуры миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца, пробежки суправентрикулярной тахикардии. С учетом полученных данных, характера заболевания ребенок был направлен в Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова.

На основании данных литературы и клинического опыта синдром PRKAG2 нельзя рассматривать в соответствии с рекомендациями по лечению гипертрофической кардиомиопатии, так как заболевание относится к группе гликогенозов, что подразумевает вторичный характер гипертрофии миокарда. Ввиду отсутствия больших исследований в детской популяции пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и ее фенотипами определение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора формируется индивидуально решением консилиума экспертов. В данном случае консилиумом было принято решение первым этапом имплантировать больному кардиовертер-дефибриллятор на период нахождения в листе на трансплантацию сердца [3, 5, 7, 12].

Клинический случай 2. Мальчик 15 лет наблюдается в кардиологическом отделении «НМИЦ здоровья детей» в течение 5 лет с жалобами на быструю утомляемость при обычной ежедневной физической активности, боли в ногах. К 15 годам появилась выраженная мышечная слабость и сонливость, в связи с чем подросток ведет малоактивный образ жизни, большую часть времени проводит лежа. Наследственность не уточнена в связи с отказом матери сотрудничать по данному вопросу.

Из анамнеза известно, что изменения сердца выявлены в неонатальном периоде — кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 67%) и гипертрофия миокарда левого желудочка (5,5 мм) и были интерпретированы как «врожденный кардит». На 1-м году жизни отмечались гепато- и спленомегалия, тахикардия, одышка. В возрасте 6 мес, по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, впервые зарегистрирован пароксизм суправентрикулярной тахикардии с частотой сердечных сокращений до 200 уд/мин. При динамическом наблюдении по месту жительства с 6 до 12 лет отмечается прогрессирующая гипертрофия миокарда обоих желудочков без обструкции выводного отдела, легочная гипертензия до 40 мм рт.ст., дилатация левого предсердия, а гепатоспленомегалия с 1-го года жизни не регистрировалась. Сохранялся синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, доминировала брадикардия до среднесуточной частоты сердечных сокращений 55 уд/мин. В анализах крови до 12-летнего возраста отмечался нормальный уровень NT-proBNP. По данным обследования в нашем Центре в возрасте 13 лет впервые отмечено

повышение уровня креатинкиназы-MB (7,8 нг/мл при норме до 5,2 нг/мл), NT-proBNP (2951 пг/мл при норме до 80 пг/мл).

Принимая во внимание, что у ребенка кардиомиопатия, выявленная с рождения, сочетается с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, мышечной слабостью, снижающей физической активностью в связи с выраженным болевым синдромом в мышцах ног, мы предположили ее вторичный генез. Проведено молекулярно-генетическое обследование — в экзоне 11 гена *PRKAG2* (OMIM 602743) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.1148A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.H383R*. Согласно базе данных HGMD professional патогенный вариант *c.1148A>G* описан у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией, а также у пациентов с синдромом PRKAG2 [12, 14].

Учитывая тяжесть состояния ребенка и характер заболевания, в возрасте 14 лет имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с целью предупреждения внезапной сердечной смерти. При обследовании в нашем Центре в 15-летнем возрасте отмечались усилившаяся мышечная слабость и боли в мышцах ног уже при обычной ходьбе (передвигался на короткие расстояния с перерывами), сонливость, что вынуждало подростка большую часть времени проводить лежа. При клиническом осмотре — выраженная брадикардия с частотой сердечных сокращений 45 уд/мин; лабораторно — повышение активности креатинкиназы (323 ед/л при норме до 194 ед/л), лактатдегидрогеназы (696 ед/л при норме до 279 ед/л), уровня NT-proBNP (3017 пг/мл при норме до 62 пг/мл); при эхокардиографии — выраженная бивентрикулярная гипертрофия миокарда (межжелудочковая перегородка Z-score 12.74, задняя стенка левого желудочка Z-score 12.74, передняя стенка правого желудочка 11 мм), дилатация левого предсердия (Z-score 3) и нижней полой вены (коллабирует менее 50%); на электрокардиограмме (рис. 4) и при холтеровском мониторировании ЭКГ — постоянный феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии. При магнитно-резонансной томографии сердца (рис. 5) — выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с наличием гипертрофированных трабекул в его полости, признаки диффузных структурных изменений миокарда перегородки и передней стенки левого желудочка, умеренная дилатация и снижение фракции выброса обоих желудочков.

