

DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2058

Е.С. Васичкина, Т.Л. Вершинина, Т.С. Ковальчук, Е.Н. Блинова, Е.В. Малкина, Т.М. Первунина

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи

Контактная информация:

Васичкина Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, профессор кафедры детских болезней НМИЦ им. В.А. Алмазова

Адрес: 197341, Санкт-Петербург ул. Аккуратова д. 2, тел.: +7 (812) 702-68-50, e-mail: Vasichkinaelena@mail.ru

Статья поступила: 11.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

Обоснование. Поражение сердца при мукополисахаридозе (МПС) I типа, синдроме Гурлер, имеет разные фенотипические проявления. **Описание клинического случая.** В первом случае симптомы заболевания указывали на наличие остро возникшей тяжелой сердечной недостаточности, которая была подтверждена лабораторными и инструментальными методами диагностики. При эхокардиографии выявлены дилатация левых камер сердца и снижение сократительной способности левого желудочка. Нетипичное течение заболевания с отсутствием положительной динамики на фоне поликомпонентной терапии сердечной недостаточности позволило заподозрить заболевание обмена веществ и подтвердить его с помощью тандемной масс-спектрометрии и генетического анализа. Это, в свою очередь, привело к раннему началу ферментозаместительной терапии и аллогенной трансплантации костного мозга, что благоприятно сказалось на исходе заболевания. Во втором примере представлен классический вариант развития МПС I типа, клинические проявления которого в виде патологии опорно-двигательного аппарата, ЛОР-органов позволили диагностировать и подтвердить болезнь с помощью тандемной масс-спектрометрии и генетического анализа в возрасте 3 лет. Патология сердца в виде уплотнения створок митрального клапана с регургитацией 2-й степени и стенозом аорты были диагностированы позже. Раннее начало терапии, на наш взгляд, должно приостановить прогрессирующее поражение сердца. **Заключение.** Описаны различные клинические варианты патологии сердца при МПС I типа. Показана необходимость постоянного контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы у детей с МПС I типа. Отмечено, что поражение сердца может быть первым проявлением заболевания.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, дети, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, ферментозаместительная терапия, диагностика.

(Для цитирования: Васичкина Е.С., Вершинина Т.Л., Ковальчук Т.С., Блинова Е.Н., Малкина Е.В., Первунина Т.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (5): 346–353. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2058)

Elena S. Vasichkina, Tatyana L. Verшинina, Tatyana S. Kovalchuk, Ekaterina N. Blinova, Elizaveta V. Malkina, Tatyana M. Pervunina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Damages of Cardiovascular System at Mucopolysaccharidosis Type I: Clinical Cases

Background. Cardiac involvement in patients with mucopolysaccharidosis (MPS) type I, or Hurler syndrome, has various phenotypes.

Clinical Case Description. In the first case symptoms were indicative of acute severe heart failure which was confirmed by laboratory and instrumental diagnostic methods. Left heart chambers dilatation and left ventricular hypocontractility were revealed on echocardiography. Atypical disease course with no improvement on multicomponent therapy of heart failure let us to think about metabolic disease, so we confirmed it with tandem mass spectrometry and molecular genetic testing. Therefore this led to timely enzyme replacement therapy onset and allogeneic bone marrow transplantation that positively affect the disease outcome. The second case showed classic course of MPS I. Its clinical signs such as musculoskeletal and ENT-organ manifestations allowed us to diagnosis and later confirm it by tandem mass spectrometry and molecular genetic testing at the age of 3. The cardiac pathology presented by mitral valve leaflets thickening and 2nd degree regurgitation has been diagnosed later. In our view, early treatment onset should slow down the progression of heart damage. **Conclusion.** Several clinical variants of cardiac pathology at MPS I are presented. The need of constant cardiovascular system monitoring in children with MPS I is shown. It is also mentioned that cardiac pathology can be the first manifestation of the disease.

Key words: mucopolysaccharidosis, children, heart failure, cardiomyopathies, enzyme replacement therapy, diagnostics.

(For citation: Vasichkina Elena S., Verшинina Tatyana L., Kovalchuk Tatyana S., Blinova Ekaterina N., Malkina Elizaveta V., Pervunina Tatyana M. Damages of Cardiovascular System at Mucopolysaccharidosis Type I: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (5): 346–353. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2058)

ОБОСНОВАНИЕ

Для мукополисахаридоза (МПС) характерна широкая вариабельность клинических проявлений — от тяжелых фетально-неонатальных форм до стертых вариантов, которые диагностируются у взрослых [1]. Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий характер из-за постоянного накопления гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях верхних отделов дыхательных путей и легких, костях и суставах, центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе, печени, органах зрения и слуха [1, 2].

В основе развития сердечно-сосудистых осложнений при МПС лежит инфильтрация ГАГ клапанного аппарата сердца (створки клапанов, фиброзное кольцо, сухожильные хорды), эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий, аорты [3]. ГАГ и в частности гепаран-, дерматан-, хондроитин- и кератансульфаты являются нормальными компонентами клапанов сердца и магистральных сосудов [3]. Накопление частично деградированных ГАГ приводит к утолщению и дисфункции клапанов сердца, гипертрофии миокарда, нарушению проводимости, поражению коронарных артерий и других сосудов [1]. Поражение клапанов сердца является наиболее частой (у 60–90% пациентов) формой патологии сердечно-сосудистой системы при МПС [4–6]. Стеноз и недостаточность клапанов могут стать причиной перегрузки, дилатации и гипертрофии левых отделов сердца и, как следствие, развития систолической и диастолической сердечной недостаточности [1, 6, 7]. Интрамиокардиальная инфильтрация ГАГ приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), что требует постоянного эхокардиографического (ЭхоКГ) контроля толщины стенок, размеров и массы миокарда [6].

