

Д.Ю. Овсянников^{1,2}, Н.А. Полякова², Н.Л. Печатникова², О.А. Коровина^{1,2},
А.А. Шокин², М.Г. Кантемирова^{1,2}, П.А. Фролов¹, М.А. Жесткова¹, П.М. Шорохова²,
Д.П. Пономарева², М. Даниэл-Абу¹, Б.В. Нгуен¹, О.В. Алексеева¹, Т.Ю. Илларионова¹,
М.А. Абрамян^{1,2}, Е.Е. Петряйкина^{1,2}

МУКОЛИПИДОЗ II ТИПА КАК ПРИЧИНА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, РФ



В статье на основании длительного клинического наблюдения ребенка с муколипидозом (МЛ) II типа представлено развитие многофакторной легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с гипоксемией. Приведены данные литературы, касающиеся этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, методов диагностики, современного лечения МЛ. Описаны результаты обследования пациента в динамике, течение заболевания, назначенная терапия и ответ на нее. Обосновывается связь развития ЛГ с гипоксемией и легочной гипоплазией, прогрессией множественного дизостоза, в т.ч. лицевого дизморфизма и торакальной дисплазии, у пациентов с МЛ. В алгоритм обследования пациентов с МЛ следует включать контроль уровня сатурации кислорода и давления в легочной артерии с целью своевременной диагностики и терапии гипоксемии и ЛГ.

Ключевые слова: муколипидоз II типа, легочная гипертензия, гипоксемия, терапия, дети.

Цит.: Д.Ю. Овсянников, Н.А. Полякова, Н.Л. Печатникова, О.А. Коровина, А.А. Шокин, М.Г. Кантемирова, П.А. Фролов, М.А. Жесткова, П.М. Шорохова, Д.П. Пономарева, М. Даниэл-Абу, Б.В. Нгуен, О.В. Алексеева, Т.Ю. Илларионова, М.А. Абрамян, Е.Е. Петряйкина. Муколипидоз II типа как причина легочной гипертензии у детей. Педиатрия. 2019; 98 (4): 116–121.

D.Yu. Ovsyannikov^{1,2}, N.A. Polyakova², N.L. Pechatnikova², O.A. Korovina^{1,2},
A.A. Shokin², M.G. Kantemirova^{1,2}, P.A. Frolov¹, M.A. Zhestkova¹, P.M. Shorokhova²,
D.P. Ponomareva², M. Daniel-Abu¹, B.V. Nguyen¹, O.V. Alekseeva¹, T.Yu. Illarionova¹,
M.A. Abramyana^{1,2}, E.E. Petryaykina^{1,2}

MUKOLIPIDOSIS TYPE II AS THE CAUSE OF PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN

¹Peoples' Friendship University of Russia; ²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article describes the development of multifactorial pulmonary hypertension (PH) associated with hypoxemia on the basis of a long-term clinical observation of the child with type II mucopolipidosis (ML). The literature data on the etiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostic methods, modern ML treatment are presented. Results of patients' examination in dynamics, disease course, prescribed therapy and response to it are described. The study substantiates the connection of PH development with hypoxemia and pulmonary hypoplasia, progression of multiple dysostosis, incl. facial dysmorphism and thoracic dysplasia in patients with ML. The algorithm for examining patients with ML should include monitoring of oxygen saturation and pressure in the pulmonary artery in order to timely diagnose and treat hypoxemia and PH.

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф.
педиатрии ФГАОУ ВО Российский университет
дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508),
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Статья поступила 10.03.19,
принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Ovsyannikov Dmitriy Yuryevich – MD., head
of Pediatrics Department, Peoples' Friendship
University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow,
Miklukho-Maklaya str., 6
Tel.: (495) 959-88-00 (ext. 1508),
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Received on Mar. 10, 2019,
submitted for publication on Jul. 20, 2019.

