



Союз
педиатров
России

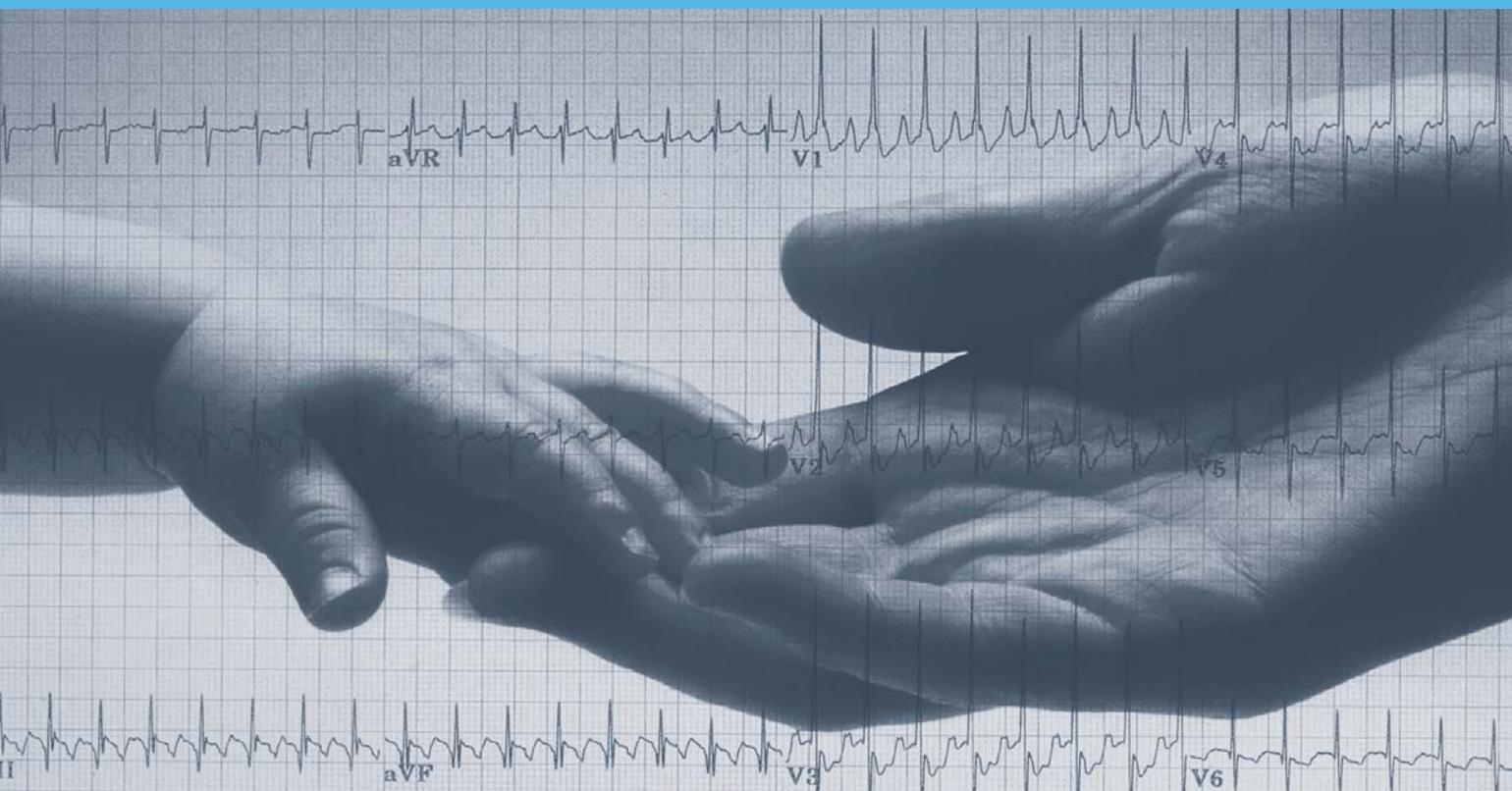
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2025 / том 24 / № 1



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф. (Вашингтон, США);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иванчикова Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в базе данных Scopus с 2017 г.

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балькова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Москва), д.м.н., проф.

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика Казахстан), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., академик РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Левина Ю.Г. (Москва), д.м.н.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. акад. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджиа, Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Тихомирова Т.Н. (Москва), д.псих.н., акад. РАО

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР»

107023, г. Москва, Электровзводская ул., д. 20, стр. 8

Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 28.02.2025.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2025 / ТОМ 24 / № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 6 И.Ф. Федосеева, А.В. Гончаренко, Т.В. Попонникова, В.А. Гончаренко
СИНДРОМ ОПСОКЛОНУС-МИОКЛОНУС У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ
- 13 Ю.С. Карпеева, Е.В. Балукова, В.П. Новикова, А.И. Хавкин
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ОБЗОР

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 19 С.Х. Исрафилова, Т.К. Кручина, М.В. Жданова, Л.О. Клименко, Г.А. Новик
ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 26 Ю.А. Ермолаева, И.Р. Гришкевич, И.В. Дорошенко, Т.В. Згерская, Ю.Г. Самойлова, С.А. Гай, Н.А. Шмакова
ТРУДНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ У 2-МЕСЯЧНОГО РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 37 Д.В. Голыгина, А.К-Д. Бегзи, В.А. Деева, Н.Н. Боровик, В.А. Щербак
ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ НИМАННА – ПИКА, ТИП В: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 45 А.Б. Строк, М.Н. Костылева, А.В. Костина
РАЗВИТИЕ ГИПЕРПАЗИИ ДЕСЕН НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНОМ И АМЛОДИПИНОМ РЕБЕНКА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И РЕГРЕСС ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Washington, USA)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus since 2017.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof., corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Deev I.A. (Moscow), PhD, prof.

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic of Uzbekistan), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD, PhD, prof.

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Karachentsova I.V. (Moscow), PhD

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Khavit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof., academician of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof., corresponding member of RAS

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Levina Y.G. (Moscow), PhD

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD, PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof., academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding member of RAS, RAS prof.

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS

Sibirskaya E.V. (Moscow), PhD, prof

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalae A.G. (Moscow), PhD, prof.

Tikhomirova T.N. (Moscow), PhD, academician of RAE

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD, assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof., foreign member of RAS

Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic of Kazakhstan), PhD, prof.

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof., foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003. Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics».

Printed at LCC VIVASTAR
20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru
Signed for printing 28/02/2025.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2025 / V. 24 / N° 1

CONTENT

REVIEW

- 6 Irina F. Fedoseeva, Alexey V. Goncharenko, Tatyana V. Poponnikova, Vladimir A. Goncharenko
OPSOCLONUS-MYOCLONUS SYNDROME IN CHILDREN: MODERN DATA
- 13 Yuliya S. Karpeeva, Ekaterina V. Balukova, Valeriya P. Novikova, Anatoly I. Khavkin
HEREDITARY PANCREATITIS: OVERVIEW

CLINICAL OBSERVATION

- 19 Sabina Kh. Israfilova, Tatiana K. Kruchina, Marina V. Zhdanova, Lada O. Klimenko, Gennadiy A. Novik
LONG QT SYNDROME COURSE ASSOCIATED WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION. CLINICAL CASE
- 26 Yuliya A. Ermolaeva, Ivan R. Grishkevich, Ivan V. Doroshenko, Tatiana V. Zgerskaya, Iuliia G. Samoilova, Svetlana A. Gay, Natalia A. Shmakova
CHALLENGES OF TIMELY KAWASAKI DISEASE DIAGNOSIS IN 2-MONTH-OLD CHILD: CLINICAL CASE
- 37 Diana V. Golygina, Aikhee K.-D. Begzy, Viktoriya A. Deeva, Natalya N. Borovik, Vladimir A. Shcherbak
DIAGNOSIS AND TREATMENT CHALLENGES OF NIEMANN – PICK DISEASE, TYPE B: CLINICAL CASE
- 45 Alina B. Strok, Maria N. Kostyleva, Anna V. Kostina
GINGIVAL HYPERPLASIA ASSOCIATED WITH CYCLOSPORINE AND AMLODIPINE ADMINISTRATION IN A CHILD WITH NEPHROTIC SYNDROME AND REGRESSION AFTER THERAPY CORRECTION: CLINICAL CASE

И.Ф. Федосеева, А.В. Гончаренко, Т.В. Попонникова, В.А. Гончаренко

КемГМУ, Кемерово, Российская Федерация

Синдром опсоклонус-миоклонус у детей: современные данные

Контактная информация:

Федосеева Ирина Фаисовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, тел.: +7 (3842) 39-64-30, e-mail: irenf1@yandex.ru

Статья поступила: 07.10.2024, принята к печати: 16.02.2025

Синдром опсоклонус-миоклонус (энцефалопатия Кинсбурна) — редкое неврологическое расстройство, для которого характерно сочетание аномальных движений глаз (опсоклонус), миоклонуса и мозжечковой атаксии. Синдром опсоклонус-миоклонус развивается преимущественно у детей в результате патологии иммунной системы, сопровождающей инфекционные или онкологические заболевания. При ассоциации синдрома с нейробластомой своевременная диагностика и комплексное лечение определяют прогноз для жизни пациента и восстановления функций нервной системы. Многообразие факторов, запускающих иммунопатологический процесс, определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики с большим спектром заболеваний и повышения осведомленности врачебного сообщества об этом редком синдроме. По мере накопления клинических наблюдений, анализа отдаленных последствий и изучения патогенеза совершенствуются терапевтические подходы. Взаимодействие и преемственность между специалистами неврологического, педиатрического, онкологического профилей, а также онкологическая настороженность на всех этапах ведения пациента являются необходимым условием для диагностики и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: синдром опсоклонус-миоклонус, энцефалопатия Кинсбурна, дети, мозжечковая атаксия

Для цитирования: Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Попонникова Т.В., Гончаренко В.А. Синдром опсоклонус-миоклонус у детей: современные данные. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(1):6–12.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2848>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром опсоклонус-миоклонус (СОМ), известный как энцефалопатия Кинсбурна, — редкое неврологическое расстройство, для которого характерно сочетание аномальных движений глаз (опсоклонус), миоклонуса и мозжечковой атаксии [1]. Течение СОМ сопровождается также поведенческими, психоэмоциональными и диссомническими нарушениями [2]. С момента первого описания в 1962 г. М. Kinsbourne и P. Sandifer миоклонической энцефалопатии младенцев [3] синдром упоминался в различных публика-

циях как «синдром танцующих глаз», «детская полимиоклония», «офтальмо-мозжечково-миоклонический синдром», «атаксия-опсоклонус-миоклонус-синдром». Представление о данной патологии формируется преимущественно из результатов наблюдения небольших выборок пациентов и единичных клинических случаев. Тем не менее, систематизация таких сведений позволила разработать необходимые диагностические алгоритмы и стратегии лечения [4]. Патогенез синдрома изучен недостаточно, однако уже не вызывает сомнений его многофакторная природа [5, 6]. Все это опреде-

Irina F. Fedoseeva, Alexey V. Goncharenko, Tatyana V. Poponnikova, Vladimir A. Goncharenko

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in Children: Modern Data

Opsoclonus-myoclonus syndrome (Kinsbourne encephalopathy) is a rare neurological disorder characterized by combination of abnormal eye movements (opsoclonus), myoclonus, and cerebellar ataxia. Opsoclonus-myoclonus syndrome develops primarily in children due to immune system pathology associated with infectious or oncological diseases. If this syndrome is comorbid to neuroblastoma, timely diagnosis and complex management determine prognosis for patient's life and nervous system functions recovery. The variety of factors triggering immunopathological process determines the need for differential diagnosis with wide range of diseases and raising medical community awareness about this rare syndrome. Therapeutic approaches have been being improved due to clinical data accumulation, long-term consequences analysis, and study of pathogenesis. Interaction and succession between neurologists, pediatricians, oncologists, as well as oncological alertness on all stages of patient management are crucial for diagnosis and choosing treatment tactics.