Поражение сердечно-сосудистой системы может наблюдаться при всех типах МПС. Однако наиболее частые и тяжелые поражения сердца наблюдаются при МПС I, II, VI типов [7]. Из трех клинических вариантов наиболее тяжелой формой является синдром Гурлер, для которого характерно прогрессирующее течение с развитием сердечной недостаточности [2]. Показано, что у лиц с 1-м клиническим вариантом МПС I H (синдром Гурлер) сердечная патология развивается обычно в раннем возрасте и быстро прогрессирует, в то время как при синдромах Гурлер–Шейе и Шейе поражение сердца проявляется существенно позже и характеризуется более легким и медленным течением [2, 3]. При синдроме Гурлер средний возраст установления диагноза составляет около 10 мес. При отсутствии лечения риск летального исхода в течение ближайших 10 лет остается высоким [3, 8].

В качестве иллюстрации ниже представлено описание двух клинических случаев поражения сердца у пациентов с МПС I типа, синдромом Гурлер, но с разными клиническими проявлениями со стороны сердечно-сосудистой системы. В первом случае кардиолог явился первым специалистом, который заподозрил МПС еще до развития классических фенотипических и клинических проявлений. Нетипичное, крайне тяжелое течение сердечной недостаточности, не поддающееся медикаментозному лечению, заставило специалистов расширить дифференциальный круг заболеваний, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности. Раннее начало ферментозаместительной терапии (ФЗТ) привело к выраженной положительной динамике с нивелированием симптомов сердечной недостаточности, нормализацией размеров сердца и сократительной способности ЛЖ. Во втором примере продемонстрирована наиболее типичная карти-

на патологии сердца при МПС I типа. Анализ двух вариантов поражения сердца (редкого и типичного клинического) при одном и том же типе МПС позволит врачам более широко взглянуть на проблему, расширить дифференциальный круг заболеваний, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности, что, на наш взгляд, приведет к раннему началу ФЗТ и благоприятным образом повлияет на прогноз заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

О пациенте

Девочка, возраст 2 мес, переведена в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» из отделения реанимации детской городской больницы в крайне тяжелом состоянии за счет бивентрикулярной сердечной недостаточности с развитием осложнений со стороны центральной нервной системы, формированием синдрома полиорганной недостаточности. Гемодинамика поддерживалась комбинированной инотропной терапией (дофамин в дозе 7,5 мкг/кг в минуту, добутамин 2,5 мкг/кг в минуту).

Из анамнеза жизни: девочка от первой беременности, протекавшей на фоне анемии 1-й степени. Роды в срок, физиологичные. Вес при рождении 3420 г, длина тела 54 см, оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Из роддома выписана на 5-е сут, находилась на грудном вскармливании. Первые два месяца росла и развивалась по возрасту.

Из анамнеза болезни известно, что в возрасте 2 мес 5 сут (за 4 сут до госпитализации в НМИЦ им. В. А. Алмазова) родители отметили беспокойство и однократную рвоту после кормления, через 3 ч после очередного приема пищи — выраженное беспокойство, повторную рвоту, после которой пациентка обмякла и поспинела. Через 40 мин была доставлена в детскую городскую больницу. В машине скорой помощи развились судороги, клиническая смерть с проведением сердечно-легочной реанимации. При поступлении в отделение реанимации детской городской больницы состояние очень тяжелое с явлениями сердечной недостаточности: кожные покровы бледные, отечность лица, половых губ, передней брюшной стенки, артериальное давление (АД) 85/45 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 118–136 уд./мин, печень +6 см, селезенка +1,5 см. В клиническом анализе крови — анемия легкой степени. По данным биохимического анализа крови — повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ). В биологических жидкостях (кровь, моча и слюна) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлен вирус герпеса 6-го типа (у родителей — активный *Herpes labialis*). По данным электрокардиограммы (ЭКГ) — синусовый ритм с ЧСС 130/мин; по данным ЭхоКГ — кардиомегалия, снижение сократительной способности ЛЖ: фракция выброса (ФВ) 39% (Teichholz). По результатам рентгенографии органов грудной клетки — без очаговых и инфильтративных изменений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, утолщение стенки лоханки левой почки, в брюшной и плевральных полостях выпот.

В течение 4 сут пребывания в отделении реанимации состояние оставалось очень тяжелым, девочка находилась на искусственной вентиляции легких, получала комбинированную инотропную поддержку (дофамин в дозе 7,5 мкг/кг в минуту и добутамин 3,7 мкг/кг в минуту). Кроме того, были назначены противовирусная терапия (ацикловир), антибактериальная терапия (комбинированный препарат ампициллина и сульбактама),

поликомпонентная терапия сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики), кардиометаболическая терапия (фосфокреатин). Пациентка находилась на парентеральном питании: аминокислоты 1,5 г/кг в сутки, глюкоза 10%. На 4-е сут от начала заболевания больная переведена в крайне тяжелом состоянии в отделение реанимации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с диагнозом «Генерализованная вирусная инфекция с поражением центральной нервной системы, сердца, печени, почек. Осложнения: Сердечная недостаточность, IV функциональный класс по Ross, синдром полиорганной недостаточности».

Физикальная диагностика

При осмотре: по сознанию оглушение 2 — сопор на фоне медикаментозной седации. Мышечный тонус диффузно снижен, рефлексы не вызываются. Тоны сердца приглушены, систолический шум над всей областью сердца. ЧСС 150–170 в мин, АД 83/55 мм рт. ст. В легких дыхание проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах справа, проводные хрипы в нижнебоковых отделах в умеренном количестве. Печень +6,5 см, селезенка +1,5 см. Анасарка.

