

<https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2186>

Н.В. Федорова¹, Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, М.А. Бабайкина¹,
Г.В. Ревуненков¹, К.В. Савостьянов³, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Сочетание порока развития сердечно-сосудистой системы и муколипидоза II типа: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Федорова Нина Владимировна, старший научный сотрудник отдела орфанных болезней и инвалидизирующих заболеваний, врач — детский кардиолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел. рабочий: +7 (499) 137-01-97, e-mail: oazisckb@yandex.ru

Обоснование. Муколипидоз II типа (I-клеточная болезнь, ICD) — заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Это очень редкое заболевание, в литературе описано мало случаев с подтвержденным диагнозом «муколипидоз». Еще реже приводится описание изменений сердечно-сосудистой системы у детей с данной наследственной болезнью. **Описание клинического случая.** В статье приведено описание клинического случая муколипидоза II типа с патологией сердечно-сосудистой системы — поражением клапанного аппарата сердца в сочетании с гипоплазией брюшного отдела аорты с обратимой дисфункцией миокарда на фоне терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). У пациентки отмечалось огрубление черт лица, гиперплазия десен, макроглоссия, изменение скелета по типу множественного дизостоза, диффузная мышечная гипотония, «плотный» подкожно-жировой слой. Сочетание артериальной гипертензии, дилатации полостей сердца, гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ), а также данных КТ-аортографии позволили диагностировать гипоплазию брюшного отдела аорты. **Заключение.** Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с муколипидозом влечет за собой развитие тяжелых, жизнеугрожающих состояний, несвоевременная диагностика может привести к ухудшению течения заболевания. К тактике ведения пациента необходим мультидисциплинарный подход.

Ключевые слова: муколипидоз II типа, лизосомные болезни накопления, ген GNPTAB, I-клеточная болезнь, ICD, неонатальный гиперпаратиреоз, гипоплазия брюшного отдела аорты

Для цитирования: Федорова Н.В., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А., Ревуненков Г.В., Савостьянов К.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Сочетание порока развития сердечно-сосудистой системы и муколипидоза II типа: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):459–466. doi: 10.15690/pf.v17i5.2186.

ОБОСНОВАНИЕ

Муколипидозы (МЛ) — группа редких наследственных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления, обусловленная нарушением внутрилизосомной деградации сфинголипидов, гликозаминогликанов (ГАГ), гликопротеинов [1].

Впервые заболевание было описано в 1967 г. J.G. Leroy и R.I. Demars [2]. При наблюдении детей с гурлер-подобным фенотипом они обратили внимание, что у двоих детей не отмечалось изменений роговицы и гиперэкскреции мукополисахаридов. При культивации клеток кожных фибробластов этих пациентов выявлено, что цитоплазматические включения отличаются от тех, которые были описаны у детей с синдромом Гурлер [2, 3]. В 1969 г. J.G. Leroy, R.I. Demars и J.M. Opitz дали этому заболеванию название «I-клеточная болезнь» (inclusion cell disease) [4].

В 1970 г. J.W. Spranger, H.R. Wiedemann был предложен термин «муколипидоз» [5]. Изначально к МЛ относили 4 типа, которые были помечены соответственно как I, II, III и IV, однако открытие биохимических процессов, дефект которых приводил к развитию того или иного типа заболевания, внес коррективы в классификацию. Таким образом, в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10) теперь МЛ I типа (сиалидоз) классифицируется как гликопротеиноз (E77.1), а МЛ IV типа (сиалолипидоз), учитывая иной механизм обменных нарушений (нарушение транспорта лизосомальных субстратов через мембрану), отнесен к группе ганглиозидозов (E75.1) [6].

В настоящее время, согласно МКБ-10, различают 2 типа МЛ, характеризующихся снижением внутриклеточной активности лизосомальных гидролаз:

E77. Нарушения обмена гликопротеинов.

- E77.0 Дефекты посттрансляционной модификации лизосомных ферментов:
 - Муколипидоз II (I-клеточная болезнь);
 - Муколипидоз III (псевдополидистрофия Гурлер) [6].

В соответствии с генетической базой OMIM [7], различают четыре типа МЛ (см. таблицу). В 2008 г. в связи с пересмотром номенклатуры были внесены коррективы в названия типов МЛ [8].

Наиболее тяжелое течение имеет муколипидоз, тип II.

Муколипидоз, тип II

МЛ II типа (I-клеточная болезнь, mucopolipidosis II alpha/beta; I-cell disease, OMIM #252500) — наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы вследствие мутации гена *GNPTAB* (OMIM *607840). В результате ее дефицита происходит нарушение фосфорилирования маннозного остатка лизосомных ферментов, что приводит к дефекту распознавания их клетками, и ферменты выбрасываются во внеклеточное пространство. Внутриклеточная концентрация лизосомных ферментов снижается, что приводит к накоплению субстратов в клетке, и в конечном итоге клетка гибнет [9]. Ген *GNPTAB* картирован на коротком плече 12 хромосомы (12q23.3). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. МЛ II типа — крайне редкое наследственное заболевание, точная распространенность в мире неизвестна и зависит от региона, в среднем частота встречаемости 1:200 000 новорожденных [7]. В регионе Сагений-Лак-Сен-Жан в провинции Квебек выявлена наиболее высокая частота рождения детей с МЛ, тип II — 1:6184 новорожденных [10].