Keywords: opsoclonus-myoclonus syndrome, Kinsbourne encephalopathy, children, cerebellar ataxia

For citation: Fedoseeva Irina F., Goncharenko Alexey V., Poponnikova Tatyana V., Goncharenko Vladimir A. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in Children: Modern Data. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):6–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2848>

ляет интерес к данной патологии с междисциплинарных позиций, а также необходимость анализа и обобщения актуальных данных литературы, которые представлены в настоящем обзоре.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Изучение эпидемиологии СОМ затруднено в связи с редкостью синдрома. По некоторым данным, в США распространенность заболевания составляет 0,1 случая на 1 млн человек [7], в Великобритании — 0,18 случая на 1 млн всего населения в год [8], в Японии — 0,27–0,40 случая на 1 млн детей [9]. Данные о заболеваемости СОМ в России нет. Заболеванию подвержены преимущественно дети в возрасте от 3 мес до 8 лет независимо от пола [7–9]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 12 до 18 мес [4, 9, 10].

Несмотря на характерную клиническую картину, распознавание СОМ сопряжено с диагностическими ошибками, которые при постановке первичного диагноза имеют место в 50–70% случаев [4, 5]. Задержка диагностики в среднем на 18 нед [7] обусловлена недостаточностью клинического опыта врачей в связи с редкостью СОМ в общей популяции и широким спектром дифференциальной диагностики [11]. Перспективы дальнейшего изучения эпидемиологии СОМ, разработки стандартизованных подходов к его диагностике связаны с созданием международных регистров клинических наблюдений и кооперированных рабочих групп, о чем свидетельствуют результаты ранее опубликованных исследований [4, 12].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время СОМ рассматривается как полиэтиологический синдром, развитие которого вызвано иммунопатологическими процессами, индуцированными инфекционными агентами, опухолевыми процессами, токсинами [7, 10]. В зависимости от этиологии различают паранеопластический, параинфекционный и идиопатический СОМ, однако такое разделение весьма условно и отражает невысокую степень изученности патогенеза синдрома и ограниченные диагностические возможности [13].

Развитие СОМ у детей, как правило, ассоциировано с нейробластомой или другой онкологической патологией [11, 12, 14]. Нейробластомы, связанные с СОМ, обычно небольшие, находятся на ранних стадиях формирования, локализованы в забрюшинном пространстве и средостении, метаболически низкоактивны, без неблагоприятных цитогенетических маркеров или метастазов [14–16]. При параинфекционном СОМ появление неврологических симптомов связано с перенесенной инфекцией [17]. Триггерами иммунопатологических процессов, ведущих к развитию СОМ, являются вирусы герпеса человека 6-го типа, Эпштейна – Барр, гепатита С [18], Западного Нила, Коксаки, энтеровирусы, цитомегаловирус, ротавирусы, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы [19], а также некоторые бактерии [17]. СОМ может быть индуцирован также токсинами различного происхождения, лекарственными средствами, влияющими на нейротрансмиссию, и развиваться при передозировке amitриптилина, препаратов лития, галоперидола [20]. В редких случаях авторы отмечают наличие временной связи между

развитием СОМ и таргетной терапией онкопатологии [6], иммунизацией [9], антиретровирусной терапией ВИЧ [18, 21], сахарным диабетом 1-го типа [22], синдромом Айкарди – Гутьера [23]. При идиопатическом СОМ не удается выявить основной фактор развития заболевания. Частота подобных случаев в структуре СОМ составляет, по некоторым данным, 10–30% [9].

Патогенез СОМ обусловлен аутоиммунным повреждением мозжечка и его связей [24, 25], которое, предположительно, является наследуемым признаком [26]. Аутоиммунную природу СОМ связывают с аутоантителами к декарбоксилазе глутаминовой кислоты [27]. С помощью нейробиологических методов исследования (электроэнцефалография, зрительные и соматосенсорные вызванные потенциалы) у больных с СОМ были обнаружены признаки церебральной дисфункции — более высокая активность между мозжечком и зрительно-теменной корой и ее снижение между мозжечком и первичной моторной корой, что указывает на патогенетическое значение коры головного мозга [24]. Кроме того, по данным магнитно-резонансной томографии у детей с СОМ обнаружено аномальное созревание мозга в супратенториальной зоне, стволе мозга и мозжечке [25]. В то же время патоморфологическая картина при СОМ неспецифична и представлена диффузными признаками демиелинизации и атрофии структур мозжечка [28, 29].

Предполагается, что в основе патогенеза паранеопластического СОМ лежат общие механизмы противоопухолевого иммунного ответа и аутоиммунных нарушений [30]. В частности, отмечено, что у детей с нейробластомой и СОМ аутоиммунные реакции проявляются активацией микроглии сывороточным IgG, что вызывает нейрональный цитолиз [31–33].

Согласно многолетним наблюдениям V. Cantarin-Extremera и соавт. [29], у пациентов с нейробластомой и СОМ отмечается тенденция к более благоприятному течению онкологической патологии, чем в случаях нейробластомы без СОМ [12, 34], что может быть связано с подавлением пролиферации опухолевых клеток за счет факторов, опосредующих развитие СОМ [32]. Отмечено, например, что поликлональные аутореактивные В-лимфоциты действуют как антиген-презентирующие клетки и стимулируют В- и Т-клеточную инфильтрацию в опухолях, ассоциированных с СОМ, тем самым поддерживая как устойчивый поликлональный Т-клеточный противоопухолевый иммунитет, так и паранеопластический процесс [35]. Возможно, именно в результате этого нейробластомы, ассоциированные с СОМ, характеризуются низким риском неблагоприятного развития и высоким уровнем выживаемости [16, 36].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Наиболее специфичным симптомом СОМ является опсоклонус [9, 37], который проявляется аномальными (быстрыми, спонтанными, неритмичными, хаотичными) движениями глазных яблок вокруг линии зрительной фиксации, многонаправленными горизонтальными, вертикальными и торсионными колебаниями без межсаккадического интервала с различной скоростью и амплитудой, что указывает на дисфункцию

мозжечка и его стволовых связей, участвующих в генерации саккад [38, 39]. Термин «опсоклонус» (от греч. ops — «глаз», klonos — «беспорядочные движения») предложен в 1913 г. К. Orzechowski для описания характерных глазодвигательных нарушений. Опсоклонус может сочетаться с молниеносными патологическими движениями век [39, 40].

Миоклонус в виде быстрых произвольных сокращений мышц туловища и конечностей может распространяться на мимическую мускулатуру, в особенности на веки, губы. В конечностях миоклонии более выражены в проксимальных отделах и усиливаются при попытке изменить положение тела. Некоординированные излишние движения при попытке ходьбы формируют характерную картину синдрома «танцующих ног». Возможны сочетания с интенционным тремором, шаткостью походки, нарушением соразмерности движений, снижением мышечного тонуса, что приводит к нарушениям произвольной двигательной активности, включая игровую деятельность [2, 21]. Выраженное нарушение стато-локомоторных функций может проявляться невозможностью поддержания вертикального положения тела и самостоятельной ходьбы [27]. Миоклонии сохраняются во время сна и могут быть причиной пробуждения [21]. В некоторых наблюдениях отмечена стадийность развития симптомов с различной (от нескольких дней до нескольких недель) продолжительностью отдельных этапов [10, 37]. Клиническая картина может ограничиваться симптомами миоклонуса и/или атаксии с последующим развитием опсоклонуса или без него, что требует дифференциальной диагностики с церебеллитом и другой патологией в области задней черепной ямки (объемные процессы, аномалии развития, нарушения сосудистого, токсического, гипоксического генеза) [7, 28]. В некоторых случаях первым проявлением СОМ является опсоклонус, который может напоминать аномальные движения глаз при первичной офтальмологической патологии с потерей зрения, особенно у детей с клиническим дебютом в возрасте до 3 мес [10]. Опсоклонус может быть переходящим [37], что требует исключения его эпилептической природы. По мере развития клинической картины могут появляться нарушения речи и слюнотечение [7]. Возможны нетипичные проявления СОМ, такие как дисфагия [8], усиление реакции испуга и рефлекса моргания [21].

Психоземotionalные и поведенческие нарушения, обусловленные дисфункцией корково-мозжечковых связей, являются постоянными признаками заболевания и проявляются нарушениями сна, повышенной возбудимостью, агрессивностью [13]. Неспецифичность этих симптомов может стать причиной их ошибочной интерпретации как эмоционально-тревожных расстройств или реакции на госпитализацию [11]. В то же время поведенческие нарушения в комплексе с другими неврологическими симптомами позволяют дифференцировать СОМ с острыми атаксиями различного генеза [27]. Для оценки тяжести клинических проявлений и мониторинга СОМ используются специальные шкалы, например шкала Митчела – Пайка, которая включает в себя оценку отдельных симптомов по порядковой шкале: нарушения позы, походки, функции рук, опсоклонус,

расстройства поведения и речи. При этом более высокие баллы соответствуют более тяжелым клиническим проявлениям [10].

Варианты течения СОМ различны. Возможны острое развитие симптомов и быстрый, в том числе спонтанный, их регресс [10, 13]. Симптомы могут возникать периодически или наблюдаться постоянно. Характерным является длительное (месяцы, годы) и волнообразное течение с чередованием клинической ремиссии и обострений. M.R. Pranzatelli и соавт. показали [37], что переходящая отрицательная динамика СОМ на фоне лихорадочного состояния не считается рецидивом, если симптомы регрессируют по мере выздоровления от интеркуррентного заболевания. Возобновление симптомов СОМ в период выздоровления после интеркуррентного заболевания, в период активации иммунной системы, может расцениваться как рецидив [13, 37]. Длительность типичной для СОМ неврологической симптоматики, связанной с инфекцией или иммунизацией, варьирует в пределах 12 мес [13]. Однако наличие инфекции не исключает развития новообразования, поэтому независимо от наличия и динамики инфекционного процесса необходимо рассмотрение онкологической патологии в дифференциально-диагностическом аспекте [10, 17].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз СОМ является клиническим и может быть поставлен при наличии трех признаков из следующих: опсоклонус, атаксия или миоклонус, изменение поведения или нарушение сна и нейробластома [10]. Последовательное развитие синдрома определяет необходимость диагностического поиска опухоли во всех случаях СОМ, включая случаи атаксии без опсоклонуса [21, 27]. При этом обнаружение опухоли является основанием для подтверждения диагноза СОМ [15, 28].

Лабораторные тесты, включая исследование ликвора, для исключения других неврологических и воспалительных состояний имеют вспомогательное значение [41, 42]. Роль в патогенезе СОМ аутоантител к различным структурам нервной системы (например, анти-Нu к ядрам нейронов мозжечка и медиальных отделов варолиева моста, анти-Уо к цитоплазме и аксонам клеток Пуркинью, антител к нейрорейлину, α -енолазе, глидину) до настоящего времени однозначно не установлена, поэтому их определение не имеет самостоятельного диагностического значения [29, 30].

Современные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная и компьютерная томография, считаются наиболее надежными инструментами для обнаружения скрытой нейробластомы [10], тогда как сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином и определение катехоламинов в моче могут оказаться менее чувствительными, особенно при опухолях с низкой метаболической активностью [15]. Позитронно-эмиссионная томография также может быть применена для диагностики нейробластомы [43, 44]. В любом случае следует учитывать, что если опухоль не обнаружена при первом исследовании, целесообразно его повторное проведение. Алгоритмы диагностики и сроки повторной визуализации для поиска опухоли при СОМ не установлены, однако, по мнению T. Rossor и соавт., визуализа-

ция через 6 мес позволяет обнаружить большинство опухолей, которые могли быть пропущены при первом скрининге [10].