Дифференциальная диагностика

В ряд для дифференциальной диагностики были включены острый вирусный миокардит (герпес 6-го типа), врожденный порок сердца (аномалия коронарных артерий), первичная дилатационная кардиомиопатия. В биохимическом анализе крови: тропонин 0,2 (норма 0,0–0,01) нг/мл, КФК-МВ 122,5 (норма 0–24) Ед/л, ЛДГ 546 (норма 125–220) Ед/л, уровень натрийуретического пептида 82681 (норма 0–125) пг/мл. Кроме того, отмечалось повышение уровня аланин- и аспаратамино-трансфераз, гипопроteinемия. Иммунологический статус: положительная ПЦР крови — вирус герпеса человека 6-го типа ($\text{HHV6 } 2,00 \times 10^3$ копий ДНК $\text{HHV6} \times 10^5$ клеток); положительная ПЦР слюны ($\text{HHV6 } 1,00 \times 10^5$ копий ДНК $\text{HHV6} \times 10^5$ клеток); положительная ПЦР мочи ($\text{HHV6 } 7,00 \times 10^4$ копий ДНК $\text{HHV6} \times 10^5$ клеток). В ликворе кардиотропные вирусы не обнаружены.

По данным ЭхоКГ выявлены выраженная дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ 39 мм, z-score 9,55) и левого предсердия (20×29 мм), выраженное снижение сократительной способности ЛЖ — ФВ 18,8% (Teichholz). Относительная недостаточность митрального клапана I степени. Расчетное давление в правом и левом желудочках в норме. Признаков гипертрофии миокарда не выявлено, устья коронарных артерий расположены типично, диаметром по 2 мм. Открытое овальное отверстие 2 мм, сброс слева направо. Сепарация листков перикарда до 4–5 мм; сепарация листков плевры слева до 12–13 мм, справа до 8–9 мм. Вегетаций на клапанах и тромбов в полостях сердца не обнаружено (рис. 1).

На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 97 до 132 в мин. Изменения процессов реполяризации в отведениях I, III, aVL, aVF, V4–V6. Повышение электрической активности ЛЖ. В ходе суточного ЭКГ-мониторирования средняя ЧСС 148 уд./мин, минимальная — 128 уд./мин, максимальная — 195 уд./мин. В течение 17 ч 27 мин регистрировалась полифокусная предсердная тахикардия с ЧСС от 128 до 195 уд./мин.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) сосудов сердца — выраженная дилатация ЛЖ. Патологических изменений магистральных сосудов сердца и их ветвей не выявлено. Отхождение магистральных сосудов типично. Рентгенография и КТ органов

грудной полости выявили признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Нейросонография головного мозга: макроморфология головного мозга не изменена, эхопризнаки смещения срединных структур не выявлены, эхопризнаки легкой, асимметричной вентрикулодилатации. Электроэнцефалография — эпилептиформной активности не зарегистрировано, КТ головного мозга — без патологии. Осмотрена врачом-неврологом: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Синдром мышечной дистонии. Судорожный синдром в анамнезе. Фенотипических проявлений, характерных для синдрома Гурлер, не было.

Предварительный диагноз

Основной: Острый миокардит, вероятно, вирусной этиологии, тяжелое течение. Осложнения: Бивентрикулярная сердечная недостаточность IV ФК (Ross). Полифокусная предсердная тахикардия. Печеночная недостаточность (синдром холестаза, синдром цитолиза и нарушение белково-синтетической функции печени). **Сопутствующий:** Двусторонняя полисегментарная пневмония. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Судорожный синдром. Анемия смешанного генеза.

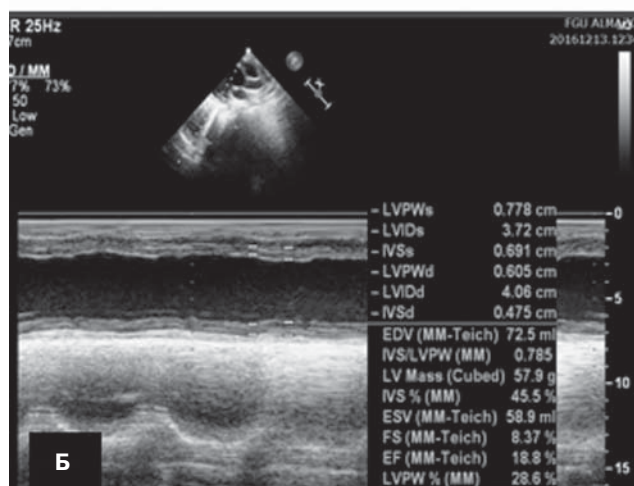
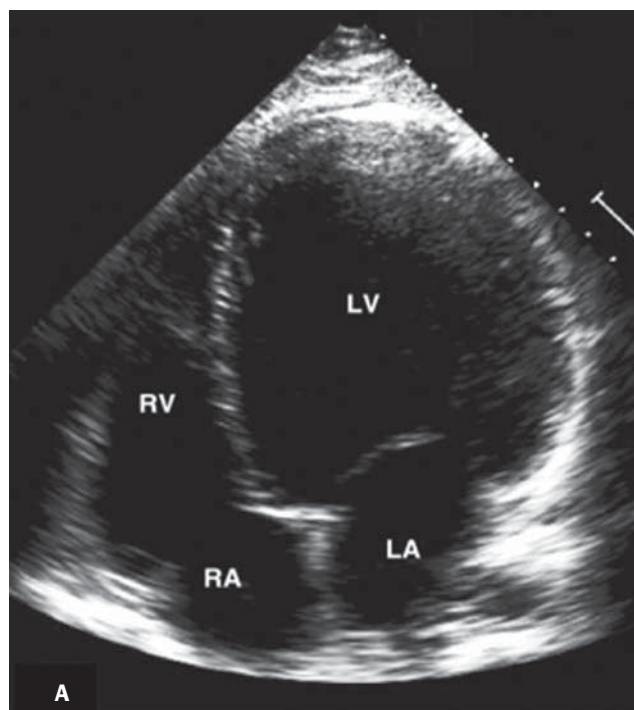
Динамика и исходы