Основные клинические проявления муколипидоза, тип II

Уже в периоде новорожденности дети с МЛ II типа имеют ряд клинических проявлений: тугоподвижность

плечевых суставов, уплощенное лицо, мелкие орбиты, запавшую и широкую переносицу, «толстую» кожу с восковой текстурой (у новорожденных наиболее заметна на мочках ушей и вокруг них), деформацию грудной клетки (включая кифоз), длинных трубчатых костей, косоплоскость, врожденный вывих бедра. Клинические изменения согласовываются с данными рентгенологической картины: отставание костного возраста, картина остеопении, тела позвонков деформированы, ребра имеют расширенные реберно-хрящевые сочленения, но суженные паравертебральные части, дисплазия таза проявляется в виде узких тел подвздошных костей и относительно длинных лобковых и седалищных костей; наклонные, неглубокие крыши вертлужной впадины и двусторонний, часто асимметричный вывих бедра [11].

При тяжелом течении заболевания выявляется картина транзиторного неонатального гиперпаратиреоза [11, 12].

У всех пациентов отмечается прогрессирующая задержка роста, ребенок практически перестает расти к 2 годам. Поражение костной системы проявляется изменениями скелета по типу множественного дизостоза: короткая шея, бочкообразная грудная клетка, тугоподвижность суставов, двусторонняя вальгусная деформация бедер, изменение кисти по типу «когистой лапы», конусообразная деформация фаланг, частичный краниосиностоз, «башмакообразная» деформация турецкого седла [11].

Черепно-лицевые дизоморфии включают в себя макроцефалию, брахицефалию, выступающие лобные бугры, гипертелоризм глаз, эпикант, «отечные» веки, запавшую, широкую переносицу, маленький нос с открытыми вперед ноздрями, большой рот, макроглоссию, гиперплазию десен, толстые губы. У детей выявляется макрокорнея, возможно легкое помутнение роговицы [11]. Характерным симптомом заболевания является грубая задержка психомоторного и речевого развития. Практически у всех пациентов выявляются пупочные, пахово-мошоночные грыжи, большой выступаю-

Nina V. Fedorova¹, Natalia V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Marina A. Babaykina¹, Grigory V. Revunenkov¹, Kirill V. Savostyanov³, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Comorbid Cardiovascular Malformation and Type II Mucopolipidosis: Clinical Case

Background. Type II mucopolipidosis (I-cell disease, ICD) is one of the lysosomal storage diseases. It is very rare disease; the literature describes only few cases with confirmed diagnosis of mucopolipidosis. Cardiovascular changes in children with such pathology are even less often. **Clinical case description.** The article describes the clinical case of type II mucopolipidosis alongside with cardiovascular pathology — valvular heart apparatus defect with abdominal aortic hypoplasia and reversible myocardial dysfunction on the therapy of chronic heart failure (CHF). The patient has coarse face, gingival hyperplasia, macroglossia, dysostosis multiplex, diffuse muscular hypotonia, and mass of subcutaneous tissue. Arterial hypertension, heart cavities dilatation, left ventricular (LV) walls hypertrophy, and data of CT aortography let us to diagnosis abdominal aortic hypoplasia. **Conclusion.** Cardiovascular malformation in patients with mucopolipidosis leads to severe, life-threatening conditions development. Untimely diagnosis can worsen the course of disease. Multidisciplinary approach is needed for the patient management.

Keywords: type II mucopolipidosis, lysosomal storage disease, gene *GNPTAB*, I-cell disease, neonatal hyperparathyroidism, abdominal aortic hypoplasia.

For citation: Fedorova Nina V., Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Babaykina Marina A., Revunenkov Grigory V., Savostyanov Kirill V., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Comorbid Cardiovascular Malformation and Type II Mucopolipidosis: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(5):459-466. doi: 10.15690/pf.v17i5.2186.

Таблица. Основные клинические проявления различных типов муколипидозов (источник: Журкова Н.В., 2020)

Table. Major clinical signs of different types of mucopolipidoses (source: Zhurkova N.V., 2020)

