

Изолированный гликогеноз сердцаКомиссарова С. М.¹, Ринейская Н. М.¹, Чакова Н. Н.², Ниязова С. С.², Плащинская Л. И.¹

Изолированный гликогеноз сердца (синдром PRKAG2) является одной из форм гликогеноза, основным клиническим проявлением которого является гипертрофия левого желудочка, фенотипически сходная с гипертрофической кардиомиопатией, в сочетании с предвозбуждением желудочков и нарушениями проводимости. Заболевание возникает в результате мутации гена *PRKAG2*, кодирующего субъединицу $\gamma 2$ 5' аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы; наследование — аутосомно-доминантное.

Представлен обзор сведений литературы и клиническое наблюдение двух пациентов из одной семьи с мутацией c.905C>A (p.Arg302Gln) гена *PRKAG2*, ассоциированной с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и ранним развитием нарушений проводимости, потребовавших имплантации электрокардиостимулятора. Обсуждены вопросы диагностики и стратегии лечения заболевания.

Ключевые слова: синдром PRKAG2, изолированный гликогеноз сердца, синдром WPW, мутации, бинодальная болезнь.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь.

Комиссарова С. М. — д.м.н., доцент, г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Ринейская Н. М.* — врач второй квалификационной категории, м.н.с. лаборатории хронической сер-

дечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1986-1367, Чакова Н. Н. — к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-4721-9109, Ниязова С. С. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-3566-7644, Плащинская Л. И. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0001-8815-3543.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nadya.rin@gmail.com

PRKAG2 — $\gamma 2$ -субъединица АМФ-активируемой протеинкиназы, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, СН — сердечная недостаточность, АМФК — 5'аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АТФ — аденозинтрифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, ЛЖ — левый желудочек, АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, РЧА — радиочастотная абляция.

Рукопись получена 24.06.2019
Рецензия получена 31.07.2019
Принята к публикации 07.08.2019



Для цитирования: Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Плащинская Л. И. Изолированный гликогеноз сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):110–117
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-110-117

Isolated glycogen storage disease of the heartKomissarova S. M.¹, Rineiskaya N. M.¹, Chakova N. N.², Niyazova S. S.², Plashchinskaya L. I.¹

Isolated glycogen storage disease of the heart (PRKAG2 syndrome) is a form of glycogenesis, which is characterized by left ventricular hypertrophy, similar to the phenotype of hypertrophic cardiomyopathy, associated with pre-excitation of the ventricles and conduction disorders. The disease is caused by mutations in the gene *PRKAG2* encoding for the 5'Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK), specifically for its $\gamma 2$ regulatory subunit, inheritance — autosomal dominant. A review of the literature data and clinical observation of two patients from the same family with the mutation c.905C>A (p.Arg302Gln) in the *PRKAG2* gene associated with WPW syndrome and early development of conduction disorders requiring implantation of a pacemaker are presented. The issues of diagnosis and treatment strategy of the disease were discussed.

Key words: PRKAG2 syndrome, isolated glycogen storage disease of the heart, WPW syndrome, mutations, binodal disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Republic of Belarus.

Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Rineiskaya N. M. ORCID: 0000-0002-1986-1367, Chakova N. N. ORCID: 0000-0003-4721-9109, Niyazova S. S. ORCID: 0000-0002-3566-7644, Plashchinskaya L. I. ORCID: 0000-0001-8815-3543.

Received: 24.06.2019 **Revision Received:** 31.07.2019 **Accepted:** 07.08.2019

For citation: Komissarova S. M., Rineiskaya N. M., Chakova N. N., Niyazova S. S., Plashchinskaya L. I. Isolated glycogen storage disease of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):110–117
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-110-117

Изолированный гликогеноз сердца или гликоген-ассоциированная кардиомиопатия (синдром PRKAG2) — является редким аутосомно-доминантным наследственным заболеванием и возникает при мутации гена *PRKAG2*, расположенного на длинном

плече хромосомы 7. При этом типе гликогеноза гликоген откладывается преимущественно в миокарде [1]. Заболевание по фенотипическим проявлениям характеризуется развитием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), сходной с первичными формами

гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), возникающими в результате мутаций генов саркомерного комплекса, в сочетании с синдромом Wolff-Parkinson-White (WPW), суправентрикулярной аритмией и симптомами сердечной недостаточности (СН). Заболевание также часто сопровождается хронотропной недостаточностью и нарушениями проводимости, приводящими к преждевременной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [2].

