

А.Б. Строк^{1, 2}, М.Н. Костылева^{1, 3}, А.В. Костина¹¹ РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация² РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Развитие гиперплазии десен на фоне лечения циклоспорином и амлодипином ребенка с нефротическим синдромом и регресс после коррекции терапии: клинический случай

Контактная информация:

Строк Алина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач клинический фармаколог РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: +7 (495) 936-90-28, e-mail: alina_strok@mail.ru

Статья поступила: 22.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

Обоснование. Гиперплазия десен — патологическое диффузное или локальное разрастание фиброзной ткани в области десен и пародонта. Чрезмерный рост ткани десен может быть причиной воспаления пародонта и, как следствие, потери зубов, нарушения речи, жевания, эстетических изменений. Описанные случаи гиперплазии десен у детей на фоне терапии циклоспорином ограничены небольшой длительностью наблюдения (до 2 мес), не содержат информации о концентрации циклоспорина в крови и скорости регресса гиперплазии после отмены препарата.

Описание клинического случая. Ребенок, возраст 8 лет 10 мес, мужского пола, находился на стационарном лечении по поводу нефротического синдрома. В связи с появлением гиперплазии десен неоднократно обращался за помощью к стоматологу — местная терапия без эффекта. В стационаре была пересмотрена терапия нефротического синдрома. Выявлены два препарата, которые могли спровоцировать развитие гиперплазии: циклоспорин (период применения — 5 лет 10 мес) и амлодипин (период применения — 1 год 6 мес). Назначен мониторинг концентрации циклоспорина в крови. Зафиксированы эпизоды повышения концентрации циклоспорина в крови выше рекомендованных значений. Препарат определен как наиболее вероятная причина лекарственной гиперплазии десен. Амлодипин рассматривали как аддитивный фактор, усугубляющий побочный эффект. Оба препарата отменены. Спустя 9 мес при повторном поступлении в стационар отмечен регресс гиперплазии десен. **Заключение.** Применение препаратов, ассоциированных с высоким риском развития гиперплазии десен, требует динамического наблюдения для своевременной коррекции терапии и предупреждения серьезных последствий такого лечения. Однако мониторинг концентрации циклоспорина не гарантирует предупреждения развития побочных эффектов.

Ключевые слова: гиперплазия десен, безопасность, циклоспорин, антагонисты кальция, комбинированная терапия, нефротический синдром, дети, клинический случай

Для цитирования: Строк А.Б., Костылева М.Н., Костина А.В. Развитие гиперплазии десен на фоне лечения циклоспорином и амлодипином ребенка с нефротическим синдромом и регресс после коррекции терапии: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(1):45–53. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2860>

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперплазия десен (гипертрофия десны, фиброматоз десны, МКБ-10: K06.1) — редкое заболевание, характеризующееся патологическим диффузным или локальным ростом десны [1]. Выделяют идиопатическую, наследственную и лекарственно-индуцированную формы заболевания [1].

Распространенность идиопатической гиперплазии десен в общей популяции оценивается в 1 случай на 750 тыс. человек независимо от пола и локализации (челюсти) [1]. Наследственная гиперплазия десен описана и как самостоятельное заболевание, и в составе нескольких синдромов (синдрома множественной гамарты, перекрестного синдрома, синдрома Мюррея — Пьюретика — Дрешера,

синдрома Резерфорда, синдрома Циммермана — Лабанда) [2].

Изолированная несиндромная наследственная гиперплазия десен — редкое генетическое заболевание с неизвестной распространенностью, проявляющееся медленно прогрессирующим негеморрагическим доброкачественным фиброзным разрастанием исключительно ткани десны. Распространенность несиндромной наследственной гиперплазии десен, по-видимому, зависит от распространенности патогенных изменений в гене *SOS1* (OMIM *182530) [3]. Если наследование измененного гена является аутосомно-доминантным, то предполагаемая фенотипическая распространенность в общей популяции составляет 1 случай на 750 тыс. человек, а частота гена — 1 на 350 тыс. человек [4].

Гиперплазия десен также описана при остром миело-монобластном лейкозе, остром монобластном лейкозе, мукополисахаридозе [5, 6].

Оценка распространенности лекарственно-индуцированной гиперплазии десен затруднительна по причине редкости этого побочного эффекта [7].

Немодифицируемыми факторами риска лекарственно-индуцированной гиперплазии десен являются мужской пол (риск в три раза выше, чем у женщин), младший возраст, генетическая предрасположенность [8], включая наличие аллеля HLA-A24 [9], а также ортодонтическое лечение [10]. Возможными факторами риска развития гиперплазии десен также являются воспаление десен и образование зубного налета, недостаточная гигиена полости рта, образование над- и поддесневых зубных отложений [8].

Модифицируемым фактором риска гиперплазии десен являются лекарственные средства, для которых ткань десны не является мишенью [11]. В исследовании, в котором были проанализированы данные более 4,5 млн отчетов о побочных эффектах при приеме лекарственных препаратов, зарегистрированных с января 2004 по июнь 2014 г., была обнаружена связь случаев гиперплазии с более чем полутора десятками препаратов трех фармакологических групп: иммуносупрессанты (циклоsporин, микофенолата мофетил), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, никардипин, бенидипин, амлодипин) и антиконвульсанты (фенитоин, зонизамид, леветирацетам, топирамат, вальпроевая кислота, карбамазепин, клобазам, диазепам, фенобарбитал, примидон) [7].

