

# Гипертрофическая кардиомиопатия, обусловленная мутациями в гене *PRKAG2*

И.В. Леонтьева<sup>1</sup>, Н.В. Щербакова<sup>1</sup>, Е.П. Калачанова<sup>1</sup>, С.А. Термосесов<sup>1</sup>, В.С. Сухоруков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the *PRKAG2* gene

I.V. Leontyeva<sup>1</sup>, N.V. Shcherbakova<sup>1</sup>, E.P. Kalachanova<sup>1</sup>, S.A. Thermosesov<sup>1</sup>, V.S. Sukhorukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University  
Moscow, Russia

Представлены клинические наблюдения трех случаев гипертрофической кардиомиопатии, обусловленной мутациями в гене *PRKAG2*, с дебютом в раннем детском возрасте. Описаны родные сестры, чей отец страдал от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и умер в молодом возрасте от прогрессирующей сердечной недостаточности. Характерна ранняя манифестация заболевания, при этом имелось сочетание синдрома преэкситации желудочков и гипертрофии миокарда с быстрым прогрессированием до достижения экстремальных значений. Гипертрофия была концентрической симметричной, носила бивентрикулярный характер. Основным клиническим симптомом в первом наблюдении были частые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии. Отмечено выявление новых предсердно-желудочковых сообщений в ходе динамического наблюдения, недостаточная эффективность радиочастотной абляции, рецидивы суправентрикулярной тахикардии, хороший эффект от назначения пропafenона. Третий клинический случай спорадический (представлено длительное наблюдение в течение 15 лет) и ярко отражает прогредиентность нарастания гипертрофии миокарда и нарушений ритма сердца. Заболевание дебютировало с раннего возраста в виде гипертрофии в сочетании с выраженной брадикардией, что затрудняло медикаментозную терапию. В связи с высоким риском внезапной сердечной смерти на фоне экстремальной гипертрофии миокарда имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Описаны признаки митохондриальной недостаточности по данным биопсии скелетной мышцы.

**Ключевые слова:** дети, *PRKAG2*, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, радиочастотная абляция, антиаритмическая терапия.

**Для цитирования:** Леонтьева И.В., Щербакова Н.В., Калачанова Е.П., Термосесов С.А., Сухоруков В.С. Гипертрофическая кардиомиопатия, обусловленная мутациями в гене *PRKAG2*. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(4): 99–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-99-107

Clinical observations of three cases of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the *PRKAG2* gene with a debut in early childhood are presented. The sisters whose father suffered from a severe form of hypertrophic cardiomyopathy in combination with Wolf–Parkinson–White syndrome and died at a young age from progressive heart failure are described. Early manifestation of the disease is characteristic, while there was a combination of ventricular preexcitation syndrome and myocardial hypertrophy with rapid progression to extreme values. Hypertrophy was concentric symmetrical and biventricular. The main clinical symptom in the first observation was frequent paroxysms of supraventricular tachycardia. New atrioventricular fenestrations were detected during dynamic observation, insufficient effectiveness of radiofrequency ablation, recurrence of supraventricular tachycardia, and a good response to propafenone were noted. The third clinical case is sporadic, a long-term follow-up for 15 years is presented and clearly reflects the progression of the increase in myocardial hypertrophy and cardiac arrhythmias. The disease debuted from an early age in the form of hypertrophy in combination with severe bradycardia, which made drug therapy difficult. Due to the high risk of sudden cardiac death against the background of extreme myocardial hypertrophy, a cardioverter defibrillator was implanted. Signs of mitochondrial insufficiency according to skeletal muscle biopsy are described.

**Key words:** Children, *PRKAG2*, hypertrophic cardiomyopathy, Wolf–Parkinson–White syndrome, radiofrequency ablation, antiarrhythmic therapy.

**For citation:** Leontyeva I.V., Shcherbakova N.V., Kalachanova E.P., Thermosesov S.A., Sukhorukov V.S. Hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the *PRKAG2* gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(4): 99–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-99-107

Мутация в гене *PRKAG2*, который кодирует гамма-2-субъединицу аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы, приводит к развитию

тяжелой метаболической гипертрофической кардиомиопатии вследствие отложения гликогена в миокарде и проводящей системе сердца [1]. Основными

© Коллектив авторов, 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

Щербакова Наталья Владимировна — к.м.н., зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6672-4242

Калачанова Елена Петровна — к.м.н., врач кардиологического детского отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-1226-1369

Термосесов Сергей Артурович — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2466-7865  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф. Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. лабораторией нейроморфологии Научного центра неврологии, ORCID: 0000-0002-0552-6939

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

клиническими проявлениями заболевания служат развитие гипертрофии миокарда в сочетании с синдромом предвозбуждения желудочков. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным прогрессирующим нарушением проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады, а также пароксизмальной наджелудочковой тахикардии с высокой частотой проведения по дополнительным предсердно-желудочковым сообщениям. Характерны прогрессирующая сердечная недостаточность, высокая частота внезапной сердечной смерти [2–5]. Предполагают, что заболевание встречается у 1% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с синоатриальной блокадой и/или атриовентрикулярной блокадой [6, 7]. До настоящего времени представлены единичные наблюдения за детьми с *PRKAG2*-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатией [8, 9]. В нашем центре (в отделении детской кардиологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева) наблюдались 3 пациента с гипертрофической кардиомиопатией метаболического генеза на фоне мутации в гене *PRKAG2*. Приводим эти наблюдения с целью описания особенностей клинической картины и тактики ведения пациентов с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией.

**Клинический случай 1.** Пациентка И., 2006 г.р. в течение 2 лет наблюдалась с диагнозом: симметричная гипертрофическая кардиомиопатия с поражением обоих желудочков, семейный вариант, на фоне мутации в гене *PRKAG2*, некомпактный миокард левого желудочка. Манифестный синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Синдром слабости синусового узла. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (медикаментозная ремиссия). Хроническая сердечная недостаточность, 2-й функциональный класс (по NYHA).