Впервые синдром был описан в нескольких исследованиях во второй половине XX века. В 1995г был картирован локус 7q36, ассоциированный с синдромом WPW и семейной ГКМП, а в 2001г идентифицирован ген *PRKAG2*, кодирующий γ 2-субъединицу 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) — фермента, вовлеченного в метаболическую регуляцию аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках сердечной ткани, скелетных мышцах, мозге, печени, плаценте, почках, поджелудочной железе (рис. 1) [3]. В кардиомиоцитах фермент регулирует поглощение, хранение и утилизацию глюкозы и жирных кислот [4]. Предполагается, что мутации в гене *PRKAG2* модифицируют трехмерную структуру АМФК, изменяя его сродство к аденозинмонофосфату (АМФ), и влияют на активность фермента [5]. Дисфункция АМФК изменяет поглощение глюкозы миоцитами и вызывает отложение гликогена и амилопектина, как и у пациентов с другими гликогеназами [6]. Интересно отметить, что субъединица γ 2 АМФК в период кардиогенеза может участвовать в развитии фиброзного кольца атриовентрикулярного клапана и отложение гликогена в нем приводит к нарушению нормальной атриовентрикулярной проводимости, что сопровождается ранним развитием дисфункции проводящей системы сердца [7-10].

Распространенность в общей популяции синдрома *PRKAG2*, в настоящее время неизвестна. В одном из исследований [11] синдром *PRKAG2* выявлен у одного из 100 субъектов (1%), страдающих ГКМП с ранним нарушением проводимости и развитием синоатриальной (СА) или атриовентрикулярной (АВ) блокады. Agad M, et al. (2005) обнаружили генетически подтвержденный синдром *PRKAG2* у 7 из 24 пациентов (29%) среди пациентов с гипертрофией ЛЖ и синдромом WPW [12].

Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *PRKAG2* являются мутации с.905G>A (p.Arg302Gln) и с.143A>T(Asn488Ile) (57% и 21% случаев, соответственно) [13]. У носителей мутации с.905G>A (p.Arg302Gln) чаще наблюдались синкопальные состояния (33% vs 12%, p=0,01) и частота имплантации ЭКС (55% vs 30%, p=0,006) по сравнению с носителями мутации с.1463A>T (p.Asn488Ile). И наоборот, гипертрофия ЛЖ встречалась чаще (70% vs 42%, p=0,004) у носителей мутации с.1463A>T (p.Asn488Ile), чем у носителей с.905G>A (p.Arg302Gln). При синдроме

PRKAG2 установлены также более редкие мутации [14-16]. Burwinkel B, et al. (2005) сообщили о мутации с.1592G>A (p.Arg531Gln) с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, характеризующимися ранним началом манифестации симптомов заболевания и тяжелым клиническим течением, ведущим к смерти в течение первых трех месяцев жизни [17].

Хотя мутации в гене *PRKAG2* в основном поражают сердце, в некоторых исследованиях сообщалось о системном характере болезни. У носителей мутации с.1463A>T (p.Asn488Ile) в 15% случаев наблюдалась скелетная миопатия с повышением уровня креатинфосфокиназы [18], так же как и у пациентов с мутацией с.1642T>C (p.Ser548Pro). Следует отметить, что у пациентов с наиболее частой мутацией p.Arg302Gln в гене *PRKAG2* не возникает экстракардиальной патологии.

Клинические проявления синдрома *PRKAG2* характеризуются вариабельностью и могут демонстрировать различную степень выраженности гипертрофии миокарда и аритмических событий; варьировать от бессимптомного течения до возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВСС). Первыми клиническими проявлениями синдрома наиболее часто оказываются суправентрикулярные тахикардии (СВТ), в основном представленные фибрилляцией или трепетанием предсердий, которые осложнялись инсультом или развитием желудочковых тахикардий. Суправентрикулярные аритмии были зарегистрированы у 38% пациентов и значительная их часть была связана с синдромом WPW [19]. Часто встречается при этом заболевании атипичный синдром предвозбуждения с декрементным АВ-проведением, позволяющим предположить наличие фасцикуло-вентрикулярного дополнительного пути [16, 17]. При анализе тестов ЭФИ “подлинный” синдром WPW был выявлен в 3 из 19 случаев, тогда как в 16 из 19 оставшихся случаев был диагностирован атипичный синдром. В ряде исследований было показано, что мутации в гене *PRKAG2* связаны с развитием периганглионарного дополнительного пути, называемого волокном Mahaim [8]. Абляция таких дополнительных путей сопряжена с высоким риском развития ятрогенной блокады АВ-проводимости. Процедуры радиочастотной абляции (РЧА) у таких пациентов должны быть рассмотрены в каждом конкретном случае индивидуально.

Для синдрома *PRKAG2* характерно раннее развитие хронотропной некомпетентности и дисфункции проводящей системы, приводящие к развитию чрезмерной синусовой брадикардии, СА или АВ-блокадам. Это происходит, как правило, на 3-м или 4-м десятилетии жизни пациентов [20]. В целом, дисфункция проводимости была выявлена у 44% пациентов и 43% пациентам имплантированы ЭКС.