A. Dongari-Bagtzoglou (2004), обобщив результаты исследований гиперплазии десен, показала, что такие изменения на фоне приема нифедипина, циклоспорина (у взрослых) и фенитоина отмечаются в 6–15, 25–30 и 50% случаев соответственно. У детей частота развития гиперплазии десен на фоне приема циклоспорина превышает 70% [8].

Установлено также, что одновременное применение лекарственных препаратов, обладающих подобным побочным эффектом, с циклоспоринем увеличивает риск развития гиперплазии десен, хотя связь гиперплазии с дозировкой циклоспорина, продолжительностью терапии циклоспоринем, возрастом и полом установлена не была [7]. Вместе с тем, показано, что среднее время от начала приема противосудорожных препаратов и иммунодепрессантов до развития гиперплазии десен составило 37 и 71 сут соответственно, при приеме блокаторов кальциевых каналов — 262 сут [7]. Данные для детской популяции не анализировали.

Патогенез гиперплазии десневой ткани, предположительно, обусловлен чрезмерным накоплением белков внеклеточного матрикса или аморфного основного вещества в соединительной ткани [1]. Однако патогенез гиперплазии, вызванной лекарственными препаратами, остается малоизученным. Считается, например, что одним из звеньев патогенеза неконтролируемой пролиферации клеток при медикаментозно-индуцированной гиперплазии десен является ингибирование апоптоза, что, в свою очередь, приводит к нарушению нормального обновления клеток эпителия и соединительной ткани [12]. Установлено, что, в отличие от гиперплазии десен, вызванной противосудорожными препаратами и блокаторами кальциевых каналов, гиперплазия десен в результате иммуносупрессивной терапии характеризуется высоким уровнем воспаления при низком уровне фиброза [13]. Связь между приемом циклоспорина и возникновением гиперплазии десен подробно проанализирована в работах [11, 14].

Согласно инструкции по медицинскому применению оригинального препарата циклоспорина, гиперплазия десен относится к категории очень частых побочных эффектов ($\geq 1/10$)¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 21.01.2025.

Alina B. Strok^{1, 2}, Maria N. Kostyleva^{1, 3}, Anna V. Kostina¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gingival Hyperplasia Associated with Cyclosporine and Amlodipine Administration in a Child with Nephrotic Syndrome and Regression after Therapy Correction: Clinical Case

Background. Gingival hyperplasia is a pathological diffuse or local outgrowth of fibrous tissue in the gums and paradontium. Excessive growth of gum tissue can cause periodontal inflammation and results in tooth loss, speech and chewing issues, aesthetic changes. The described cases of gingival hyperplasia in children on cyclosporine therapy are limited by the short follow-up (up to 2 months) and do not contain data on cyclosporine levels in the blood and hyperplasia regression after treatment cessation. **Clinical case description.** The child, 8 years 10 months old, male, was hospitalized for nephrotic syndrome management. He was consulted by the dentist several times due to gingival hyperplasia; topical therapy had no effect. Therapy of nephrotic syndrome was revised during hospital stay. Two drugs were identified that could provoke the hyperplasia development: cyclosporine (on-treatment period — 5 years 10 months) and amlodipine (on-treatment period — 1 year 6 months). Monitoring of cyclosporin levels in blood was prescribed. Episodes of increased cyclosporine levels (above the recommended values) were recorded. The drug was considered as the most likely cause of drug-induced gingival hyperplasia. Amlodipine was considered as additive factor exacerbating the side effect. Both drugs were discontinued. Gingival hyperplasia regression was noted 9 months later at return to the clinic. **Conclusion.** Administration of drugs associated with high risk of gingival hyperplasia development requires dynamic follow-up for timely therapy correction and severe complications prevention. However, monitoring of cyclosporin levels does not guarantee the prevention of side effects.

Keywords: gingival hyperplasia, safety, cyclosporin, calcium antagonist, combination therapy, nephrotic syndrome, children, clinical case

For citation: Strok Alina B., Kostyleva Maria N., Kostina Anna V. Gingival Hyperplasia Associated with Cyclosporine and Amlodipine Administration in a Child with Nephrotic Syndrome and Regression after Therapy Correction: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):45–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2860>

В этой связи при лечении нефротического синдрома циклоспорином у врача возникает ряд вопросов, которые в настоящее время остаются открытыми: как скоро от момента начала приема циклоспорина может появиться гиперплазия десен у детей; какая суточная доза препарата ассоциирована с высоким риском развития гиперплазии десен; можно ли снизить этот риск, в том числе путем мониторинга концентрации препарата в крови; что может спровоцировать появление гиперплазии десен при применении лекарственных препаратов, вызывающих гиперплазию десен; следует ли продолжать терапию при появлении гиперплазии десен; осуществлять ли хирургическое вмешательство для коррекции гиперплазии; как скоро регрессируют симптомы гиперплазии десен, связанные с приемом лекарственных препаратов, после их отмены?

В среднем у пациентов в возрасте до 18 лет отмечается более быстрое выведение циклоспорина по сравнению со взрослыми. В этой связи можно предположить, что ответы на поставленные выше вопросы могут быть различными для детской и взрослой популяции. Однако получить эти ответы сейчас не представляется возможным по причине отсутствия исследований развития гиперплазии десен у детей с нефротическим синдромом на фоне терапии циклоспорином, что делает ценными описания отдельных клинических случаев.

Опубликовано несколько случаев развития гиперплазии десен у детей, получавших циклоспорин после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при талассемии [15], для лечения апластической анемии [16, 17], у пациентов после трансплантации печени и почек [18]. Однако суточные дозы препарата, вызвавшие гиперплазию десен, были указаны в описании только одного клинического случая (суточная доза циклоспорина составила 150–250 мг на протяжении 18 мес) [16].