Дифференциальная диагностика проводится с обширным спектром патологий мозжечка и ствола головного мозга различного генеза (опухоль задней черепной ямки, сосудистая патология, травма, миоклонус и пароксизмальные движения глаз эпилептического генеза, дегенеративные заболевания, церебеллит, острый рассеянный энцефаломиелит, аутоиммунные заболевания). Миоклонии век и конечностей могут ошибочно интерпретироваться как эпилептические пароксизмы [11, 21]. С целью исключения эпилептической природы опсоклонуса и миоклонуса проводится электроэнцефалографическое исследование. Изменения биоэлектрической активности при СОМ неспецифичны и не содержат эпилептических паттернов [21, 28]. Особенно затруднена диагностика при отсутствии полного симптомокомплекса СОМ, в частности в случаях мозжечковой атаксии без опсоклонуса ввиду полиэтиологичности данного неврологического расстройства [45]. Ретроспективное исследование случаев СОМ, ассоциированного с нейробластомой [11], показало, что более 70% первичных диагнозов указывали на поражение головного мозга, в частности мозжечка, но не содержали указания на СОМ [11]. Период от появления отдельных симптомов до постановки диагноза при отсутствии полного симптомокомплекса СОМ может увеличиваться до нескольких месяцев [7, 10, 11].

Нейровизуализация у детей с острым или подострым началом атаксии независимо от наличия опсоклонуса позволяет исключить очаговые поражения в задней черепной ямке. В острой фазе СОМ диагностически значимые патологические изменения при нейровизуализации не наблюдаются [10]. Морфологическим отражением отдаленных последствий СОМ являются признаки атрофии зрительной и моторной зон коры больших полушарий, червя мозжечка, обнаруживаемые у пациентов с тяжелым клиническим течением синдрома спустя 10–29 лет после острой фазы [21].

Во всех случаях мозжечковой атаксии неустановленной этиологии, в том числе при наличии инфекционного продрома в анамнезе, целесообразно исходить из предположения о наличии нейробластомы и проводить длительное наблюдение [28, 45].

ЛЕЧЕНИЕ

СОМ является редким заболеванием с не изученными в полной мере этиологией и патогенезом, поэтому в отношении синдрома не разработано единых подходов и стандартизированных схем терапии. В настоящее время используется множество методов лечения СОМ, при этом ни один из них не показал надежного последовательного эффекта (купирования всех симптомов) [10, 46]. Основой лечения пациентов с СОМ — как параинфекционного, так и ассоциированного с нейробластомой — является иммуносупрессивная терапия с применением адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортикостероидов и иммуноглобулина для внутривенного введения [46, 47].

Регресс клинических проявлений на фоне лечения АКТГ у детей при СОМ отмечается в 80–90% случаев

[7, 46], однако убедительных преимуществ АКТГ перед кортикостероидами не отмечено [10].

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 53 пациентов с СОМ установлено, что ответ на лечение в виде купирования симптомов СОМ при комбинации внутривенного иммуноглобулина и преднизолона отмечен у 80% пациентов, получавших данное лечение, что отражает его большую эффективность по сравнению с монотерапией преднизолоном, на фоне которой регресс клинических проявлений наблюдался только у 41% пациентов [48]. Комбинированная иммунотерапия на основе кортикотропина или дексаметазона также отличается большей эффективностью по сравнению с монотерапией СОМ с использованием указанных препаратов [10, 21]. Единого подхода к дозировкам, способам введения, длительности и кратности курсов лечения кортикостероидами, АКТГ и иммуноглобулином в настоящее время нет. Продолжительность терапии определяется клиническими особенностями заболевания в каждом конкретном случае и варьирует от 6 мес до нескольких лет [21, 48]. Отмечена связь развития тяжелых неврологических расстройств с поздним началом терапии (6 мес от клинического дебюта и позже) [9, 16, 29].

При наличии постоянных или рецидивирующих симптомов СОМ терапия пациентов кортикостероидами или АКТГ может быть дополнена ритуксимабом, офатумумабом, такролимусом, циклофосфамидом, 6-меркаптопурином и плазмаферезом с положительными результатами, в том числе с возможностью пошаговой интенсификации лечения, начиная с пульс-терапии дексаметазоном [49, 50]. Опыт применения аутологичной клеточной трансплантации показал неоднозначные результаты: терапия двух пациентов с СОМ в одном случае привела к полному выздоровлению, в другом — лишь к минимальным положительным изменениям симптомов болезни [51]. В редких случаях возможен спонтанный регресс симптомов СОМ без какой-либо иммунотерапии с последующим нормальным ростом и развитием [4, 7].

Для купирования симптомов СОМ у некоторых пациентов с разным успехом применяли противосудорожные препараты [21]. В то же время описаны случаи развития СОМ на фоне применения ламотриджина [52]. Следует также отметить, что использование для лечения симптомов миоклонии антихолинергических препаратов может вызвать усиление симптомов СОМ [53].

Для СОМ характерно длительное рецидивирующее течение, при этом клиническая ремиссия может прерываться под действием, например, сопутствующей патологии [54] и снижения дозы кортикостероидов [48]. Критерием достижения ремиссии в клинической практике является отсутствие симптомов СОМ в течение по меньшей мере 2 мес [10, 37]. Лечение кортикостероидами и иммуноглобулином не исключает возникновения рецидивов как опсоклонуса-миоклонуса, так и нейробластомы [10, 37]. Рецидив может проявляться внезапным повторным появлением симптомов СОМ после клинической ремиссии [37, 55]. В этих ситуациях рассматривается возможность использования комбинированной иммунотерапии с применением ритуксимаба наряду с кортикостероидами и иммуноглобулином [54].

Однако дискуссионным остается вопрос баланса потенциальной пользы и рисков такой терапии [10]. В частности, показано, что использование ритуксимаба на начальном этапе или с целью быстрой эскалации лечения больных с СОМ может сопровождаться побочными эффектами, например развитием гипогаммаглобулинемии [10], обусловленной агрессивным подавлением иммунитета [46, 54].

ПРОГНОЗ

Снижение качества жизни пациентов с СОМ обусловлено главным образом неврологическими нарушениями [54, 56]. Возникшая в детском возрасте патология мозжечка, координирующие и балансирующие функции которого еще не сформированы, приводит к сенсорным и психическим расстройствам, которые преобладают над нарушениями координации движений [2, 56].

Исследования отдаленных результатов терапии СОМ у детей показали наличие стойкого неврологического дефицита [56]. Ретроспективный анализ многочисленных случаев СОМ с периодом наблюдения от 1 года до 50 лет показал, что от 70 до 90% детей с этим синдромом имеют остаточные двигательные расстройства в виде атаксии, тремора, задержки моторного развития, стойкую инвалидность по причине когнитивных нарушений, отклонений формирования зрительно-пространственных навыков, нарушений речи, обсессивно-компульсивных расстройств [16, 54].

У большинства пациентов наблюдали затруднения в обучении и поведенческие проблемы [2, 16, 57]. Как следствие, дети, перенесшие СОМ, могут нуждаться в длительной реабилитации и коррекции образовательного маршрута [2]. Возможен полный регресс симптомов СОМ на фоне терапии с постепенным восстановлением темпов психомоторного и речевого развития [34]. Стойкие когнитивные нарушения ассоциированы с тяжелыми начальными проявлениями СОМ, ранним возрастом дебюта, поздним началом лечения и хронически рецидивирующим течением синдрома [42, 57].

При сравнении долгосрочных неврологических исходов болезни у пациентов с СОМ в сочетании с нейроblastомой и без нее существенных различий не выявлено [56, 57]. Выраженность СОМ не связана с тяжестью онкологического заболевания и не является критерием его диагностики и предиктором исхода [10, 58]. Геномное профилирование нейроblastом, связанных с СОМ, выявило сегментарные и числовые изменения хромосом, однако эти профили не имели прогностического значения в отношении исхода онкологической патологии [36].

Резекция опухоли приводит к уменьшению выраженности симптомов СОМ [54, 58], однако пациенты могут быть подвержены риску развития новых паранеопластических симптомов в долгосрочной перспективе [16]. Рецидив опухоли, как правило, возникает в первые два года после окончания лечения, однако в отдельных случаях рецидив может развиться в более поздние сроки [14]. Так, М.К. Vasshus и соавт. сообщили о случае рецидива нейроblastомы, связанного с рецидивом СОМ, через десять лет после первоначального лечения, включавшего резекцию опухоли [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время накоплен клинический опыт, который пополняется новыми сведениями о различных аспектах СОМ, предпринимаются попытки совершенствования терапевтических подходов, что в целом отражает прогресс в изучении данной орфанной патологии. Одновременно с этим недостаточная изученность патогенеза СОМ, многообразие факторов, запускающих иммунопатологический процесс, определяют необходимость проведения дифференциальной диагностики с большим спектром заболеваний. Для достижения ремиссии и предотвращения рецидивов СОМ решающее значение имеет раннее начало лечения. При отсутствии лабораторных маркеров СОМ симптомы болезни остаются основным диагностическим ориентиром, поэтому ведущая роль отводится повышению информированности педиатров, детских неврологов и других врачей первичного звена об этом редком заболевании.

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

И.Ф. Федосеева — поиск и анализ литературных источников, редактирование статьи.

А.В. Гончаренко — написание текста черновика рукописи.

Т.В. Попонникова — концепция обзорного исследования, научное руководство.

В.А. Гончаренко — поиск и анализ литературных источников, работа со списком литературы.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina F. Fedoseeva — literature search and analysis, manuscript editing.

Alexey V. Goncharenko — manuscript draft writing.

Tatiana V. Poponnikova — study concept, manuscript writing.

Vladimir A. Goncharenko — literature search and analysis, reference list preparation.