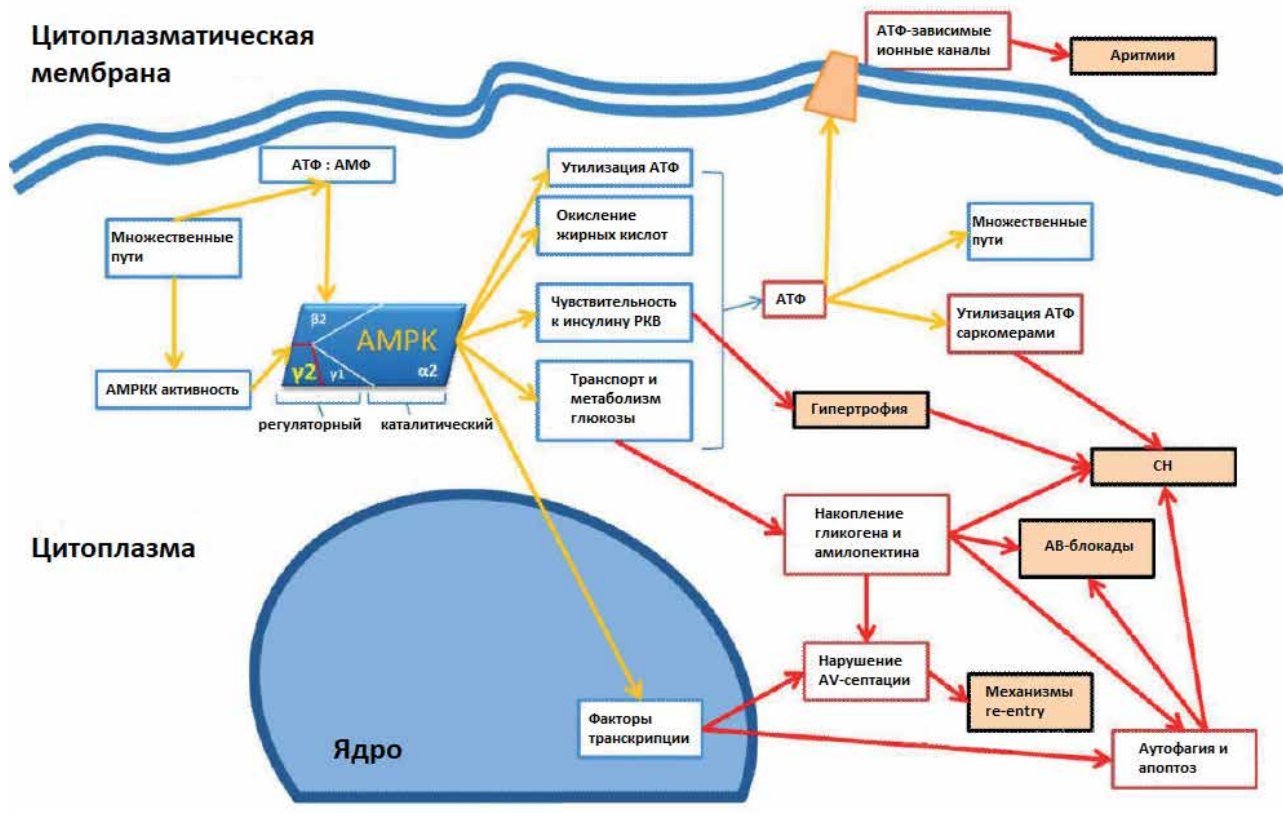


Рис. 1. 5-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) активируется высоким уровнем аденозинмонофосфата (АМФ) и АМФК-киназой.

Примечание: энзимопатия, детерминированная мутациями в гене *PRKAG2*, может вызывать изменения в многочисленных дополнительных путях и нерегулируемую активацию ядерных факторов транскрипции. Все эти механизмы могут привести к развитию гипертрофии сердца, избыточному накоплению гликогена, дисфункции ионных каналов, нарушению атриовентрикулярной септации и утилизации АТФ саркомерами (адаптировано Porto A. et al.).

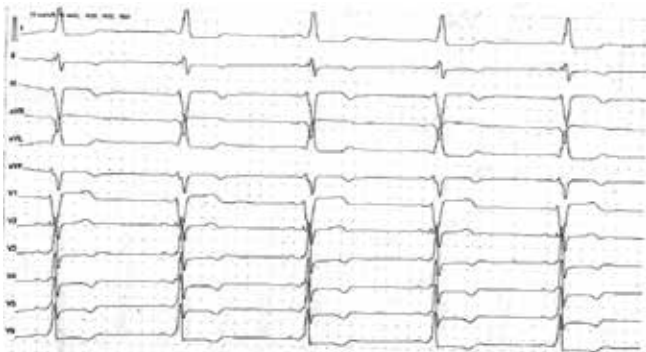


Рис. 2. ЭКГ. Синусовый ритм, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

ВСС возникла у 8,7% из общего числа 171 пациента (средний возраст ВСС 33,4 лет). По имеющимся данным, ВСС может происходить как при наличии, так и в отсутствии тяжелой гипертрофии сердца [16], в некоторых случаях сообщалось о ВСС во сне [20]. Четко определить преобладающий патофизиологический процесс, приводящий к ВСС при этой патологии невозможно в связи с ранним прогрессированием нарушений про-

димости сердца и развитием выраженной гипертрофии ЛЖ [21].