Сроки регресса симптомов гиперплазии десен после отмены циклоспорина по указанным клиническим случаям также неизвестны. В описании одного случая срок применения циклоспорина до момента появления гиперплазии составил 4 года [18], что сильно отличается от показателя времени для иммунодепрессантов в общей популяции пациентов — 71 сут [7].

Данные о безопасности циклоспорина при соблюдении терапевтического диапазона концентраций препарата в крови у детей противоречивы. Так, по результатам проведенных ранее исследований, концентрация циклоспорина в крови, но не доза препарата и продолжительность лечения оказывала небольшое, но статистически значимое влияние на гиперплазию десен [19]. Однако у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, концентрация циклоспорина в крови не ассоциировалась с разрастанием десен, формированием гингивоматии и гипертрихозом [20].

Ниже представлено описание клинического случая лечения верифицированного нефротического синдрома у ребенка с применением циклоспорина и амлодипина, осложнившегося развитием гиперплазии десен III степени, с последующим наблюдением пациента на протяжении 9 мес, в том числе и после отмены указанных препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент К., мальчик, возраст 8 лет 10 мес, поступил в стационар для планового лечения с **жалобами** на изменения в анализах мочи (протеинурия), периодически отеки лица по утрам, эпизоды повышения артериального

давления (АД) до 170/90 мм рт. ст., увеличение ткани десен на протяжении последних 7 мес.

Анамнез болезни. Согласно выписке из амбулаторной карты пациента, в возрасте 4 мес при исследовании мочи выявлена протеинурия до 1 г/л. В возрасте 1 года 4 мес появились отеки лица, протеинурия до 6,6 г/л. Через месяц вместе с протеинурией обнаружены анемия (гемоглобин до 98 г/л), тромбоцитоз (до 571 тыс.), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (до 43 мм/ч), гипопроteinемия (до 40,7 г/л), гипоальбуминемия (до 18,3 г/л), снижение концентрации железа крови (до 3,2 мкм/л), гиперхолестеринемия (до 9 ммоль/л), увеличение размеров почек. Диагностирован инфантильный нефротический синдром; от назначенной глюкокортикоидной терапии мать ребенка категорически отказалась. По данным выписных эпикризов из медицинских карт стационарного больного (использованы здесь и далее), в возрасте 1 года 7 мес ребенок госпитализирован в стационар с диагнозом: «Двусторонний активный пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени, вторичный нефротический синдром, цистинурия, синдром соединительнотканной дисплазии, недифференцированная форма». Тогда же была проведена первая эндопластика устьев мочеточников. Спустя 7 мес был выявлен рецидив правостороннего активного пузырно-мочеточникового рефлюкса II степени, проведена повторная эндопластика устья правого мочеточника.

В возрасте 2 лет 9 мес отмечено нарастание протеинурии до 185 мг/дл (максимально до 350 мг/сут). Сохранились высокая СОЭ (до 28 мм/ч), гипопроteinемия (до 43 г/л), гипоальбуминемия (до 25 г/л), гиперхолестеринемия (до 8,8 ммоль/л), повышение альфа-2-глобулинов крови (до 30%). Подтвержден левосторонний активно-пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени (рецидив). Тогда же была проведена эндопластика устьев мочеточников (третье оперативное вмешательство) с использованием объемообразующего синтетического биополимера DAM+. Течение болезни осложнилось эпизодами повышения артериального давления, в связи с чем к терапии был добавлен (вне списка утвержденных показаний по возрасту) эналаприл по 2,5 мг/сут.

Через месяц (в возрасте 2 лет 10 мес) в связи с выраженной протеинурией (до 1023 мг/сут) начата терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут (20 мг/сут). Терапия на протяжении 8 нед не привела к желаемому эффекту. Нефротический синдром был расценен как стероид-резистентный.

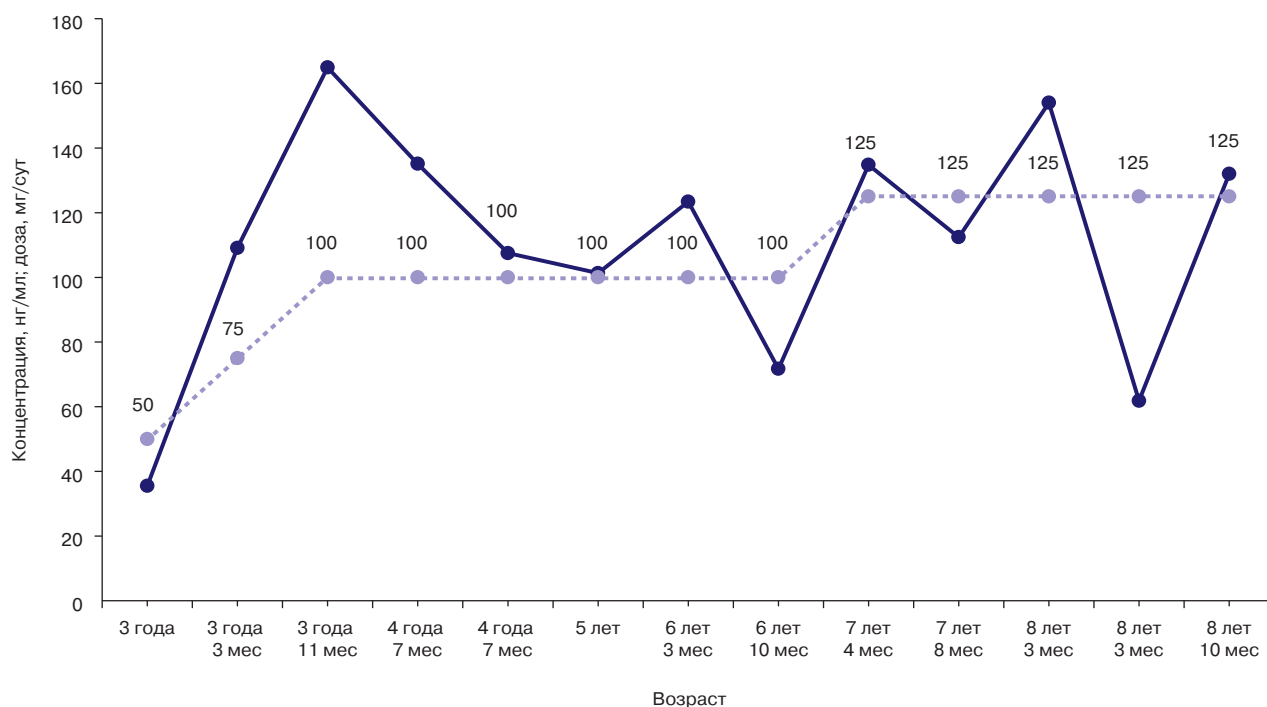
В возрасте 3 лет проведена нефробиопсия. Результат: признаки болезни малых отростков подоцитов. Тогда же инициирована терапия циклоспорином 50 мг/сут с терапевтическим мониторингом концентрации препарата в крови (рис. 1). На фоне терапии отмечена положительная динамика: снижение протеинурии, диспротеинемии.