Keywords: *mucopolipidosis type II, pulmonary hypertension, hypoxemia, therapy, children.*

Quote: *D.Yu. Ovsyannikov, N.A. Polyakova, N.L. Pechatnikova, O.A. Korovina, A.A. Shokin, M.G. Kantemirova, P.A. Frolov, M.A. Zhestkova, P.M. Shorokhova, D.P. Ponomareva, M. Daniel-Abu, B.V. Nguyen, O.V. Alekseeva, T.Yu. Illarionova, M.A. Abramyan, E.E. Petryaykina. Mukopolipidosis type II as the cause of pulmonary hypertension in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 116–121.*

Критерием наличия легочной гипертензии (ЛГ) при заболеваниях легких, как и при других вариантах ЛГ, является повышение среднего давления в легочной артерии (ЛА) в условиях покоя выше 25 мм рт. ст. (норма 9–16 мм рт. ст.), либо повышение систолического давления ЛА (СДЛА) выше 30 мм рт. ст. [1, 2]. Согласно новой патогенетической Панамской классификации ЛГ, педиатрической рабочей группы Института изучения заболеваний сосудов легких 2011 г. вместо термина ЛГ предлагается термин «гипертензионная сосудистая болезнь легких у детей», выделяется 10 категорий ее причин, одна из которых (7-я) включает в себя заболевания легких [3]. Другая классификация респираторных заболеваний, приводящих к развитию ЛГ и легочного сердца (ЛС), подразделяет их на паренхиматозные и вызванные внелегочными факторами (обструктивные заболевания верхних дыхательных путей, врожденные пороки развития бронхов, нейромышечные и торакодиафрагмальные аномалии) [4]. В то же время одной из причин ЛГ вследствие гипоксемии может быть, как показали наши наблюдения, лицевой дизморфизм и легочная гипоплазия, имеющие место при муколипидозе (МЛ), хотя ни в той, ни в другой классификации МЛ не фигурирует среди заболеваний, сопровождающихся ЛГ, видимо, в силу редкости этого осложнения, либо малого числа описаний.

Согласно современной классификации, МЛ представлены двумя типами заболевания – МЛ II (I-клеточная болезнь) и МЛ III типов (OMIM 252500). Последний подразделяется на два подтипа – МЛ IIIA (псевдогурлерполидистрофия) и МЛ IIIC. МЛ II и III типов обусловлены мутациями генов *GNPTAB* и *GNPTG* соответственно, кодирующих фермент N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу (EC 2.7.8.17) [5]. Ген *GNPTAB* локализован на длинном плече хромосомы 12 в локусе 12q23.3, ген *GNPTG* – на коротком плече хромосомы 16 в локусе 16p13.3 [6, 7].

МЛ II типа был впервые описан в 1967 г. педиатрами J. Leroy и R. Demars, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Свое название (I-клеточная болезнь) заболевание получило от слова inclusion – включение, констатирующее обнаружение у больных в фибробластах, лимфоцитах, гепатоцитах и других клетках необычных цитоплазматических включений, состоящих из фрагментов соединений гликозаминопротеогликановой или гликолипидной природы [8–10]. В основе патогенеза МЛ лежит нарушение фосфорилирования маннозы вследствие дефекта фермента N-ацетилглюкозаминил-1-

фосфотрансферазы, который катализирует соответствующую реакцию. В результате нарушения фосфорилирования маннозы не образуется маннозо-6-фосфат, остаток которого является сигнальным маркером на лизосомных ферментах гликопротеиновой природы и необходим для транспорта лизосомных ферментов от места их синтеза в эндоплазматическом ретикулуме внутрь лизосом. Активность ферментов резко снижена в культивируемых фибробластах и значительно увеличена в культуральной жидкости и сыворотке больных, что получило название «серо-целлюлярный парадокс» [11]. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются утолщение клапанов сердца, инфильтрацию миокарда вакуолизованными фибробластами и пролиферацию соединительной ткани стенки аорты [8–10].