Диагностика изолированного сердечного гликогенноза сложна из-за редкости этой патологии, недостаточной осведомленности врачей и труднодоступности молекулярно-генетических методов исследования в широкой клинической практике [22].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 50 лет, предъявляет жалобы на одышку, возникающую при быстрой ходьбе на расстояние >500 м и при подъёме на 3 этаж, перебои в области сердца, снижение толерантности к физической нагрузке и общую слабость. До 2004г считал себя практически здоровым, служил в рядах вооруженных сил, занимался спортом. В возрасте 40 лет впервые появились эпизоды сердцебиений, сопровождающиеся головокружением, слабостью.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение гиперстеничное. Повышенного питания: вес 84 кг, рост 165 см, индекс массы тела — 30,85 кг/м², площадь поверхности тела — 2,2 м². Кожные покровы бледные, видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Пульс 60 уд./мин, ритмичный. Артериальное давление 130/85 мм рт.ст.

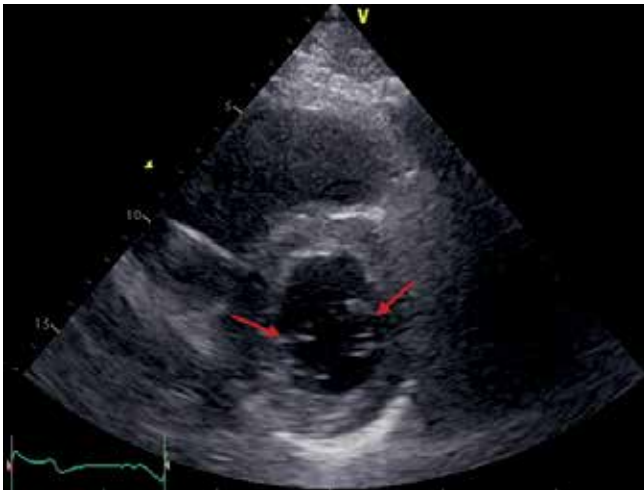


Рис. 3. ТТ ЭхоКГ — позиция по короткой парастеральной оси на уровне верхушечных сегментов.

Примечание: гипертрофия миокарда стенок ЛЖ и МЖП 14-17 мм. Аномально расположенный мышечный тяж от верхушки к базальному сегменту МЖП толщиной 5 мм. Дополнительная хорда в нижней трети ЛЖ.

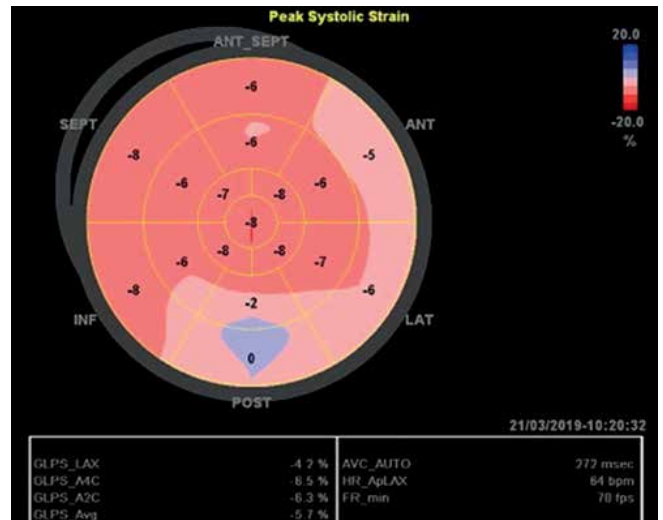


Рис. 4. ТТ ЭхоКГ с определением глобальной и региональной продольной сократимости.

Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритмичны, небольшой систолический шум в 5 межреберье на 1,5 см кнаружи от срединноключичной линии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пастозность голеней и стоп.

При первичном обследовании по данным ряда ЭКГ был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 125 уд./мин, эпизоды синусовой брадикардии с ЧСС 50 уд./мин и нарушения внутрижелудочковой проводимости (рис. 2). Ввиду наличия синдрома слабости синусового узла (СССУ), синдрома тахи-брадикардии было принято решение об имплантации ЭКС.