На протяжении следующих 3 мес протеинурия сохранялась в пределах 0,3–3,0 г/л. В возрасте 3 лет 3 мес уровень протеинурии составлял 289 мг/сут. Доза преднизолона была скорректирована до 18,75 мг 1 раз в 48 ч, циклоспорина — до 75 мг/сут, а в возрасте 3 лет 11 мес — 100 мг/сут.

В возрасте 6 лет 10 мес в связи с субклиническим гипотиреозом к терапии добавлен левотироксин натрия в дозе 50 мг/сут. В возрасте 7 лет 4 мес в связи с сохраняющейся артериальной гипертензией (до 120/65 мм рт. ст.) на фоне применения эналаприла (с учетом ступенчатого повышения его дозы до 15 мг/сут) к терапии добавлен амлодипин 5 мг/сут. Доза циклоспорина была повышена

Рис. 1. Динамика концентрации в крови (CO) и дозы циклоспорина на протяжении 6 лет терапии

Fig. 1. Changes in blood levels (CO) and cyclosporine dosage over 6 years of therapy



Примечание. Сплошной линией показана динамика концентрации циклоспорина в крови (нг/мл), пунктирной — динамика изменения дозы циклоспорина (мг).

Источник: Строк А.Б. и соавт., 2025.

Note. Continuous line shows the dynamics of cyclosporine levels in blood (ng/mL), dotted line shows the dynamics of cyclosporine dosage (mg). Source: Strok A.B. et al., 2025.

до 125 мг/сут. Коррекция терапии проводилась регулярно (2–3 раза в год) в условиях стационара.

В возрасте 8 лет 3 мес у ребенка впервые появились жалобы на разрастание ткани десен, в связи с чем амбулаторно обратился к стоматологу. Проводимая местная терапия (аппликации, полоскания) не оказала эффекта. В возрасте 8 лет 9 мес повторно был осмотрен стоматологом — десны верхней и нижней челюсти гипертрофированы, бледно-розового цвета, десневой край плотной консистенции, безболезненный, перекрытие коронок зубов верхней и нижней челюсти на 2/3. Лимфоузлы не увеличены. Заключение: гиперплазия десен генерализованная 3-й степени. В связи с неэффективностью местной терапии, проводимой повторно, было сделано предположение о медикаментозной этиологии гиперплазии и рекомендовано обратиться к врачу-нефрологу для коррекции терапии основного заболевания.

На момент поступления в стационар суточная доза циклоспорина в форме капсул — 125 мг; преднизолона — 12,5 мг в альтернирующем режиме через день; эналаприла — 20 мг; амлодипина — 12,5 мг; левотироксина натрия — 25 мкг.

Анамнез жизни. Ребенок от третьей беременности, первых срочных родов. Беременность протекала на фоне гестоза, анемии, угрозы выкидыша, повторных острых респираторных инфекций. Масса при рождении — 3200 г. Аллергологический анамнез: реакция (сыпь) на интерферон альфа-2b. Семейный анамнез: у прабабушки по материнской линии — мочекаменная болезнь.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное, сознание ясное; масса тела —

28,4 кг, рост — 127 см. Температура — 36,5 °С. Кожные покровы розовой окраски, гипертрихоз, выраженная гиперплазия десен (коронки зубов верхней и нижней челюсти перекрыты десной на 2/3). Частота дыхания — 22/мин. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Артериальное давление — 99/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 95 уд./мин. Тоны сердца при аускультации ясные, ритмичные.

Предварительный диагноз

Нефротический синдром, полный, стероидрезистентный, в стадии субактивности. Хроническая болезнь почек I стадии. Морфологический: болезнь минимальных изменений. Вторичная артериальная гипертензия II степени, низкий риск. Двусторонний активно-пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени, состояние после эндоскопической пластики мочеточников. Рефлюкс-нефропатия. Субклинический гипотиреоз.