Болезнь характеризуется прогрессирующим течением. Манифестирует МЛ II типа с рождения или на первом году жизни. При рождении у больных детей обращают на себя внимание низкий вес и рост; в дальнейшем, как правило, ко второму году жизни наблюдается полная остановка роста. Клинические проявления заболевания включают в себя грубые черты лица по типу «гаргоилизма» (гурлер-подобный фенотип, включающий выступающие лобные бугры, отечные веки, эпикант, запавшую, широкую переносицу, короткий нос, гиперплазию десен, макроглоссию); нарушения костной системы (кифосколиоз, кифоз, колоколообразная грудная клетка, врожденные переломы костей, врожденные вывихи головки плеча/бедрца, прогрессирующая тугоподвижность большинства суставов); изменения органов брюшной полости (грыжи – пупочные, паховые, бедренные, белой линии живота; гепатоспленомегалия); патологию сердечно-сосудистой системы (обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, аортальная/митральная недостаточность или стеноз); прогрессирующую задержку психомоторного развития; офтальмологические проявления (прогрессирующее помутнение роговицы). Дифференциальная диагностика МЛ II типа проводится с сиалидозами, ганглиозидозом Gm1, мукополисахаридозом I и II типов. Для подтверждения диагноза используют биохимические исследования сыворотки крови и молекулярно-генетическое исследование. В сыворотке крови определяется повышение уровня маркерных лизосомных ферментов (тотальная гексозаминидаза, b-D-глюкуронидаза). Для обнаружения мутации в гене применяют метод полимеразной цепной реакции кодирующих экзонов гена

GNPTAB с последующим прямым секвенированием [8–12].

Эффективная патогенетическая терапия данного заболевания к настоящему времени не разработана. Симптоматическая терапия проводится в зависимости от клинических проявлений заболевания и включает аденотомию, грыжесечение [8, 9, 11, 12].

Ниже приводим клиническое наблюдение ребенка с МЛ II типа, осложненным ЛГ.

Девочка А., жительница г. Москвы, дата рождения 25.04.2014, от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 29-й и 31-й неделях, не от близкородственного брака. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено многоводие, скелетная дисплазия плода. Роды преждевременные, на 32-й неделе, экстренное кесарево сечение в связи с отслойкой плаценты. При рождении масса тела 1700 г (50-й перцентиль), длина тела 38 см (10-й перцентиль). Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности, недоношенности, неврологической симптоматики; до 4-х суток жизни находилась на ИВЛ. На 7-е сутки переведена в отделение патологии недоношенных. До 27-х суток сохранялась кислородозависимость. Выписана домой в возрасте 1,5 мес. В роддоме в связи с диспластичным фенотипом ребенок был осмотрен генетиком, рекомендовано цитогенетическое обследование; кариотип 46 XX. С рождения отмечались задержка физического и психомоторного развития, ограничение подвижности в плечевых суставах; наблюдалась амбулаторно у невролога, ортопеда. Голову держит с 6 мес неуверенно, не переворачивается, не садится, не встает. Гулит с 7 мес. В 8 мес обратили внимание на деформацию позвоночника.

В 11 мес (3.04.15) девочка впервые была госпитализирована в отделение неврологии МДГКБ с жалобами на задержку психомоторного развития, низкую массу тела, деформацию позвоночника, ограничение подвижности в плечевых суставах, с направляющим диагнозом «синдромальная форма патологии, вероятнее всего из группы миотонических миодистрофий». При поступлении: состояние средней тяжести. Физическое развитие очень низкое, дисгармоничное, масса тела 5400 г (ниже 3-го перцентилья), рост 63 см (ниже 3-го перцентилья); зависимость массы тела от роста – 3-й перцентиль, окружность головы 43 см (3-й перцентиль), окружность грудной клетки 38 см (ниже 3-го перцентилья). Особенности фенотипа: гаргалоидные черты лица, эпикант, гипертелоризм, короткая широкая переносица, гиперплазия десен, высокий свод верхнего неба, дизотия, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки, деформация позвоночника с формированием грудного лордоза, поясничного кифоза, относительная брахидактилия, ограничение подвижности плечевых, коленных и голеностопных суставов, эквино-варусная деформация стоп, грыжа белой линии живота. В неврологическом статусе: глоточные рефлексы повышены; сухожильные рефлексы оживлены, без четкой разницы сторон. Мышечная дистония: тонус выше в ногах. Моторные навыки: голову держит, переворачивается со спины на живот и с живота на спину,

самостоятельно не садится, позу сидя не удерживает. Задержка редукции безусловных рефлексов новорожденных (вызываются рефлексы опоры и автоматической походки, Бауэра±), патологический рефлекс Бабинского с двух сторон. Окружающим интересуется, гулит, улыбается.