Совокупность лабораторно-инструментальных данных, выраженность миопатического синдрома и прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность, не поддающаяся медикаментозному лечению, послужили основанием для выполнения трансплантации сердца в возрасте 15,5 года.

Обсуждение

Синдром PRKAG2 имеет в целом определенную клиническую картину и проявляется гипертрофией миокарда, нарушением проводимости и ритма сердца и часто сочетается с миопатией. Ген *PRKAG2* кодирует γ^2 -регуляторную субъединицу АМФК гетеротримера, который содержит каталитическую субъединицу (α) и две регуляторные субъединицы (β и γ); 5'-аденозинмонофосфатактивируемый протеинкиназный комплекс служит ключевым регулятором уровня АТФ во всех тканях. После активации посредством фосфорилирования ключевых белков АМФК регулирует многие биологические процессы, такие как пролиферация клеток, клеточный цикл, углеводный и липидный обмен, функция митохондрий, аутофагия, воспаление, фиброз и процессы почечного транспорта. Известно, что γ -изоформа функционирует как сайт связывания аденозинмонофосфата, таким образом регулируя активность белка и оказывая влияние на метаболизм гликогена в скелетных мышцах и миокарде. Активация АМФК усиливает окисление жирных кислот и увеличивает поглощение глюкозы в клетках и, наоборот, выключает синтез гликогена, холестерина и жирных кислот. Механизм, с помощью которого мутации в гене *PRKAG2* приводят к нарушению метаболизма глюкозы и избыточному накоплению гликогена в клетках человека, остается неясным. В настоящее время патогенез синдрома PRKAG2 недостаточно раскрыт для того, чтобы объяснить различия в клинической манифестации заболевания и тяжести клинической картины у пациентов.

В представленных нами клинических случаях у обоих пациентов выявлена выраженная симме-

тричная бивентрикулярная гипертрофия миокарда, что характерно для повреждения миокарда, обусловленного метаболическими нарушениями. У одного пациента к 17, у второго к 15 годам сформировалась тяжелая хроническая сердечная недостаточность на фоне нарастающей гипертрофии миокарда, брадикардии, снижения сократительной способности. Такая динамика инструментальных показателей нехарактерна для саркомерной гипертрофической кардиомиопатии и может служить основанием для расширения диагностического поиска в пользу вторичной кардиомиопатии. История болезни второго пациента отличается ранним дебютом заболевания и сочетанием кардиомиопатии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии с мышечной слабостью и болями в мышцах ног. Причем миопатический компонент стал сопровождаться выраженным повышением уровня кардиоспецифических ферментов в крови лишь в 12-летнем возрасте.

При динамическом наблюдении за пациентами в первом случае происходит усугубление брадикардии к 16,5 года, а пробежки суправентрикулярной тахикардии фиксировались с 16 лет, у второго ребенка — с 6 мес жизни. По данным иностранных авторов, такое течение болезни характерно для синдрома PRKAG2. Так, по результатам наблюдения М. Arad и соавт. (2002) [7], синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта обычно манифестирует в раннем возрасте в виде тахиаритмий (мерцательная аритмия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия), которые могут сопровождаться синкопальными состояниями. В исследовании М.Н. Gollob и соавт. [5], а также R.T. Murphy и соавт. [3] имплантация кардиовертера-дефибриллятора потребовалась

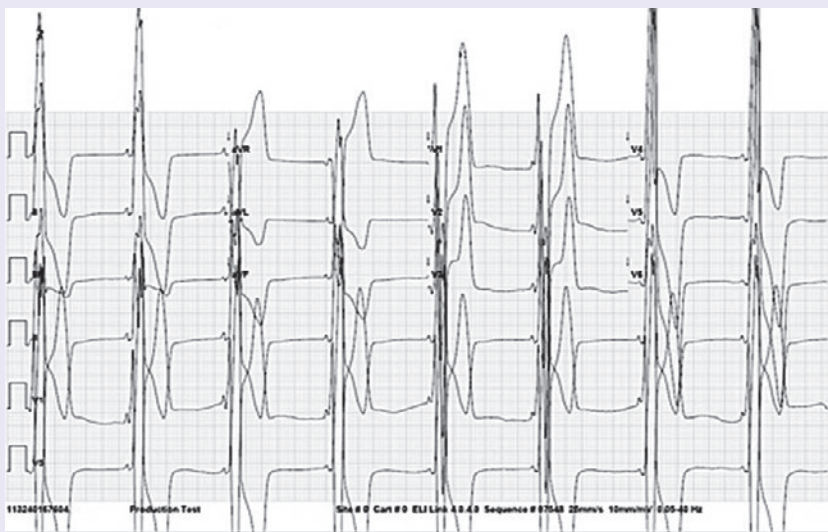


Рис. 4. Резкая брадикардия (ЧСС 43–49 уд/мин), высоковольтные комплексы QRS, признаки феномена WPW в сочетании с внутрижелудочковой блокадой, выраженное нарушение процесса реполяризации.