В течение 15 сут ребенок находился на искусственной вентиляции легких, на протяжении 23 сут получал комбинированную инотропную терапию (добутамин, дофамин). С целью нормализации гемодинамики в течение 24 ч применяли левосимендан в дозировке 0,1 мкг/кг в минуту внутривенно микроструйно. В связи с генерализованной герпесвирусной (6-й тип) инфекцией в течение 21 сут применяли ганцикловир 10 мг/кг в сутки, а также внутривенный иммуноглобулин человеческий в дозе 2 г/кг на курс внутривенно микроструйно. Проводили поликомпонентную терапию сердечной недостаточности (сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, спиронолактон); антиаритмическую терапию (амиодарон); кардиометаболическую терапию (фосфокреатин); симптоматическую терапию (противосудорожная, гепатопротекторная, желчегонная, ингаляционная терапия с применением бронходилатирующих и муколитических препаратов), два курса антибактериальной терапии (цефотаксим и цефтазидим).

На фоне терапии и полной элиминации вируса герпеса (на 11-е сут от начала противовирусной терапии) сохранялось стабильно тяжелое состояние пациентки без какой-либо значимой динамики. Характер течения заболевания, а также отсутствие ответа на терапию в течение 2 нед заставило продолжить поиск этиологической причины сердечной недостаточности. Появилось предположение о развитии кардиомиопатии вследствие болезни обмена. Проведена тандемная масс-спектрометрия, выявлено резкое снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы до 0,12 мкмоль/л в час (норма для лаборатории 1–25 мкмоль/л в час). Затем методом секвенирования 14 кодирующих экзонов гена альфа-L-идуронидазы *IDUA* был выявлен вариант Gln63Term в экзоне 2 гена *IDUA* в гомозиготном состоянии. Проведено генетическое обследование родителей: у каждого из родителей ребенка вариант Gln63Term обнаружен в гетерозиготном состоянии. Проведен количественный анализ ГАГ мочи: общая концентрация составила 144 мг/ммоль креатинина (норма 3,3–40 мг/ммоль). Были обнаружены следующие фракции ГАГ: хондроитинсульфат, гепарансульфат, дермантансульфат. В общей

Рис. 1. Эхокардиограмма пациентки № 1 при поступлении в НМИЦ им. В.А. Алмазова

Fig. 1. Patient № 1 echocardiogram at admission to Almazov National Medical Research Centre



Примечание. А — четырехкамерная позиция; LA — левое предсердие, RA — правое предсердие, RV — правый желудочек, LV — левый желудочек; Б — М-режим.

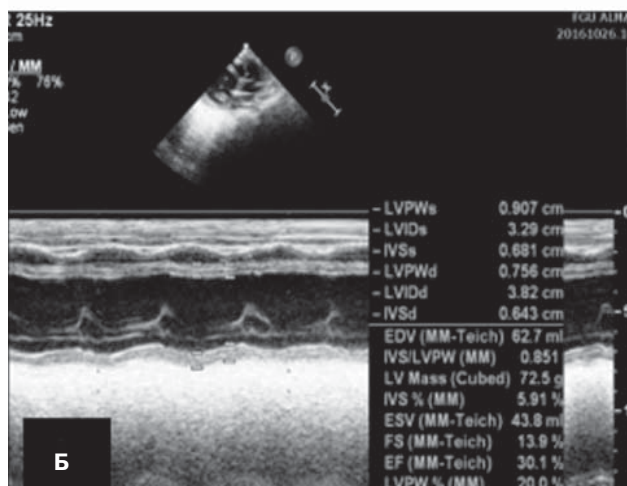
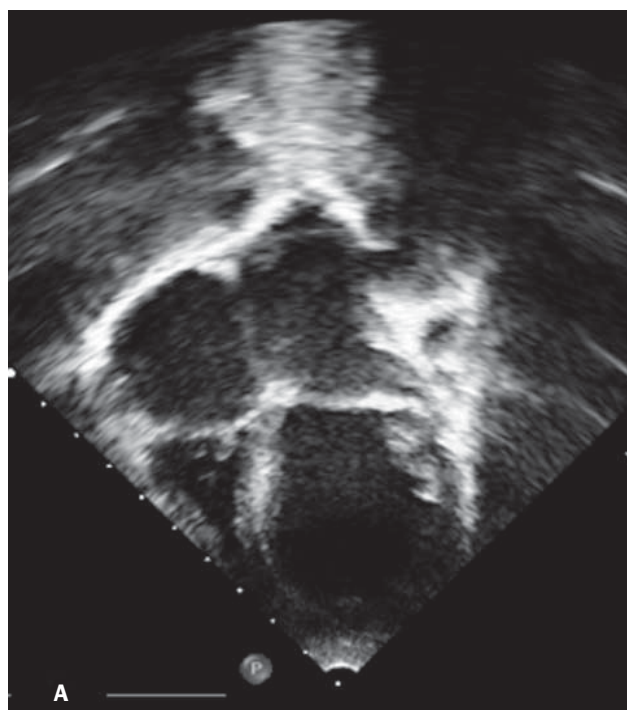
Note. A — four-chamber view; LA — left auricle, RA — right auricle, RV — right ventricle, LV — left ventricle; B — M-mode.