Для дальнейшего обследования девочка была переведена в отделение наследственных нарушений обмена веществ. В связи с характерным фенотипом проводился дифференциальный диагноз в группе болезней накопления. При скрининговом обследовании в пятне крови было выявлено повышение активности некоторых лизосомных ферментов. Рекомендовано дообследование для исключения МЛ. При определении уровня маркерных лизосомных ферментов в плазме получены следующие результаты: β -D-глюкуронидаза 1815,6 нМ/мг/ч (норма 38,3–126,5 нМ/мг/ч), гексозаминидаза (общая) 4385 нМ/мг/ч (норма 523,1–1865,1 нМ/мг/ч), гексозаминидаза А 3,1% (норма 30,9–72%) [9]. Генетическое обследование выявило мутации в гене *GNPTAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: мутации p.Arg375Term в 10 экзоне и c.1581delC в 12 экзоне. Диагностирован МЛ II тип.

Электрокардиография (ЭКГ): повышение электрической активности левого желудочка (ЛЖ). Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ): двустворчатый клапан аорты, асимметрия и повышение эхогенности его створок, аортальная регургитация (+1), открытое овальное окно 3 мм (см. таблицу).

Девочка была выписана с клиническим диагнозом: дегенеративное заболевание нервной системы из группы лизосомных болезней накопления. Муколипидоз II тип. Синдром детского церебрального паралича. Врожденный порок сердца (ВПС): двустворчатый клапан аорты. Недостаточность аортального клапана I степени. Открытое овальное окно. НК 0 степени. Синдром множественного костного дизостоза. Рекомендованы курсы ноотропных, метаболических препаратов.

При следующей плановой госпитализации в августе 2015 г. отмечались умеренная одышка и тахикардия, по данным ЭХОКГ выявлено нарастание регургитации на аортальном и митральном клапанах, увеличение полости ЛЖ. Состояние расценено как проявление вторичной метаболической кардиомиопатии, НК I степени. К терапии добавлен спиронолактон 2 мг/кг/сут с положительной динамикой. После отмены спиронолактона (амбулаторно через месяц) у ребенка появилась пастозность голеней, стоп. В декабре 2015 г. девочка была госпитализирована с жалобами на нарушение дыхания, потливость, периодически отечность голеней и стоп. При осмотре отмечались бледность, умеренная одышка, тахикардия, печень до 2,5 см ниже края реберной дуги. ЭХОКГ: расширение полости ЛЖ, нарастание регургитации на митральном и аортальном клапанах. Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК): кардиоторакальный индекс (КТИ) 63%. УЗИ органов брюшной полости: небольшое увеличение размеров печени. Возобновлен прием спиронолактона в прежней дозе, с положительной динамикой. В феврале 2016 г. в связи с сохраняющимися симптомами НК 2А степени к терапии добавлен каптоприл 1 мг/кг/сут. На фоне проводи-

**Некоторые показатели физического развития, рентгенограммы ОГК и ЭХОКГ ребенка А.
в динамике**

Даты госпитализации	04. 2015	08. 2015	12. 2015	02. 2016	05. 2016	01. 2017	04. 2017	06. 2017	08. 2017	10. 2017	03. 2018	08. 2018	01. 2019
Возраст	11 мес	1 год 3 мес	1 год 7 мес	1 год 9 мес	2 года	2 года 8 мес	2 года 11 мес	3 года 1 мес	3 года 4 мес	3 года 5 мес	3 года 10 мес	4 года 3 мес	4 года 8 мес
Вес, кг	5,4	5,9	6,2	6,8	7,0	8,0	7,2	7,4	7,2	7,0	7,2	8,2	7,4
Рост, см	63	68	70	72	74	74	74	74	74	74	74	74	74
ИКДО, мл/м ²	63	103	100	55	95	58	85	85	70	70	58	55	58
ФВ, %	68	68	64	81	79	75	61	79	82	85	81	73	79
Р на МК	1	2	2-3	1,5	2-2,5	1,5	2	2	2	2	2	2	1
Р на АК	1	1,5-2	2	2-2,5	1,5-2	1	1	1	1	1	1,5	1,5	1
Р на ЛК	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1-2
Р на ТК	2	2	2	1,5	1	1	2	2	2	2	2	2	1-2
СДЛА/ДДЛА	24/7	20/5	24/7	30/14	28/6	20/6	45/20	25/15	30/15	40/15	35/18	20/6	50/27
КТИ, %	норма	норма	63	63		64	67						67