Наследственность отягощена: у отца гипертрофическая кардиомиопатия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) с частыми приступами пароксизмальной тахикардии, умер в 29 лет от прогрессирующей хронической сердечной недостаточности; у младшей родной сестры 3 лет диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия.

Изменения в сердце выявлены в 1,5 года при обследовании по поводу эпизодов вялости. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировалась брадикардия, феномен WPW. При холтеровском мониторинге ЭКГ регистрировались эпизоды миграции водителя ритма, синоатриальной блокады. При эхокардиографии выявлено повышение трабекулярности левого желудочка.

С 3 лет появились жалобы на приступы беспокойства и учащенного сердцебиения, впервые выявлена умеренная симметричная гипертрофия левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка составили 7 мм, что соответствовало 3 Z-score). С 4 лет появилась

одышка при подъеме по лестнице, в возрасте 5 лет манифестировали приступы пароксизмальной тахикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 240 уд/мин, продолжительностью от нескольких минут до 1,5 ч, с частотой 1 раз в 2 нед, которые купировались вагусными пробами или приемом валокардина. При повторном холтеровском мониторинге сохранялись умеренная брадикардия, миграция водителя ритма, постоянно регистрировался феномен WPW; паузы ритма не превышали 1450 мс; эпизод синоатриальной блокады 2-й степени. С 9 лет отмечено нарастание толщины миокарда, в 10 лет максимальная толщина межжелудочковой перегородки составила 20 мм (4,5 Z-score), отмечено расширение левого предсердия. В возрасте 10 лет проведена радиочастотная катетерная абляция дополнительного предсердно-желудочкового пути правой передней локализации. Пароксизмальная тахикардия рецидивировала и через 1 мес была проведена повторная радиочастотная катетерная абляция с длительным (до 45 мин) воздействием — без эффекта, процедура осложнена гидроперикардом. Для профилактики рецидивов пароксизмальной тахикардии был назначен пропафенон в дозе 15 мг/сут — без эффекта. Приступы пароксизмальной наджелудочковой тахикардии стали более продолжительными, сопровождались болями в сердце, слабостью, головокружением, купировались в стационаре парентеральным введением амиодарона. Однократно при венепункции развилось кратковременное синкопальное состояние с бледностью, пришла в себя после ингаляции паров нашатырного спирта. С антиаритмической целью назначен амиодарон в начальной дозе 10 мг/кг/сут, затем в дозе 8 мг/кг и в комбинации с бисопрололом.

В возрасте 11 лет для определения дальнейшей тактики ведения впервые госпитализирована в отделение кардиологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

При поступлении состояние ребенка удовлетворительное, физическое развитие среднее. Масса тела 53 кг (90–97%), рост 151 см (25–50%). Индекс массы тела 23,24 кг/м<sup>2</sup>. Мышечная система развита удовлетворительно. Тоны сердца отчетливые, ритмичные, брадикардия, ЧСС 51 уд/мин, артериальное давление 110/60 мм рт.ст. Выслушивался систолический шум левому краю грудины. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, печень на 1 см выступала из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

При лабораторном исследовании крови глюкоза, креатинин, мочевины, мочевины, мочевая кислота, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, электролиты, аспартат- и аланинаминотрансфераза, гормоны щитовидной железы без патологии. Отмечено повышение уровня кардиомаркеров: тропонина I до 0,53 нг/мл при норме до 0,04 нг/мл, фракции МВ креатинфосфокиназа до 10,9 нг/мл при норме

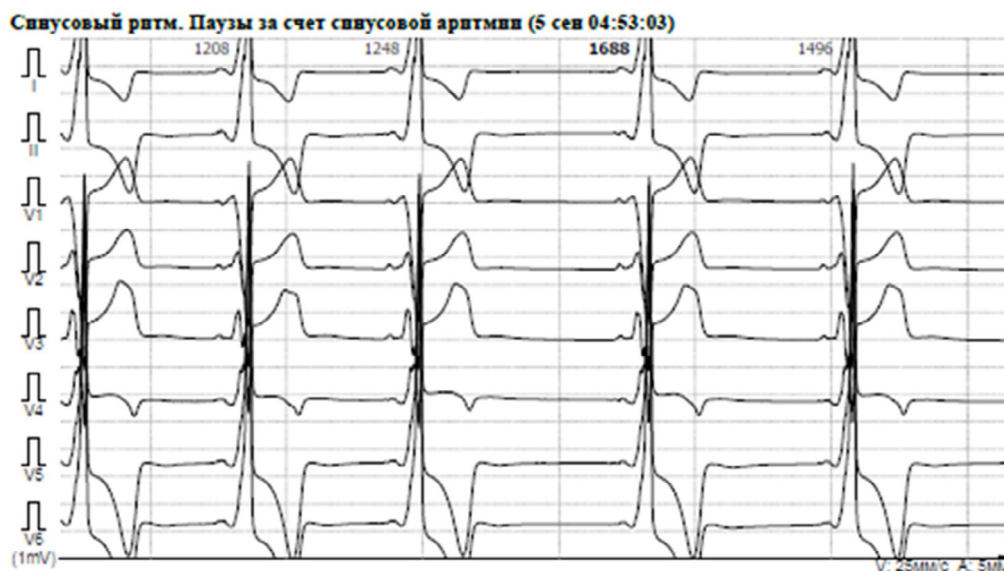
до 4,4 нг/мл, натрийуретического пептида (концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида — NT-proBNP) до 500 пг/мл при норме до 100 пг/мл.