ORCID

И.Ф. Федосеева

<https://orcid.org/0000-0003-3692-5673>

А.В. Гончаренко

<https://orcid.org/0009-0008-8805-6784>

Т.В. Попонникова

<https://orcid.org/0000-0003-2894-3062>

В.А. Гончаренко

<https://orcid.org/0000-0003-0641-0468>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bhatia P, Heim J, Cornejo P, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. *J Neurol*. 2022;269(2):750–757. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10536-3>
- Бурлакова Н.С., Микадзе Ю.В., Федорова Ю.Н. и др. Клинико-психологические особенности психического развития детей с опсоклонус-миоклонус-синдромом // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2018. — Т. 10. — № 2. — С. 52–56. — doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-52-56> [Burlakova NS, Mikadze YV, Fedorova YN, et al. The clinical and psychological features of mental development in children with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):52–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-52-56>]
- Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25(3):271–276. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.25.3.271>
- Jimenez Giraldo S, Michaelis M, Kerr L, et al. Inaugural Patient-Reported Registry of Pediatric Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome: Presentation, Diagnosis, and Treatment of 194 Patients. *Pediatr Neurol*. 2024;158:128–134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.06.007>
- Aktekin EH, Gezer HÖ, Yazıcı N, et al. Five Years Follow-up of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome-Associated Neurogenic Tumors in Children. *Neuropediatrics*. 2024;55(1):57–62. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1768143>
- Румянцева К.А., Полушин А.Ю., Абдулова Н.Х. и др. Развитие синдрома опсоклонус-миоклонус-атаксии у взрослого пациента на фоне терапии пембролизумабом (описание клинического случая и анализ литературных данных) // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2023. — Т. 15. — № 1. — С. 26–35. — doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.131> [Rumiantseva KA, Polushin AYU, Abduloeva NKH, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome as a complication of pembrolizumab treatment in an adult patient (a case report and literature review). *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2023;15(1):26–35. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.131>]
- Tate ED, Allison TJ, Pranzatelli MR, Verhulst SJ. Neuroepidemiologic trends in 105 US cases of pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2005;22(1):8–19. doi: <https://doi.org/10.1177/1043454204272560>
- Pang KK, de Sousa C, Lang B, Pike MG. A prospective study of the presentation and management of dancing eye syndrome/opsoclonus-myoclonus syndrome in the United Kingdom. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):156–161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.03.002>
- Hasegawa S, Matsushige T, Kajimoto M, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev*. 2015;37(7):656–660. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.10.010>
- Rossor T, Yeh EA, Khakoo Y, et al. Diagnosis and Management of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome in Children: An International Perspective. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9(3):e1153. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001153>
- Малевиц О.Б., Ильина Е.С., Хомякова С.П. и др. Синдром опсоклонус-миоклонус у детей с нейрогенными опухолями: взгляд невролога // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 2. — С. 221–226. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-221-226> [Malevich OB, Il'ina ES, Homyakova SP, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome in children with neurogenic tumors: a view of a neurologist. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(2):221–226. (In Russ). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-221-226>]
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Ильина Е.С. и др. Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т. 3. — № 3. — С. 228–239. — doi: <https://doi.org/10.15690/onco.v3i3.1602> [Kachanov DY, Shamanskaya TV, Il'ina ES, et al. Sympathetic Nervous System Tumors in Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Onkopediatria*. 2016;3(3):228–239. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/onco.v3i3.1602>]
- Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Multifactorial analysis of opsoclonus-myoclonus syndrome etiology (“Tumor” vs. “No tumor”) in a cohort of 356 US children. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27097. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.27097>
- Anand S, Agarwala S, Jain V, et al. Neuroblastoma with Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome: Role of Chemotherapy in the Management: Experience From a Tertiary Care Center in a Resource-limited Setting. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(7):e924–e929. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002131>
- Kumar R, Vankadari K, Mittal BR, et al. Diagnostic values of ⁶⁸Ga-labelled DOTANOC PET/CT imaging in pediatric patients presenting with paraneoplastic opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Eur Radiol*. 2021;31(7):4587–4594. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07587-x>
- Zhou J, Zhuo XW, Jin M, et al. Clinical and prognostic analysis of opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2024;62(3):256–261. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20230911-00174>
- Saini L, Dhawan SR, Madaan P, et al. Infection-Associated Opsoclonus: A Retrospective Case Record Analysis and Review of Literature. *J Child Neurol*. 2020;35(7):480–484. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073820911327>
- Алексеева Т.М., Топузова М.П., Скрипченко Н.В. и др. Вирус-индуцированный синдром опсоклонуса-миоклонуса при беременности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2020. — Т. 120. — № 5. — С. 93–99. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005193> [Alekseeva TM, Topuzova MP, Skripchenko NV, et al. Virus-induced opsoclonus-myoclonus syndrome during pregnancy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):93–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005193>]
- Adamaszek M, Langner S, Mehrholz J, Heiñrich A. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome Due to Covid-19. *Cerebellum*. 2024;23(3):1245–1248. doi: <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01610-36>
- Cannilla H, Messe M, Girardin F, et al. Drug- and Toxin-Induced Opsoclonus — a Systematized Review, including a Case Report on Amantadine-Induced Opsoclonus in Multiple System Atrophy. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2024;14:23. doi: <https://doi.org/10.5334/tohm.832>
- Hsu M, Tejani I, Shah N, et al. Review of Opsoclonus-Myoclonus Ataxia Syndrome in Pediatric Patients. *Children (Basel)*. 2024;11(3):367. doi: <https://doi.org/10.3390/children11030367>
- Ghia T, Kanhangad M, Alessandri AJ, et al. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome, Neuroblastoma, and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in a Child: A Unique Patient. *Pediatr Neurol*. 2016;55:68–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.021>
- Alburaiky S, Dale RC, Crow YJ, et al. Opsoclonus-myoclonus in Aicardi-Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(12):1483–1486. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14969>
- Almudhry M, Wagner MW, Longoni G, et al. Brain Volumes in Opsoclonus-Myoclonus Ataxia Syndrome: A Longitudinal Study. *J Child Neurol*. 2024;39(3-4):129–134. doi: <https://doi.org/10.1177/08830738241240181>
- Chekroud AM, Anand G, Yong J, et al. Altered functional brain connectivity in children and young people with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(1):98–104. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13262>
- Santoro JD, Kerr LM, Codden R, et al. Increased Prevalence of Familial Autoimmune Disease in Children with Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(6):e1079. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001079>
- Mitoma H, Manto M. Recent advances in diagnosis of immune-mediated cerebellar ataxias: novel concepts and fundamental questions on autoimmune mechanisms. *J Neurol*. 2024;271(10):7046–7053. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12596-7>
- Rossi M, van der Veen S, Merello M, et al. Myoclonus-Ataxia Syndromes: A Diagnostic Approach. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;8(1):9–24. doi: <https://doi.org/10.1002/mdc3.131067>
- Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Aguilera-Albesa S, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome: Clinical characteristics, therapeutic considerations, and prognostic factors in a Spanish paediatric cohort. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023;38(2):93–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.025>

30. Du H, Cai W. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with neuroblastoma: Insights into antitumor immunity. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(11):e29949. doi: <https://doi.org/10.1002/xbc.29949>
31. Zar T, Tschernatsch M, Hero B, et al. Cell-mediated Neuroblastoma Cell Lysis is Enhanced by IgG From Patients With Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(2):e176–e179. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001953>
32. Noguchi K, Ikawa Y, Takenaka M, et al. Presence of identical B-cell clone in both cerebrospinal fluid and tumor tissue in a patient with opsoclonus-myoclonus syndrome associated with neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(4):363–370. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2022.2109784>
33. Ding X, Yang W, Ren Q, et al. Serum IgG-induced microglial activation enhances neuronal cytolysis via the NO/sGC/PKG pathway in children with opsoclonus-myoclonus syndrome and neuroblastoma. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):190. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01839-9>
34. Sun Q, Wang Y, Xie Y, et al. Long-term neurological outcomes of children with neuroblastoma with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Transl Pediatr*. 2022;11(3):368–374. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-21-519>
35. Rosenberg MI, Greenstein E, Buchkovich M, et al. Polyclonal lymphoid expansion drives paraneoplastic autoimmunity in neuroblastoma. *Cell Rep*. 2023;42(8):112879. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112879>
36. Hero B, Clement N, Øra I, et al. Genomic Profiles of Neuroblastoma Associated With Opsoclonus Myoclonus Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(2):93–98. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000976>
37. Pranzatelli MR, Tate ED. Trends and tenets in relapsing and progressive opsoclonus-myoclonus syndrome. *Brain Dev*. 2016;38(5):439–448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.11.007>
38. Grossman SN, Rucker JC. Opsoclonus and ocular flutter: evaluation and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2023;34(6):465–469. doi: <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000998>
39. Strupp ML, Straumann D, Helmchen C. Central Ocular Motor Disorders: Clinical and Topographic Anatomical Diagnosis, Syndromes and Underlying Diseases. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021;238(11):1197–1211. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1654-0632>
40. Helmchen C, Heide W, Strupp ML, Straumann D. Update on central oculomotor disorders and nystagmus. *Laryngorhinootologie*. 2024;103(6):413–421. doi: <https://doi.org/10.1055/a-2192-7319>
41. Storz C, Bares R, Ebinger M, et al. Diagnostic value of whole-body MRI in Opsoclonus-myoclonus syndrome: a clinical case series (3 case reports). *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):70. doi: <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0372-y>
42. Urtiaga Valle S, Souvannanorath S, Leboucq N, et al. Monocentric retrospective clinical outcome in a group of 13 patients with opsoclonus myoclonus syndrome, proposal of diagnostic algorithm and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;40:18–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.07.002>
43. Feng L, Yang S, Lin Y, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in pediatric opsoclonus myoclonus ataxia syndrome presenting with neuroblastoma. *Pediatr Radiol*. 2024;54(6):954–964. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-024-05921-9>
44. Segal JE, Ritchey AK, Tersak J, et al. Pediatrician's Approach to Recognizing 44 Neuroblastoma With Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023;62(8):820–823. doi: <https://doi.org/10.1177/00099228221147407>
45. Meira AT, de Moraes MPM, Ferreira MG, et al. Immune-mediated ataxias: Guide to clinicians. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;117:105861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2023.105861>
46. Auconi M, Papetti L, Ruscitto C, et al. Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in Children and Adolescents: A Therapeutic Challenge. *Children (Basel)*. 2021;8(11):965. doi: <https://doi.org/10.3390/children8110965>
47. Kerstens J, Titulaer MJ. Overview of treatment strategies in paraneoplastic neurological syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2024;200:97–112. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823912-4.00015-3>
48. de Alarcon PA, Matthay KK, London WB, et al. Intravenous immunoglobulin with prednisone and risk-adapted chemotherapy for children with opsoclonus myoclonus ataxia syndrome associated with neuroblastoma (ANBLOOP3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(1):25–34. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30130-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30130-X)
49. Pranzatelli MR, Allison TJ, Tate ED. Effect of low-dose cyclophosphamide, ACTH, and IVIG combination immunotherapy on neuroinflammation in pediatric-onset OMS: A retrospective pilot study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(4):586–594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.02.009>
50. Santiago JA, Babico M, Stitt G, et al. Low-dose intrathecal rituximab is a safe and potentially effective treatment for pediatric neuroimmunologic disorders. *J Neuroimmunol*. 2021;359:577687. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577687>
51. Johnston DL, Murray S, Irwin MS, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27110. doi: <https://doi.org/10.1002/xbc.27110>
52. Zouari R, Bouchaala W, Nsir SB, et al. Opsoclonus myoclonus induced by lamotrigine toxicity. *Seizure*. 2021;91:247–250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06>
53. Miyoshi H, Nakamura R, Yamaga A, et al. Transient symptomatic worsening by atropine in opsoclonus-myoclonus syndrome. *Pediatr Int*. 2017;59(1):97–98. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.13180>
54. Yıldırım M, Öncel İ, Bektaş Ö, et al. Clinical features and outcomes of opsoclonus myoclonus ataxia syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;41:19–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.09.002>
55. Kumar P, Willard VW, Embry L, et al. Late cognitive and adaptive outcomes of patients with neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia-syndrome: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(7):e31039. doi: <https://doi.org/10.1002/xbc.31039>
56. Goh EL, Scarff K, Satariano S, et al. Evolving Cognitive Dysfunction in Children with Neurologically Stable Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Children (Basel)*. 2020;7(9):103. doi: <https://doi.org/10.3390/children7090103>
57. Sheridan A, Kapur K, Pinard F, et al. IQ predictors in pediatric opsoclonus myoclonus syndrome: a large international cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(12):1444–1449. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14628>
58. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Малевич О.Б., Варфоломеева С.Р. Синдром опсоклонус-миоклонус и нейробластома (обзор литературы) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2014. — Т. 1. — № 1. — С. 62–69. — doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-1-62-69> [Kachanov DYu, Shamanskaya TV, Malevich OB, Varfolomeeva SR. Opsoclonus-myoclonus syndrome and neuroblastoma (a review of literature). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2014;1(1):62–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-1-62-69>]
59. Bacchus MK, Anderson DS, Berko ER, et al. Neuroblastic Tumor Recurrence Associated With Opsoclonus Myoclonus Ataxia Syndrome Relapse a Decade After Initial Resection and Treatments. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(3):152–154. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002643>

Ю.С. Карпеева^{1, 2}, Е.В. Балукова³, В.П. Новикова¹, А.И. Хавкин^{4, 5}¹ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация² КДЦ с поликлиникой, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация⁵ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Наследственный панкреатит: обзор

Контактная информация:

Карпеева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГАОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, врач-терапевт отделения терапии и врачей общей практики КДЦ с поликлиникой УДП РФ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2Е, e-mail: povetyevaj@yandex.ru

Статья поступила: 20.10.2024, принята к печати: 16.02.2025

Панкреатиты относятся к сложным в диагностическом и лечебном отношении заболеваниям органов пищеварения, при которых происходит необратимое разрушение секреторной части органа, что в итоге может привести к летальному исходу. Этиология панкреатита многообразна, обусловлена различными экзогенными и эндогенными факторами, определяющими характер и тяжесть течения патологического процесса. В качестве основных причин у детей на первый план выходят обструкция холедоха или ампулы дуоденального сосочка, травма живота, вирусные инфекции, прием ряда медикаментов. В результате многочисленных исследований эксперты обнаружили связь заболевания и генетических факторов, которые являются причиной 75% случаев хронического панкреатита. К определенным на сегодняшний день генам, ассоциированным с наследственно-обусловленным панкреатитом, относят PRSS1 (ген катионного трипсиногена), SPINK1 (ингибитор сериновой протеазы Kazal, тип 1), CFTR (трансмембранный генератор муковисцидоза), CTRC (кодирующий функции химотрипсина С). Для наследственного панкреатита установлены диагностические критерии — как для любого другого панкреатита. Основным методом визуализации изменений в структуре поджелудочной железы остается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансная томография. Детям с проявлениями панкреатита рекомендованные основные обследования целесообразно дополнять генетическим тестированием.