Р – регургитация, ИКДО – индексированный кардиодиастолический объем (норма до 65 мл/м²), МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ЛК – клапан легочной артерии, ТК – трикуспидальный клапан, КТИ – кардиоторакальный индекс, ФВ – фракция выброса, СДЛА/ДДЛА – систолическое/диастолическое давление в легочной артерии.

мого лечения состояние ребенка стабилизировалось, девочка находилась на постоянной терапии спиронолактоном и каптоприлом.

Начиная с 2017 г., у ребенка появились рецидивирующие инфекции полости рта (стоматиты, гингивиты), усиление гиперплазии десен. При госпитализации в апреле 2017 г. в связи с развившимся апикальным периодонтитом проведена хирургическая санация полости рта, удаление 51, 52, 53, 61, 62, 63, 72 зубов под наркозом 19.04.2017. Во время данной госпитализации на ЭХОКГ было впервые обнаружено умеренное повышение расчетного СДЛА/диастолического давления ЛА (ДДЛА) до 38–50/13–20 мм рт. ст. (см. рисунок), а также нарастание степени регургитации на легочном и трикуспидальном клапанах. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 3 мм. Обзорная рентгенограмма ОГК: увеличение КТИ до 67%. УЗИ органов брюшной полости и почек: эхографические признаки метаболической нефропатии. Пульсоксиметрия 25.04.2017: снижение насыщения (периферической сатурации) крови кислородом, SpO₂ до 88%. В связи с сохраняющейся гипоксемией и ЛГ начата оксигенотерапия через назальные канюли под контролем пульсоксиметрии для достижения целевой SpO₂ выше 94% в соответствии с рекомендациями [13]. На фоне кислородотерапии отмечено уменьшение СДЛА/ДДЛА до 30/10 мм рт. ст. Была выписана с диагнозом: основной: МЛ II тип; осложнения: синдром детского церебрального паралича, смешанный тетрапарез, полинейропатический синдром, бульбарно-псевдобульбарный синдром; синдром множественного дизостоза (черепно-лицевой дизостоз, макроцефалия (окружность головы 49,5 см), брахицефалия, деформация позвоночника с формированием грудного лордоза, поясничного кифоза, гипоплазия грудной клетки (окружность грудной клетки 40 см), «когтистая кисть», эквино-варусная деформация стоп); вторичная метаболическая кардиомиопатия (недоста-

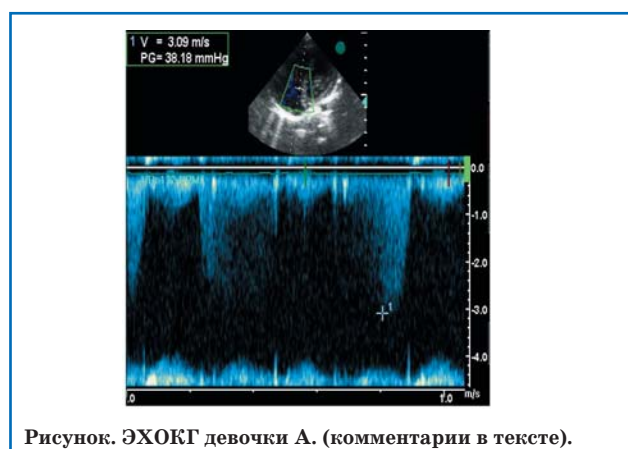


Рисунок. ЭХОКГ девочки А. (комментарии в тексте).