сложности пациентка провела в отделении реанимации 26 сут, в отделении детской кардиологии — 30 сут.

На основании результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований был установлен клинический диагноз «Мукополисахаридоз I типа». Пациентке была назначена терапия (через 4 мес после манифестации заболевания) препаратом ларонидаза (Альдуразим) в дозе 100 ЕД/кг 1 раз в нед внутривенно микроструйно (№ 10). Побочных эффектов ФЗТ не отмечено. В течение 4 мес от начала ФЗТ прибавки в весе и росте достаточные, аппетит хороший, симптомы сердечной недостаточности стали менее выраженными; отмечено уменьшение дилатации левых камер сердца — конечный диасто-

Рис. 2. Эхокардиограмма пациентки № 1 через 4 мес после дебюта заболевания и через 1 мес после старта ферментозаместительной терапии

Fig. 2. Patient № 1 echocardiogram 4 months after disease onset and 1 month after enzyme replacement therapy onset



Примечание. А — четырехкамерная позиция; Б — М-режим.

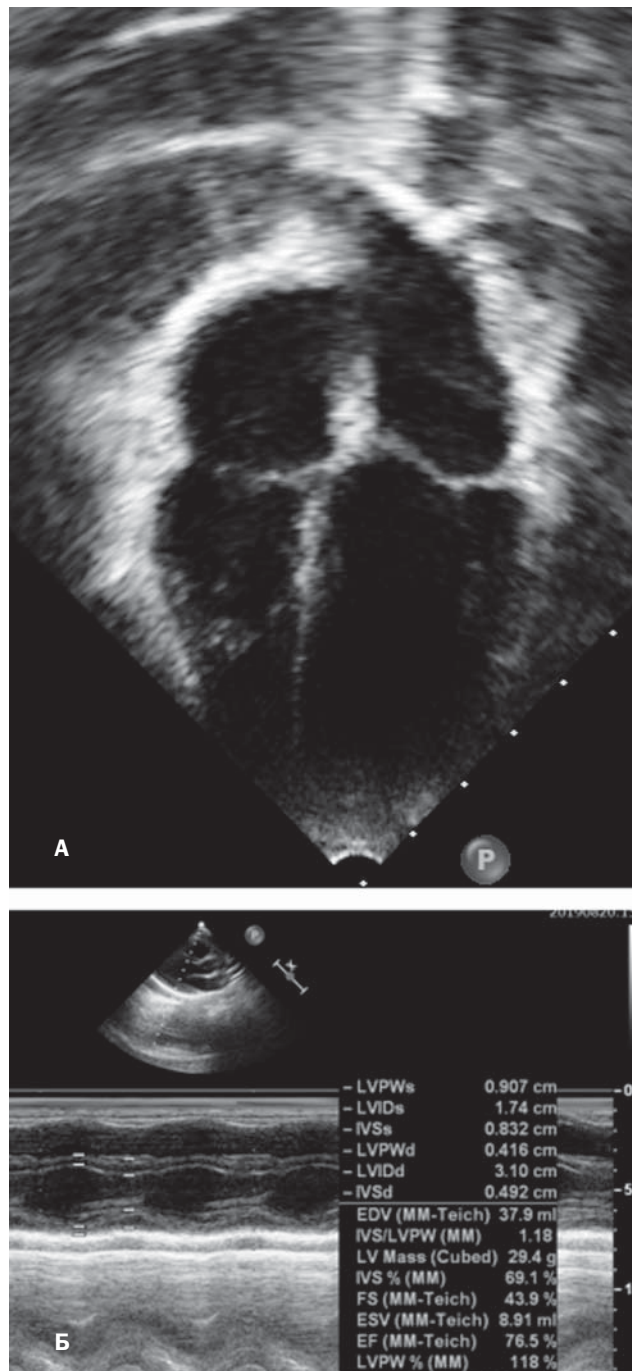
Note. A — four-chamber view; B — M-mode.

лический размер (КДР) ЛЖ 34 мм (z-score 4,62), левое предсердие 19×21 мм, увеличение сократительной способности левого желудочка — ФВ ЛЖ 30% (Teichholz) (рис. 2). Патологий со стороны других органов и систем не выявлено.

Пациентка была консультирована онкологами (НИИ ДОиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург). Рекомендовано проведение аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Через 8 мес после дебюта заболевания и через 4 мес от начала ФЗТ пациентке была выполнена аллогенная неродственная ТКМ, после которой уровень альфа-L-идуридазы нормализовался (3,89 мкмоль/л в час), в связи с чем ФЗТ была отменена. Тем не менее

Рис. 3. Эхокардиограмма пациентки № 1 через 23 мес после дебюта заболевания и 7 мес после второй трансплантации костного мозга

Fig. 3. Patient № 1 echocardiogram 23 months after disease onset and 7 months after second bone marrow transplantation



Примечание. А — четырехкамерная позиция; Б — М-режим.

Note. А — four-chamber view; Б — M-mode.

через 2 мес в ходе планового контроля уровня фермента было вновь отмечено снижение уровня альфа-L-идуронидазы до 0,59 мкмоль/л в час. ФЗТ была возобновлена. Кроме того, в процессе наблюдения была отмечена гипофункция трансплантата (нейтропения 3-й степени), смешанный химеризм. Через 6 мес после ТКМ произошло отторжение трансплантата (подробного описания клинической картины на момент отторжения в медицинской документации не было). Учитывая возврат симптомов заболевания, низкий уровень фермента,

было принято решение о повторной аллогенной неродственной ТКМ, которая была проведена через 7 мес после первой трансплантации.