Тип МЛ до пересмотра номенклатуры в 2008 г.	Тип МЛ	Ген	Номер ОМIM	Возраст манифестации заболевания	Основные клинические проявления
Муколипидоз, тип II (I-клеточная болезнь)	Муколипидоз, тип II альфа/бета (I-клеточная болезнь)	GNPTAB	252500	1-й мес жизни	Задержка физического развития, изменения лица по типу гаргоилизма, изменения скелета по типу множественного дизостоза. Грубая задержка психомоторного развития, поражения сердечно-сосудистой системы, зрительного анализатора
Муколипидоз, тип IIIA	Муколипидоз, тип III альфа/бета	GNPTAB	252600	2–3-й год жизни	Низкий рост, грубоватые черты лица, изменение скелета по типу множественного дизостоза, помутнение роговицы, гиперметропический астигматизм, утолщение кожи, карпальный туннельный синдром. Иногда — когнитивные нарушения
Муколипидоз, тип IIIC	Муколипидоз, тип III гамма	GNPTG	252605	1-е годы жизни	Низкий рост, грубые черты лица, миопия, помутнение роговицы, утолщение, регургитация и стеноз аортального клапана, изменение скелета по типу множественного дизостоза. Интеллект — норма, у части пациентов — умственная отсталость легкой степени
—	Муколипидоз, тип IV	MCOLN1	252650	1-й год жизни	Микроцефалия, прогрессирующее поражение ЦНС, грубая задержка психоречевого развития, отсутствие речи, спастический тетрапарез. Помутнение роговицы, фиброзная дисплазия роговицы, прогрессирующая дегенерация сетчатки, атрофия зрительного нерва, светобоязнь, страбизм

ший живот, гепатоспленомегалия, диффузная мышечная гипотония, утолщенная кожа. Дети часто болеют бронхитами, пневмониями, отитами. Часто формируется кондуктивная тугоухость, однако значительная потеря слуха встречается редко. Сенсоневральная тугоухость нехарактерна [11].

МЛ II типа характеризуется 100% летальностью в первой декаде жизни, как правило, от повторных инфекционных заболеваний. В отличие от МЛ II типа, при МЛ III типа клинический дебют заболевания возникает после 2 лет жизни, течение менее злокачественное, формируются менее выраженные скелетные проявления, когнитивные функции минимально нарушены или в норме, продолжительность жизни при данной форме заболевания значительно дольше — при МЛ III гамма типа пациенты доживают до пожилого возраста [13, 14].

Учитывая характер и патогенез заболевания, изменения со стороны сердца сходны с изменениями, наблюдающимися у пациентов с другими лизосомными болезнями, в частности мукополисахаридозами. Так, чаще всего по данным эхокардиографии (Эхо-КГ) описывают уплотнение и утолщение створок аортального и митрального клапанов, при длительном течении заболевания — формирование гипертрофии миокарда желудочков вследствие внутриклеточного накопления нерасщепленных субстратов [14]. Помимо характерных для данного заболевания изменений, в литературе встречаются описания сочетания проявлений МЛ с другой кардиальной патологией.

Одно из подробных описаний развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациента с МЛ II типа

было сделано в 2006 г. P. Mueller с коллегами наблюдали пациента, у которого с 8 нед отмечались изменения скелета по типу множественного дизостоза, грубые черты лица, гиперплазия десен, грубый голос, тугоподвижность суставов и врожденный вывих бедра, по данным Эхо-КГ — умеренная дилатация левого желудочка (ЛЖ) с сократимостью миокарда на нижней границе нормы. У ребенка были исключены хромосомная патология и синдром Гурлер. На фоне кардиометаболической терапии отмечено прогрессирование клинической симптоматики к 10 мес, по данным Эхо-КГ — отрицательная динамика в виде снижения сократительной способности миокарда и нарастания дилатации левых отделов сердца, структурных аномалий и поражения клапанов сердца диагностировано не было, по данным рентгенографии — кардиоомегалия, сердце шарообразной формы. На фоне назначения базисной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) выявлена значимая положительная динамика в виде уменьшения клинических проявлений ХСН, по данным Эхо-КГ отмечалось улучшение сократительной способности миокарда, но сохранялась дилатация ЛЖ. Ребенок погиб в возрасте 30 нед от повторной респираторной инфекции [15].

В 2010 г. A. Siles и соавт. был описан ребенок с МЛ II типа и явлениями застойной сердечной недостаточности, у которого в возрасте 1 мес была диагностирована атрезия левой коронарной артерии [16].

Сочетание врожденной митральной недостаточности и характерного для МЛ утолщения створок митрального клапана, потребовавшего протезирования митрального клапана описано M. Daimon и M. Yamagishi [17].

В 2018 г. R.L. Bounds и коллеги представили клинический случай — у 2-месячного пациента с МЛ II типа с подтвержденной атрезией левой коронарной артерии и недостаточностью митрального клапана средней степени. После успешно проведенного хирургического лечения атрезии коронарной артерии отмечалась нормализация сократительной способности миокарда, но прогрессировали признаки митральной недостаточности, что потребовало протезирования митрального клапана. Повторное кардиохирургическое лечение также было успешным, но, несмотря на это, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, отмечались частые респираторные инфекции, что потребовало установки трахеостомы [18].

Не у всех пациентов с подтвержденным диагнозом МЛ отмечены изменения со стороны сердца. Так, при наблюдении пациентов в Саудовской Аравии только у 1 из 3 были зафиксированы изменения по данным эхокардиографии [19].