точность митрального клапана II степени, недостаточность аортального клапана I–II степени), НК 1–2А степени; врожденный порок сердца: двустворчатый клапан аорты; легочная артериальная гипертензия; ОУ краевая дистрофия роговицы, ОУ частичная атрофия зрительного нерва; грыжа белой линии живота; вторичная нефропатия (протеинурия, фосфатурия); сопутствующий: хронический апикальный периодонтит; состояние после оперативного лечения – экстракция зубов 19.04.2017, острый ринофарингит, грибковый стоматит. Девочка была выписана домой с рекомендациями проведения длительной домашней кислородотерапии с помощью концентратора кислорода с мониторингом SpO₂ с помощью пульсоксиметра, терапии спиронолактоном, каптоприлом.

В дальнейшем состояние девочки оставалось относительно стабильным с эпизодами нарастания степени НК и ЛГ при респираторных инфекциях. Уровень SpO₂ при контроле в домашних условиях составлял 93–98%. В августе 2018 г. СДЛА/ДДЛА 20/6 мм рт. ст. Осенью 2018 г. появились трудности в проведении домашней кислородотерапии в дневное время в связи с негативизмом ребенка к назальным канюлям.

В январе 2019 г. после перенесенной респираторной инфекции госпитализирована с жалобами на эпизоды десатурации до 68%, потерю веса на 800 г за последние 6 месяцев, усиление акроцианоза, одышки. При поступлении SpO₂ 70% (без дотации кислорода), при проведении кислородотерапии – 98%; бледность, отечность век, цианоз носогубного треугольника, одышка, тахикардия до 150 в мин, печень +3–4 см, селезенка +2 см ниже края реберной дуги. НК 2А степени. ЭХОКГ: нарастание ЛГ (СДЛА/ДДЛА 50/27 мм рт. ст.), увеличение правых камер сердца, уплотнение, краевое утолщение створок митрального клапана с регургитацией 1+; толщина МЖП 9 мм, задней стенки ЛЖ – 7 мм, свободной стенки правого желудочка – 3 мм, что было расценено как формирование вторичной метаболической гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. ЭКГ: синусовая тахикардия, отклонение электрической оси сердца вправо, перегрузка правого предсердия, признаки гипертрофии желудочков. С целью лечения ЛГ в терапию добавлен силденафил в дозе 1 мг/кг/сут, на фоне введения которого отмечено снижение СДЛА/ДДЛА до 35/15 мм рт. ст., через 4 дня – до 30/20 мм рт. ст. В дальнейшем проводилась коррекция дозы силденафила до 2 мг/кг/сут. Наблюдение за ребенком продолжается.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует многофакторный генез ЛГ, развившейся на фоне гипоксемии у больной МЛ II типа. Во-первых, причиной гипоксемии и ЛГ может быть затруднение носового и ротового дыхания, что обусловлено проявлениями характерного гурлер-подобного фенотипа. Другой причиной гипоксемии может быть гипоплазия грудной клетки и легких. Поражение легочной ткани после рождения в связи с недоношенностью, незрелостью на фоне белково-энергетической недостаточности также могут явиться причиной развития ЛГ. Наконец длительно протекающая НК вследствие вторичной метаболической кардиомиопатии также может быть причиной повышения давления в ЛА.

Терапией выбора и наиболее патофизиологически обоснованным методом лечения пациентов с ЛГ, обусловленной заболеваниями легких и ассоциированной с гипоксемией, является длительная оксигенотерапия. Главным эффектом кислорода при ЛГ являются легочная вазодилатация и уменьшение легочного сосудистого сопротивления. Необходимо помнить, что десатурация ниже 92–94% приводит к спазму легочных сосудов, развитию ЛГ и ЛС. Вазодилатационное действие кислорода на сосудистую систему легких основано на активации калиевых каналов и связанной с ними гиперполяризации гладкомышечных клеток сосудов, а также непосредственном эндотелий-зависимом увеличении продукции эндогенного NO [2, 13]. Проведение длительной домашней кислородотерапии у данной больной позволило практически в течение 2 лет стабилизировать ее состояние, достичь нормальных ЭХОКГ-показателей давления ЛА.