После повторной ТКМ пациентка наблюдается в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» регулярно, амбулаторно. ФЗТ не получает. К 23 мес после дебюта заболевания и через 7 мес после повторной ТКМ отмечается значимая положительная динамика: нормализовались лабораторные, в том числе сывороточные, маркеры повреждения миокарда (табл.), гемодинамические показатели с нормализацией размеров камер сердца (КДР ЛЖ 31 мм, z-score 0,84) и сократительной способности миокарда — ФВ ЛЖ 76,5% (Teichholz). Поликомпонентную терапию сердечной недостаточности пациентка получала в течение всего периода наблюдения до полной нормализации размеров и сократительной способности левого желудочка (рис. 3).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

О пациенте

Пациент, мальчик, возраст 3 года. Поступил в плановом порядке по направлению врача поликлиники в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с диагнозом: «Мукополисахаридоз, неуточненный».

Из анамнеза жизни: ребенок от 4-й беременности, 1-я и 2-я беременности — кесарево сечение (брат и сестра здоровы), 3-я беременность — замершая. Беременность протекала на фоне острой респираторной инфекции на ранних сроках. Роды в срок. Вес при рождении 3260 г, длина тела 52 см. На грудном вскармливании до 1 года.

Из анамнеза болезни известно, что с 3-месячного возраста мама ребенка стала замечать увеличение размера кистей, с 6 мес появилась деформация грудной клетки, с 1 года — увеличение лобных бугров, деформация черепа. Кроме того, родители стали обращать внимание на нарастающее отставание ребенка в психомоторном развитии: стал переворачиваться с 6 мес, сел в 1 год, пошел с 1 год 6 мес. В возрасте 11–12 мес появились заложенность носа, дыхание через рот, храп во сне. В возрасте 3 лет обратились в ЛОР-отделение. Было рекомендовано оперативное лечение — аденотомия, однако операция не была выполнена в связи с возникшими трудностями во время интубации (более подробная информация в выписке отсутствовала).

Физикальная диагностика

При поступлении череп брахицефалической формы, сдавленный в висках, гарголизм, густые черные брови и ресницы, короткая шея, высокий лоб, выраженные надбровные дуги, уплощенная переносица, массивные веки и губы, массивные мочки ушей, вздернутый кончик носа, хрип при плаче, микроретрогнатия, увеличение живота, деформация грудной клетки, деформация кистей по типу «когтистой лапы», укороченный позвоночный столб, деформация позвоночника в грудопоясничном отделе (гиперлордоз), гипертрихоз. На шее спереди пигментное пятно (округлой формы размером 8×12 мм). Наружные половые органы по мужскому типу. Психомоторное развитие: пытается самостоятельно кушать, ложку держит, сидит, ходит, бежит самостоятельно, но быстро устает, одевается и раздевается с помощью мамы. В речи — звуки, слоги.

Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз I типа. Хронический аденоидит. Аденоиды 2–3-й степени, хронический риносинусит, хронический аденоидит. Краниосиностоз. Кифоз поясничного отдела позвоночника. Кератопатия.

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациентки № 1 после старта ферментозаместительной терапии и трансплантации костного мозга

Table. Laboratory shift table of patient № 1 after enzyme replacement therapy onset and bone marrow transplantation

Показатели	Ноябрь 2017 г. (дебют заболевания)	Декабрь 2018 г.	Март 2018 г. (начало ФЗТ)	Сентябрь 2018 г. (через 2 мес после первой ТКМ)	Август 2019 г.
NT-proBNP, пг/мл	82 681	49 568	3741	550	125
Тропонин, нг/мл	0,2	0,197	0,008	0,009	0,003
КФК, Ед/л	271	38	40	29	27
КФК-МВ, Ед/л	125	73	38	28	17
ЛДГ, Ед/л	546	242	239	234	210
Вирус герпеса 6-го типа	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ТКМ — трансплантация костного мозга, ПЦР — полимеразная цепная реакция, NT-proBNP — натрийуретический пептид, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция КФК, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, (+)/(-) — положительный/отрицательный результат ПЦР.

Note. ФЗТ — enzyme replacement therapy, ТКМ — bone marrow transplantation, ПЦР — polymerase chain reaction, NT-proBNP — natriuretic peptide, КФК — creatine phosphokinase, КФК-МВ — МВ fraction of creatine phosphokinase, ЛДГ — lactate dehydrogenase, (+)/(-) — positive/negative PCR result.

Лабораторная и инструментальная диагностика

По результатам лабораторных тестов воспалительных изменений, нарушений электролитного баланса, тиреоидного статуса, повышения кардиоспецифических ферментов не выявлено. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 25,7 мм, КСР ЛЖ 17 мм, ФВ 64,9% (Teichholz); визуализировались уплотнение створок митрального клапана с регургитацией 2-й степени (рис. 4), гиперэхогенность и признаки уплотнения стенок аорты с умеренным ускорением кровотока на уровне дуги и нисходящей части аорты до 2,7–3,0 м/с, что соответствует начальным проявлениям стеноза аорты (рис. 5).