При ЭхоКГ исследовании выявлена симметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (ТМЖП в диастолу 15 мм, ТЗСЛЖ 15 мм, ИММ 152,85 г/м²) без обструкции выносящего тракта ЛЖ (ГД ВТЛЖ 5 мм рт.ст.), умеренная дилатация левого предсердия (ПЗР ЛП 45/58 мм), без дилатации ЛЖ (КДР 55 мм, КСР 35 мм, КДО 127 мл, КСО 54 мл), сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ 62%, умеренная дилатация правого желудочка (ПЗР ПЖ 44/79 мм) и диастолическая дисфункция псевдонормального типа (рис. 3). Снижение глобальной (GLS -5,7%) и региональной продольной деформации ЛЖ по данным 2D Strain (рис. 4).

Пациенту был установлен диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. СССУ: синдром тахи-брадикардии (пароксизм ФП, синусовая брадикардия). Имплантация ЭКС в режиме DDDR (2004г). Н I (NYHA II). Из сопутствующих заболеваний пациент имел варикозное расширение вен нижних конечностей. Пациенту проводилась

терапия дезагрегантами, β-блокаторами, диуретиками. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение проявлений сердечной недостаточности, улучшение переносимости физической нагрузки.

Динамика ЭхоКГ исследований пациента представлена в таблице 1.

При повторной госпитализации в 2009г проводилась замена ЭКС. При суточном мониторинге ЭКГ от 12.08.2009г зарегистрирована преходящая АВ-блокада III степени, пароксизм истмус-зависимого трепетания предсердий, установлена бинодальная болезнь.

Диагноз был уточнен: ГКМП, необструктивная форма. Бинодальная болезнь. СССУ: синдром тахи-брадикардии (пароксизм ФП, синусовая брадикардия), преходящая АВ-блокада III степени. Имплантация ЭКС DDDR (2004г). Замена системы ЭКС (08.04.2009г). Н I (NYHA II).

Для определения причины развития ГКМП пациенту было выполнено генетическое тестирование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), включающего анализ кодирующих последовательностей 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате проведенного исследования была выявлена патогенная мутация с.905G>A (p.Arg302Gln), rs121908987 в 7 экзоне гена *PRKAG2*, которая была подтверждена методом автоматического секвенирования по Сэнгеру (рис. 5).

В связи с тем, что мутация была установлена в гене *PRKAG2*, нарушения в котором ассоциированы с развитием изолированного сердечного гликогеноза, диагноз был пересмотрен в пользу этого заболевания.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-исследований

Показатели	12.08.2004	11.10.2012	27.10.2016	21.03.2019
ТМЖП _{диаст} , мм	14	14	18	15
ТЗС _{диаст} , мм	14	12	13	15
ФВ ЛЖ, %	62	50	47	58
ИММ, г/м ²	129	148,65	138,46	152,85
ЛП, мм	44/55	42/54	42/54	45/58
КДР, мм	57	51	56	55
КСР, мм	39	31	41	35
КДО, мл	156	135	100	127
КСО, мл	60	68	53	54
Тип ДД	псевдо-нормальный	псевдо-нормальный	псевдо-нормальный	псевдо-нормальный
ПП, мм	39/48	42/66	41/87	44/79
ПЖ, мм	40/71	38/53	34/53	42/58
СДЛА, мм рт.ст.	20,5	16	-	19,7
ИЛС	1,12	1,25	1,56	1,5
ГД ВТЛЖ, мм рт.ст.	5	5	5	5

Сокращения: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС — толщина задней стенки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, ЛП — левое предсердие, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, ДД — диастолическая дисфункция, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ИЛС — индекс локальной сократимости, ГД ВТЛЖ — градиент выходного тракта левого желудочка.

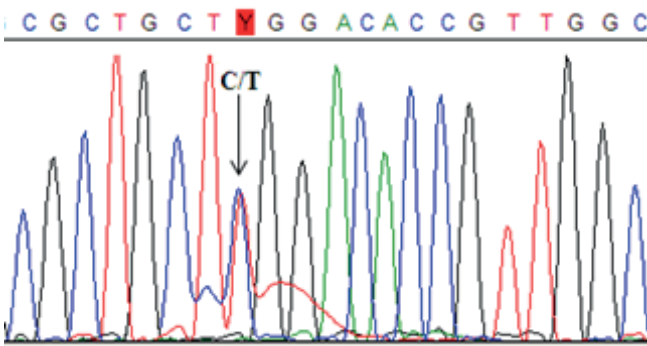


Рис. 5. Фрагмент нуклеотидной последовательности 7-ого экзона гена *PRKAG2* (стрелкой указано положение замены с.905G>A).



Рис. 6. ЭКГ. Синдром WPW, левосторонний тип.

Наследственность: мать в возрасте 85 лет сердечно-сосудистыми заболеваниями не страдает; отец умер от травмы позвоночника в возрасте 75 лет. Многие родственники погибли во время войны.

У сына в возрасте 16 лет первыми симптомами заболевания были частые пароксизмы СВТ на фоне синдрома WPW (рис. 6).

При ЭхоКГ выявлена умеренная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП 14 мм, ТЗС 12 мм, гипертрофия папиллярных мышц).

