

PRKAG2-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия*И.В. Леонтьева*ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**PRKAG2-associated hypertrophic cardiomyopathy***I.V. Leontyeva*Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University
Moscow, Russia

Мутации в гене *PRKAG2* приводят к возникновению гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Причиной поражения сердца служит отложение гликогена в миокарде и проводящей системе сердца при нарушении метаболизма аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы. Особенности *PRKAG2*-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатии являются прогрессирующие нарушения проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии на фоне дополнительных предсердно-желудочковых сообщений (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта). Характерны прогрессирующая сердечная недостаточность, высокая частота внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Рассмотрены особенности диагностики и лечения.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, *PRKAG2*-синдром, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, гликогенез, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонтьева И.В. *PRKAG2*-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия. Рос вест перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 111–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-111-116

Mutations in the *PRKAG2* gene lead to hypertrophic cardiomyopathy in combination with Wolff–Parkinson–White syndrome. The cause of the development of heart damage is the deposition of glycogen in the myocardium and the conduction system of the heart with a violation of the metabolism of adenosine monophosphate-activated protein kinase. A feature of *PRKAG2* hypertrophic cardiomyopathy is progressive conduction disturbances with the development of atrioventricular blockade and ventricular preexcitation syndrome with a high frequency of paroxysmal supraventricular tachycardia against the background of additional atrioventricular fenestrations (Wolff–Parkinson–White syndrome). Progressive heart failure, high frequency of sudden cardiac death at a young age are characteristic. The features of diagnosis and treatment are considered.

Key words: Children, hypertrophic cardiomyopathy, *PRKAG2*-syndrome, Wolff–Parkinson–White syndrome, glycogenesis, heart failure.

For citation: Leontyeva I.V. *PRKAG2*-associated hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vest Perinatol i Pediatr 2022; 67:(3): 111–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-111-116

Гипертрофическая кардиомиопатия относится к одному из наиболее частых наследственных заболеваний сердца; по эпидемиологическим данным, его распространенность составляет 1 на 500 [1]. Заболевание характеризуется широким клиническим и генетическим полиморфизмом, высокой частотой внезапной сердечной смерти [1–3]. В большинстве случаев гипертрофическая кардиомиопатия возникает на фоне мутаций генов, кодирующих белки саркомерного комплекса кардиомиоцитов, в настоящее время известны 9 основных генов [1]. В 10% случаев гипертрофия миокарда развивается в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса и служит одним из симптомов различных метаболических заболеваний, при которых продукты обмена веществ откладываются в цитоплазме или лизосо-

мах кардиомиоцитов. Метаболические варианты гипертрофической кардиомиопатии наиболее часто обусловлены отложением гликогена в сердечной мышце. К ним относятся болезнь Данон, болезнь Помпе, синдром *PRKAG2* [4–6].

Распространенность. Точные эпидемиологические данные о распространенности *PRKAG2*-синдрома отсутствуют. Предполагают, что заболевание встречается у 1% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с синоатриальной и/или атриовентрикулярной блокадой [7, 8]. В то же время, по данным M. Agad [5], при сочетании гипертрофии левого желудочка и синдрома предвозбуждения генетически подтвержденный синдром *PRKAG2* выявлен значительно чаще — в 29% случаев (7 из 24 пациентов). К настоящему времени во всем мире описаны около 200 пациентов с этой патологией в разных этнических группах [9].

Генетические аспекты. Причиной заболевания служит мутация в гене *PRKAG2*. Впервые мутация, локализуемая на длинном плече 7q36 хромосомы, у пациента с гипертрофической кардиомиопатией и синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW)

© Леонтьева И.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

была описана С.А. MacRae в 1995 г. [10]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. С момента первых сообщений о мутациях *PRKAG2* как молекулярной основе заболевания до настоящего времени выявлен 21 генетический вариант. Почти все исследования сообщают о миссенс-мутациях, только Е. Blair и соавт. [6, 8–10] задокументировали инсерционную мутацию. Наиболее распространенными мутациями были с.905G>A (Arg302Gln) и с.1463A>T (Asn488Ile) [6, 9]. В 2017 г. K.Q. Yang и соавт. [11] описали новый вариант в гене *PRKAG2* с.1006G>T (p.V336L) в китайской семье из трех поколений с гипертрофией сердца и синдромом предвозбуждения желудочков.