Ключевые слова: наследственный панкреатит, факторы риска панкреатита, основные гены панкреатита

Для цитирования: Карпеева Ю.С., Балукова Е.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Наследственный панкреатит: обзор. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(1):13–18. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2861>

Панкреатиты относятся к сложным в диагностическом и лечебном отношении заболеваниям органов пищеварения, при которых происходит необратимое разрушение секреторной части органа с развитием внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточ-

ности, что в итоге может привести к инвалидизации пациента и даже к летальному исходу [1].

Еще несколько десятков лет назад считалось, что хронический (ХП) и острый панкреатит (ОП) у детей встречаются достаточно редко. Однако в последнее

Yuliya S. Karpeeva^{1, 2}, Ekaterina V. Balukova³, Valeriya P. Novikova¹, Anatoly I. Khavkin^{4, 5}¹ Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² The Consultative and Diagnostic Centre with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation⁴ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation⁵ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Hereditary Pancreatitis: Overview

Pancreatitis refers to digestive system diseases that are challenging to diagnose and manage. They are also associated with irreversible changes in the organ's parenchyma, that can lead to lethal outcome. The etiology of pancreatitis is diverse due to various exogenous and endogenous factors that determine the nature and severity of the pathological process itself. The major causes in children are the following: obstruction of ductus choledochus or duodenal papilla, abdominal trauma, viral infections, and some medications. Experts have revealed, after several studies, the association between pancreatitis and genetic factors causing up to 75% of cases of chronic pancreatitis. Nowadays, genes associated with hereditary pancreatitis include PRSS1 (cationic trypsinogen gene), SPINK1 (serine peptidase inhibitor Kazal, type 1), CFTR (cystic fibrosis transmembrane conduction regulator), CTRC (encoding the functions of chymotrypsin C). The diagnostic criteria for hereditary pancreatitis have been established as for any other pancreatitis. The leading method for visualization of changes in pancreas remains ultrasound (US) examination of abdominal organs, endoscopic US, or magnetic resonance imaging. Molecular genetic testing is advisable for children with manifestations of pancreatitis in addition to recommended basic examinations.

Keywords: hereditary pancreatitis, pancreatitis risk factors, major pancreatitis genes

For citation: Karpeeva Yuliya S., Balukova Ekaterina V., Novikova Valeriya P., Khavkin Anatoly I. Hereditary Pancreatitis: Overview. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):13–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2861>

время приводятся сведения, указывающие на увеличение заболеваемости. Распространенность панкреатита в детском возрасте варьирует, по разным данным, от 3,6 до 13,2 случая на 100 тыс. человек в год [2].

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология панкреатита многообразна, обусловлена различными экзогенными и эндогенными факторами, определяющими характер и тяжесть течения патологического процесса. У детей факторы риска развития панкреатита более разнообразны, чем у взрослых [3].

Обструктивные процессы в общем желчном протоке или ампуле дуоденального сосочка считаются ведущими в случае развития как ОП, так и ХП. В качестве пускового механизма при этом рассматривается гипертензия, которая ведет к разрывам более мелких протоков поджелудочной железы (ПЖ). Основными причинами для обструкции чаще всего являются желчнокаменная болезнь, аномалии развития ПЖ и общего желчного протока (*pancreas divisum*, стриктуры или кисты холедоха) [4].

Также у детей нередко в качестве триггера ОП рассматривается травма живота, ведущая к сдавлению ПЖ вплоть до ее разрыва. На данные повреждения ПЖ приходится, по статистике, от 1 до 8% всех травм органов брюшной полости [3]. Однако часто начало развития ОП не ассоциируют с перенесенной ранее травмой, так как в этом случае не развивается массивных кровотечений и прогрессирующих воспалительно-деструктивных процессов в железе, а характерная для панкреатита клиническая картина отстает по времени от происшествия с травмой живота.

В 10% случаев причинами ОП являются вирусные инфекции: эпидемический паротит, энтеровирус Коксаки, вирус Эпштейна – Барр, гепатит А, цитомегаловирус, краснуха, ветряная оспа, корь, грипп [5, 6]. ОП в этом случае протекают благоприятно, и большинство детей выздоравливают в ближайшие сроки. Лишь у небольшого количества пациентов панкреатит может принимать рецидивирующее течение. Также рассматриваются в качестве этиологических факторов паразиты (токсоплазма, аскарида) и бактерии (микоплазма, легионелла) [7].

Причиной ОП, выявляемой в 1–4% случаев, также могут быть лекарственные препараты. Доказано токсическое действие на ПЖ противосудорожных препаратов вальпроевой кислоты, азатиоприна и 6-меркаптопурина, высоких доз глюкокортикоидов. В литературных источниках прослеживается связь с ингибиторами аденозинпревращающего фермента, тиазидными диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфаниламидами, эстрогенами, некоторыми антибиотиками, противовирусными препаратами [8].

ХП может быть следствием избыточного питания, ожирения и метаболических нарушений, когда возникает функциональная перегрузка ПЖ, которая приводит к внутрипротоковой гипертензии на фоне нарушенного пассажа секрета. При белковых ограничительных диетах развивается атрофия экзокринной паренхимы железы, нарушается синтез ингибиторов панкреатических ферментов, что ведет к прогрессированию ХП [3].

Несмотря на то, что медицинское сообщество добились большого прогресса в выявлении факторов риска

панкреатита, около трети случаев остаются необъяснимыми, т.е. идиопатическими, даже после выполнения всех традиционных методов диагностики [9–11].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Наследственный панкреатит (НП) до 1990-х гг. оставался крайне редким заболеванием. Но после многочисленных исследований эксперты вынуждены были признать связь между панкреатитом и генетическими факторами, которые являются причиной 75% случаев ХП, более 50% случаев острого рецидивирующего панкреатита (ОРП) и менее чем 10% всех случаев ОП [12]. С момента первого описания в 1952 г. были идентифицированы десятки генетических изменений, которые модифицируют действие ферментов ПЖ. Наследственный панкреатит — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами ОП и его переходом в хроническую форму [13].

Первая семья с НП была описана М. Comfort и А. Steinberg в 1952 г. Ими было выявлено 4 установленных и 2 предполагаемых случая с раннего детства (с 5 лет) рецидивирующего ХП с аутосомно-доминантным типом наследования [14].

Распространенность НП колеблется от 0,3 до 0,57 на 100 тыс. человек в Европе, Северной Америке и Восточной Азии [15]. Однако истинные показатели заболеваемости могут быть занижены, так как генетическое тестирование таких пациентов проводится только в специализированных центрах. В исследовании, проведенном среди детей и подростков разных этнических групп, показано, что у половины пациентов с ОРП (48%) и у большинства (73%) пациентов с ХП имеется хотя бы одна генная мутация, связанная с НП. Хотя в данной работе не все пациенты прошли необходимое генетическое тестирование, а у тех, кто это сделал, генетическая панель была неполной, что лишний раз указывает на заниженные цифры истинной распространенности НП [16].

На сегодняшний день известно несколько основных генов наследственного панкреатита: *PRSS1* (cationic trypsinogen gene — ген катионного трипсиногена), *SPINK1* (serine peptidase inhibitor Kazal Type 1 — ген панкреатического секреторного ингибитора трипсина, тип 1), *CTRC* (chymotrypsin C — химотрипсин C), *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), *CPA1* (carboxypeptidase A1 — карбоксипептидаза A1) и *ELANE* (elastase, neutrophil expressed — эластаза, экспрессируемая нейтрофилами) [17]. Изучение и открытие новых мутаций, которые могут способствовать развитию НП, происходят до сих пор [18].

Развитие НП складывается из взаимодействия генетических факторов с факторами окружающей среды, которое за счет дисбаланса в регуляции протеаз приводит к повреждению паренхимы ПЖ вплоть до ее некроза. Генетические мутации были сгруппированы и классифицированы на вызывающие или модифицирующие заболевание [19–22]. Преимущественно они наследуются по аутосомно-доминантному признаку (*PRSS1* нарушает аутолиз трипсина, *CTRC* нарушает лизис трипсина). К аутосомно-рецессивным генам относят *CFTR*

(нарушает секрецию зимогена), *SPINK1* (снижает ингибирование трипсина).

Основной неактивный пептид ПЖ, который играет одну из главных ролей в патогенезе панкреатита, это трипсиноген. В дальнейшем он активируется в трипсин, расщепляющий белки. За синтез трипсиногена отвечает ген *PRSS1*. Исследования показывают, что больше половины пациентов с НП имеют мутацию в гене *PRSS1*, приводящую к развитию ХП с аутосомно-доминантным типом наследования [23]. Мутации в *PRSS1* связывают либо с преждевременным переходом в трипсин, либо же с отсутствием его деградации и повышенной активностью в ПЖ. Ген *PRSS1* обладает неполной пенетрантностью — около 80%. Поэтому 20% людей с данной генетической мутацией не имеют клинических проявлений. Предположительно, это объясняется наличием дополнительных факторов, имеющих протективное значение, в других генах, также влияющих на работу ПЖ. К сегодняшнему дню известны следующие мутации гена *PRSS1*: *Arg122His* (с.365G>A), *Arg122Cys* (с.364C>T), *Asn29Ile* (с.86A>T), *Asn29Thr* (с.86A>C), *Arg116Cys* (с.346C>T), *Ala16Val* (с.47C>T) и *Glu79Lys* (с.235G>A) [24–26]. В исследовании S. Kumar и соавт. показано, что дети с вариантами *PRSS1* более склонны к развитию ХП, чем ОРП [16].

Ген *SPINK1* кодирует ингибитор трипсина. Его основная роль — предотвращать катализируемый трипсином процесс активации зимогенов в ПЖ. Мутации в гене *SPINK1* приводят к увеличению активности трипсина, запуская патологический воспалительный процесс в органе. *SPINK1*-ассоциированный панкреатит характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Мутации в гене *SPINK1* описаны у 30% пациентов с идиопатическим ХП. Наиболее известные мутации гена *SPINK1*: *Asn34Ser*, *Leu14Arg* и *с.194+2T>C*. Мутация *Asn34Ser* особенно распространена в южноазиатских популяциях, где ее частота достигает 2% [27, 28].

Ген *CFTR* кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости, с помощью которого хлорные каналы слизиобразующих желез транспортируют ионы натрия и хлора через клеточную мембрану. Без активности данного белка происходят сгущение секрета и обструкция в протоках ПЖ, что запускает ее разрушение при муковисцидозе [29]. При наличии мутаций *CFTR* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме патогенные изменения данного гена приводят к развитию наследственного аутосомно-рецессивного заболевания — муковисцидоза. В случае идиопатического ХП у 25–30% пациентов выявляется гетерозиготное носительство мутации гена *CFTR*. Некоторые исследования описывают эту мутацию при гипоферментном панкреатите. Воздействие мутации *CFTR* при рецидивирующем и ХП связывают со снижением внутриклеточного pH и вымыванием панкреатических ферментов, образованием более вязкой и богатой белками протоковой жидкости, камнеобразованием и атрофией железы [30].