На рентгенограмме органов грудной клетки тень сердца расширена в поперечном размере, кардиоторакальный индекс составил 0,66 — кардиомегалия, признаки умеренной перегрузки малого круга кровообращения. На ЭКГ выраженная синусовая брадикардия с ЧСС 48–60 уд/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца; P–Q 70 мс, Q–Tc 445–500 мс (вторичное удлинение интервала Q–T); высокий вольтаж комплекса QRS; повышение электрической активности левого предсердия; признаки феномена WPW в виде дельта-волны во всех отведениях, нарушения процесса реполяризации, расширение комплекса QRS до 150 мс (рис. 1).

При эхокардиографии индекс объема правого предсердия 29,5 мл/м<sup>2</sup> (норма), левого предсердия — 35,5 мл/м<sup>2</sup> (дилатация). Гипертрофия правого (толщина свободной стенки до 8 мм в диастолу) и левого (индекс массы миокарда 195,1 г/м<sup>2</sup>) желудочков. Конечный диастолический размер левого желудочка уменьшен до 32 мм (Z-фактор –3,24). Толщина миокарда левого желудочка в базальном отделе: нижнеперегородочный и передний — 20 мм, переднеперегородочный — 21 мм, переднебоковой, нижнебоковой и нижний — 29 мм (Z-фактор 6,09); в среднем отделе: нижнеперегородочный и передний — 19 мм, переднеперегородочный — 20 мм, переднебоковой, нижнебоковой и нижний — 31 мм; в апикальном отделе: перегородочный — 14 мм, передний — 15 мм, боковой

и нижний — 30 мм. Задняя стенка левого желудочка 28,3 мм (Z-фактор 5,3). Гипертрофия папиллярных мышц, выраженное повышение трабекулярности левого желудочка со множеством гипертрофированных эктопических трабекул, отношение зон компакт/некомпакт на уровне базальных сегментов 1:1,5, на уровне средних латеральных сегментов — 1:3 с наличием клифт. Выражена неоднородность миокарда. Минимальная динамическая обструкция на уровне средней трети левого желудочка, выходного тракта левого желудочка с градиентом до 18 мм рт.ст. Митральная регургитация 1+, переднесистолическое движение створок передней створки митрального клапана, на уровне створок, трикуспидальная недостаточность +1,5. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка не нарушена (фракция выброса Teicholz/Simpson 81/80%). Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по 2-му типу; миокарда правого желудочка по 1-му типу; расчетное систолическое давление в легочной артерии в норме (33 мм рт.ст.).

При холтеровском мониторинге ЭКГ в дневное и ночное время регистрировалась выраженная синусовая брадикардия с эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям; признаки предвозбуждения желудочков (феномен WPW) в виде транзиторной дельта волны, широкого комплекса QRS, нарушения реполяризации; пауза ритма до 1604 мс. Во время жалоб на сердцебиение был документирован пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 126 уд/мин, длительностью 7 с, с проведением по дополнительному предсердно-желудочковому сообщению.



Пример аритмии до 1688 мс  
Всего: 65 (3 в час). Днем: 13 (1 в час). Ночью: 52 (5 в час).

Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки И., 12 лет: выраженная брадикардия, укорочение интервала P–Q, увеличен вольтаж комплекса QRS.

Fig. 1. Electrocardiogram of patient I., 12 years old: pronounced bradycardia, shortening of the P–Q interval, increased voltage of the QRS complex.

Магнитно-резонансная томография сердца выполнена без контрастирования, учитывая отягощенный семейный анамнез (у отца девочки отмечены пароксизмы наджелудочковой тахикардии при введении контрастного вещества). Выявлена выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка по рестриктивному типу с максимальной толщиной стенок 29 мм (межжелудочковая перегородка и передняя стенка левого желудочка), задняя стена левого желудочка 20 мм, боковая — 24 мм, конечный диастолический объем левого желудочка в норме (48,5 мл). Левое предсердие не расширено (диаметр до 33 мм). Стенки правого желудочка гипертрофированы до 9 мм. Локальная и глобальная сократительная способность миокарда не нарушены, фракция выброса 85%. Переднесистолического движения передней створки митрального клапана не отмечено. Признаки участков слабовыраженного интрамурального отека в утолщенных стенках левого желудочка. В апикальных отделах правого желудочка отмечены сужение полости и умеренная гипертрофия стенок. Правый тип кровоснабжения сердца. Ввиду отсутствия контрастирования распространенность фиброза оценить невозможно.

При тесте с 6-минутной ходьбой пройдено расстояние 560 м (3–10-й перцентиль по Vandoni 2018), без остановок. Жалоб не предъявляла. После исследования ЧСС 57 уд/мин, артериальное давление 120/60 мм рт. ст., одышка по Боргу 5 баллов, насыщение (сатурация) крови кислородом по пульсоксиметру 98%. При эргоспирометрии толерантность к нагрузке снижена (1,1 Вт/кг), тест прекращен в связи с усталостью. Ответ артериального давления на нагрузку нормотензивный. Ответ частоты сердечных сокращений на нагрузку снижен (61% от нормы), резерв ЧСС 91 уд/мин. Критерий мак-

симального теста не выполнен ( $RER < 1,05$ ). Снижен системный показатель потребления кислорода на нагрузке:  $VO_2$  пик 0,394 л/мин, что составило 20% при норме более 84%. Резко снижено потребление кислорода на максимуме нагрузки:  $VO_2$  пик 7,4 мл/кг мин при норме 38,5 мл/кг/мин. Выход показателя на плато не отмечен. Резко снижено потребление кислорода на анаэробном пороге:  $VO_2$  АП (V-slope) — 0,294 л/мин — 15% при норме более 40%;  $VO_2$  АП — 5,5 мл/кг/мин (ниже критического порога 12 мл/мин кг).  $O_2$ -пульс ( $VO_2/ЧСС$ ) — 3,4 мл/уд/мин (32%). Частота дыхания на максимуме нагрузки, дыхательный резерв,  $PetCO_2$  покоя — 42,7 мм рт.ст. в норме. Таким образом, результаты спироэргометрии соответствуют хронической сердечной недостаточности тяжелой степени.