Ген *PRKAG2* кодирует гамма-2-регуляторную субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМРК- γ 2). Предполагается, что варианты гена *PRKAG2* модифицируют трехмерную структуру аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, изменяя его сродство к аденозинмонофосфату и повышая активность фермента [9]. Субъединица АМРК- γ 2 наиболее обильно экспрессируется в сердце и отвечает за регулирование активности аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы путем конкурентного связывания аденозинтрифосфатом или аденозинмонофосфатом [6, 12]. Исследования на трансгенных мышях показали повышенную ферментативную активность на ранней стадии синдрома *PRKAG2* и снижение активности на поздней фазе заболевания [6, 9]. Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа контролирует энергетический баланс клетки, является одним из наиболее важных метаболических регуляторов обмена углеводов и бета-оксидации жирных кислот в митохондриях во многих типах тканей, влияет на клеточную регуляцию аденозинтрифосфата (АТФ). В кардиомиоцитах фермент регулирует уровень глюкозы и жирных кислот. Следствие мутации — увеличение синтеза гликогена, снижение активности гликолиза, а также снижение бета-оксидации жирных кислот [9]. Низкий уровень образования АТФ приводит к энергетическому дефициту в тканях и, в частности, миокарде. К другим вариантам гипертрофических кардиомиопатий, патогенетической основой которых также служит клеточный энергодифицит, относятся митохондриальные формы кардиомиопатии, атаксия Фридрейха и гипертрофическая кардиомиопатия на фоне нарушения окисления жирных кислот (VLCAD — very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) [13–15].

Гистологическая картина. Морфологическое исследование миокарда при гипертрофической кардиомиопатии на фоне мутации гена *PRKAG2* выявляет умеренную гипертрофию миокарда, выраженную внутриклеточную вакуолизацию с аккумуляцией гликогена в кардиомиоцитах, возможен умеренный интерстициальный фиброз. Эти изменения отли-

чаются от морфологической картины миокарда при саркомерных формах гипертрофической кардиомиопатии, для которых характерна гипертрофия с нарушением структуры кардиомиоцитов в виде беспорядочно расположенных миофибрилл и выраженный интерстициальный фиброз [7, 16].

Поражения сердечно-сосудистой системы. Поражение сердца при *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатии (син.: синдром *PRKAG2*) включает гипертрофию миокарда, синдром преэкситации желудочков и нарушения в проводящей системе сердца в виде атриовентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла [7, 9, 17, 18]. Электрокардиографические изменения при *PRKAG2* — кардиомиопатии характеризуются признаками гипертрофии левого желудочка, брадикардией, нарушением проведения в атриовентрикулярном узле и ножках пучка Гиса, чаще правой [19]. Высокоамплитудные комплексы QRS с вторичными нарушениями реполяризации часто выявляются даже без эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, иногда сопровождаясь отклонением электрической оси сердца влево [7, 9]. В большинстве случаев на электрокардиограмме выявляются изменения, характерные для феномена WPW, в виде укорочения интервала P–Q, дельта-волны, деформированного расширенного высокоамплитудного комплекса QRS, нарушений реполяризации в виде инверсии зубца Т [20, 21]. Выдвинуто несколько гипотез по поводу возникновения феномена WPW. Согласно одной из них мутации в гене *PRKAG2* приводят к истончению и растягиванию фиброзного кольца заполненными гликогеном миоцитами, что нарушает нормальную атриовентрикулярную проводимость и может привести к преждевременному возбуждению желудочков и реципрокным аритмиям [8, 16, 18, 19]. Эта гипотеза подтверждается и данными о том, что не во всех случаях удается гистологически идентифицировать наличие дополнительного предсердно-желудочкового проводящего тракта [16]. Возможен и атипичный синдром предвозбуждения желудочков с декрементными свойствами атриовентрикулярного проведения на фоне фасцикуловентрикулярных дополнительных проводящих путей [19, 21, 22].

У пациентов с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией часто выявляются множественные дополнительные предсердно-желудочковые сообщения. Инвазивное электрофизиологическое исследование позволяет верифицировать локализацию дополнительных проводящих путей с последующей катетерной радиочастотной аблацией пучка [7, 18, 22]. Верификация нодовентрикулярных и фасцикуловентрикулярных сообщений важна для выбора тактики ведения пациента, так как в этих случаях радиочастотная аблация неэффективна; кроме того, существует высокий риск развития ятрогенной атриовентрикулярной блокады [19, 22, 24]. Синдром преэкситации

желудочков характерен и для других форм гипертрофических кардиомиопатий метаболического генеза; так, он встречается при болезнях Данон, Помпе и митохондриальных кардиомиопатиях при синдроме MELAS, MERRF [22].