Динамика и исходы

При поступлении в стационар по поводу нефротического синдрома в связи с выраженной гиперплазией десен был проконсультирован клиническим фармакологом. Зафиксирована нежелательная побочная реакция на препарат циклоспорин (в форме капсул мягких) в виде гиперплазии десен. Оценка по шкале Наранжо — 4 балла (4 — связь с приемом препарата возможная). Было отправлено извещение в Росздравнадзор. При оценке взаимодействия лекарственных средств, которые получал больной, на сайте www.drugs.com (раздел Drug Interaction Checker) выявлено нежелательное взаимодействие антагонистов кальция (амлодипин/нифедипин) с циклоспорином, ассоциированное с высоким риском

развития гиперплазии десен (механизм взаимодействия неизвестен). Рекомендовано пересмотреть терапию циклоспорином с заменой на микофенолата мофетил, ритуксимаб, ингибитор кальциневрина (такролимус), а также пересмотреть антигипертензивную терапию.

С момента начала терапии циклоспорином проводился терапевтический лекарственный мониторинг. Контроль токсичности и достаточности дозы осуществляли определением концентрации циклоспорина в сыворотке крови до утреннего приема дозы, но обязательно через 12 ч после приема вечерней дозы (C0), а также через 2 ч после приема утренней дозы (C2). Диапазон концентрации препарата (C0) менялся на протяжении всего лечения, периодически превышая верхнюю границу рекомендованного диапазона (в возрасте 3 лет 11 мес, 6 лет 3 мес, 7 лет 4 мес, 8 лет 3 мес, 8 лет 10 мес). По данным клинических рекомендаций Союза педиатров России «Нефротический синдром у детей» (2016), необходимая терапевтическая концентрация циклоспорина А при лечении нефротического синдрома должна составлять: C0 — 80–120 нг/мл; C2 — 700–1200 нг/мл [21].

При анализе фармакотерапии с позиций возможных лекарственных взаимодействий (www.drugs.com, раздел Drug Interaction Checker) было обнаружено, что комбинация эналаприла и циклоспорина потенциально угрожаема в отношении развития гиперкалиемии. За время наблюдения за пациентом на протяжении 7 лет дважды отмечено нестойкое преходящее повышение концентрации калия в крови до 5,5 ммоль/л (в возрасте 8 лет 11 мес) и 4,72 ммоль/л (в возрасте 9 лет 8 мес), которое было расценено как клинически незначимое, в связи с чем терапия эналаприлом была продолжена. Также отмечено, что преднизолон может снижать гипотензивный эффект эналаприла, а совместное применение циклоспорина и кортикостероидов может привести к повышению плазменной концентрации одного или другого препарата. Совместное применение амлодипина с циклоспорином может повысить концентрацию в плазме и риск побочных эффектов обоих препаратов. В описанном случае превышение максимального значения C0 циклоспорина составило 28%.

В связи с зафиксированной нежелательной реакцией терапия была скорректирована. В качестве альтернативного лечения нефротического синдрома после отмены циклоспорина был выбран такролимус. Рекомендованная терапия, которую пациент получал после окончания госпитализации: такролимус 2,5 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут, преднизолон 7,5 мг 1 раз в 2 дня (в альтернирующем режиме), левотироксин натрия 25 мкг / 37,5 мкг/сут через день, альфакальцидол 0,5 мкг в сутки.

Спустя 9 мес пациент (в возрасте 9 лет 7 мес) вновь поступил на лечение в стационар для определения дальнейшей тактики лечения по поводу нефротического синдрома.

Объективно на момент осмотра: масса тела — 29 кг (ребенок прибавил в весе 0,6 кг), рост — 131 см (прибавка 4 см), температура — 36,7 °С. Подкожно-жировая клетчатка распределена по кушингоидному типу, отеков нет. Частота дыхания — 18/мин. Аускультативно хрипов нет. Частота сердечных сокращений — 88 уд./мин. Артериальное давление — 105/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Локально со стороны полости рта отмечается положительная динамика в отношении разрастания ткани десен, выраженность гиперплазии значительно меньше, чем в предыдущую госпитализацию. Отмечается утолщение межзубных сосочков, преимущественно верхней челюсти, без значимого перекрытия коронок большинства зубов (рис. 2).

В стационаре отслеживали концентрацию такролимуса. На 1-й нед применения минимальные значения концентрации такролимуса — 4,31 нг/мл, максимальные — 6,01 нг/мл. Через 9 мес от начала приема пре-

Рис. 2. Состояние десен у пациента К. с нефротическим синдромом

Fig. 2. Gums in patient K. with nephrotic syndrome



Примечание. Фотографии слева сверху вниз (возраст 8 лет 10 мес) — на фоне терапии циклоспорином; справа сверху вниз (возраст 9 лет 8 мес) — спустя 9 мес после смены циклоспорина на такролимус. Фотографии, на которых полностью видна область носогубного треугольника, демонстрируют регресс гирсутизма в области верхней губы. Фотографии слева отображают состояние десен при различном положении челюстей: смыкание зубов, прикус, раскрытие рта.

Источник: фотоархив отделения клинической фармакологии РДКБ.

Note. Photos on the left top-down (8 years 10 months) — during cyclosporine therapy; on the right top-down (age 9 years 8 months) — 9 months after changing cyclosporine on tacrolimus. Photos (showing nasolabial triangle) demonstrate regression of hirsutism on the upper lip. Photos on the left show gums at different jaws positions: closed teeth, teeth occlusion, opened mouth.

Source: photo archive of clinical pharmacology department in Russian Children's Clinical Hospital.