Генетическое тестирование (секвенирование экзона в лаборатории Genotek) выявило вариант типа миссенс в гетерозиготной форме в гене *PRKAG2* (NM\_016203.3: c.1007T>A; p.Val336Glu). Вариант расценен как вероятно патогенный, косегрегация в семье подтверждена.

В связи с сохраняющимися приступами пароксизмальной тахикардии планировалась повторная радиочастотная абляция, в связи с чем амиодарон был отменен, назначен пропafenон в дозе 10 мг/кг. На фоне терапии сохранялись короткие эпизоды сердцебиения с ЧСС до 140–130 уд/мин. Продолжена терапия пропafenоном в комбинации с беталоком в дозе 45 мг/сут.

При контроле через год у девочки значительно увеличилась масса тела (+12 кг за полгода), дважды рецидивировала пароксизмальная тахикардия: первый приступ купирован вагусными пробами, второй — введением АТФ. Доза пропafenона повышена с 450 до 562,5 мг/сут, продолжен прием бета-адре-

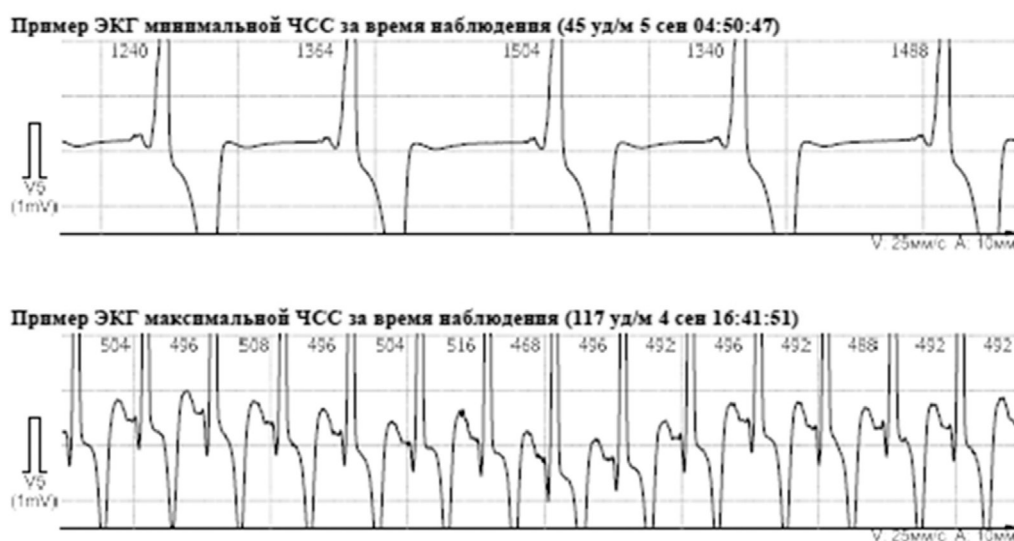


Рис 2. Фрагмент электрокардиограммы при холтеровском мониторинге пациентки И., 12 лет: пример максимальной и минимальной частоты сердечных сокращений.

Fig. 2. Fragment of Holter monitoring of patient I., 12 years old: an example of maximum and minimum heart rate.

ноблокатора метопролола ретарта 12,5 мг/сут, назначение более высоких доз было лимитировано выраженной брадикардией. С антифибротической целью назначен спиролактон в дозе 25 мг. С целью коррекции митохондриальной недостаточности назначен убидекаренон (коэнзим Q10). Учитывая неэффективность предыдущих оперативных вмешательств, хороший эффект медикаментозной антиаритмической терапии, отсутствие приступов пароксизмальной тахикардии в течение года после повышения дозы пропafenона, отсутствие проведения по дополнительным предсердно-желудочковым путям со 2-й ступени при тесте с физической нагрузкой, а также неэффективность радиочастотной катетерной абляции у ее отца с аналогичным фенотипом, от проведения повторной радиочастотной катетерной абляции решили воздержаться.

Проведена стратификация риска внезапной сердечной смерти. У девочки в настоящее время имеется один фактор риска — экстремальное увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, абсолютных показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти в настоящее время недостаточно. Необходим дальнейший мониторинг факторов риска как основных (синкопальные состояния, неустойчивая желудочковая тахикардия, гипотоническая реакция на физическую нагрузку), так и дополнительных (обструкция выходного тракта левого желудочка, дилатация левого предсердия, фиброзные изменения в миокарде). Вместе с тем прогноз в данном случае остается неблагоприятным ввиду отягощенной наследственности — смерть отца в молодом возрасте от прогрессирующей сердечной недостаточности, результаты спиреоэргометрии, отражающие резкое снижение потребления кислорода на нагрузке, ассоциированное с тяжелой сердечной недостаточностью позволяют предположить высокий риск ее дальнейшего прогрессирования, что потребует решения вопроса о трансплантации сердца.

**Клиническое наблюдение 2.** Сибс — девочка 3., 2014 г. р., возраст 4 лет. Обследована в связи отягощенной по гипертрофической кардиомиопатии наследственностью (у отца и старшей сестры). Диагноз: гипертрофическая асимметричная необструктивная кардиомиопатия, семейный вариант. Аффективно-респираторные пароксизмы. Синдром гипервозбудимости.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза в первой половине беременности, преэклампсия перед родами. Раннее развитие без особенностей. С рождения аффективно-респираторные пароксизмы, возбудимость, гиперактивность. Небольшая гипертрофия миокарда выявлена в возрасте 4 мес. При попытке назначения анаприлина отмечалась выраженная брадикардия.