Fig. 4. Severe bradycardia (heart rate 43–49 beats /min), high-voltage QRS complexes, signs of WPW phenomenon in combination with intraventricular block, severe repolarization disorders.

17 (38%) пациентам (средний возраст 38 лет) в связи с прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой [3, 5]. Причинами имплантации кардиовертера-дефибриллятора служили синусовая брадикардия и разной степени выраженности атриовентрикулярная блокада, составив 35% случаев, а для 7% пациентов потребовалась трансплантация сердца в связи с неуклонно прогрессирующей сердечной недостаточностью, однако, у 4 из них произошла внезапная сердечная смерть. Анализ проведенных в ходе электрофизиологического исследования тестов показал преимущественное развитие атипичного синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта. В наблюдении L.P. van der Stelt и соавт. (2017) [15] за период 12-летнего наблюдения за 18 пациентами, имеющими одинаковую мутацию *c.869A>T (p.K290I)* в гене *PRKAG2*, 6 пациентам потребовалась имплантация антиаритмических устройств: 5 кардиостимуляторов имплантировано по поводу синусовой брадикардии и полной атриовентрикулярной блокады; 1 кардиовертер-дефибриллятор — пациенту с эпизодами спонтанной неустойчивой желудочковой тахикардии [15]. Нашим пациентам в связи с совокупностью клинических данных и характера заболевания с целью профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Магнитно-резонансная томография сердца — ценный метод для выявления диффузных и очаговых аномалий миокарда при кардиомиопатии, развивающейся вследствие мутаций в гене *PRKAG2*. Результаты магнитно-резонансной томографии

сердца у наблюдаемых пациентов демонстрировали признаки диффузных структурных изменений миокарда перегородки и передней стенки левого желудочка, дилатацию и снижение фракции выброса обоих желудочков при динамическом наблюдении. Как известно, характерными проявлениями заболевания служат признаки гипертрофии с интрамиокардиальными участками фиброза в наиболее гипертрофированных отделах, часто — межжелудочковой перегородки [9]. Так, у описанного нами первого пациента при магнитно-резонансной томографии сердца при первом обращении в наш Центр наблюдалась картина симметричной гипертрофии миокарда левого желудочка и гипертрофии миокарда передней и боковой стенок правого желудочка с диффузными структурными изменениями передней и перегородочной стенок левого желудочка в верхушечном и среднем сегментах (фиброз >75% в верхушечном сегменте и <25% в среднем сегменте), что не позволяет исключить болезнь накопления. При магнитно-резонансной томографии сердца в 17 лет выявлены фиброзные изменения с вовлечением боковой стенки левого желудочка, умеренная дилатация со снижением фракции выброса обоих желудочков, замедление перфузии по эндокарду.

У второго пациента при магнитно-резонансной томографии сердца в возрасте 6 лет, когда он впервые был обследован в нашем Центре, визуализировались небольшие локальные зоны, преимущественно эндокардиальные, умеренно сниженной перфузии по перегородочным отделам практически во всех