Варианты гипертрофии миокарда при синдроме *PRKAG2* широко варьируют от выраженной concentric симметричной гипертрофии (59%) до умеренной асимметричной (38%), гораздо реже встречается апикальная форма (3%). Описаны случаи, когда массивная гипертрофия трансформировалась в дилатацию камер сердца, снижение контрактильности, что приводило к развитию хронической сердечной недостаточности и возможной трансплантации сердца [20]. Даже члены одной семьи, имеющие один и тот же генетический вариант, могут иметь разные проявления [23]. Чаще встречается неструктурная форма, в редких случаях наблюдается обструктивная форма. Крайне редко гипертрофия миокарда отсутствует и заболевание проявляется изолированными изменениями в проводящей системе сердца и синдромом желудочковой преэкситации [18].

Время дебюта заболевания варьирует от внутриутробного периода, раннего детства, подросткового возраста до четвертого или пятого десятилетия жизни [5, 18, 21, 24–26]. Средний возраст постановки диагноза составляет 30,1 года [9]. Крайне ранний дебют заболевания с тяжелым клиническим течением, приведшим к смерти от кардиогенного шока в течение первых 3 мес жизни, описан на фоне мутации с.1592G>A (p.Arg531Gln) [25].

Наиболее частым клиническим проявлением заболевания служат суправентрикулярные тахикардии, которые зарегистрированы у 38% пациентов; значительная часть из них была связана с дополнительными путями по данным электрофизиологических исследований [6, 18, 26]. Многие авторы сообщают о различных типах дополнительных путей у пациентов с мутацией p.Arg302Gln, некоторые из них были способны поддерживать атриовентрикулярную реципрокную тахикардию [9, 18, 22, 27]. Рецидивирующие обмороки (синдром Морганьи—Адамса—Стокса) возникают на фоне хронотропной сердечной недостаточности, часто с быстрым и критическим началом с выраженной гемодинамической нестабильностью, чаще отмечаются у взрослых пациентов [7–9, 18].

Клинические признаки сердечной недостаточности на фоне прогрессирующей желудочковой дисфункции встречаются у 12% пациентов с синдромом *PRKAG2*. У носителей мутаций p.Glu506Lys, exon5: InsLeu и His142Arg частота симптомов сердечной недостаточности выше (от 33 до 63%) [9].

Прогноз. Варианты течения заболевания широко варьируют от бессимптомного до тяжелой сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. Вместе с тем очень часто бессимптомное течение

заболевания может трансформироваться в более тяжелое за счет возникновения суправентрикулярной тахикардии и/или нарушений проведения. Примером такого течения заболевания может служить наблюдение Е. Fabris и соавт. [27]. Юноша 17 лет в отсутствие симптомов был обследован в связи с выявленной у его отца необъяснимой гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с синдромом слабости синусного узла, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора. По данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии у юноши была выявлена минимальная гипертрофия левого желудочка — максимальная толщина миокарда составила 13 мм. В дальнейшем возник однократный приступ суправентрикулярной тахикардии с аберрантным проведением, выявлен заднесептальный дополнительный проводящий путь, была проведена успешная абляция. При наблюдении в динамике у пациента возникла транзиторная полная атриовентрикулярная блокада, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора. Генетическое тестирование выявило мутацию в гене *PRKAG2* (Arg302Glu).

В большинстве случаев прогноз заболевания неблагоприятный. Отмечена высокая частота внезапной аритмической смерти в молодом возрасте, обусловленная выраженными нарушениями электрофизиологических свойств миокарда [17]. Так, среди пациентов с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией в возрасте моложе 40 лет частота внезапной сердечной смерти составляет 20% [22]. В целом прогноз пациентов с гипертрофической кардиомиопатией метаболического генеза, особенно вследствие отложения гликогена в миокарде, более неблагоприятный, чем у больных с первичными саркомерными формами заболевания [28]. Среди метаболических гипертрофических кардиомиопатий, возникающих на фоне накопления гликогена в миокарде, наихудший прогноз имеет болезнь Данон у лиц мужского пола по сравнению с пациентами с синдромом *PRKAG2*, что, возможно, связано с меньшей выраженностью гипертрофии миокарда [5].