При осмотре: телосложение гармоничное. Масса тела 15,8 кг (25–50%), рост 99 см (25–50%). Мышечный тонус в норме. Одышки нет, частота дыхания 24 в минуту, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 96/мин, артериальное давление 103/65 мм рт. ст. Границы сердца не расширены, тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум. Живот мягкий, безболезненный, печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Повышенная возбудимость.

При лабораторном исследовании крови уровни кардиомаркеров в норме: тропонина I — 0 нг/мл, фракция МВ креатинфосфокиназа — 2,4 нг/мл, натрий-уретического пептида — 25 пг/мл. На электрокардиограмме регистрируется синусовая аритмия с ЧСС от 65 до 94 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, короткий эпизод предсердного ритма, признаки перегрузки левого желудочка с нарушением реполяризации и тенденции к депрессии сегмента ST, повышение активности правого предсердия; интервал Q–Tс в норме. При эхокардиографии правое и левое предсердия не расширены. Правый желудочек не изменен. Левый желудочек умеренно гипертрофирован. Толщина миокарда левого желудочка в базальном отделе: нижнеперегородочный — 8 мм, переднеперегородочный — 11 мм (Z-фактор 3,49), передний — 10 мм, переднебоковой — 7 мм, нижнебоковой — 12 мм, нижний — 6 мм, задняя стенка левого желудочка в норме (6 мм, Z-фактор 0,4). Конечный диастолический размер в норме. Повышение трабекулярности на уровне латеральных сегментов от средней трети до верхушечного отдела, отношение зон компактного/некомпактного до 1:1,5 и участками истончения компактного слоя до 2 мм. Динамическая обструкция выходного тракта левого желудочка максимально до 15 мм рт. ст., неоднородность экоструктуры миокарда. Глобальная систолическая функция миокарда не нарушена. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка по рестриктивному типу.

При холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировались синусовый ритм, тахикардия, выраженная днем (ЧСС 131 уд/мин при норме 99–112 уд/мин) и незначительная во время сна (90 уд/мин при норме 80–89 уд/мин); паузы ритма в пределах возрастной нормы. Продолжительность интервалов P–Q и Q–T в норме. Ребенок консультирован неврологом, миопатический синдром не выявлен, респираторно-аффективные пароксизмы в анамнезе.

При генетическом тестировании в гене *PRKAG2* хромосомы 7 (chr7:151269 794), в 9-м экзоне выявлена мутация с.1007T>A, транскрипт (NM\_016203.3), аминокислотная замена p.Val336Glu в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена), которая, согласно критериям ACMG, определена как вероятно патогенная. Тот же вариант был выявлен у пробанда — старшей сестры. Назначены бета-адреноблокатор пропранолон в дозе 1 мг/кг, кардиотрофическая терапия.

Таким образом, у ребенка в настоящее время выявлена только умеренная асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия; данных, подтверждающих синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, не получено. Ребенок взят под диспансерное наблюдение; не исключено, что симптоматика может дебютировать в дальнейшем.

**Клинический случай 3.** Девочка 17 лет, 1998 г. р., в течение 11 лет наблюдалась в отделении кардиологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева с диагнозом: гипертрофическая симметричная кардиомиопатия. Синдром слабости синусового узла. Состояние после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Интермиттирующий синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Состояние после радиочастотной катетерной абляции множественных дополнительных предсердно-желудочковых сообщений (левый заднелатеральный и правый латеральный в 2010 г., правый заднесептальный в 2011 г.). Предъявляет жалобы на утомляемость, короткие эпизоды сердцебиения с колющими болями в области сердца, одышку при физической нагрузке. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

Гипертрофия левого желудочка выявлена в 1,5 года, тогда же обратили внимание на брадикардию до 80 уд/мин, в дальнейшем усугубившуюся (до 60 уд/мин). В возрасте 3 лет выраженность гипертрофии увеличилась, толщина межжелудочковой перегородки составила 8–9 мм, максимально в средней трети до 12 мм, толщина задней стенки левого желудочка — 8 мм, без обструкции выводного тракта левого желудочка. На стандартной электрокардиограмме регистрировались брадикардия, признаки гипертрофии обоих желудочков, признаки субэндокардиальной ишемии, укорочение интервала P–Q. При холтеровском мониторинге нарушения ритма не зарегистрированы, имелась выраженная синусовая брадикардия со средней ЧСС днем 75 уд/мин и ночью 57 уд/мин, паузы ритма в пределах нормы. При обследовании в возрасте 9 лет брадикардия прогрессировала (ЧСС 54 уд/мин), увеличилась гипертрофия межжелудочковой перегородки (базальные отделы до 11 мм, в средней трети до 16 мм, толщина задней стенки 9 мм). На электрокардиограмме имелись признаки гипертрофии обоих желудочков, высокий вольтаж комплексов QRS, глубокие зубцы Q, признаки субэндокардиальной ишемии, укорочение PQ (до 70 мс). Назначение бета-адреноблокаторов было невозможно из-за выраженной брадикардии. В дальнейшем нарастала степень гипертрофии миокарда, появились приступы наджелудочковой пароксизмальной тахикардии.

В возрасте 12 лет впервые выявлены высокие уровни молочной (до 5 ммоль/л) и пирувиноградной (0,4 ммоль/л) кислот, гиперкалиемия (5,4–5,1 ммоль/л), что послужило основанием для исключения митохондриальной патологии. По данным

биопсии скелетной мышцы, выражены признаки митохондриальной миопатии — в 20% мионов определяется СДГ-позитивный и ЦО-позитивный феномен RRF (при норме до 5%), выраженность RRF 2 балла, митохондриальный индекс 2 при норме до 1, определяются субсарколеммальные скопления гликогена, липидов и кальция, в части мионов определяются повышенные субсарколеммальные скопления митохондрий, часть субсарколеммальных и интермиофибрилярных митохондрий имеет деформацию крист, отдельные митохондрии погибают, превращаясь в мембранные тельца, среди митохондрий отмечаются крупные липидные включения (рис. 4).