Пациент был направлен на консультацию к врач-генетику, которым рекомендовано проведение тандемной

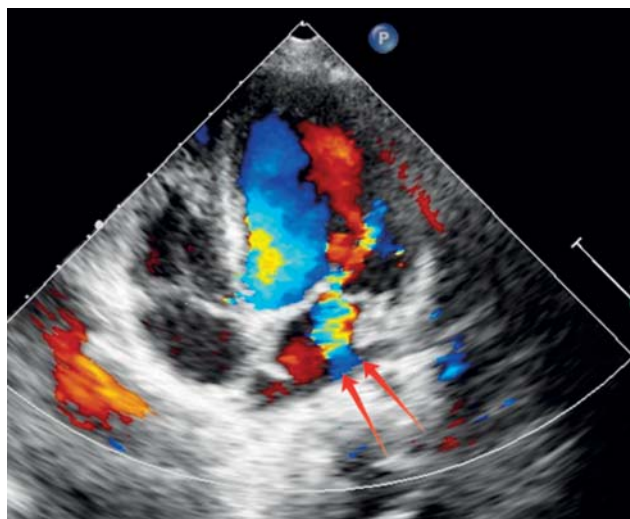
масс-спектрометрии, обнаружившей снижение активности альфа-L-идуронидазы до 0,15 мкмоль/л в час (норма для лаборатории > 1,96 мкмоль/л в час). В результате был установлен диагноз «Мукополисахаридоз I типа. Синдром Гурлер». В последующем диагноз был подтвержден генетически: в гене *IDUA* обнаружены варианты нуклеотидной последовательности с.208С>Т и с.223G>А — оба в гетерозиготном состоянии.

Динамика и исходы

Пациенту назначена ФЗТ ларонидазой (Альдуразим) в терапевтической дозе 100 ЕД/кг. Побочных реакций на прием препарата не отмечено. Длительность наблюдения в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — 6 мес, после начала ФЗТ прошло 2,5 мес. За истекший период течение заболевания без динамики, ЭхоКГ-показатели без изменений.

Рис. 4. Эхокардиограмма пациента № 2 в четырехкамерной позиции

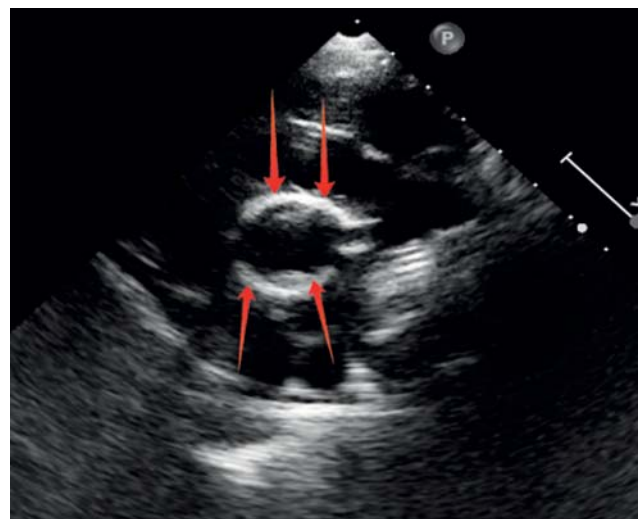
Fig. 4. Patient № 2 echocardiogram in four-chamber view



Примечание. Створки митрального клапана уплотнены, регургитация 2-й степени (отмечена стрелками).
Note. Mitral valve leaflets thickened, 2nd degree regurgitation (shown with arrows).

Рис. 5. Эхокардиограмма пациента № 2 в пятикамерной позиции

Fig. 5. Patient № 2 echocardiogram in five-chamber view



Примечание. Визуализируются гиперэхогенность и признаки уплотнения стенок аорты (стрелками отмечены уплотненные стенки аорты).
Note. Hyperechogenicity and aortic walls thickening are presented (arrows show aortic walls thickening).

Прогноз

В обоих случаях, с учетом того что МПС носят прогрессирующий характер, и клинические проявления заболевания ухудшаются с возрастом из-за постоянно накопления ГАГ во всех органах и тканях, прогноз остается неясным. Однако, в тех случаях, когда удается начать терапию с раннего возраста, можно надеяться на благоприятное течение заболевания, социальную адаптацию пациентов и достижение высокого качества жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения со стороны сердца при отсутствии специфической терапии являются неотъемлемой чертой естественного течения МПС, хотя характер поражения, возраст дебюта, темпы прогрессирования значительно разнятся при различных типах МПС [8]. Раннее вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс может приводить к быстрому прогрессированию заболевания и преждевременной смерти вне зависимости от того, является ли поражение сердца ведущим симптомом или сочетается с поражением других органов и систем [8].

Следует отметить, что распространенность поражения сердечно-сосудистой системы при МПС остается недооцененной. Во-первых, это связано с тем, что часть детей с МПС, даже имея патологию сердца, остаются бессимптомными [8]. Во-вторых, фатальная сердечная недостаточность на фоне кардиомиопатии может быть первым симптомом МПС — еще до манифестации других клинических проявлений заболевания, оставляя этиологию сердечной недостаточности и кардиомиопатии неясной для детских кардиологов [1, 8].

С появлением в клинической практике ФЗТ и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток появилась и возможность раннего начала лечения при всех типах МПС. Эти методы лечения замедляют прогрессирование патологического процесса, в т.ч. в сердечно-сосудистой системе, или даже способствуют обратному ремоделированию (т.е. нормализации объемов/размеров) уже существующих изменений, повышая качество жизни пациентов, положительно влияя на прогноз и, соответственно, долгосрочную выживаемость [1]. В частности, A. Hirth и соавт. [9] и J. Wraith и соавт. [10] продемонстрировали, что ФЗТ приводит к обратному ремоделированию камер сердца и восстановлению сократительной способности миокарда. Вместе с тем R. Parini и соавт. [4], а также P. Russo и соавт. [5] показали, что даже своевременная ФЗТ не вызывает регрессии изменений клапанов сердца. Кроме того, в ряде исследований показано, что оптимальным является проведение ТКМ в раннем возрасте [3, 5, 8].