Изменения в гене *CTRC* являются еще одним генетическим фактором развития ХП и обнаруживаются у 3,3% пациентов с идиопатическим панкреатитом [31, 32]. Данные об этой мутации появились в 2008 г. Ген *CTRC* кодирует химотрипсин С. Его роль сводится к деградации трипсина

и трипсиногена в ПЖ. Последствия мутации в гене *CTRC* реализуются через нарушение блокировки чрезмерной активации трипсина с помощью химотрипсина С.

В отечественном исследовании М.М. Литвинова и соавт. изучили спектр мутаций гена *CFTR* при ХП и сопоставили данные с группой контроля. Экспериментальная группа состояла из 105 пациентов в возрасте до 40 лет (65 мужчин и 40 женщин). Средний возраст манифестации ХП — 26,9 года. Контрольную группу составили 72 человека без признаков панкреатита.

У обследуемых в обеих группах проведено секвенирование всех кодирующих участков гена *CFTR*. В результате был выявлен следующий спектр мутаций: *p.Arg1162Leu*, *p.Phe508del*, *p.Glu217Gly* и *с.2619+86delT*. Один из вариантов, а именно *с.2619+86delT*, не встречался в описании мировых геномных баз. Но он был обнаружен в гомозиготной форме лишь у 5 больных ХП и не выявлен в группе контроля. Данное исследование с применением параллельного секвенирования всей кодирующей последовательности гена *CFTR* определило генетические риски у 18,1% больных ХП [33].

У. Poddar и соавт. [34] изучали мутировавшие гены *PRSS1*, *SPINK1* и *CFTR*. Практически у половины детей были обнаружены генетические изменения (33% детей с ОП, 45,4% — с ОРП и 54,4% — с ХП), при этом основным маркером НП был назван *SPINK1*, выявляющийся у 87% пациентов. В связи с этим авторы сделали вывод, что дети с ОП и ОРП определенно имеют высокий риск развития ХП в случае мутации этого гена.

Однако М.Ж. Giefer и соавт. [35] установили, что раннее начало панкреатита (у детей до 6 лет) тесно связано с мутацией генов *PRSS1* или *CTRC* и имеет семейный характер. Похожие данные о ранней манифестации ХП с мутациями в гене *PRSS1* приведены в работе российских ученых [36].

Таким образом, в 50% случаев у детей с ОРП и в 75% с ХП ведущими факторами риска повторных приступов панкреатита являются генетические причины [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Наследственный панкреатит — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами ОП и переходом в хроническую форму (ХП).

Для ОП четко установлены диагностические критерии — как для любого другого панкреатита [19, 37]: острое начало, продолжительность болезни менее 6 мес, наличие двух из трех признаков:

- типичная боль в животе с внезапным началом;
- подтвержденные инструментальными методами изменения структуры ПЖ (острый интерстициальный отек ПЖ, перипанкреатическое воспаление, скопление жидкости или панкреатический/перипанкреатический некроз);
- повышение уровня амилазы или липазы в сыворотке крови выше трех и более норм.

Также определены критерии для ОРП: указание по крайней мере на два отдельных эпизода ОП с полным исчезновением болей в течение 1 мес и полной норма-

лизацией уровня панкреатических ферментов в крови между эпизодами ОП.

Таким образом, диагноз панкреатита устанавливается в большей степени на основании клинических данных. Однако необходимо учитывать, что не у всех пациентов возникает характерная боль, имеющая «опоясывающий» характер с иррадиацией в спину. Маленьких детей чаще беспокоят дискомфорт в животе и раздражительность [12]. В этом же обзоре отмечено, что для лабораторной диагностики лучше использовать липазу крови, так как у младенцев панкреатическая амилаза снижена физиологически.

Основным методом визуализации изменений в структуре поджелудочной железы остается ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости в связи с широкой доступностью и невысокой стоимостью [38, 39]. В специализированных центрах в педиатрической практике рекомендовано проводить эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансную томографию. У взрослых дополнительно используется компьютерная томография (лучевая нагрузка должна быть минимизирована у детей).

Следует отметить, что ОП и ОРП практически не имеют необратимых структурных изменений в поджелудочной железе в межприступный период, хотя визуализация может их показать во время приступа. Между тем агрессивный воспалительный процесс приводит к хроническим изменениям паренхимы и протоков, к которым относятся гиперэхогенные очаги с затемнением и без него, конкременты главного протока ПЖ, дольчатость с сотовой структурой, кистозные изменения, расширение протока, гиперэхогенные края протока, расширенные боковые ветви и гиперэхогенные тяжи. Критерии Роузмонда можно использовать для классификации таких результатов визуализации, однако их применение в педиатрии не было подтверждено [40, 41].

Согласно данным Международной группы по изучению панкреатитов у детей, диагностическим критерием ХП является «прогрессирующее воспаление ПЖ, характеризующееся фиброзом и необратимыми ацинарными и протоковыми изменениями структуры железы, выявленными при УЗИ или другими исследованиями», что приводит к внутри- и/или внешнесекреторной недостаточности ПЖ с повышенными и/или нормальными уровнями амилазы или липазы крови [42, 43].

M.J. Giefer и соавт. в своей работе подчеркивают, что эта особенность связана с мутацией вариантов генов *PRSS1*, *CTRC* и *CPA1* [35]. Кроме того, как говорилось выше, есть данные, показывающие материнский тип наследования с более ранним началом заболевания по сравнению с отцовским типом наследования [44, 45].

Убедительные доказательства более быстрого развития экзокринной или эндокринной недостаточности у пациентов с НП еще не получены [46]. Однако, учитывая более раннее прогрессирование ХП при некоторых фенотипах НП, затажное течение заболевания с продолжающимся повреждением и атрофией паренхимы ПЖ может представлять собой фактор, способствующий быстрому развитию экзокринной недостаточности ПЖ и диабета, наблюдаемых у детей с ОРП [47].

Детям с выявленным панкреатитом к рекомендованному основному обследованию целесообразно под-

ключить генетическое тестирование. При этом нужно помнить о существующих различиях в распределении генетических мутаций при ХП и ОРП.

Не нужно забывать, что генетические мутации, как показано в исследованиях, предрасполагают к повторным эпизодам ОП. В частности, у педиатрических пациентов наблюдается быстрое прогрессирование от первого эпизода ОП до ХП, медиана времени которого в среднем составляет 3,79 года. У детей с патогенными мутациями *PRSS1* развитие ХП происходит быстрее, чем у пациентов без вариантов *PRSS1* (медиана времени для ХП: 2,52 против 4,48 года; $p < 0,05$) [48]. Эти знания лишней раз демонстрируют необходимость в генетическом исследовании при подозрениях на панкреатит для уменьшения страданий маленьких пациентов.

У большинства детей заболевание протекает в легкой форме. Тем не менее, кому-то понадобится госпитализация для проведения более интенсивной терапии или выполнения хирургического вмешательства. Статистические данные по общему уровню смертности варьируют от менее 5 до 20% [49].

У взрослых НП повышает риск развития рака ПЖ [45]. Следует отметить, что такие факторы окружающей среды, как курение табака и употребление алкоголя, выступают в роли триггеров для этой группы населения. С.А. Shelton и соавт. выявили, что среди взрослых с мутацией гена *PRSS1* относительный риск развития рака ПЖ составляет 7% [50]. Между тем у детей риск рака ПЖ при ХП остается неизвестным [51].

Таким образом, противоречивость клинических, лабораторных и инструментальных данных при панкреатите требует от врача тщательного сбора жалоб, анамнеза и выяснения причин возникновения заболевания, что затруднено у детей [52, 53]. У ряда пациентов необходимо проведение генетического исследования для понимания этиологии процесса и точного установления диагноза для предотвращения последствий по мере взросления.

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

Ю.С. Карпеева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Е.В. Балуква — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

В.П. Новикова — обзор научных публикаций по теме статьи, научное руководство.

А.И. Хавкин — концепция статьи, научное руководство.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yuliya S. Karpeeva — literature search and analysis, manuscript draft writing.

Ekaterina V. Balukova — literature search and analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Valeriya P. Novikova — literature review on the manuscript topic, scientific guidance.

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, scientific guidance.

ORCID

Ю.С. Карпеева

<https://orcid.org/0000-0002-3351-6084>

Е.К. Балукова

<https://orcid.org/0000-0002-7115-1768>

В.Н. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 2. — С. 105–113. — doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113> [Khatkov IE, Maev IV, Abdulhakov SR, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive*. 2017;89(2):105–113. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>]
2. Кулевич Б.О., Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н. и др. Хронические панкреатиты у детей: между гастроэнтерологом и хирургом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 184. — № 12. — С. 84–95. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95> [Kulevich BO, Razumovsky AY, Smirnov AN, et al. Chronic pancreatitis in children: between gastroenterologist and surgeon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12):84–95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95>]
3. Корниенко Е.А., Ягупова А.А. Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 134–138. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372> [Kornienko EA, Yagupova AA. Modern concepts of the etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas. *Modern views on etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas*. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(4):134–138. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372>]
4. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 54–64. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-54-64> [Minina SN, Kornienko EA, Suspitsyn EN, Imyanitov EN. The etiological structure, diagnostic criteria and principles of treatment of pancreatitis in children. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2020;18(3):54–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-54-64>]
5. Камалова А.А., Уразманова И.М., Хайретдинова Р.Ф., Бадретдинова А.Н. Современные международные рекомендации по диагностике и терапии острых панкреатитов у детей // *Педиатр*. — 2019. — Т. 10. — № 4. — С. 79–87. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED10479-87> [Kamalova AA, Urazmanova IM, Khayretdinova RF, Badretdinova AN. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):79–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED10479-87>]
6. Láinez Ramos-Bossini AJ, Pérez García MDC, Rivera Izquierdo M. A rare association: acute pancreatitis caused by the influenzavirus A with secondary appendicitis in a six-year-old girl. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(2):157. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6532/2019>
7. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Res*. 2017;10(3):153–158. doi: <https://doi.org/10.14740/gr858w>
8. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(1):77–81. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2008.11928366>
9. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152(1):106–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.050>
10. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, et al. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2002;25(3):162–168.
11. Choi BH, Lim YJ, Yoon CH, et al. Acute pancreatitis associated with biliary disease in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):915–921. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03080.x>
12. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1969–1978. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043>
13. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Оганесян Т.С. и др. Наследственный панкреатит: от истории к новым открытиям // *Фарматека*. — 2011. — № 12. — С. 53–61. [Kucheryavy YuA, Petrova NV, Oganesyana TS, et al. Hereditary pancreatitis: from history to new discoveries. *Farmateka*. 2011;(12):53–61. (In Russ).]
14. Comfort M, Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21(1):54–63.
15. Fu Y, Lucas AL. Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(1):27–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.08.006>
16. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):562–569. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4955>
17. Uc A, Cress GA, Wang F, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer. Analysis of INSPPIRE-2 Cohort: Risk Factors and Disease Burden in Children With Acute Recurrent or Chronic Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(5):643–649. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003590>
18. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шипулин Г.А. и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — № 3. — С. 29–40. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-3-29-40> [Litvinova MM, Khafizov KF, Shipulin GA, et al. Genetic factors of the development of chronic pancreatitis. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(3):29–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-3-29-40>]
19. Shelton C, LaRusch J, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle: University of Washington, Seattle; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101>. Accessed on March 27, 2021.
20. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1292–302. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.069>
21. Solomon S, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):112–117. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0240-1>
22. Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(4):587–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.06.001>
23. Enea A, Pizzol A, Pinon M, et al. Hereditary pancreatitis in Paediatrics: the causative role of p.Leu104Pro mutation of cationic trypsinogen gene also in young subjects. *Gut*. 2019;68(4):767–768. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316443>
24. Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 -> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol*