В возрасте 12 лет проведена радиочастотная катетерная абляция дополнительных предсердно-желудочковых сообщений (левый заднелатеральный, правый латеральный). Учитывая прогрессирующую брадикардию, ограничивающую назначение медикаментозной терапии, и выраженную гипертрофию миокарда имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. В 13 лет проведения по дополнительным предсердно-желудочковым путям рецидивировало, выполнена повторная радиочастотная катетерная абляция еще одного дополнительного предсердно-желудочкового сообщения (правый заднесептальный). За время дальнейшего наблюдения срабатываний кардиовертера-дефибриллятора не отмечено. При тестировании кардиовертера-дефибриллятора на фоне жалоб на короткие эпизоды сердцебиений зарегистрирована предсердная тахикардия с проведением 1:1 с ЧСС 240–280 уд/мин, длительностью 2 с. При неинвазивном электрофизиологическом исследовании исходно на ЭКГ ритм навязан от имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с базовой частотой стимуляции 50 имп/мин. PQ 80 мс QRS 150 мс. Антеградно точка Венкебаха — 210 имп/мин, эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла 270 мс. Ретроградно: точка Венкебаха 190 имп/мин, эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла 330 мс. При выполнении учащающей и программированной стимуляции из коронарного синуса проведение без замедления с незначительным расширением комплекса QRS. При стимуляции из правого желудочка отмечаются декрементные свойства атриовентрикулярного (антеградное) и вентрикулоатриального (ретроградное) проведения, тахисистолических нарушений ритма не индуцировано. Проведена проба с АТФ: отмечается сохранение антеградного и ретроградного проведения. В возрасте 17 лет в покое дважды отмечался кратковременный эпизод сердцебиения с колющими болями в области сердца, купировался самостоятельно.

При осмотре состояние удовлетворительное, физическое развитие среднее. Масса тела 55 кг (25–50%), рост 155 см (10–25%). Кожа чистая, бледно-розовая. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 123/64 мм рт. ст. Границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены,

ритмичные, брадикардия с ЧСС 50 уд/мин, систолический шум по левому краю грудины. Печень не увеличена. Миопатического синдрома нет.

В анализах крови повышенный уровень кардиомакеров: натрийуретический пептид — 742,5 пг/мл при норме до 50 пг/мл; фракция МВ креатинкиназы 8,8 нг/мл при норме до 6,3 нг/мл. Миоглобин 25,0 нг/мл (норма 14,3–65,8 нг/мл), высокочувствительный тропонин повышен.

На электрокардиограмме — ритм, навязанный на предсердия от кардиовертера-дефибриллятора, ЧСС 56 уд/мин, нормальная электрическая ось сердца, признаки гипертрофии левого желудочка, укорочение интервала P–Q (80–100 мс), перегрузка правого предсердия и левого желудочка с выраженными изменениями в миокарде (выраженная инверсия зубца Т в отведениях I, II, III, avF, V2–V6 с выраженной депрессией сегмента ST в этих же отведениях — от 1,7 до 9,0 мм); удлинение интервала Q–T (Q–Tc 503мс). При эхокардиографии визуализировалась гипертрофия миокарда левого желудочка (максимально — межжелудочковая перегородка на границе базального отдела и средней трети до 32 мм, толщина задней стенки левого желудочка 24 мм); гипертрофия миокарда правого желудочка; миокард неоднороден; усилен коронарный кровоток. Гемодинамическая обструкция в апикальном отделе левого желудочка с градиентом 50 мм рт.ст., в средней трети левого желудочка — 30 мм рт.ст., в выводном тракте правого желудочка — 12 мм рт.ст.; усиление кровотока в выводном тракте левого желудочка и на границе приточного и отточного отделов правого желудочка с градиентом до 9 мм рт.ст. Выявлены недостаточность аортального клапана 2-й степени, дилатация левого предсердия. Митральная регургитация 1+. При холтеровском мониторинге регистрировалась выраженная брадикардия в течение суток со средней ЧСС днем 54 уд/мин при норме 85 уд/мин и ночью 54 уд/мин при норме 65 уд/мин. Практически постоянно регистрируется ритм имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (режим DDD с базовой ЧСС 55 имп/мин, AV-paced 180 мс, AV-sensed 160 мс), предсердная стимуляция, интервал P–Q навязанного ритма 100–120 мс; представленность навязанного ритма за сутки 98,9%. Зарегистрированы единичные одиночные наджелудочковые экстрасистолы и единичные одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы, 1 залп желудочковой тахикардии с ЧСС 158 уд/мин продолжительностью 3 с. Множественные паузы ритма длительностью до 1591 мс. Продолжительность интервала Q–T в норме. При контроле системы кардиовертера-дефибриллятора зарегистрированы 3 эпизода желудочковой тахикардии с ЧСС до 170 уд/мин длительностью до 3 с. Включен монитор желудочковой тахикардии более 140 уд/мин.

При генетическом тестировании в гене *PRKAG2* в 11-м экзоне хромосомы 7 выявлена миссенс-мутация с.1016 A>G, р.Н339R, транскрипт NM-001040633,

в гетерозиготном состоянии, которая определена согласно критериям ACMG как вероятно патогенная.

Лечение включало назначение бета-адреноблокаторов: метопролол 75 мг/сут, с целью профилактики фиброзных изменений применялся антагонист альдостерона спиронолактон 25 мг/сут. Использовалась метаболическая терапия с целью улучшения клеточного энергетического обмена, коррекции митохондриальных нарушений L карнитин 5 г/сут, убидекареон (коэнзим Q10) 900 мг/сут.