ЛГ часто встречается при других болезнях накопления, таких как мукополисахаридоз или

болезнь Гоше [14, 15], но не при МЛ II типа. Вместе с тем, ЛГ у детей с МЛ может иметь и более серьезные последствия, будучи связанной и с другими механизмами, а не только с гипоксемией, потребовать назначения ЛГ-специфической медикаментозной терапии, что произошло у данной больной в 2019 г. В доступной литературе мы обнаружили описание всего 3 детей с МЛ II типа, осложненным ЛГ.

Первым сообщением является наблюдение немецких коллег 9-летнего турецкого мальчика от близкородственного брака с подтвержденным диагнозом МЛ II типа, у которого была диагностирована ЛГ при обследовании по поводу кардиомегалии. Эхокардиографическая оценка систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) первоначально составляла около 90 мм рт. ст., также определялись дилатация и гипертрофия миокарда правого желудочка (ЛС), перикардальный выпот и снижение систолической функции ЛЖ (фракция укорочения мышечных волокон 21–22% при норме 28%). Компьютерная томография (КТ) легких выявила фиброзные изменения, а исследование функции внешнего дыхания легких продемонстрировало снижение форсированной жизненной емкости легких до 40% от прогнозируемого значения, что было расценено как проявление интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) при МЛ. Первоначально для лечения ЛГ мальчик получал илопрост в аэрозоле и кислород, а также дигоксин, фуросемид, спиронолактон, для предотвращения тромбоэмболии – ацетилсалициловую кислоту. Катетеризация правых отделов сердца на фоне данной терапии снова показала почти системный уровень СДЛА (103 мм рт. ст.) и увеличенное отношение СДЛА к системному артериальному давлению (САД) 0,85. Тестирование с NO, кислородом, аэрозоле илопроста по отдельности и вместе показало снижение соотношения СДЛА/САД до 0,68. В качестве терапии к кислороду были добавлены силденафил и бозентан, что было эффективным и привело к снижению СДПЖ до 50 мм рт. ст. по данным ЭХОКГ, нормализации систолической функции ЛЖ (фракция укорочения 37%), рассасыванию перикардального выпота. У данного пациента не было обнаружено повреждений митрального клапана или гипоксических эпизодов во время сна – такой потенциальной причины ЛГ, как диастолическая дисфункция ЛЖ. По мнению авторов, эффективность применяемой терапии предполагает многофакторный генез ЛГ, а катетеризация правых отделов сердца должна проводиться для оценки ответа на терапию [16].

В Арабских Эмиратах из 3 впервые описанных в стране детей с МЛ II типа один умер в возрасте 2 месяцев от ЛГ. Данный пациент родился с тяжелой задержкой внутриутробного развития, в связи с респираторным дистресс-синдромом находился после рождения на ИВЛ с безуспешными экстубациями [17].

Третьим сообщением является наблюдение турецких коллег 10-месячного мальчика с МЛ II

типа, умершего от тяжелой дыхательной недостаточности на фоне парагриппа 4-го типа, имевшего сложности при интубации, у которого при проведении ЭХОКГ была обнаружена ЛГ (СДЛА 70 мм рт. ст.), а КТ легких демонстрировала картину «матового стекла» и ателектазы в нижних долях обоих легких [18].

Во всех указанных сообщениях обсуждается многофакторный генез ЛГ у данных пациентов. Респираторные осложнения МК II типа включают наличие баллонных клеток, заполненных муколипидами, и внеклеточное осаждение муколипидов в соединительной ткани верхних дыхательных путей, бронхопневмонию, липоидную гранулему, утолщение языка и стенки трахеи [19]. Среди причин ЛГ в процитированных публикациях обсуждается ИЗЛ, диагностированное на основании КТ-находок [16, 18]. Это, однако, представляется сомнительным с учетом патоморфологии заболевания, а также возможности артефактов при поднаркозом проведении КТ у детей, недостаточной для диагностики ИЗЛ. Более вероятной причиной ЛГ у больных МЛ может быть легочная гипоплазия [20]. Кроме того, как причина ЛГ у больных с МЛ обсуждается нарушение образования эндотелина-1 из его предшественника в результате лизосомальной дисфункции, составляющей основной патогенетический механизм данного врожден-

ного заболевания [21]. Таким образом, ЛГ при МЛ носит многофакторный характер, требуется обследование (ЭХОКГ с определением давления в ЛА) данных пациентов для исключения ЛГ. При выявлении ЛГ в качестве первоначальной стратегии при субсистемных значениях СДЛА может быть рассмотрена длительная кислородотерапия с мониторингом SpO_2 и оценкой эффективности терапии. При неэффективности терапии кислородом или высокой ЛГ, сопоставимой с САД, супрасистемной ЛГ, должны назначаться легочные вазодилататоры. Об успешности данного подхода может свидетельствовать приведенное клиническое наблюдение.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.