парата концентрация препарата в крови не превышала верхнего порога рекомендованных значений, диапазон значений составил от 6,13 до 13,58 нг/мл.

Прогноз

С учетом регресса гиперплазии десен у пациента после проведения коррекции терапии (смены циклоsporина на такролимус и отмены амлодипина) ожидаемый прогноз благоприятный. При добавлении к гипотензивной терапии препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов не исключено возобновление симптомов гиперплазии десен, в связи с чем пациент нуждается в катamnестическом наблюдении.

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента К. и ее ключевые события представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевой особенностью рассмотренного клинического случая являются появление и последующий регресс гиперплазии десен у ребенка с нефротическим синдромом. Несвоевременное (после двух визитов к стоматологу) определение причины этого побочного эффекта привело к отсроченному (в течение 7 мес в возрасте 8 лет) принятию мер по смене терапии нефротического синдрома. Коррекция терапии (смена циклоsporина на такролимус) и отмена блокатора кальциевых каналов амлодипина привели к значимому регрессу гиперплазии десен в течение от 4 до 9 мес. Такая положительная динамика в результате изменения медикаментозной терапии очевидным образом демонстрирует развитие у ребенка лекарственно-индуцированной формы гиперплазии десен.

Развитие гиперплазии десен у детей в результате применения циклоsporина за последние 10 лет описано в четырех работах (7 пациентов, из них 5 с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, по одному случаю трансплантации органов и апластической анемии; см. таблицу). В нашем клиническом наблюдении циклоsporин был использован в связи с терапией нефротического синдрома, что указывает на необходимость допол-

нительных исследований безопасности терапии детей с этой нозологией.

Согласно описаниям клинических случаев, гиперплазия десен у детей развивалась после 5 мес, 1,5 лет, максимум — 4 лет применения циклоsporина. У нашего пациента гиперплазия десен развилась более чем через 5 лет от начала применения циклоsporина, что гораздо дольше не только в сравнении с другими клиническими случаями, но и чем в смешанной (взрослые и дети) группе лиц, получавших этот препарат по разным причинам (в среднем 71 сут) [7]. При этом период совместного применения циклоsporина и блокатора кальциевых каналов у нашего пациента составил более 1,5 лет. Обращает на себя внимание, что все дети в упомянутых клинических случаях, в том числе и в нашем, были в возрасте от 6 до 12 лет. В этой связи можно предположить, что высокий риск развития гиперплазии ткани десен у пациентов, принимающих циклоsporин, ассоциирован с возрастом, в котором происходит смена молочных зубов на постоянные. Однако эта гипотеза нуждается в проверке.

В двух случаях из семи [17, 18], не считая нашего описания, проблема разрастания ткани десны была решена хирургическим путем, однако только в одном случае [18] была описана динамика гиперплазии и представлены результаты длительного ортодонтического и ортопедического лечения на протяжении 8 лет. В описанном нами случае хирургическое стоматологическое вмешательство не потребовалось. Отмена циклоsporина и амлодипина привела к регрессу симптомов гиперплазии, что явилось новой дополнительной информацией, не раскрытой в предыдущих работах (см. таблицу). Консервативная тактика лечения гиперплазии десен (снижение дозы или отмена циклоsporина, замена сопутствующих препаратов, которые влияют на метаболизм циклоsporина) была выбрана и в некоторых других клинических случаях [17].

Ключевым фактором риска гиперплазии десен в описанном нами случае является полипрагмазия ввиду возможного фармакокинетического взаимодействия циклоsporина с другими лекарственными препаратами, используемыми для терапии нефротического синдрома.

При лечении детей с нефротическим синдромом ($n = 109$) такой побочный эффект был зарегистрирован

Рис. 3. Хронология развития болезни у ребенка К. и ее ключевые события

Fig. 3. Chronology of disease development in child K. and key events



Примечание. ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Note. VUR (PMP) — vesicoureteral reflux.

Таблица. Клинические случаи гиперплазии десен у детей, связанные с приемом циклоспорина
Table. Clinical cases of gingival hyperplasia associated with cyclosporine in children

Авторы	Возраст ребенка	Пол	Диагноз	Доза (концентрация) циклоспорина	Тактика / исход заболевания	Период наблюдения
Gandhi M. и соавт. (2020) [15]	12 лет	Женский	Талассемия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; гиперплазия десен	Нет данных (100 нг/мл)	Летальный исход на 15-е сут после плановой лапароскопической спленэктомии, осложнившейся кровотечением	5 мес до возникновения гиперплазии
Kumar S. и соавт. (2019) [16]	«Пациент школьного возраста»	Нет данных	Апластическая анемия, гиперплазия десен III степени	150–250 мг/сут (нет данных)	Нет данных	18 мес до возникновения гиперплазии
Ballardin B.S. и соавт. (2021) [17]*	10 лет	Женский	Анемия Фанкони, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	Нет данных	Перевод на суспензию амлодипина, снижение дозы циклоспорина, замена фенобарбитала леветирацетамом. После коррекции терапии и хирургического удаления узла на верхней губе — рецидив образования губы и гиперплазии десен	2 мес после выявления гиперплазии десен
	12 лет	Мужской		Нет данных	Отмена циклоспорина, рецидив гиперплазии десен	Нет данных
	6 лет	Мужской		Нет данных	Хирургическое удаление	Нет данных
	10 лет	Женский		Нет данных	Прекращение приема препарата, регресс симптомов	Нет данных
Cazzolla A.P. и соавт. (2018) [18]	9 лет	Мужской	Первичная гипероксалурия, комбинированная трансплантация печени и почек	Нет данных	Лазерная гингивэктомия, гигиена полости рта, ортодонтическое и ортопедическое лечение	4 года до возникновения гиперплазии десен; 8 лет после выявления гиперплазии десен
Строк А.Б. и соавт. (2025)*	8 лет	Мужской	Нефротический синдром, гиперплазия десен III степени	125 мг/сут (132 нг/мл)	Отмена циклоспорина, отмена амлодипина. С 4-го по 9-й мес после отмены — регресс симптомов гиперплазии десен	5 лет до возникновения гиперплазии десен; 9 мес после выявления гиперплазии десен

Примечание. <*> — пациенты получали терапию, которая включала в том числе комбинацию циклоспорина и амлодипина.
Note. <*> — patients have received therapy that included combination of cyclosporine and amlodipine.