Причины внезапной сердечной смерти при синдроме *PRKAG2* мультифакторны. Они обусловлены как возникновением полной атриовентрикулярной блокады, так и фибрилляцией желудочков, вследствие трансформации суправентрикулярной тахикардии на фоне быстрого проведения по дополнительным путям. В детском возрасте внезапная сердечная смерть, как правило, связана с наличием дополнительных проводящих путей и возникновением суправентрикулярной тахикардии [21]. У пациентов старше 30 лет большее значение для повышенного риска внезапной сердечной смерти имеет наличие атриовентрикулярного блока [26]. Внезапная сердечная смерть при синдроме *PRKAG2* может возникать как при наличии, так и в отсутствие выраженной гипертрофии миокарда; в некоторых исследованиях

сообщалось о случаях внезапной сердечной смерти во время сна [6, 7, 24, 25]. По данным электрофизиологического исследования, фибрилляция желудочков чаще индуцируется высокой предсердной стимуляцией, а не желудочковыми экстрасистолами [8, 24].

Наибольший интерес для оценки прогноза заболевания представляют результаты проспективного многоцентрового исследования, в которое были включены 27 европейских центров, что позволило проанализировать динамику состояния сердечно-сосудистой системы у 90 пациентов с синдромом *PRKAG2*. Среди них 64 пациента (средний возраст 37 лет) имели фенотип, характеризующийся одним клиническим проявлением и более: гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина стенок более 13 мм), фракция выброса левого желудочка менее 50%, нарушения проведения, постоянная желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия (трепетание или фибрилляция предсердий), синдром преэкситации желудочков, скелетная миопатия. У 26 пациентов симптомы отсутствовали [7].

У 93% пациентов с выраженной клинической картиной имелись признаки сердечной недостаточности I–II функционального класса, при этом фракция выброса ниже 50% отмечалась крайне редко — только в 6% случаев. Гипертрофия миокарда левого желудочка выявлялась у 93% пациентов, в 83% случаев толщина межжелудочковой перегородки была более 15 мм, составив в среднем 20 мм. Ни в одном случае не наблюдались обструкция выходного тракта левого желудочка и переднесистолическое движение створок митрального клапана. Вместе с тем клинические проявления заболевания оказались достаточно гетерогенными. Для раннего дебюта заболевания были характерны более тяжелые симптомы: выраженная гипертрофия, синдром преэкситации, нарушения атриовентрикулярного проведения. При более позднем дебюте заболевания степень гипертрофии уменьшается, но чаще встречаются нарушения ритма сердца. Частота выявления миопатии была очень низкой, составив только 2%. Миопатия характеризовалась проксимальной мышечной слабостью и миалгиями. Вместе с тем у 19 (21%) пациентов отмечено повышение активности креатинкиназы. Синдром преэкситации желудочков имелся у 33% пациентов, 10% из них была проведена абляция дополнительных предсердно-желудочковых путей. У 19% пациентов с клиническими проявлениями и 13% пациентов без таковых была выявлена блокада левой или правой ножки пучка Гиса. 17 (19%) пациентам к моменту первого осмотра был имплантирован электрокардиостимулятор, трем — кардиовертер-дефибриллятор, в том числе одному больному с целью вторичной профилактики. За время 6-летнего катамнеза наиболее часто отмечались нарушения ритма и проведения. Так, у 14 пациентов с исходным синусовым ритмом возникла фибрилляция предсердий. Частота фибрил-

ляции предсердий среди всех пациентов с синдромом *PRKAG2* составила 29%, в подгруппе с фенотипическими проявлениями она достигла 39%. Фибрилляция предсердий регистрировалась у пациентов в молодом возрасте, до 35 лет. За время 6-летнего наблюдения выраженные нарушения проведения, потребовавшие имплантации электрокардиостимулятора, отмечены у 21% пациентов. В большинстве случаев причиной имплантации стала полная атриовентрикулярная блокада, в 2 случаях кардиостимулятор был имплантирован после абляции дополнительных предсердно-желудочковых сообщений. В группе с клиническими проявлениями заболевания электрокардиостимулятор был имплантирован 47% пациентов. Кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован 19 пациентам, в том числе 4 — с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Тенденция к снижению сократимости миокарда отмечена в 15% случаях при манифестных формах заболевания, у 13 (19%) пациентов выявлялись признаки сердечной недостаточности.

Смертность в группе пациентов с клиническими проявлениями заболевания в течение 6 лет составила 10% (7 пациентов); из них 3 пациента умерли внезапно, у 2 отмечена прогрессирующая сердечная недостаточность и еще у 2 — инсульт. Четверым пациентам имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, 4 пациентам проведена трансплантация сердца.