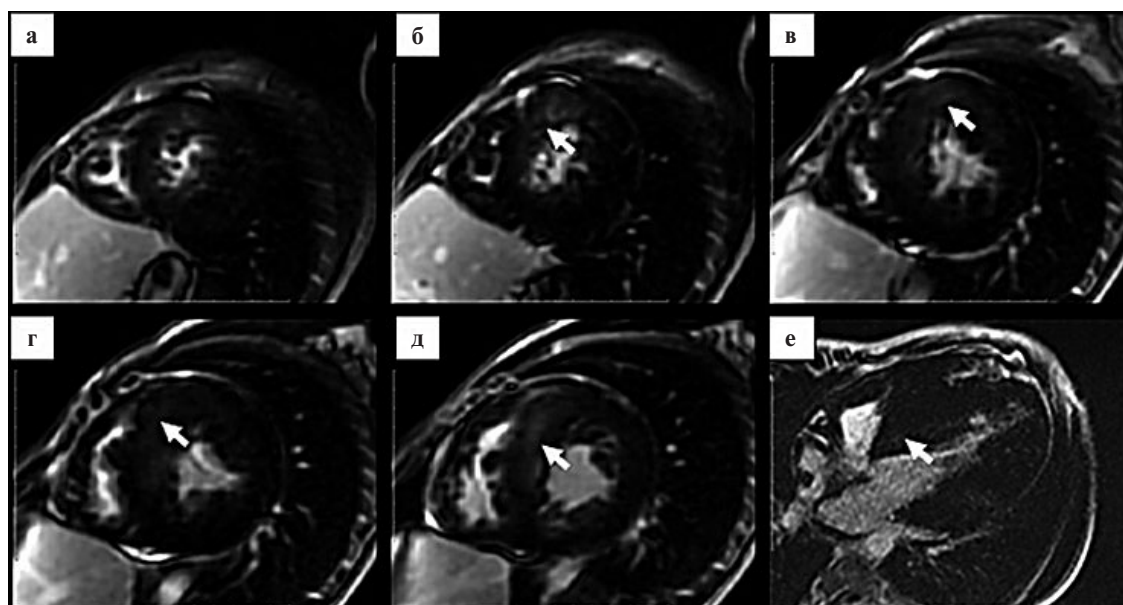


Рис. 5. Магниторезонансная томография сердца с внутривенным контрастированием. а–д — Отсроченное контрастирование, короткая ось на разных уровнях, е — отсроченное контрастирование, 4-камерная позиция. Стрелки — участки изменения структуры миокарда — фиброз.

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the heart with intravenous contrast. а–д — Delayed contrast, short axis at different levels, е — delayed contrasting, 4-chamber position. Arrows indicate areas of change in the structure of the myocardium — fibrosis.

сегментах, при отсроченном контрастировании зоны патологической гиперинтенсивности в структуре миокарда левого желудочка не визуализируются. В динамике в возрасте 13 лет отмечены признаки минимальных начальных диффузных структурных изменений миокарда перегородки и передней стенки левого желудочка, умеренная дилатация и снижение фракции выброса обоих желудочков.

Перечисленные характерные для заболевания критерии электро- и эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, лабораторные маркеры тем не менее недостаточны для выставления диагноза. В настоящее время молекулярно-генетическая диагностика — единственное исследование, позволяющее верифицировать заболевание. В нашем наблюдении молекулярно-генетическое обследование первого пациента выявило патогенные варианты в двух различных генах — *PRKAG2* и *MYH7*. По совокупности полученных клинических, инструментальных и лабораторных данных, по нашему мнению, в первом описанном нами клиническом случае изменения в сердце обусловлены патогенным вариантом в гене *PRKAG2*. В литературе описаны случаи сочетания синдрома PRKAG2 с другими наследственными болезнями обмена. В частности, R.D. Togok и соавт. [16] в 2017 г. описали тяжелое течение заболевания у новорожденного, у которого пренатально предположена болезнь Помпе, а проведенное после рождения молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготную мутацию *c.-32-13T>G* в гене *GAA*, что послужило поводом для инициации заместительной ферментной терапии [16]. Однако проведенная позднее биопсия скелетных мышц показала умеренные миопатические изменения, умеренное увеличение липидов и незначительно увеличенное количество цитоплазматического гликогена, в то время как для болезни Помпе характерно отложение гликогена в лизосомах. Это послужило поводом для повторного молекулярно-генетического исследования, по результатам которого у ребенка в гене *PRKAG2* был выявлен патогенный вариант *c.1423A>G* (*p.K475E*) и диагностирован синдром PRKAG2 со статусом носителя мутации инфантильной формы болезни Помпе, а заместительная ферментная терапия была прекращена.