МПС I типа — один из трех типов МПС (наряду с МПС II и VI типов), при которых наиболее часто и в более тяжелой форме вовлекается сердечно-сосудистая система [3, 7]. В свою очередь, синдром Гурлер является наиболее неблагоприятным фенотипом среди остальных вариантов МПС I, при котором ранний дебют кардиомиопатии может препятствовать своевременной ТКМ из-за тяжелого состояния пациента, обусловленного сердечной недостаточностью. В связи с этим у пациентов с МПС I и тяжелой кардиомиопатией до ТКМ целесообразно проведение ФЗТ с продолжением лечения до нормализации уровня эндогенного фермента [3].

Британскими учеными из Королевского детского госпиталя (г. Манчестер), которые имеют большой опыт ведения пациентов с МПС, в том числе до и после ТКМ,

предлагается подозревать МПС I типа (синдром Гурлер) у любого ребенка с необъяснимой тяжелой сердечной недостаточностью. Кроме того, эта же группа ученых рекомендует обязательно использовать ФЗТ, так как эта терапия позволяет стабилизировать и улучшить сократительную способность ЛЖ, улучшая результаты ТКМ за счет профилактики сердечно-сосудистых осложнений в посттрансплантационном периоде. Авторы считают также, что ТКМ лучше проводить, когда фракция выброса ЛЖ достигает 25–30% [8].

В описанном нами первом клиническом случае кардиолог явился первым специалистом, который заподозрил МПС еще до развития классических фенотипических и клинических проявлений заболевания. Нетипичное, крайне тяжелое течение сердечной недостаточности, не поддающееся медикаментозному лечению, заставило специалистов расширить круг заболеваний для дифференциальной диагностики. Ранний старт ФЗТ привел к выраженной положительной динамике с купированием симптомов сердечной недостаточности, нормализации размеров сердца и сократительной способности ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы с появлением современных методов терапии МПС, таких как ФЗТ и ТКМ, возникла возможность раннего лечения, предотвращения или остановки быстрого прогрессирования заболевания. В связи с этим в настоящее время существует крайняя необходимость в ранней диагностике этих заболеваний обмена, которая позволит пациентам получить специфическую терапию в дебюте заболевания. Детский кардиолог может явиться ключевой фигурой в диагностике МПС, когда еще основные фенотипы заболевания не очевидны или не распознаны другими специалистами. Поэтому правильная интерпретация клинических и лабораторных данных, а также результатов ЭКГ и ЭхоКГ может помочь в установлении клинического диагноза. К сожалению, на сегодняшний день сохраняются сложности ведения пациентов с кардиомиопатией, осложненной сердечной недостаточностью у пациентов с МПС, по причине отсутствия руководств по оптимальному лечению сердечной недостаточности у этих детей. Необходимость в таких руководствах продиктована тем, что хорошие результаты ТКМ могут быть достигнуты только после стабилизации состояния пациента и на фоне контролируемых показателей сердечной функции.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на публикацию описания клинических случаев (дата подписания 03.09.2019 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. С. Васичкина и Т. Л. Вершинина — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Takeda, Biomarin.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Elena S. Vasichkina, Tatyana L. Vershinina — receiving research grants from Takeda, Biomarlin companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Е. С. Васичкина

<https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>

Т. Л. Вершинина

<https://orcid.org/0000-0003-1311-2020>

Т. С. Ковальчук

<https://orcid.org/0000-0002-0842-9560>

Е. Н. Блинова

<https://orcid.org/0000-0001-8007-1447>

Е. В. Малкина

<https://orcid.org/0000-0003-1767-7707>

Т. М. Первунина

<https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr*. 2018;44 (Suppl 2):122. doi: 10.1186/s13052-018-0560-3.
2. Мукополисахаридоз I типа у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, 2016. [Mukopolisakharidoz I tipa u detey. Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.)] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_mps1.pdf. Ссылка активна на 12.08.2019.
3. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 2019. — 48 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnyye printsipy vedeniya detey s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [dissertation abstract] Ekaterinburg; 2019. 48 p. (In Russ.)] Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_008703814/. Ссылка активна на 14.03.2019.
4. Parini R, Bertola F, Russo P. Molecular basis diagnosis and clinical management of mupolysaccharidoses. *Cardiogenetics*. 2013; 3(s1):e2. doi: 10.4081/cardiogenetics.2013.s1.e2.
5. Russo P, Andria G, Baldinelli A, et al. Cardiologists and mucopolysaccharidoses. Recommendations of GICEM (Cardiology Experts on Metabolic Disease Italian Group) for diagnosis, follow-up and cardiological management. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18(9):638–649. doi: 10.1714/2741.27947.
6. Braunlin E, Tolar J, Mackey-Bojack S, et al. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. *Cardiovascular Pathol*. 2011;20:315–321. doi: 10.1016/j.carpath.2010.06.004.
7. Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семьячкина А.Н. Поражение сердца при мукополисахаридозах // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 3. — С. 22–31. [Dovgan MI, Belozеров YuM, Semyachkina AN. Heart damage in mucopolysaccharidosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014;59(3):22–31. (In Russ.)]
8. Wiseman DH, Mercer J, Tylee K, et al. Management of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler's syndrome) presenting in infancy with severe dilated cardiomyopathy: a single institution's experience. *Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):263–270. doi: 10.1007/s10545-012-9500-3.
9. Hirth A, Berg A, Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):820. doi: 10.0007/s10545-007-0613-z.
10. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidasa). *Pediatrics*. 2007;120(1):e37–46. doi: 10.1542/peds.2006-2156.