- Chem. 2002;277(7):5404–5410. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M108073200>
25. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14(2):141–145. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1096-141>
26. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1975–1980. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8964426.24>
27. Aoun E, Chang CC, Greer JB, et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3(4):e2003. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002003>
28. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25(2):213–216. doi: <https://doi.org/10.1038/76088>
29. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175–185. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.226>
30. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Mantovani V, et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas.* 2003;27(4):332–336. doi: <https://doi.org/10.1097/00006676-200311000-00011>
31. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008;40(1):78–82. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2007.44>
32. Masson E, Chen JM, Scotet V, et al. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet.* 2008;123(1):83–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0459-3>
33. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Сперанская А.С. и др. Спектр мутаций гена CFTR у больных хроническим панкреатитом в России // *Вопросы детской диетологии.* — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 5–18. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-5-18> [Litvinova MM, Khafizov KF, Speranskaya AS, et al. Spectrum of CFTR gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2020;18(3):5–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-5-18>]
34. Poddar U, Yachha SK, Mathias A, Choudhuri G. Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. *Dig Liver Dis.* 2015;47(8):709–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.04.012>
35. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, et al. Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with PRSS1 or CTRC gene mutations. *J Pediatr.* 2017;186:95–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.063>
36. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Никольская К.А. и др. Клинико-генетическая характеристика хронического панкреатита у пациентов моложе 20 лет // *Медицинская генетика.* — 2020. — Т. 19. — № 8. — С. 80–82. [Litvinova MM, Khafizov K, Nikolskaya KA, et al. Clinical and genetic characteristics of chronic pancreatitis in patients under 20 years old. *Medical Genetics.* 2020;19(8):80–82. (In Russ).]
37. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2379–2400. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x>
38. *Хронический панкреатит: клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2024. — 113 с. [*Khronicheskii pankreatit: Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 113 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/273_5. Ссылка активна на 19.02.2025.
39. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014;43(8):1143–1162. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>
40. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261–265. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824f1516.45>
41. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251–1261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.043>
42. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: Consensus from the INSPPIRE group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):95–103. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001446>
43. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):144–153. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000830>
44. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009;58(1):97–103. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.149179>
45. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):111–119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x>
46. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:197–207. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S84358>
47. Liu QY, Abu-El-Haija M, Husain SZ, et al. Risk Factors for Rapid Progression From Acute Recurrent to Chronic Pancreatitis in Children: Report From INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):206–211. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002405>
48. Palermo JJ, Lin TK, Hornung L, et al. Analysis of Pediatric Patients With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(9):1347–1352. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000655>
49. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):262–270. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182061d75>
50. Shelton CA, Umapathy C, Stello K, et al. Hereditary Pancreatitis in the United States: Survival and Rates of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1376. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0194-5>
51. Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, et al. Medical Management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(2):324–340. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003001>
52. Янова Т.И., Кондратьева Е.И. Генетические аспекты наследственного панкреатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2024. — Т. 226. — № 6. — С. 205–214. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-205-214> [Yanova TI, Kondratyeva EI. Genetic aspects of hereditary pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;226(6):205–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-205-214>]
53. Хавкин А.И., Трапезникова А.Ю., Разгоняева А.Е. и др. Взаимосвязь болезни Крона и острого панкреатита в педиатрической практике: обзор литературы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2024. — Т. 226. — № 6. — С. 188–193. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193> [Khavkin AI, Trapeznikova AYu, Razgonyayeva AE, et al. The relationship between Crohn's disease and acute pancreatitis in pediatric practice: a literature review. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;226(6):188–193. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193>]

С.Х. Исрафилова^{1, 2}, Т.К. Кручина², М.В. Жданова², Л.О. Клименко², Г.А. Новик²¹ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Течение синдрома удлинённого интервала QT на фоне новой коронавирусной инфекции. Клинический случай

Контактная информация:

Исрафилова Сабина Хилал кызы, аспирант кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, заведующая отделением функциональной диагностики ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова

Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134, тел.: +7 (812) 400-04-10, e-mail: sab201794@mail.ru

Статья поступила: 10.12.2024, принята к печати: 16.02.2025

Обоснование. Синдром удлинённого интервала QT — наследственное заболевание, разновидность сердечных каналопатий, которое характеризуется обмороками и высоким риском внезапной сердечной смерти в результате возникновения полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» и фибрилляции желудочков. Острая респираторная вирусная инфекция может ухудшать клиническое течение первичных электрических заболеваний сердца. **Описание клинического случая.** Пациентка, 14 лет, в ноябре 2021 г. поступила в инфекционный стационар переводом из другого стационара с положительным ПЦР-тестом на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) после эпизода потери сознания. Впервые обмороки были отмечены в 12 лет, но потом не рецидивировали, а в связи с пандемией COVID-19 обследование и лечение были отложены. Синкопальные состояния возобновились на фоне COVID-19. Было проведено кардиологическое обследование в инфекционном стационаре, диагностирована рецидивирующая ЖТ по типу «пируэт» на фоне удлинения интервала QT. После проведенного лечения и подбора антиаритмической терапии состояние девочки улучшилось, через 15 дней получен отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, и пациентка была переведена в профильный стационар, где был подтвержден синдром удлинённого интервала QT и был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует, что ОРВИ может привести к ухудшению клинического течения имеющихся первичных аритмий и подчеркивает важность своевременной диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с генетически обусловленными нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, желудочковые аритмии, острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, дети

Для цитирования: Исрафилова С.Х., Кручина Т.К., Жданова М.В., Клименко Л.О., Новик Г.А. Течение синдрома удлинённого интервала QT на фоне новой коронавирусной инфекции. Клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(1):19–25. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2863>

Sabina Kh. Israfilova¹, Tatiana K. Kruchina², Marina V. Zhdanova², Lada O. Klimentko², Gennadiy A. Novik²¹ Children's City Hospital №5 named after N.F. Filatov, Saint Petersburg, Russian Federation² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Long QT Syndrome Course Associated with New Coronavirus Infection. Clinical Case

Background. Long QT syndrome is hereditary disease, cardiac canalopathy variant, characterized by syncope and high risk of sudden cardiac death due to occurrence of polymorphic ventricular tachycardia (VT), torsade de pointes, and ventricular fibrillation. Acute respiratory viral infection may aggravate clinical course of primary electrical heart diseases. **Clinical case description.** 14-year-old female patient was transferred to infectious diseases hospital from another hospital with positive PCR test on new coronavirus infection (COVID-19) after loss of consciousness in November 2021. Syncope was first noted at the age of 12, however then did not recur, and their examination and treatment were postponed due to the COVID-19 pandemic. Syncopal states continued during COVID-19. Cardiac examination was performed at infectious diseases hospital: recurrent VT, torsade de pointes, was diagnosed along with QT interval prolongation. The girl's condition has improved after the treatment and selection of antiarrhythmic therapy. 15 days later negative PCR test for SARS-CoV-2 was received, and the patient was transferred to specialized hospital, where the long QT syndrome was confirmed, and dual-chamber cardioverter defibrillator was installed. **Conclusion.** This clinical case demonstrates that ARVI can aggravate the course of existing primary arrhythmia and emphasizes the crucial role of timely diagnosis and integrated approach to the management of patients with genetically determined cardiac arrhythmias.

Keywords: long QT syndrome, ventricular arrhythmia, acute respiratory viral infection, COVID-19, children

For citation: Israfilova Sabina Kh., Kruchina Tatiana K., Zhdanova Marina V., Klimentko Lada O., Novik Gennadiy A. Long QT Syndrome Course Associated with New Coronavirus Infection. Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2025;24(1):19–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2863>

ОБОСНОВАНИЕ

Изучение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), пандемия которой продолжалась с декабря 2019 по май 2023 г., позволило получить ранее неизвестные данные о факторах риска манифестации различных нарушений ритма и проводимости сердца (НРС) на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [1–3]. С ОРВИ связано как появление новых аритмий, так и ухудшение уже имеющихся НРС, в том числе у пациентов с сердечными каналопатиями — первичными электрическими заболеваниями сердца [4–6].

Скрытые или хорошо контролируемые аритмии у пациентов с каналопатиями на фоне возникновения инфекционных заболеваний могут усугубляться из-за множества факторов, к которым, в первую очередь, относятся непосредственное повреждение миокарда (воспаление, ишемия, стресс), гипоксия, «цитокиновый шторм», электролитные нарушения, изменения функции ионных каналов, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), эндотелиальная дисфункция, аритмогенные эффекты лекарственных препаратов (азитромицин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и др.) [7]. В результате этих изменений возможно возникновение жизнеугрожающих аритмий (желудочковой тахикардии (ЖТ) по типу «пируэт», фибрилляции желудочков (ФЖ) и др.) у ранее бессимптомных пациентов с генетически обусловленными НРС (синдромом удлинённого интервала QT (СУИQT), синдромом Бругада, катехоламинергической ЖТ и др.), что может привести к внезапной сердечной смерти (ВСС) [7–9].

СУИQT — наследственное заболевание с высоким риском обмороков и ВСС, обусловленных возникновением полиморфной ЖТ типа «пируэт» (torsades de pointes; TdP) и ФЖ [9]. Это наиболее часто встречающаяся каналопатия у детей. Распространённость СУИQT на основании популяционного ЭКГ-скрининга новорожденных с последующим генетическим анализом составляет 1 на 2,5–3 тыс. [10]. В некоторых случаях СУИQT может протекать без потери сознания, с наличием лишь специфических изменений на ЭКГ, а также существуют случаи латентных форм, которые не обнаруживают себя в ходе рутинной диагностики [7]. С другой стороны, данный синдром характеризуется развитием злокачественных аритмий и ВСС [11].

В статье представлено описание клинического случая СУИQT у девочки 14 лет с прогрессированием клинических проявлений на фоне COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, 14 лет, поступила в ОРИТ инфекционного стационара с положительным ПЦР-тестом на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в ноябре 2021 г. по переводу из другой детской больницы, куда была доставлена с закрытой черепно-мозговой травмой, полученной в результате обморока (во время падения ударилась головой о батарею). При суточном мониторинге ЭКГ (СМЭКГ), проводившемся в это же время, зарегистрирован пароксизм ЖТ длительностью 4 мин 14 с.

Анамнез болезни

Первые синкопальные состояния у девочки отмечались в возрасте 12 лет, затем их не было вплоть до 14 лет, ухудшение клинической картины началось с ноября 2021 г.: 5 повторных обмороков, преимущественно ночью, со слов отца ребенка, приступы сопровождались шумным дыханием, напряжением лица и конечностей.

Из анализа медицинской документации известно, что в ноябре 2019 г. пациентка была на амбулаторном приеме у детского кардиолога, где был заподозрен СУИQT и даны рекомендации. Со слов отца ребенка, планировалась госпитализация в профильное учреждение для определения тактики лечения, но из-за пандемии COVID-19 госпитализация была отложена. До момента поступления в инфекционный стационар ребенок бета-адреноблокаторы не получал.

При поступлении имелись результаты ряда исследований: ЭхоКГ от декабря 2019 г.: КДРЛЖ (конечный диастолический размер левого желудочка) — 47 мм, ФВЛЖ (фракция выброса левого желудочка) — 73%, патологии не выявлено. По СМЭКГ от сентября 2019 г.: скорректированный QT-интервал (QTc) — 576 мс (387–647 мс), транзиторная АВ-блокада 1-й степени (PQ_{макс} — 220 мс). Синусовая брадикардия, преимущественно в ночное время. На серии представленных ЭКГ в период с 2019 по 2021 г.: удлинение QTc до 530 мс. По СМЭКГ от ноября 2021 г.: частота сердечных сокращений (ЧСС) днем — 78–56–135 уд./мин, ночью — 60–49–88 уд./мин. Зарегистрирован пароксизм ЖТ длительностью 4 мин 14 с в 23:22, во время которого наблюдалась потеря сознания (со слов ребенка, перед потерей сознания она наклонилась, чтобы открыть диван). QTc за сутки — 551 мс (457–609 мс). Умеренная синусовая брадикардия, миграция водителя ритма по предсердиям, эпизоды замещающего предсердного ритма.