При МРТ с отсроченным контрастированием выявлены гипертрофия антеро-латеральной папиллярной мышцы, гипертрофия миокарда ЛЖ, дополнительная хорда ЛЖ, без очагового накопления контрастного вещества в сегментах миокарда ЛЖ (рис. 7А, рис. 7Б).

Дважды сыну выполнялось эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и РЧА дополнительного соединения (левостороннее передне-боковое ДС). В возрасте 18 лет при суточном мониторинге ЭКГ зарегистрирована чрезмерная брадикардия с ЧСС 36-45 уд./мин, появились пресинкопальные состояния. Пациенту был имплантирован ЭКС.

При молекулярно-генетическом исследовании методом автоматического секвенирования по Сэнгеру у сына также обнаружена мутация с.905G>A (р.Arg302Gln) в гена *PRKAG2*.

Обсуждение

Описанные нами клинический случай синдрома *PRKAG2* демонстрирует выраженный гипертрофический фенотип заболевания с ранним возникнове-

Таблица 2

Кардиомиопатии, ассоциированные с WPW-синдромом и укороченным интервалом PR

Синдром/болезнь	Тип КМП
Синдром PRKAG2	ГКМП
Болезнь Данона	ГКМП, ДКМП
Болезнь Фабри	ГКМП
Болезнь Помпе	ГКМП
Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера	ДКМП
Синдром MELAS	ГКМП, ДКМП
Синдром Kearns-Sayre	ДКМП
Синдром Leigh	ГКМП, ДКМП
Синдром MERRF	ГКМП, ДКМП

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

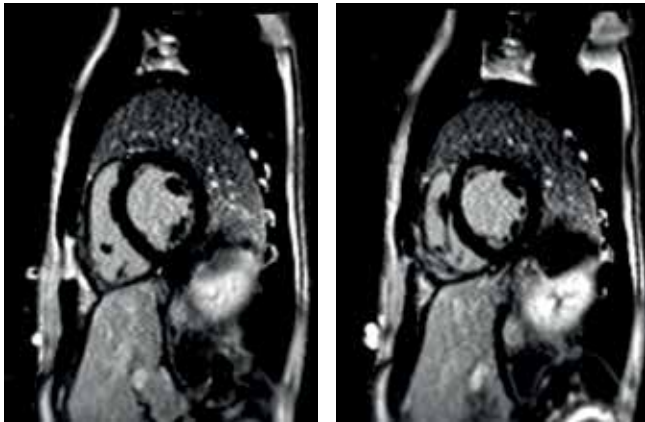


Рис. 7 (А, Б). МРТ сердца. **А** — проекция по короткой оси на уровне верхушечных сегментов; **Б** — проекция по короткой оси на уровне средних сегментов.

нием нарушений проводимости, жизнеугрожающих аритмий и прогрессированием симптомов сердечной недостаточности у пробанда (отца) и манифестирующим синдромом WPW — у сына. Изолированное поражение сердца при синдроме PRKAG2 — “сложный диагноз”, идет под маской гипертрофической кардиомиопатии и часто устанавливается на поздних стадиях заболевания. Основанием для предположения о возможном поражении сердца у нашего пациента явилась выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ, подходящая под определение ГКМП, но при этом с прогрессирующим нарушением проводимости, суправентрикулярными тахикардиями на фоне синдрома WPW. Для установления диагноза необходимо идентифицировать патогенный вариант мутаций в гене *PRKAG2*. При генетическом исследовании у пробанда и его сына обнаружена патогенная мутация с.905G>A (p.Arg302Gln), rs121908987 в 7 экзоне гена *PRKAG2*. Как описано выше, эта мутация является наиболее часто встречающейся при синдроме PRKAG2 в различных популяциях [6]. Кроме того, этот генетический вариант зарекомендовал себя в качестве патогенной мутации благодаря обширным сегрегационным и функциональным исследованиям [3]. Мутация p.Arg302Gln приводит к замене аргинина на глутамин в 302 кодоне аминокислотной последовательности. Остаток аргинина высоко консервативен, между аргинином и глутамином существуют физико-химические различия, которые приводят к недостаточному функционированию белка, что подтверждено соответствующими функциональными исследованиями [19, 23]. Экспрессия мутантного белка у трансгенных мышей приводит к увеличению содержания гликогена в ткани сердца [23]. Данный вариант отсутствует в популяционных базах данных (ExAC, dbSNP, esp, 1000 геномов), что указывает на его патогенную значимость.

Установление конкретной мутации с помощью генетического тестирования важно для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другими фенотипами ГКМП.

В клинической практике синдром PRKAG2 следует заподозрить при постановке диагноза аутосомно-доминантного ГКМП, сочетающегося с синдромом WPW, при отсутствии мутации в генах, кодирующих саркомерные белки. В этом случае наличие дисфункций проводящей системы и предвозбуждения желудочков при ЭКГ исследовании может помочь диагностировать данный синдром [12].