В иностранной литературе описаны некоторые гено-фенотипические корреляции для пациентов с патогенными вариантами в гене *PRKAG2*. Так, варианты *c.1007T>C*, *c.1022T>C*, *c.1050_1051insTTA*, *c.1148A>G*, *c.1453A>G*, *c.1589A>G* и *c.1592G>A* ассоциированы с прогрессирующей сердечной недостаточностью, при которой требуется трансплантация сердца, тогда как варианты *c.1148A>G*, *c.1151G>C*, *c.1463A>T*, *c.1518A>C*, *c.1591C>G* и *c.1592G>A* ассоциированы с наиболее тяжелым фенотипом, включающим скелетную миопатию, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, а также

ранний дебют заболевания, в том числе пренатальную форму [8, 17–20]. Патогенный вариант *c.905G>A* (*p.R302Q*), выявленный у первого пациента, — один из наиболее часто встречающихся патогенных вариантов в гене *PRKAG2* (57% случаев), для него характерен более поздний возраст манифестации (около 36 лет) с трансплантацией сердца в единичных случаях [1, 4, 8]. У пациентов, в геноме которых обнаружился этот вариант, как правило, не возникала экстракардиальная патология, а чаще отмечались синкопальные состояния, которые были причиной имплантации кардиостимулятора. Патогенный вариант *c.1148A>G* (*p.H383R*), выявленный у второго описанного нами пациента, характеризуется по данным литературы тяжелым течением заболевания с ранней манифестацией в антенатальном или детском возрасте [4]. Кроме того, клиническая картина заболевания, обусловленная этим вариантом, включает раннее развитие сердечной недостаточности, зачастую требующей трансплантации сердца [4]. Описываемый нами второй ребенок обладает фенотипом тяжелой кардиомиопатии, резистентными к медикаментозной терапии нарушениями ритма сердца и миопатическим синдромом.

Необходимо отметить, что заболевание может протекать по-разному у членов семьи с одной и той же мутацией. В первом клиническом случае, описываемом нами, помимо патогенного варианта *c.905G>A* в гене *PRKAG2*, у пациента выявлена мутация в гене *MYH7*. При обследовании семьи пробанда установлено, что по данным эхокардиографии у матери и младшей сестры пробанда имеется симметричная умеренная гипертрофия миокарда без обструкции выводных трактов. Других клинических проявлений не отмечено. У обеих выявлен тот же вариант в гене *PRKAG2*. У отца пробанда патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено, а по данным молекулярно-генетического исследования определен только патогенный нуклеотидный вариант в гене *MYH7*. Нам не удалось обследовать семью в связи с отсутствием согласия родителей ребенка, представленного во втором клиническом случае. Учитывая неблагоприятный прогноз, целесообразно проводить динамическое наблюдение родственников пробанда, имеющих патогенные варианты в гене *PRKAG2*, включающее осмотр кардиолога, эхокардиографию и холтеровское мониторирование ЭКГ не реже 1 раз в год.

Заключение

Синдром PRKAG2 зачастую не диагностируется, а пациента наблюдают с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца либо синдром предвозбуждения желудочков. Однако синдром PRKAG2 является сложным метаболическим заболеванием, которое относится к группе гликогенозов с преимущественным поражением сердца. Кардиомиопатии, развивающиеся в резуль-

тате накопления гликогена, в том числе при мутациях гена *PRKAG2*, отличаются от гипертрофической кардиомиопатии, развивающейся вследствие мутаций в саркомерных генах. Накопление гликогена часто ассоциировано с эксцентрической гипертрофией, нарушением проводимости и синдромом предвозбуждения желудочков. С возрастом выраженность гипертрофии прогрессирует до экстремальной, что не характерно для саркомерной гипертрофической кардиомиопатии. Поэтому пациенты данной категории нуждаются в тщательном мониторинге нарушений ритма и проведения сердца, а также наблюдении аритмологом с целью решения вопроса о сроках имплантации антиаритмических устройств и профилактики внезапной сердечной смерти.

Заболевание носит неблагоприятный характер, и, в отличие от пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, обусловленной мутациями саркомерных белков, этим пациентам требуется более активный мониторинг, так как при агрессивном течении заболевания необходима трансплантация сердца уже в подростковом возрасте [1, 3, 4, 7, 8, 19, 20]. В наших