Диагностика МЛ II типа заключается в выявлении фенотипических признаков заболевания, описанных выше, а также в специфических методах обследования, таких как последовательное проведение энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования. Энзимодиагностика — определение активности лизосомных ферментов в лейкоцитах крови, при необходимости — в культуре кожных фибробластов. В крови наблюдается повышение активности β -глюкуронидазы, общей гексозаминидазы, N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазы и других лизосомных ферментов, снижение активности N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы. В культуре кожных фибробластов наблюдается снижение активности лизосомных ферментов. Молекулярно-генетическое обследование включает исследование всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *GNPTAB* [7, 20]. При МЛ II типа содержание ГАГ в моче находится в пределах референсных значений [21].

Дифференциальную диагностику следует проводить между заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозом I типа, мукополисахаридозом VII типа, сиалидозом, галактосиалидозом, GM1-ганглиозидозом, GM2-ганглиозидозом (вариант Зандхоффа), фукозидозом, множественной сульфатазной недостаточностью, а также в ряде случаев — с неонатальным гиперпаратиреозом, ризомиелической точечной хондродистрофией.

Лечение заболевания — симптоматическое. Патогенетическая терапия для МЛ II типа не разработана. Учитывая положительный эффект от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении пациентов с мукополисахаридозом I типа, проводилось исследование по использованию данного вида лечения у пациентов с МЛ II типа, однако данная тактика оказалась безуспешной [22]. Изучается возможность инновационной терапевтической стратегии для МЛ II типа, основанной на использовании антисмысловых олигонуклеотидов, способствующих пропуску 19 экзона гена *GNPTAB*, в котором находится мутация *c.3503_3504del*, наиболее часто встречающаяся при данном заболевании.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок от матери 30 лет, страдающей хроническим гастритом, миопией, мочекаменной болезнью, варикозом нижних конечностей; отец не обследован.

Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза, анемии, маловодия, фетоплацентарной недостаточности во II и III триместрах.

Роды первые, на 37-й нед, индуцированные в связи с выявленными аномалиями развития плаценты — краевым прикреплением пуповины, гипоплазией плаценты с патологической незрелостью ворсин. Масса тела при рождении — 2050 г, длина тела — 46 см. Оценка по шкале APGAR 6/8 баллов, асфиксия в родах.

После рождения состояние ребенка расценено как среднетяжелое в связи с признаками угнетения центральной нервной системы (ЦНС) и морфофункциональной незрелости. По данным Эхо-КГ патологии не выявлено. В общем анализе крови отмечалась транзиторная тромбоцитопения до 80×10^9 /л. На 7-е сут жизни ребенок переведен в отделение интенсивной терапии в связи с нарастанием признаков угнетения ЦНС, микроциркуляторными нарушениями. В последующие дни происходило нарастание неврологической симптоматики до резкого угнетения ЦНС, гипонатриемия, периодически — гипергликемия, что было расценено как клиника транзиторного гипокортицизма на фоне течения инфекционного процесса. На фоне проведения комплексной терапии состояние ребенка с положительной динамикой.

Со 2-го мес жизни отмечалась недостаточная прибавка веса, микросоматическое дисгармоничное физическое развитие. В возрасте 2 мес ребенок был обследован кардиологом, клинически отмечалась мраморность при беспокойстве, шум на основании сердца, по данным Эхо-КГ выявлено снижение сократительной способности миокарда: фракция выброса (ФВ) — 51%, без значимой дилатации ЛЖ (конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) — 24 мм (норма — до 22 мм)) при ЧСС — 149 уд/мин, недостаточность трикуспидального клапана (ТК) 1–2-й степени. Ребенку назначена метаболическая терапия курсами.

В возрасте 4 мес ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства с признаками острой респираторной инфекции. При осмотре отмечалась легкая пастозность век, деформация грудной клетки (сердечный горб), пальпаторно по средне-ключичной линии печень +2,0 см из-под края реберной дуги, систолический шум на верхушке сердца. По данным рентгенографии — кардиомегалия (КТИ 0,71), при проведении Эхо-КГ — расширение полости ЛЖ (КДР 31 мм (норма до 24 мм)), снижение сократительной способности миокарда (ФВ 41% (норма 55–70)), гипертрофия стенки правого желудочка (ПЖ) — до 4 мм, стенки ЛЖ не утолщены, створки клапанов не изменены. При лабораторном обследовании выявлено резкое повышение уровня щелочной фосфатазы до 2404 ЕД. Состояние расценено как миокардит, назначена терапия преднизолоном 1 мг/кг/сут, каптоприлом 0,5 мг/кг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка с отрицательной динамикой: отмечалось прогрессирование симптомов сердечной недостаточности, по Эхо-КГ — нарастание дилатации ЛЖ до 33 мм, снижение сократительной способности миокарда ЛЖ до 35%. В терапию подключен дигоксин, препараты калия, продолжен прием преднизолона с постепенной отменой. Несмотря на проведенную коррекцию терапии, состояние ребенка продолжало ухудшаться — появились одышка, тахипноэ, тахикардия, в связи с чем в терапию подключен спиронолактон в дозе 1,4 мг/кг/сут. В соответствии с рекомендациями генетика по месту жительства проведено исследование мочи на аминокислотурии и аминокислотопатии — патологии не выявлено.