Генетические синдромы, которые могут имитировать синдром PRKAG2, перечислены в таблице 2; наиболее значимыми среди них являются болезнь Данона и болезнь Андерсона-Фабри.

Болезнь Данона характеризуется массивной гипертрофией ЛЖ, предвозбуждением желудочков и жизнеугрожающими аритмиями, не поддающейся контролю даже при ИКД, со средней продолжительностью жизни менее 25 лет [24]. Болезнь Андерсона-Фабри характеризуется концентрической гипертрофией ЛЖ, коротким интервалом PR и дисфункциями проводящей системы. Своевременная диагностика заболевания крайне важна, поскольку заместительная терапия ферментами позволяет добиться стабильности и регрессии симптомов с лучшими исходами данного заболевания [25].

Как болезнь Данона, так и болезнь Андерсона-Фабри наследуются по X-сцепленному типу и имеют выраженные экстракардиальные признаки: интеллектуальную задержку развития и скелетную миопатию при болезни Данона; акропарестезии, почечную недостаточность, криптогенный инсульт, ангиокератомы, помутнения роговицы и хрусталика и желудочно-кишечные симптомы при болезни Андерсона-Фабри.

Таблица 3

Диагностические критерии синдрома PRKAG2

Клиническое обследование	Критерии диагностики
Анамнез	Наличие в семейном анамнезе гипертрофии сердца и ВСС (аутосомно-доминантный тип наследования)
Возраст	Молодой возраст (I-IV декада)
ЭКГ	Брадикардия, укороченный интервал PR, δ-волна , блокада ножек пучка Гиса, высокий вольтаж зубцов
ЭхоКГ	Концентрическая гипертрофия ЛЖ
Суточное мониторирование ЭКГ	СВТ, признаки хронотропной недостаточности
ЭФИ	Наличие дополнительных путей
Другие признаки	Миалгия, эпилепсия, раннее начало АГ

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 4

Рекомендуемое лечение синдрома PRKAG2

Клинический признак	Инструментальное обследование	Рекомендуемое лечение
Фенотип ГКМП	<ol style="list-style-type: none"> 1. ЭКГ не менее 1 раза в год 2. ЭхоКГ исходно и каждые 1-2 года (в зависимости от морфологических изменений или клинического прогрессирования) 3. Определение уровня сывороточного BNP исходно и при клинической манифестации 4. Суточное мониторирование ЭКГ/событийный монитор для стратификации риска ВСС 5. Индивидуальные факторы риска ВСС и специфические паттерны, определяемые при ЭФИ 6. Электрофизиологическая оценка 7. Динамический мониторинг АД у пациентов с сопутствующей АГ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стандартное лечение СН, в частности: <ol style="list-style-type: none"> а) контроль жидкости, избегая дегидратации, особенно, при выраженной гипертрофии; б) рассмотрение вопроса о трансплантации сердца у пациентов с симптомами СН в терминальной стадии 2. Стандартная антиаритмическая терапия 3. Ранняя имплантация ЭКС или ИКД 4. РЧА АВ дополнительных путей 5. Лечение ГЛЖ без применения диуретических препаратов при сохранной систолической и диастолической функции ЛЖ
Скелетная миопатия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка нейромышечной патологии 2. Мышечная биопсия 	Физиотерапия и реабилитация

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический гормон, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЭКС — электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, РЧА — радиочастотная абляция, АВ — атриовентрикулярный, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

На сегодняшний день нет никаких конкретных руководящих методических рекомендаций для ведения пациентов с синдромом PRKAG2. Поэтому клиницистам предлагается обратиться к последним рекомендациям 2014г Европейского общества кардиологов (ESC) для диагностики и лечения ГКМП [21] с учетом несаркомерной природы заболевания.

Диагностические критерии, основанные на клинических проявлениях синдрома PRKAG2, и стратегия его лечения представлены в таблицах 3 и 4.

В плане медикаментозной стратегии необходимо назначение базовой антиаритмической терапии у пациентов с наджелудочковыми или желудочковыми тахиаритмиями. Учитывая многочисленные угрожающие жизни последствия синдрома PRKAG2, интервенционное лечение его осложнений является обязательным. Имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с синкопальными состояниями или признаками хронотропной недостаточности. Трансплантация сердца показана пациентам в терминальной стадии сердечной недостаточности.

Идентификация пациентов, которым показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора для

первичной профилактики ВСС, имеет первостепенное значение. Рекомендуют оценивать следующие факторы риска: семейный анамнез ВСС, наличие синкопе предположительно аритмического генеза, степень выраженности гипертрофии ЛЖ, наличие наджелудочковой и неустойчивой желудочковой тахикардии или наличие очагов фиброза при МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Результаты эндокардиального ЭФИ также играют потенциальную роль для стратификации риска ВСС при определении СВТ и нарушений АВ проводимости.