клинических случаях показания к трансплантации сердца были определены к 17 и 15 годам. Особенно важно в клинической практике распознавать переменные генетические синдромы и их уникальную манифестацию у пациентов с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии. При уточнении варианта кардиомиопатии важнейшая роль в диагностике отводится молекулярно-генетическому исследованию. Следует отметить, что для синдрома *PRKAG2* характерен широкий клинический полиморфизм, в том числе в рамках одной семьи. Поскольку заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, в совокупности с неблагоприятным прогнозом требуется динамическое наблюдение родственников больного ребенка, имеющих мутацию в гене *PRKAG2*. К сожалению, остаются неясными причины различного течения гликоген-ассоциированной кардиомиопатии у членов одной семьи с одинаковыми патогенными вариантами гена *PRKAG2*. Необходимо также подчеркнуть значение своевременной диагностики заболевания у пациентов с синдромом *PRKAG2* в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Porto A., Brun F., Severini G., Losurdo P., Fabris E., Taylor M. et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003121. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121
- Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(2): 17–27. [Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A. Cardiomyopathies in children with inborn errors of metabolism. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2016; 61(2): 17–27. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–2–17–27
- Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff–Parkinson–White syndrome: Natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 922–930. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053
- Hu D., Hu D., Liu L., Barr D., Liu Y., Balderrabano-Saucedo N. et al. Identification, clinical manifestation and structural mechanisms of mutations in AMPK associated cardiac glycogen storage disease. *EBioMedicine* 2020; 54: 102723. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102723
- Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S., Gollob T., Karibe A., Ali Hassan A.S. et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff–Parkinson–White syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1823–1831. DOI: 10.1056/NEJM200106143442403
- Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson Jr W.H., Saul J. P., Perez-Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–72. DOI: 10.1056/NEJMoa033349
- Arad M., Benson W.D., Perez-Atayde A.R., McKenna W.J., Sparks E.A., Kanter R.J. et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002; 109(3): 357–362. DOI: 10.1172/JCI14571
- Burwinkel B., Scott J.W., Bührer C., van Landeghem F. K. H., Cox G. F., Wilson C. J. et al. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1034–1049. DOI: 10.1086/430840
- Pöyhönen P., Hiippala A., Ollila L., Kaasalainen T., Hänninen H., Heliö T. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 89. DOI: 10.1186/s12968–015–0192–3
- Maron B.J., Casey S.A., Hurrell D.G., Aeppli D.M. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2003; 91(10): 1195–1198. DOI: 10.1016/S0002–9149(03)00266–2
- Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2017; 72(4): 242–253. [Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N. D. Zhurkova N.V., Pushkov A.A. The new genome variants in russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskih nauk* 2017; 72(4): 242–253. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn872
- Lopez-Sainz A., Dominguez F., Lopes L.R., Ochoa J.P., Barriales-Villa R., Climent V. et al.; European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(2): 186–197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.029. PMID: 32646569
- Banankhah P., Fishbein G.A., Dota A., Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Medical Genetics* 2018; 19: 1. DOI: 10.1186/s12881–017–0512–6
- Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B. et al. Mutations in the gamma2 subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Molecul Genet* 2001; 10(11): 1215–1220. DOI: 10.1093/hmg/10.11.1215

15. van der Steld L.P., Campuzano O., Pérez-Serra A., Moura de Barros Zamorano M., Sousa Matos S., Brugada R. Wolff–Parkinson–White Syndrome with Ventricular Hypertrophy in a Brazilian Family. *Am J Case Rep* 2017; 18: 766–776. DOI: 10.12659/AJCR.904613
16. Torok R.D., Austin S.L., Phornphutkul C., Rotondo K.M., Bali D., Tatum G.H. et al. PRKAG2 mutations presenting in infancy. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 823–830. DOI: 10.1007/s10545-017-0072-0
17. Thevenon J., Laurent G., Ader F., Laforêt P., Klug D., Duva Pentiah A. et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace* 2017; 19(4): 651–659. DOI: 10.1093/europace/euw067
18. Morita H., Rehm H.L., Menesses A., McDonough B., Roberts A.E., Kucherlapati R. et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1899–1908. DOI: 10.1056/NEJMoa075463
19. Akman H.O., Sampayo J.N., Ross F.A., Scott J.W., Wilson G., Benson L. et al. Fatal Infantile Cardiac Glycogenosis with Phosphorylase Kinase Deficiency and a Mutation in the γ^2 -Subunit of AMP-Activated Protein Kinase. *Pediatr Res* 2007; 62: 499–504. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181462b86
20. Sri A., Daubeney P., Prasad S., Bakshi J., Kinali M., Voges I. A Case Series on Cardiac and Skeletal Involvement in Two Families with PRKAG2 Mutations. *Case Report Pediatr* 2019; 7640140. DOI: 10.1155/2019/7640140

Поступила: 24.10.21

Received on: 2021.10.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of financial support and conflict of interest which should be reported.