В настоящее время отсутствуют общепринятые руководства по имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов у детей с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией ввиду отсутствия достоверно большой группы для анализа. В связи с этим вопрос о профилактике внезапной сердечной смерти всегда решается индивидуально с учетом клинической картины заболевания и отягощенности семейного анамнеза по внезапной сердечной смерти. В литературе описаны единичные пациенты с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [7–9]. При среднем периоде наблюдения 31 мес срабатываний кардиовертера-дефибриллятора не отмечено [9]. Имплантация постоянных электрокардиостимуляторов в связи с выраженной брадикардией на фоне атриовентрикулярной блокады сердца или синдрома слабости синусного узла часто (43%) проводится пациентам с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией в третьем или четвертом десятилетии [9].

Другая проблема неблагоприятного прогноза при синдроме *PRKAG2* состоит в развитии и быстром прогрессировании хронической сердечной недостаточности с летальным исходом или трансплантацией сердца. Смертность от рефрактерной сердечной недостаточности за 6 лет проспективного наблюдения составила 3% (умерли 2 из 68 пациентов),

при этом еще в 6% случаев проведена трансплантация сердца [7]. Представлены единичные сообщения о трансплантации сердца, проведенной в подростковом возрасте у пациентов с PRKAG2-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатией [29]. Наиболее ранний возраст трансплантации сердца, по данным многоцентрового исследования E. Blair и соавт., составил 19 лет [6]

Ферментозамещающая терапия для PRKAG2-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатии не разработана, это предмет дальнейших исследований. Кроме того, перспективным направлением следует считать применение генной терапии, эффективность которой в настоящее время оценивается в клинических исследованиях при болезни Данон (NCT03882437) [30].

Заключение

PRKAG2-ассоциированная кардиомиопатия — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией левого желудочка, прогрессирующими нарушениями проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады и синдромом желудочкового предвозбуждения. Синдром PRKAG2 следует исключать у пациентов с гипертрофией левого желудочка в сочетании с синдромом преэкситации и нарушениями проведения (синдром слабости синусного узла, полная атриовентрикулярная блокада). Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией на фоне мутаций в гене PRKAG2 должны находиться под пристальным наблюдением с целью ранней диагностики нарушений ритма сердца и про-

водимости, нарушений сократительной способности миокарда. PRKAG2-ассоциированная кардиомиопатия характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным высокой частотой внезапной сердечной смерти и рефрактерной сердечной недостаточностью на фоне прогрессирования гипертрофии миокарда с трансформацией в дилатацию и снижения сократительных свойств сердца.

С целью улучшения прогноза важна своевременная профилактика внезапной сердечной смерти. Развитие полной атриовентрикулярной блокады служит показанием к имплантации электрокардиостимулятора. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта требует обязательного проведения инвазивного электрофизиологического исследования для решения вопроса о своевременной абляции дополнительных предсердно-желудочковых сообщений, после исключения нодовентрикулярных и фасциловентрикулярных трактов. Вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора решается индивидуально с учетом выраженности гипертрофии миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца. Возникновение рефрактерной сердечной недостаточности определяет необходимость для трансплантации сердца.

Необходимо генетическое обследование всех членов семьи пациента с PRKAG2-ассоциированной кардиомиопатией для выявления бессимптомных носителей мутации и проведения мониторингирования состояния сердечно-сосудистой системы не только у пациентов с клиническими проявлениями заболевания, но и у пациентов без симптомов для профилактики неблагоприятного исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggreffe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014; 35: 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Maron B., Rowin E., Casey S., Lesser J., Garberich R., McGriff D.M., Maron M.S. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. Circulation 2016; 133(1): 62–73. DOI: 10.1161/circulationaha.115.01763
3. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J. D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Lancet 2013; 382(9908): 1889–1897. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2
4. Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 20–31. [Leontyeva I.V. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62(3): 20–31. (in Russ.)]
5. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson W.H. Jr., Saul J.P., Perez-Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2005; 352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349
6. Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B., Salmon A. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. Hum Mol Genet 2001; 10: 1215–1220. DOI: 10.1093/hmg/10.11.1215
7. Lopez-Sainz A., Dominguez F., Lopes L.R., Ochoa J.P., Barriales-Villa R., Climent V. et al. 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
8. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. 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
9. Porto A.G., Brun F., Severini G.M., Losurdo P., Fabris E., Taylor M.R.G. et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016; 9: e003121. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121
10. MacRae C.A., Ghaisas N., Kass S., Donnell S., Basson C., Watkins H. et al. Familial Hypertrophic cardiomyopathy with Wolff–Parkinson–White syndrome maps to a locus on chromosome 7q31. Clin Invest 1995; 96(3): 1216–1220. DOI: 10.1172/JCI118154