у 4,7% пациентов. Кроме того, у 33% больных на фоне приема циклоспорина развились такие осложнения, как гирсутизм, у 27% — рвота, у 22% — алопеция, у 9,5% — нефротоксичность [22]. У описанного нами ребенка также был отмечен избыточный рост волос над верхней губой в возрасте 8 лет 10 мес с исчезновением после смены терапии (см. рис. 1).

В некоторых исследованиях частота гиперплазии десен у детей с нефротическим синдромом на фоне комбинированной терапии была еще выше. Так, в рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании сравнительной эффективности микофенолата мофетила и циклоспорина у детей с часто рецидивирующим нефротическим синдромом ($n = 24$) спустя 12 мес терапии гиперплазия десен возникла у 6 из 10 пациентов в группе циклоспорина (суточная доза 4–5 мг/кг; диапазон концентраций препарата в крови составлял 50–150 мкг/л) и не возникла ни у одного пациента в группе микофенолата мофетила [23].

В другом рандомизированном исследовании 79 детей в возрасте от 1 года 3 мес до 16 лет 4 мес после трансплантации печени были распределены в группу такролимуса с кортикостероидами ($n = 27$) и группу циклоспорина с кортикостероидами и азатиоприном ($n = 52$) [24]. Из 41 ребенка, получавшего циклоспорин, гиперплазия десен развилась у 26 (63%), а также у 8 из 11 пациентов, получавших циклоспорин и нифедипин. Напротив, гиперплазия десен не отмечена ни у одного из 20 пациентов, получавших только такролимус ($p < 0,001$ по сравнению с циклоспорином), и была только у двух из семи пациентов, принимавших нифедипин в дополнение к такролимусу ($p < 0,01$ по сравнению с циклоспорином и нифедипином).

Данные о влиянии комбинированной терапии циклоспорином и блокатором кальциевых каналов, и в частности амлодипином, на частоту появления гиперплазии десен у детей, укорочение сроков ее появления неоднозначны [24, 25]. Учитывая то, что циклоспорин чаще вызывает гиперплазию десен, он, вероятно, являлся в данном случае основным триггером. При этом можно предположить, что амлодипин сыграл роль дополнительного фактора роста ткани десен. Но полностью исключить влияние амлодипина на гиперплазию невозможно. Этот вопрос также требует дальнейшего изучения.

В одном исследовании изучали влияние ультразвуковой чистки зубов и обучения гигиене полости рта на частоту возникновения или тяжесть лекарственно-индуцированной гиперплазии десен у детей — реципиентов почечного трансплантата ($n = 23$), получавших циклоспорин [25]. В течение 12 мес снижение выраженности лекарственно-индуцированной гиперплазии десен отмечено у 31% участников исследования, использовавших ультразвуковую зубную щетку, и у 15% в группе контроля (получивших специальные инструкции по гигиене полости рта или по стандартному уходу за зубами). Также установлено, что худший исход гиперплазии десен был связан с мужским полом (отношение шансов 6,1, 95% доверительный интервал 2,3–16,1), но не с этнической принадлежностью, временем после трансплантации или использованием блокаторов кальциевых каналов [25].

Для профилактики возникновения поражений десен нашему пациенту в дополнение к отмене циклоспорина и амлодипина было рекомендовано соблюдение гигиенических мероприятий по уходу за зубами и полостью рта, включая профессиональную гигиену, соблюдение приверженности терапии и дальнейшее динамическое наблюдение профильных специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует появление гиперплазии десен III степени у ребенка мужского пола 8 лет с нефротическим синдромом. Это согласуется с данными, свидетельствующими о наиболее частом развитии лекарственно-индуцированной гиперплазии десен у лиц мужского пола. Вероятной причиной возникновения гиперплазии десен в рассматриваемом случае явилось применение циклоспорина и амлодипина. Отмена препаратов привела к регрессу симптомов.

В рассматриваемом нами случае срок от начала применения циклоспорина до появления побочной реакции составил более 5 лет. Период совместного применения циклоспорина и блокаторов кальциевых каналов составил более 1,5 лет. Регресс симптомов гиперплазии десен произошел за период времени от 4 до 9 мес. В описанном случае хирургическое стоматологическое вмешательство не потребовалось.

Динамическое наблюдение за пациентами, получающими препараты, которые могут вызвать гиперплазию десен, позволит своевременно корректировать терапию, чтобы избежать серьезных последствий. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга при применении циклоспорина не гарантирует отсутствия побочных эффектов препарата. Выявление и устранение причины развития гиперплазии десен позволит избежать необоснованного хирургического стоматологического лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Перед проведением фотосъемки законным представителем пациента дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) и фотоснимков в научных целях (дата подписания информированного согласия: 31.10.2023). Пациент не является участником клинического исследования.