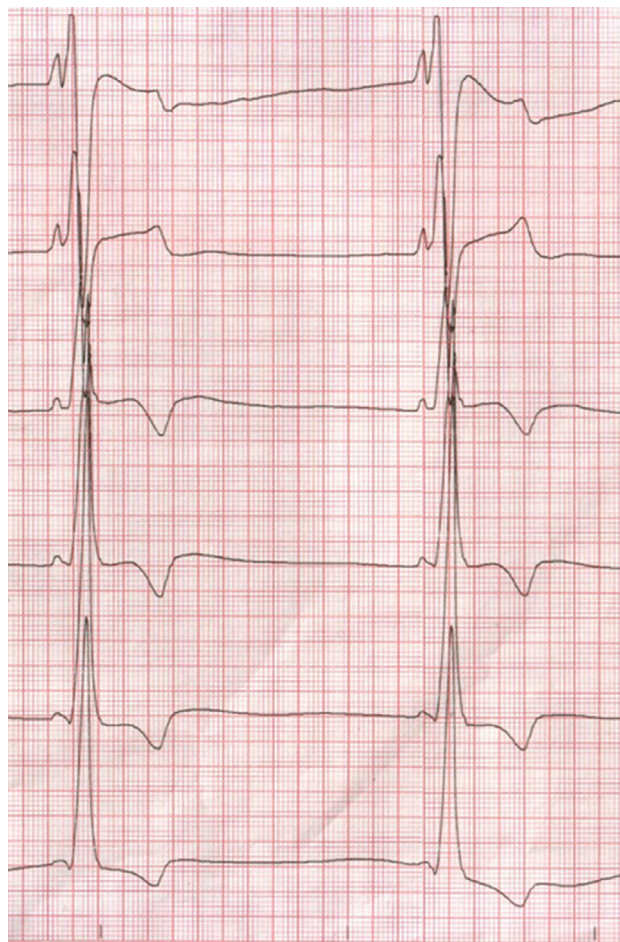
## Обсуждение

*PRKAG2* синдром диагностируется в большинстве случаев при сочетании синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и гипертрофической кардиомиопатии, развившейся на фоне отложения гликогена в кардиомиоцитах, а также нарушений в проводящей системе сердца [6, 7, 10]. Мы представили 3 клинических случая метаболической гипертрофической кардиомиопатии, ассоциированной с мутациями в гене *PRKAG2* с дебютом в раннем детском возрасте.

Первые два пациента родные сестры из семьи с отягощенной по гипертрофической кардиомиопатии наследственностью. Их отец страдал от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и умер в молодом возрасте от прогрессирующей сердечной недостаточности. Для описанных нами наблюдений характерна ранняя манифестация заболевания, при этом имелось сочетание синдрома преэкситации желудочков и гипертрофии миокарда. Омечено постоянное быстрое прогрессирование степени гипертрофии миокарда до достижения экстремальных значений. Гипертрофия была концентрической симметричной, носила преимущественно бивентрикулярный характер, отмечено раннее развитие диастолической дисфункции, что согласуется с наблюдением других авторов [2, 3, 11]. Клинические признаки сердечной недостаточности, а также биохимические маркеры (уровень proBNP) были представлены незначительно. Для объективной оценки сердечной недостаточности большое значение имели результаты спироэргометрии. Данные, полученные в ходе исследования (резкое снижение потребления кислорода на пике нагрузки и на уровне анаэробного порога, низкая толерантность к физической нагрузке), отражали выраженную сердечную недостаточность. Основным клиническим симптомом в первом наблюдении были частые пароксизмы наджелудочковой тахикардии на фоне дополнительных предсердно-желудочковых сообщений. Обращали внимание выявление новых пресердно-желудочковых сообщений в ходе динамического наблюдения, недостаточная эффективность радиочастотной абляции, рецидивы наджелудочковой тахикардии. Применение радиочастотной абляции при лечении синдрома преэкситации желудочков у пациентов

с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией в ряде случаев противоречиво. В одних исследованиях показана эффективность этого воздействия для устранения пароксизмов наджелудочковой тахикардии и профилактики ее трансформации в фибрилляцию желудочков и развитие внезапной сердечной смерти [2, 3, 11]. В других случаях отмечены возможность появления «новых» дополнительных предсердно-желудочковых сообщений и неэффективность радиочастотной абляции [6, 9]. Недостаточная эффективность радиочастотной абляции в данном случае объясняется морфологическими особенностями миокарда у пациентов с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией, когда дополнительные предсердно-желудочковые сообщения возникают за счет отложения гликогена в кардиомиоцитах [2, 6, 7]. В нашем наблюдении после двух неудачных процедур радиочастотной абляции мы перешли на медикаментозное лечение наджелудочковой тахикардии. Применение пропafenона оказалось эффективным.

В наших наблюдениях отсутствовали экстракардиальные проявления заболевания в виде миопатического синдрома и задержки умственного развития,