В 5 мес ребенок консультирован в Федеральном центре по месту жительства. При проведении Эхо-КГ впервые отмечена гипертрофия миокарда ЛЖ: задняя

стенка ЛЖ (ЗСЛЖ) — 5 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) — 6 мм, ЛЖ сферичной формы, глобальная сократительная способность снижена, насосная функция ЛЖ повышена, минимальная митральная регургитация. Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ): исключен врожденный порок сердца — аномальное отхождение левой коронарной артерии.

В возрасте 5 мес 29 дней ребенок впервые поступил в отделение кардиологии НМИЦ здоровья детей МЗ РФ.

Физикальная диагностика

При осмотре: масса тела — 5,2 кг (ниже 3-го центиля), рост — 61 см (3–10-й центиль). ИМТ — 14 кг/м². Физические развитие низкое, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Особенности фенотипа: долихоцефалия, плоский затылок, выступающий лоб, грубые черты лица, гипертелоризм глаз, широкое, плоское переносье, синофриз, густые брови, «отечность» век, низкорасположенные ушные раковины, гиперплазия десен (рис. 1). У ребенка отмечались деформация грудной клетки, сколиоз, тугоподвижность крупных и мелких суставов, повышенная плотность мягких тканей при отсутствии отека, выраженная диффузная мышечная гипотония.

Наблюдалась задержка психомоторного развития: девочка непродолжительное время держала голову, не переворачивалась, за предметами следила, улыбалась, реагировала на окружающих, брала игрушки. Одышки не отмечалось. При аускультации — тоны сердца звучные, ритмичные, отмечалась тахикардия до 130–160 уд/мин, повышение артериального давления до 130/70 мм рт. ст. на верхних конечностях и до 150/90 мм рт. ст. на нижних конечностях.

Диагностические процедуры

По данным лабораторного обследования выявлено повышение уровня суммарной КФК до 254 Ед/л (при нор-

ме 25–140), повышение КФК-МВ до 11,6 Ед/л (при норме до 3,4), увеличение уровня ЛДГ — 315 Ед/л (при норме 91–225), мочево́й кислоты — 374 мкмоль/л (при норме 140–210), АСТ — 57 Ед/л (при норме менее 42), снижение сывороточного железа — 4 мкмоль/л (при норме 7,2–17,9). Проведено исследование мочи на экскрецию ГАГ — содержание ГАГ в моче в пределах референсных значений.

По данным ЭКГ были выявлены признаки гипертрофии обоих желудочков и левого предсердия, нарушение реполяризации преимущественно задней стенки ЛЖ. При проведении Эхо-КГ диагностировано уплотнение створок всех клапанов, предсердия не расширены, гипертрофия стенок ПЖ и ЛЖ до 3 и 6–7 мм соответственно, умеренная дилатация ЛЖ со снижением сократительной способности до 39% по Тейхольцу и до 31% по Симпсону, минимальная недостаточность на митральном клапане, нарушение диастолической функции по 1-му типу. По данным рентгенографии органов грудной клетки умеренная кардиомегалия с КТИ 0,62.

Учитывая выявленную артериальную гипертензию у ребенка грудного возраста, наличие гипертрофии миокарда по данным Эхо-КГ, для исключения врожденных аномалий развития аорты и ее ветвей проведена КТ-аортография грудного и брюшного отделов аорты: КТ-данных за пороки расположения магистральных сосудов грудной и брюшной полости не получено. КТ-картина уменьшения диаметра брюшной аорты ниже верхней брыжеечной артерии (гипоплазия?) на 45–50%. Конкременты желчного пузыря (рис. 2).

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены конкременты желчного пузыря. Печень не увеличена, паренхима диффузно неоднородна; селезенка не увеличена, паренхима не изменена.

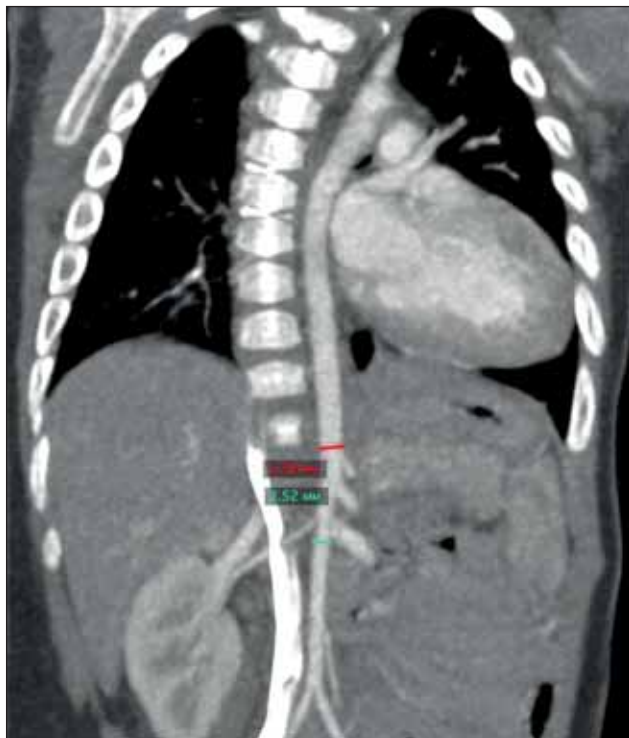
В связи с наличием у ребенка диффузной мышечной гипотонии была проведена электронейромиография,