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed informed voluntary consent (before taking photographs) on publication of clinical case description, usage of the patient's medical data (examination, treatment, and observation results) and photographs for scientific purposes (signed on: 31.10.2023). The patient is not included in any clinical trial.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Б. Строк — выработка концепции и методологии, написание статьи, визуализация.

М.Н. Костылева — выработка концепции, руководство проектом, рецензирование и редактирование статьи.

А.В. Костина — написание и редактирование статьи, анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alina B. Strok — concept and methodology development, manuscript writing, visualization.

Maria N. Kostyleva — concept development, management, manuscript review and editing.

Anna V. Kostina — manuscript writing and editing, data analysis.

ORCID

А.Б. Строк

<https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>

М.Н. Костылева

<https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

А.В. Костина

<https://orcid.org/0009-0004-6889-9697>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gawron K, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M. Gingival fibromatosis: clinical, molecular and therapeutic issues. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0395-1>
- Янушевич О.О., Золотницкий И.В., Алямовский В.В. *Болезни пародонта: тактика ведения больных и нормативно-правовые аспекты*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. — 224 с. [Yanushevich OO, Zolotnitskii IV, Alyamovskii VV. *Bolezni parodonta: taktika vedeniya bol'nykh i normativno-pravovye aspekty*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 224 p. (In Russ).]
- Strzelec K, Dziedzic A, Łazarz-Bartyzel K, et al. Clinics and genetic background of hereditary gingival fibromatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):492. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02104-9>
- Costa CRR, Braz SV, de Toledo IP, et al. Syndromes with gingival fibromatosis: A systematic review. *Oral Dis*. 2021;27(4):881–893. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13369>
- Sharan J, Mohapatra S, Chhabra G, et al. Gingival hyperplasia: An initial oral manifestation of acute myeloid leukemia. *J Indian Soc Periodontol*. 2023;27(2):201–206. doi: https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_54_22
- de Bode CJ, Dogterom EJ, Rozeboom AVJ, et al. Orofacial abnormalities in mucopolysaccharidosis and mucopolidosis type II and III: A systematic review. *JIMD Rep*. 2022;63(6):621–629. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12331>
- Hatahira H, Abe J, Hane Y, et al. Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:19. doi: <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0088-5>
- Dongari-Bagtzoglou A. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol*. 2004;75(10):1424–1431. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1424>
- Lima RB, Benini V, Sens YA. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: a study concerning prevalence, severity, periodontal, and predisposing factors. *Transplant Proc*. 2008;40(5):1425–1428. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.01.071>
- Vincent-Bugnas S, Borsa L, Gruss A, Lupi L. Prioritization of predisposing factors of gingival hyperplasia during orthodontic treatment: the role of amount of biofilm. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01433-2>
- Tungare S, Paranjpe AG. Drug-Induced Gingival Overgrowth. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Ritchhart C, Joy A. Reversal of drug-induced gingival overgrowth by UV-mediated apoptosis of gingival fibroblasts — an in vitro study. *Ann Anat*. 2018;217:7–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2018.01.001>
- Lauritano D, Moreo G, Limongelli L, et al. Drug-Induced Gingival Overgrowth: The Effect of Cyclosporin A and Mycophenolate Mophetil on Human Gingival Fibroblasts. *Biomedicines*. 2020;8(7):221. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070221>
- Chojnacka-Purpurowicz J, Wygonowska E, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Cyclosporine-induced gingival overgrowth-Review. *Dermatol Ther*. 2022;35(12):e15912. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.15912>
- Gandhi M, Rai E, Shirley A, Suda NK. Massive gingival bleed: a rare manifestation of cyclosporine toxicity. *BMJ Case Rep*. 2020;13(12):e236828. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236828>
- Kumar S, Guliani A, Vinay K. Cyclosporine-Induced Gingival Hypertrophy. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):487. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3588>
- Ballardin BS, Mobile RZ, Coracin FL, et al. A case series of medication-related fibrovascular hyperplasia following hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia. *Pediatr Transplant*. 2021;25(6):e13947. doi: <https://doi.org/10.1111/petr.13947>
- Cazzolla AP, Zhurakivska K, Ciavarella D, et al. Primary hyperoxaluria: Orthodontic management in a pediatric patient: A case report. *Spec Care Dentist*. 2018;38(4):259–265. doi: <https://doi.org/10.1111/scd.12302>
- Webb NJ, Coulthard MG, Trompeter RS, et al. Correlation between finger-prick and venous ciclosporin levels: association with gingival overgrowth and hypertrichosis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2111–2118. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0586-z>
- Balci YI, Tavil B, Karabulut E, et al. Cyclosporine level at the second hour in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(5):329–335.
- Нефротический синдром у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — Минздрав России; 2016. — 31 с. [Nefroticheskiy sindrom u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russian Federation; 2016. 31 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Нефротический%20синдром%20детей%20СПР.v1_испр_28.02.17.pdf. Ссылка активна на 11.11.2024.
- Jaber BA, Azat NFA, Al-Daffaie AA. Complications of nephrotic syndrome in children. *Wiad Lek*. 2022;75(9 pt 2):2226–2232. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202209209>
- Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):2013–2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0899-6>
- McKaig SJ, Kelly D, Shaw L. Investigation of the effect of FK506 (tacrolimus) and cyclosporin on gingival overgrowth following paediatric liver transplantation. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(6):398–403. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.2002.00397.x>
- Smith JM, Wong CS, Salamonik EB, et al. Sonic tooth brushing reduces gingival overgrowth in renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(11):1753–1759. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0214-3>