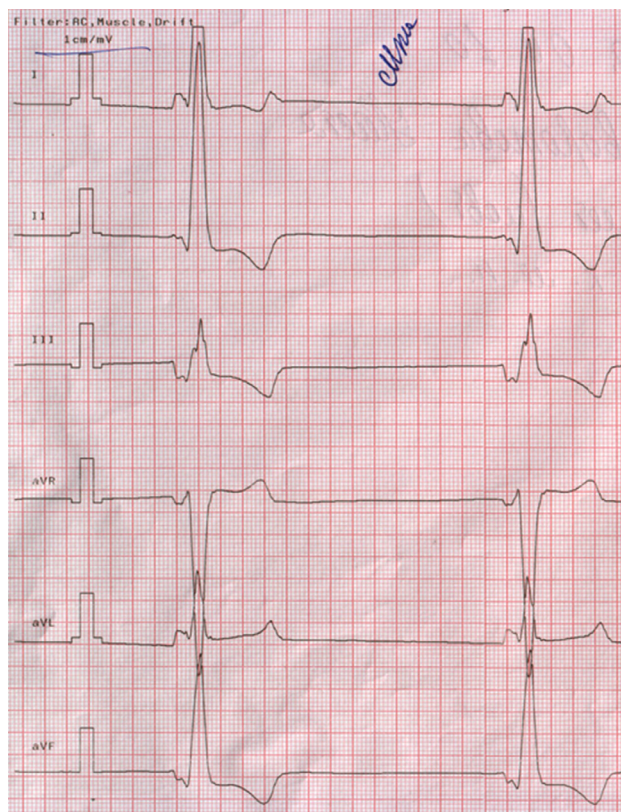


**Рис. 3.** Электрокардиограмма пациентки К., 10 лет (3-й случай): выраженная брадикардия, увеличен вольтаж комплекса QRS, короткий интервал P–Q — 80 мс; выраженное нарушение реполяризации, замедление проведения по правой ножке пучка Гиса.  
**Fig. 3.** Electrocardiogram of patient K., 10 years old (3rd case): pronounced bradycardia, increased voltage of the QRS complex, a short interval of P–Q — 80 ms; pronounced violation of the repolarization process, slowing down the right leg of the His bundle.

возможность которых описывалась в других исследованиях [2, 11].

Представленный третий клинический случай демонстрирует наиболее длительное наблюдение в течение 15 лет и ярко отражает прогредиентность нарастания гипертрофии миокарда и нарушений ритма сердца. В данном случае наследственность не отягощена, случай сорадиический. Заболевание дебютировало с раннего возраста в виде гипертрофии в сочетании с выраженной брадикардией. Выраженная брадикардия затрудняла медикаментозную терапию, не позволяла назначить бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Обращает внимание диффузный характер гипертрофии миокарда с вовлечением в патологический процесс левого и правого желудочков и предсердий. Как и в первом наблюдении, выявлены множественные дополнительные предсердно-желудочковые сообщения, которые не удалось полностью устранить при проведении радиочастотной абляции. В связи с высоким риском внезапной сердечной смерти на фоне экстремальной гипертрофии миокарда и наличии залпов неустойчивой желудочковой тахикардии имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

В связи с повышением уровня лактата и пирувата в крови, снижением толерантности к физической нагрузке проводилось исключение митохондриаль-



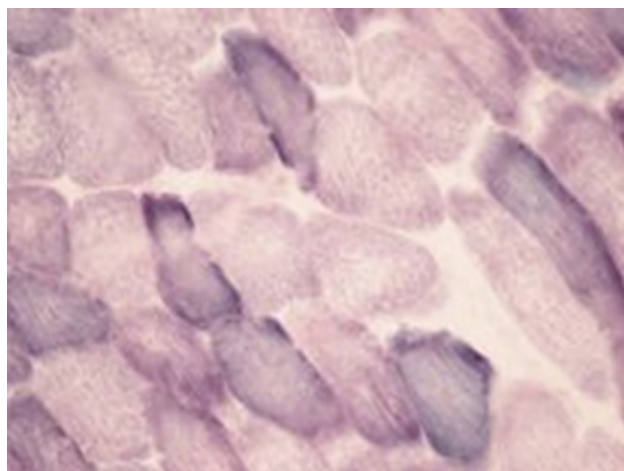


Рис. 4. Световая микроскопия биоптата скелетной мышцы пациентки К.: субсарколеммальные отложения маркера сукцинатдегидрогеназы. Ув. х 200

Fig. 4. Light microscopy of Patient K. skeletal muscle biopsy: subsarcolemmal deposits of the succinate dehydrogenase marker. Magn. x 200

ной патологии. Данные биопсии скелетной мышцы подтвердили признаки митохондриальной недостаточности. Причинами нарушения клеточной энер-

гетики в данном случае служит снижение функции аденозинмонофосфатактивируемой ролтеинкиназы, что приводит к снижению уровня и недостаточной эффективности функции аденозинтрифосфата [1].

К сожалению, до настоящего времени не существует этиопатогенетического лечения *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатии. В связи с этим основная тактика ведения пациентов включает профилактику угрожающих жизни аритмий. Для этого применяется радиочастотная катетерная абляция дополнительных предсердно-желудочковых сообщений, при неэффективности интервенционного лечения рассматривается вопрос об антиаритмической терапии. При развитии полной атриовентрикулярной блокады применяется имплантация электрокардиостимулятора. При высоком риске внезапной сердечной смерти проводится имплантация кардиоветера-дефибриллятора. При развитии хронической сердечной недостаточности в лечение добавляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, при неэффективности медикаментозной терапии сердечной недостаточности выполняется трансплантация сердца [2, 5, 11].

#### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B. 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 (2001)
2. 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
3. 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(1): e003121. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121
4. 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
5. Gollub 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
6. 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: 651–659. DOI: 10.1093/europace/euw067
7. 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
8. 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
9. Aggarwal V., Dobrolet N., Fishberger S., Zablah J., Jayakar P., Ammous Z. *PRKAG2* mutation: An easily missed cardiac specific non-lysosomal glycogenosis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015; 8(2): 153–156. DOI: 10.4103/0974-2069.154149
10. 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
11. Hu J., Tang B., Wang J., Huang K., Wang Y., Lu S. et al. Familial Atrial Enlargement, Conduction Disorder and Symmetric Cardiac Hypertrophy Are Early Signs of *PRKAG2* R302Q. *Curr Med Sci* 2020; 40(3): 486–492. DOI: 10.1007/s11596-020-2207-z

Поступила: 30.03.22

Received on: 2022.03.30

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 absence of a conflict of interest and financial support, which should be reported.