Рис. 1. Внешний вид пациента в возрасте 5 мес 29 дней

Fig. 1. General appearance of patient at the age of 5 months 29 days



Рис. 2. КТ-аортография грудного и брюшного отдела аорты
Fig. 2. CT aortography of thoracic and abdominal aorta



Примечание. Зеленым цветом показано уменьшение диаметра брюшной аорты.

Note. Abdominal aorta diameter decrease is shown with green.

по результатам которой убедительных данных за наличие поражения периферического нейромоторного аппарата не получено.

Учитывая особенности фенотипа, кардиологом заподозрено заболевание из группы лизосомных болезней накопления.

Клинический диагноз

По результатам клинично-инструментального обследования ребенку установлен диагноз: Кардиомиопатия, вторичная, дилатационный тип. Недостаточность митрального клапана. Гипоплазия брюшного отдела аорты. Артериальная гипертензия. ХСН 2А стадии. ФК II по Ross. Наследственная патология неуточненная.

Дифференциальная диагностика

Основное заболевание, по поводу которого ребенок поступил в кардиологический стационар, было диагностировано, однако требовало уточнения фонового заболевания. Учитывая ранний дебют, характерный фенотип, скелетные деформации, проводилась дифференциальная диагностика между МЛ II типа и мукополисахаридозом I типа.

Динамика и исходы

Ребенку проведена коррекция терапии ХСН (проведено повышение дозы каптоприла до 2 мг/кг/сут, продолжен прием дигоксина в дозе 0,02 мг/сут, назначен бисопролол 0,1 мг/кг/сут, спиронолактон 0,5 мг/кг/сут, фуросемид 1,3 мг/кг/сут, ацетилсалициловая кислота 3 мг/кг/сут, на фоне чего отмечена положительная динамика клинически в виде нормализации артериального давления, повышения двигательной активности ребенка, улучшения аппетита.

Пациент консультирован врачом-генетиком, и, учитывая данные клинической картины (особенности фенотипа, огрубление черт лица, поражение костно-суставной системы, поражение сердечно-сосудистой системы, выраженную диффузную мышечную гипотонию, а также отсутствие гиперэкскреции гликозаминогликанов с мочой), у ребенка заподозрен диагноз — МЛ II типа. Для уточнения диагноза методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1–21) гена *GNPTAB*, а также прилегающие к ним интронные области: выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.3503_3504del* в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.Leu1168Glnfs**, описанный ранее у пациентов с МЛ II типа [9]. Исследование проводилось в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики НИИЦ здоровья детей МЗРФ.

На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования ребенку установлен диагноз — МЛ, тип II.

При динамическом наблюдении клинически отмечены улучшение состояния ребенка, тенденция к нормализации артериального давления. Через 4 мес на фоне проводимой терапии по данным Эхо-КГ сохранялась гипертрофия миокарда ПЖ и ЛЖ без нарастания в динамике, выявлена нормализация размеров ЛЖ и его сократительной способности (ЛЖ КДР/КСР 24/16 мм, ФВ — 66% Тейхольц, 55% Симпсон), но при этом впервые в 10 мес отмечено утолщение створок аортального и митрального клапанов и к 14 мес — нарастание недостаточности митрального клапана до 2-й степени. В биохимическом анализе сохранялось повышение уровня щелочной фосфатазы до 681 Ед/л (при норме 50–350), однако отмечена нормализация показателей КФК-МВ, ЛДГ и КФК.

Далее наблюдение за ребенком проводилось специалистами по месту жительства. Отмечались прогрессирующая задержка психомоторного развития, отставание в физическом развитии, частые респираторные заболевания. Постепенно происходило огрубление черт лица, прогрессировало поражение костной системы (рис. 3).