Источники финансирования: исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме № 031216-0-000 «Изучение клинико-патогенетических аспектов приобретенных и врожденных заболеваний дыхательной системы у детей».

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0003-3452-8666

Korovina O.A.  0000-0002-4165-3935

Kantemirova M.G.  0000-0002-5153-0146

Frolov P.A.  0000-0001-6564-9829

Zhestkova M.A.  0000-0003-4937-716X

Petryaykina E.E.  0000-0002-8520-2378

Литература

1. Galie N, Hooper M, Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2009; 30 (20): 2493–2537.

2. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и гипоксемией. Руководство по легочной гипертензии у детей. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевский, М.А. Школьникова, ред. М.: б/и, 2013: 241–270.

3. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298.

4. Noonan JA. Cor pulmonale. In: Kendig's disorders of the respiratory tract in children. V. Chernick et al., eds. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 826–837.

5. Kornfield S, Sly WS. I-cell disease and pseudo-hurler polydystrophy: disorders of lysosomal enzyme phosphorylation and localization. In: C.R. Sciver, A.L. Beudet, W.S. Sly, D. Valle, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New-York, 2001: 3469–3482.

6. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc6-phosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78 (3): 451–463.

7. Tiede S, Cantz M, Raas-Rothschild A, Muschol N, Bürger F, Ullrich K, Braulke T. A novel mutations in UDP-Nacetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTAG) in two siblings with mucopolipidosis type III alters a used glucosylation site. *Hum. Mutat.* 2004; 24: 535–536.

8. Roth KS. Inclusion-cell (I-cell) disease (Mucopolipidosis type II). <http://www.emedicine.medscape.com/article/945460-overview#a4> (дата обращения 17.09.2018)

9. Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucopolipidosis II. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/#!po=78.9655> (дата обращения 17.09.2018)

10. Наследственные нарушения нервно-психического

развития детей. Руководство для врачей. П.А. Темин, Л.З. Казанцева, ред. М.: Медицина, 2001: 153–156.

11. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005: 15–16.

12. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (3): 71–78.

13. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С., Даниэл-Абу М., Елисева Т.И. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 133–140.

14. Rosengarten D, Abrahamov A, Nir A, Farber B, Glaser J, Zimran A, Elstein D. Outcome of ten years' echocardiographic follow-up in children with Gaucher disease. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 549–551.

15. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol. Young.* 2010; 20: 254–261.

16. Kovacevic A, Schranz D, Meissner T, Pillekamp F, Schmidt KG. Mucopolipidosis II complicated by severe pulmonary hypertension. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104 (1–2): 192–193.

17. Alfadhel M, AlShehhi W, Alshaalan H, Al Balwi M, Eyaid W. Mucopolipidosis II: first report from Saudi Arabia. *Ann. Saudi. Med.* 2013; 33 (4): 382–386.

18. Yaman A, Eminoglu FT, Kendirli T, Ödek Ç, Uçar T, Ince E. Difficult Airway and Pulmonary Hypertension Coexistence in a Child With I-Cell Disease. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2016; 69 (1): 41–43.

19. Ishak M, Zambrano EV, Bazy-Asaad A, Esquibies AE. Unusual pulmonary findings in mucopolipidosis II. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47: 719–721.

20. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. Д.Ю. Овсянников, ред. М.: РУДН, 2014: 182.

21. Recla S, Hahn A, Apitz C. Pulmonary arterial hypertension associated with impaired lysosomal endothelin-1 degradation. *Cardiol. Young.* 2015; 25 (4): 773–776.