11. Yang K.Q., Lu C.X., Zhang Y., Yang Y.K., Li J.C., Lan T. et al. A novel PRKAG2 mutation in a Chinese family with cardiac hypertrophy and ventricular pre-excitation. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2407. DOI: 10.1038/s41598-017-02455-z
12. Lang T., Yu L., Tu Q., Jiang J., Chen, Z., Xin Y. et al. Molecular cloning, genomic organization, and mapping of PRKAG2, a heart abundant γ 2 subunit of 5'-AMP-activated protein kinase, to human chromosome 7q36. *Genomics* 2000; 70: 258–263. DOI: 10.1006/geno.2000.6376
13. Merante F., Tein I., Benson L., Robinson B.H. Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA (glycine) gene. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 437–446.
14. Puccio H., Koenig M. Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 887–892. DOI: 10.1093/hmg/9.6.887
15. Bonnet D., Martin D., De Lonlay P., Villain E., Jouvet P., Rabier D. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–2253. DOI: 10.1161/01.cir.100.22.2248
16. Arad M., Moskowitz I.P., Patel V.V., Ahmad F., Perez-Atayde A.R., Sawyer D.B. et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 2850–2856. DOI: 10.1161/01.CIR.0000075270.13497.2B
17. Banankhah P., Fishbein G.A., Dota A., Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 1. DOI: 10.1186/s12881-017-0512-6
18. Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S., Roberts R. PRKAG2 cardiac syndrome: familial ventricular preexcitation, conduction system disease, and cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 229–234. DOI: 10.1097/00001573-200205000-00004
19. Sternick E.B., Oliva A., Gerken L.M., Hong K., Santana O., Brugada P. et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Hear Rhythm* 2011; 8: 58–64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.09.081
20. Wolf C.M., Arad M., Ahmad F., Sanbe A., Bernstein S.A., Toka O. et al. Reversibility of PRKAG2 glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations. *Circulation* 2008; 117: 144–154. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.107.726752
21. Gollob M. H., Seger J. J., Gollob T. N., Tapscott T., Gonzales O., Bachinski L., Roberts R. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 3030–3033. DOI: 10.1161/hc5001.102111
22. Thevenon J., Laurent G., Ader F., Laforêt P., Klug D., Duvà Pentiah A. et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace* 2017; 19: 651–659. DOI: 10.1093/europace/euw067
23. 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
24. Sternick E.B., Oliva A., Magalhaes L.P., Gerken L.M., Hong K., Santana O. et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 724–732 DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00485
25. Burwinkel B., Scott J.W., Bührer C., van Landeghem F.K., 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
26. Zhang L.P., Hui B., Gao B.R. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol* 2011; 44: 483–486. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2010.02.009
27. Fabris E., Brun F., Porto A.G., Losurdo P., Vitali Serdoz L., Zecchin M. et al. Cardiac hypertrophy, accessory pathway, and conduction system disease in an adolescent: the PRKAG2 cardiac syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(9): e17. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.099
28. Lorenzini M., Anastasiou Z., O'Mahony C., Gimeno J.R., Monserrat L., Anastakis A. et al. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 73–80. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4534
29. Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Колоскова Н.Н., Жарова О.П. и др. Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(2): 133–137. [Gandaeva L.A., Kondakova O.B., Basargina E.N., Pushkov A.A., Koloskova N.N., Zharova O.P. et al. Glycogen storage diseases: PRKAG2 syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2022; 67 (2):133–137. (in Russ.)]
30. Gene Therapy for Male Patients With Danon Disease (DD) Using RP-A501; AAV9.LAMP2B. Clinical Study Evaluating a Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 9 (rAAV9) Capsid Containing the Human Lysosome-Associated Membrane Protein 2 Isoform B (LAMP2B) Transgene (RP-A501; AAV9.LAMP2B) in Male Patients With DD (NCT03882437). <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03882437/> Ссылка активна на 16.04.2022

Поступила: 21.03.22

Received on: 2022.03.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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