Рис. 3. Пациентка с муколипидозом, тип II, в возрасте 3 года 3 мес

Fig. 3. Patient with type II mucopolipidosis at the age of 3 years 3 months



При проведении МРТ позвоночника диагностировано выпрямление шейного лордоза с формированием кифотической деформации на уровне С2–С5 позвонков, резкая кифотическая деформация на уровне ниже-шейного и верхнегрудного отделов позвоночника, с выраженной деформацией тел позвонков, S-образным правосторонним изгибом и сужением сагитального размера позвоночного канала на уровне нижнешейного и верхнегрудного отделов позвоночника (до 0,44 см) (рис. 3). Спинальный мозг на данном уровне значительно деформирован, истончен. Вышележащие отделы спинного мозга утолщены, с изменениями сигнала по типу миелопатии. Определяется увеличение угла Богарта более 135° (норма — до 122°). Форма остальных тел позвонков неправильная двояковогнутая, клиновидная, без признаков повреждения замыкательных пластин. По данным МРТ головного мозга выявлялась МР-картина перивентрикулярного лейкоареоза на уровне тел, передних и задних рогов боковых желудочков с двух сторон, микрокисты шишковидной железы.

Со временем состояние ребенка постепенно ухудшалось, появились неврологические нарушения: псевдобульбарный синдром, гипертонус мышц нижних конечностей, патологические кистевые и стопные знаки, отсутствие опоры на ноги при вертикализации, снижение двигательной активности, присоединились респираторные нарушения вследствие частых инфекций дыхательных путей, явления полиорганной недостаточности, приведшие к летальному исходу в 4 года.

ОБСУЖДЕНИЕ

МЛ, тип II — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, для которого характерны прогрессирующее течение и мультисистемный характер поражения. Заподозрить заболевание в первые месяцы жизни позволяет наличие у ребенка грубых черт лица, гиперплазии десен, макроглоссии, наличия пупочных, пахово-мошоночных грыж, частых респираторных заболеваний.

У представленного пациента много фенотипических проявлений, характерных для МЛ II типа, которые не были своевременно выявлены, и только в связи с прогрессирующей недостаточностью кровообращения ребенок был направлен в Федеральный центр г. Москвы, где уже при поступлении было обращено внимание на особенности его фенотипа, артериальную гипертензию при низкой сократимости миокарда. Учитывая возраст ребенка и фенотипические признаки, проводилась дифференциальная диагностика между двумя лизосомными болезнями: мукополисахаридозом I типа и МЛ II типа, однако выявленное уплотнение мягких тканей позволило нам с большей долей вероятности предположить у ребенка МЛ II типа. Исследование мочи на экскрецию ГАГ не выявило отклонений от нормы, что исключило диагноз мукополисахаридоза. После консультации генетика и получения данных молекулярно-генетического обследования был подтвержден диагноз МЛ II типа.

В данном случае выявленная по данным Эхо-КГ гипертрофия миокарда, вероятно, имеет комбинированный характер — как вследствие инфильтрации тканей сердца нерасщепленными субстратами, так и в результате гипертензии.

Дисфункция миокарда, клиника застойной сердечной недостаточности, определяющие тяжесть состояния ребенка в 1-м полугодии жизни, обратное развитие клинических симптомов ХСН, нормализация размеров

полостей сердца и его сократительной способности на фоне адекватно подобранной терапии ХСН и превалирование проявлений МЛ II типа (выраженная задержка психомоторного развития, прогрессирование мышечной гипотонии, скелетных нарушений, изменения клапанного аппарата сердца и др.) позволяют утверждать, что при наличии сочетанной патологии, а именно обменного заболевания и врожденного порока развития сосудов, своевременная диагностика и соответствующее лечение способны улучшить качество жизни пациента, но не влияют на течение основного заболевания и его прогноз.

Сочетание МЛ II типа с гипоплазией брюшного отдела аорты в литературных источниках на данный момент не описано.

Приведенный клинический случай показывает необходимость комплексного и всестороннего обследования пациентов с редкими заболеваниями, для которых характерно поражение сердечно-сосудистой системы. Сочетание наследственного заболевания с врожденными пороками развития нередко встречается в педиатрической практике, но наличие у ребенка с заболеванием из группы лизосомных болезней накопления врожденного порока развития сосудов может привести к выраженному ухудшению состояния пациента.

В приведенном клиническом примере показаний к хирургическому вмешательству не было, однако, принимая во внимание особенности проявлений лизосомных болезней накопления, в том числе МЛ II типа, в случае необходимости оперативного лечения следует учитывать ряд особенностей при интубации пациента и послеоперационного ведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует, что педиатрическое сообщество недостаточно осведомлено о редких заболеваниях, в том числе из группы болезней накопления. Муколипидоз II типа — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней, требующее, учитывая полисистемность поражения, мультидисциплинарного подхода с вовлечением не только педиатров и генетиков, но и кардиологов, неврологов, ортопедов, офтальмологов, оториноларингологов и других специалистов. В литературе имеются немногочисленные наблюдения пациентов с МЛ II типа, среди которых только у части больных встречаются описания патологии сердечно-сосудистой системы — как изолированно проявлений основного заболевания, так и в сочетании с другой патологией сердца и сосудов.

Имеющиеся разрозненные описания не позволяют судить о частоте встречаемости МЛ, частоте и характере изменений сердечно-сосудистой системы у детей с данным заболеванием, в связи с чем целесообразно создание международного регистра пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование его медицинских данных и изображений (дата подписания 03.11.2020).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

С особой благодарностью хочется отметить Подклетнову Татьяну Владимировну за полезные обсуж-

дения и многолетнюю плодотворную совместную работу с орфанными пациентами.

ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks goes to Podkletnova Tatyana Vladimirovna for extremely helpful discussions and longstanding fruitful joint work with orphan patients.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.В. Федорова

<https://orcid.org/0000-0003-0058-8046>

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Харрисон Т.Р. Лизосомные болезни накопления // *Внутренние болезни: в 10 книгах; книга 8*; пер. с англ. — М.: Медицина; 1996. — С. 250–273. [Kharrison TR. Lizosomnye bolezni nakopleniya. In: *Vnutrennie bolezni: v 10 knigakh; kniga 8*; per. s angl. Moscow: Meditsina; 1996. pp. 250–273. (In Russ).]
2. Leroy JG, DeMars RI. Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. *Science*. 1967;157(3790):804–806. doi: 10.1126/science.157.3790.804.
3. De Mars RI, Leroy JG. The remarkable cells cultured from a human with Hurler's syndrome: An approach to visual selection for in vitro genetic studies. *In Vitro*. 1966;2:107–118.
4. Leroy JG, Spranger JW, Feingold M, et al. I-cell disease: a clinical picture. *J Pediatr*. 1971;79(3):360–365. doi: 10.1016/s0022-3476(71)80142-7.
5. Spranger JW, Wiedemann HR. The genetic mucopolidoses. Diagnostic and differential diagnosis. *Humangenetik*. 1970;9(2):113–139. doi: 10.1007/BF00278928.
6. *Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)*. Available online: MKB-10.com. Accessed on November 03,2020.
7. *Mucopolidosis, type II alpha/beta*. OMIM. #252500. Available online: <https://omim.org/entry/252500>. Accessed on November 03,2020.
8. Cathey SS, Kudo M, Tiede S, et al. Molecular order in mucopolidosis II and III nomenclature. *Am J Med Genet*. 2008;146A(4):512–513. doi: 10.1002/ajmg.a.32193.
9. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolidosis II (I-cell disease) and mucopolidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAcphosphotransferase alpha/beta -subunits precursor gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):451–463. doi: 10.1086/500849.
10. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered*. 1991;41(3):141–146. doi: 10.1159/000153992.
11. Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. GNPTAB-Related Disorders. *GeneReviews® [Internet]* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828>. Accessed on November 03,2020.
12. Leyva C, Buch M, Wierenga KJ, et al. A neonate with mucopolidosis II and transient secondary hyperparathyroidism. *J Pediatr* *Endocrinol Metab*, 2019;32(12):1399–1402. doi: 10.1515/jpem-2019-0162.
13. Семьячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М. и др. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 3. — С. 71–78. [Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Bukina TM, et al. Clinical and genetic characteristics of mucopolidosis II and IIIA types in children. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(3):71–78. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78.
14. Cathey SS, Leroy JG, Wood T, et al. Phenotype and genotype in mucopolidosis II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet*. 2010;47(1):38–48. doi: 10.1136/jmg.2009.067736.
15. Mueller P, Moeckel A, Daehnert T. Severe dilated cardiomyopathy as an unusual finding in a young infant with mucopolidosis type 2. *Images Paediatr Cardiol*. 2006;8(4):1–6.
16. Siles A, Mitchell G, Dahdah N. An Infant with Mucopolidosis-II and an Atrietic orifice of the Left Coronary Artery. *Cardiol Young*. 2010;20(1):97–99. doi: 10.1017/S1047951109991843.
17. Daimon M, Yamagishi M. Surgical treatment of marked mitral valvar deformity combined with I-cell disease 'Mucopolidosis II'. *Cardiol Young*. 2005;15(5):517–519. doi: 10.1017/S104795110500140X.
18. Bounds RL, Kuebler J, Cholette JM, et al. Left Main Coronary Artery Atresia in an Infant With Inclusion-Cell Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(2):246–250. doi: 10.1177/2150135116664701.
19. Alfadhel M, AlShehhi W, Alshaalan H, et al. Mucopolidosis II: first report from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2013;33(4):382–386. doi: 10.5144/0256-4947.2013.382.
20. Velho RV, Harms FL, Danyukova T, et al. The lysosomal storage disorders mucopolidosis type II, type III alpha/beta, and type III gamma: Update on GNPTAB and GNPTG mutations. *Hum Mutat*. 2019;40(7):842–864. doi: 10.1002/humu.23748.
21. Singh A, Prasad R, Gupta AK, et al. I Cell Disease (Mucopolidosis II Alpha/Beta): From Screening to Molecular Diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):144–146. doi:10.1007/s12098-016-2243-7.
22. Lund TC, Cathey SS, Miller WP, et al. Outcomes after Hematopoietic Stem Cell Transplant for Children with I-Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1847–1851. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.019.

Статья поступила: 03.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

The article was submitted 03.09.2020, accepted for publication 23.10.2020