Наконец, целенаправленный семейный скрининг и, где это уместно, генетическое тестирование родственников представляют собой полезный инструмент для диагностики и являются обязательными для генетического консультирования пациентов с данной патологией.

Заключение

Изолированный сердечный гликогеноз или синдром PRKAG2 — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, основными клиническими проявлениями

которого являются гипертрофия миокарда, предвозбуждение желудочков и дисфункция проводимости. Заболевание вызвано мутациями в гене *PRKAG2*, кодирующей γ_2 -субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы, контролирующую метаболизм гликогена. Для подтверждения диагноза изолированного сердечного гликогеноза необходимо проведение генетического

тестирования и каскадного генетического скрининга родственников первой линии родства для выявления бессимптомных носителей патогенной мутации.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Yavari A, Bellahcene M, Bucchi A, et al. Mammalian γ_2 AMPK regulates intrinsic heart rate. *Nat Commun.* 2017;8:1258. doi:10.1038/s41467-017-01342-5.
- Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, et al. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet.* 2018;19:1. doi:10.1186/s12881-017-0512-6.
- Zaha VYL. Amp-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circulation Research.* 2012;111:800-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.255505.
- Habets DD, Coumans WA, Voshol PJ, et al. AMPK-mediated increase in myocardial long-chain fatty acid uptake critically depends on sarcolemmal CD36. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355:204-10. doi:10.1016/j.bbrc.2007.01.141.
- Calore M. The *PRKAG2* gene and hypertrophic cardiomyopathy: an energetically imbalanced relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313:H248-H250. doi:10.1152/ajpheart.00316.2017.
- Gollob MH. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:228-31.
- Tan HL, van der Wal AC, Campian ME, et al. Nodoventricular accessory pathways in PRKAG2-dependent familial preexcitation syndrome reveal a disorder in cardiac development. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:276-81. doi:10.1161/CIRCEP.108.782862.
- Govindan M, Ward D, Behr E. A rare connection: fasciculoventricular pathway in PRKAG2 disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:329-32. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01578.x.
- Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm* 2011;8:58-64. doi:10.1016/j.hrthm.2010.09.081.
- Fabris E, Brun F, Porto AG, et al. Cardiac hypertrophy, accessory pathway, and conduction system disease in an adolescent: the PRKAG2 cardiac syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e17. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.099.
- Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff- Parkinson-White syndrome: Natural history. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:922-30. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.053.
- Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2005;352:362-72. doi:10.1056/NEJMoa033349.
- Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003121. doi:10.1161/CIRCEP.115.003121 e003121.
- Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol* 2011;44:483-6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.02.009.
- Bayrak F, Komurcu-Bayrak E, Mutlu B, et al. Ventricular pre-excitation and cardiac hypertrophy mimicking hypertrophic cardiomyopathy in a Turkish family with a novel PRKAG2 mutation. *Eur J Heart Fail* 2006;8:712-5. doi:10.1016/j.ejheart.2006.03.006.
- Liu Y, Bai R, Wang L, et al. Identification of a novel de novo mutation associated with PRKAG2 cardiac syndrome and early onset of heart failure. *PLoS One* 2013;8:e64603. doi:10.1371/journal.pone.0064603.
- Burwinkel B, Scott JW, Buhner C, 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;76:1034-49. doi:10.1086/430840.
- Sri A, Daubeney P, Prasad S, et al. A Case Series on Cardiac and Skeletal Involvement in Two Families with PRKAG2 Mutations. *Case Reports in Pediatrics.* 2019. Article ID 7640140, 7 pages. doi:10.1155/2019/7640140.
- Zhang BL, Xu RL, Zhang J, et al. Identification and functional analysis of a novel PRKAG2 mutation responsible for chinese PRKAG2 cardiac syndrome reveal an important role of non-cbs domains in regulating the AMPK pathway. *J Cardiol.* 2013;62:241-8. doi:10.1016/j.jjcc.2013.04.010.
- Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:724-32. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, 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 (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Folmes KD, Chan AY, Koonen DP, et al. Distinct early signaling events resulting from the expression of the PRKAG2 R302Q mutant of AMPK contribute to increased myocardial glycogen. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;4:57-66. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.834564.
- Sidhu JS, Rajawat YS, Rami TG, et al. Transgenic mouse model of ventricular preexcitation and atrioventricular reentrant tachycardia induced by an AMP- activated protein kinase loss-of-function mutation responsible for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 2005;111:21-9. doi:10.1161/01.CIR.0000151291.32974.D5.
- Boucek D, Jirikovic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med.* 2011;13:563-8. doi:10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
- Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, et al. The Fabry cardiomyopathy: Models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 2011;62:59-67. doi:10.1146/annurev-med-090910-085119.