Наследственный анамнез

Дедушка девочки умер во сне в возрасте 49 лет. Со слов отца, у старшего брата (19 лет) также документально подтвержденный СУИQT, но без обмороков, от лечения бета-адреноблокаторами отказался.

Физикальная диагностика

На момент осмотра в инфекционном стационаре пациентка жаловалась на боль в горле, заложенность носа, кашель, озноб и потливость. По данным объективного осмотра: температура тела — 38,1 °С, сознание ясное, пациентка контактна, во времени и личности, в пространстве была ориентирована. Гемодинамика стабильная, артериальное давление (АД) — 99/53 мм рт. ст. ЧСС — 54 уд./мин, рост — 162 см, масса тела — 56 кг.

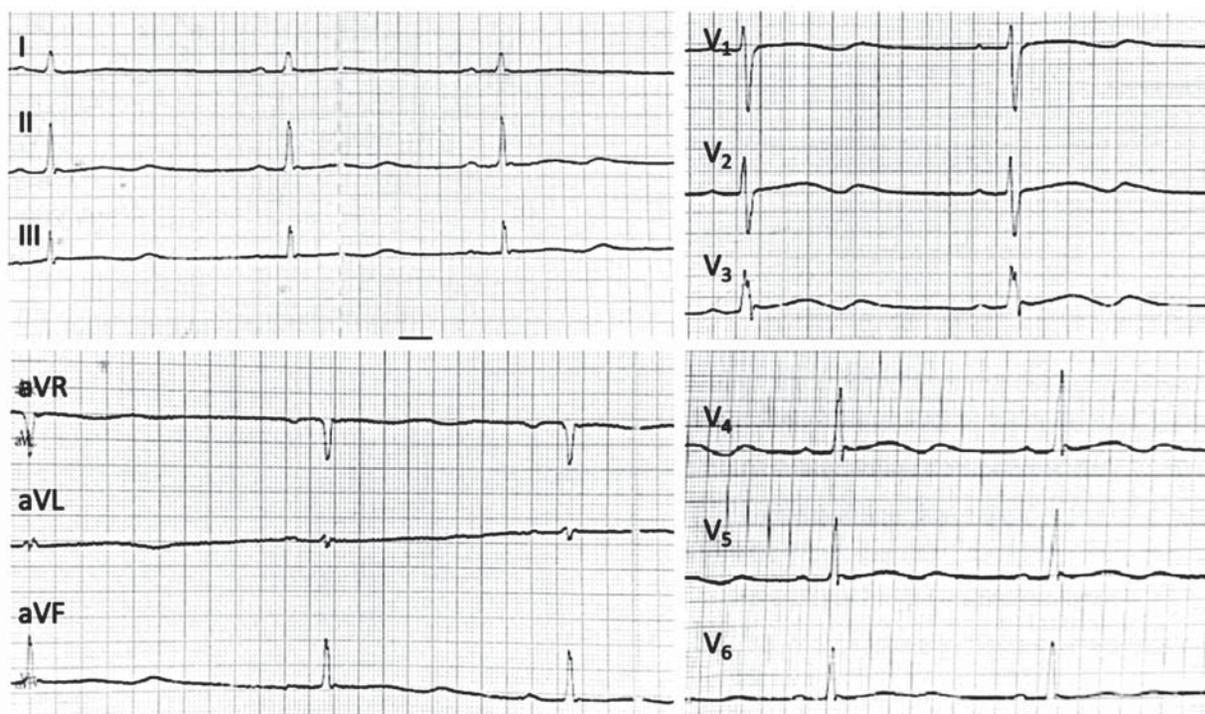
По данным лабораторного обследования выявлены субкомпенсированный метаболический ацидоз, снижение уровня калия крови до 3,2 ммоль/л, кальция ионизированного — до 0,65 ммоль/л. В клиническом анализе крови и коагулограмме значимых изменений не обнаружено.

По данным ЭКГ отмечалась синусовая брадиаритмия, удлинение QT до 600 мс (QTc — 557 мс), характерная для 2-го типа СУИQT форма зубца Т (рис. 1).

По данным ЭхоКГ — без патологии.

Был проведен СМЭКГ. Представленность желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) за сутки была небольшой — 0,47%, но имелись эпизоды частой ЖЭС в ночное время, в том числе полиморфной и парной. В 4 ч 40 мин зарегистрирован эпизод полиморфной ЖТ по типу «пируэт», после которого в течение 6 мин отмечались непродолжительные эпизоды полиморфной ЖТ на фоне частой ЖЭС, полиморфной желудочковой бигеминии (рис. 2). RR_{макс} — 1624 мс — постэкстрасистолический интервал. Продолжительность QT увеличена (QTc ср. — 537 мс).

Рис. 1. ЭКГ при поступлении в стационар. QT = 600 мс (QTc = 557 мс)
Fig. 1. ECG at hospital admission. QT = 600 ms (QTc = 557 ms)



Источник: Исрафилова С.Х., 2024.
Source: Israfilova S.Kh., 2024.

Предварительный диагноз

Синдром удлинённого интервала QT. Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован. Закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга, гематома лобной области.

Терапия в стационаре

В детской больнице, куда ребенок был доставлен после обморока, сразу была инициирована терапия пропранололом в начальной дозе 0,5 мг/кг/сут под контролем ЧСС и АД. В инфекционном стационаре в отделении реанимации было продолжено титрование пропранолола, проведена коррекция электролитных нарушений, в первую очередь, гипокалиемии. В связи с повторными приступами полиморфной ЖТ типа «пируэт» проводилось в/в введение 25% р-ра магния сульфата 50–80 мг/кг/сут. Доза пропранолола перед переводом в профильный стационар составила 1,8 мг/кг/сут, дальнейшее повышение дозы препарата было ограничено выраженной брадикардией и АВ-блокадой I ст. Также проводилась противовирусная терапия, дотация жидкости по физиологическим потребностям. После стабилизации состояния планировался перевод в профильный стационар для определения тактики дальнейшего лечения.

Динамика и исходы

В первые три дня нахождения в инфекционном стационаре приступы полиморфной ЖТ типа «пируэт» регистрировались ежедневно, далее повторялись через 1–2 дня, в основном в ночное время. Устойчивые приступы ЖТ протекали с потерей сознания, максимальная их длительность составила 2 минуты. Приступы ЖТ купировали струйным в/в введением 10 мл 25% р-ра магния

сульфата, при повторении ЖТ продолжалось капельное введение данного препарата.

На повторных СМЭКГ (через 5 и 9 дней после поступления) продолжала регистрироваться полиморфная ЖЭС и неустойчивая ЖТ (до 7 комплексов QRS) в ночное время. Сохранялось значительное удлинение QTc (QTc ср. 547–552 мс).

Через 15 дней получили отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, и девочка была переведена в профильный стационар, где в результате молекулярно-генетического обследования выявлена мутация в гене *KCNH2* с.526C>T (p.Arg176Trp) и был установлен двухкамерный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД).

Прогноз

У ребенка сохраняется риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий и риск ВСС, который уменьшает ИКД.

Временная шкала

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

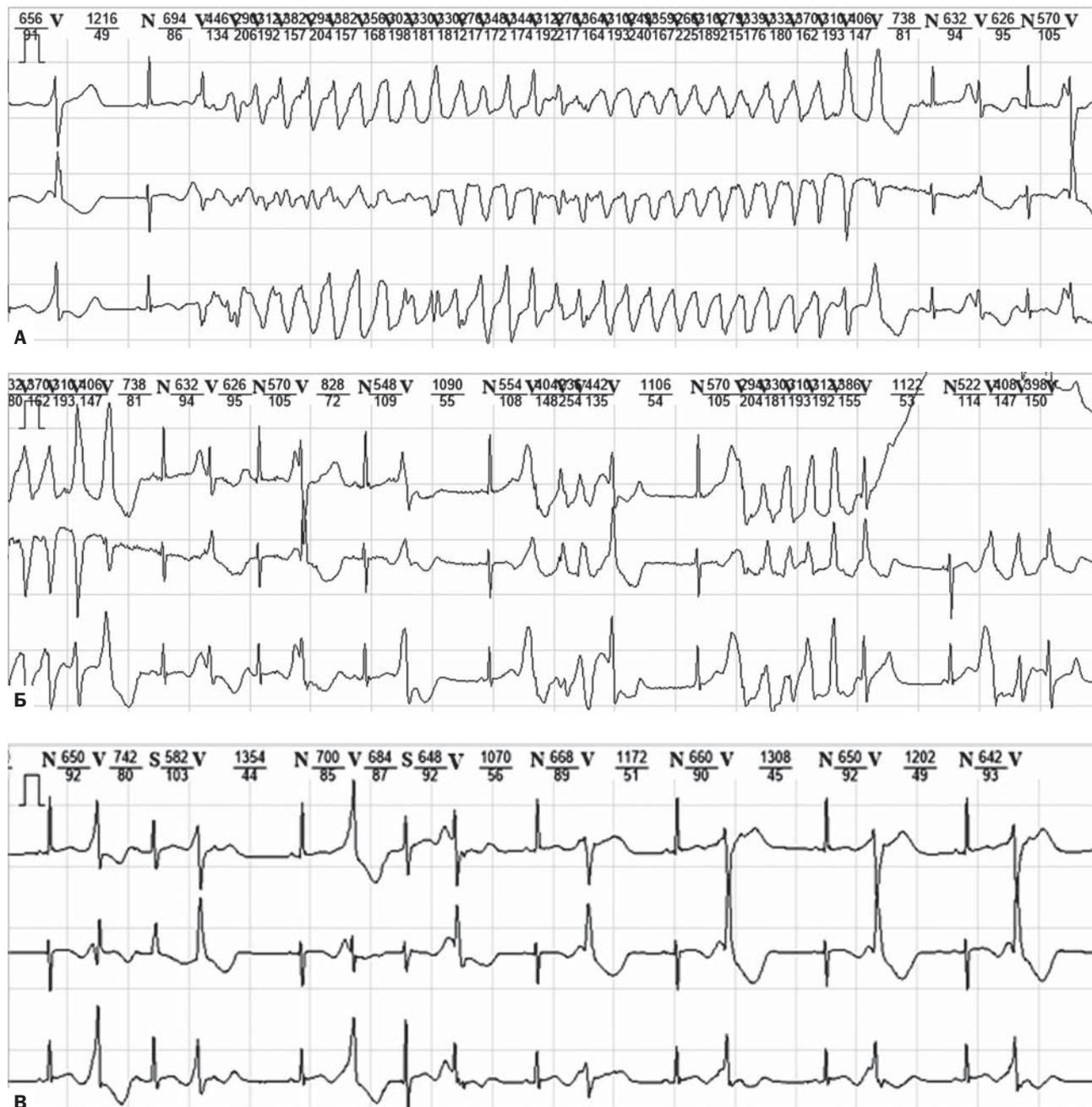
ОБСУЖДЕНИЕ

СУИQT обусловлен мутациями в генах, кодирующих альфа- и бета-субъединицы ионных каналов (калиевых, натриевых, кальциевых) мембраны кардиомиоцитов, а также специфические белки, осуществляющие внутриклеточную регуляцию ионных токов [9, 11, 12].

Второй тип СУИQT (СУИQT2), который можно предположить у пациентки, встречается в 25–30% случаев данного синдрома и вызван мутацией в гене *KCNH2* (известном также как *HERG*), кодирующем быстро активи-

Рис. 2. Фрагменты СМЭКГ: А — желудочковая тахикардия по типу «пируэт»; Б — частая ЖЭС с индукцией коротких эпизодов ЖТ по типу «пируэт»; В — частая полиморфная ЖЭС

Fig. 2. Holter monitoring fragments: A — ventricular tachycardia, torsade de points; B — frequent ventricular extrasystole with induction of short episodes of ventricular tachycardia, torsade de points; C — frequent polymorphic ventricular extrasystole



Источник: Исрафилова С.Х., 2024.

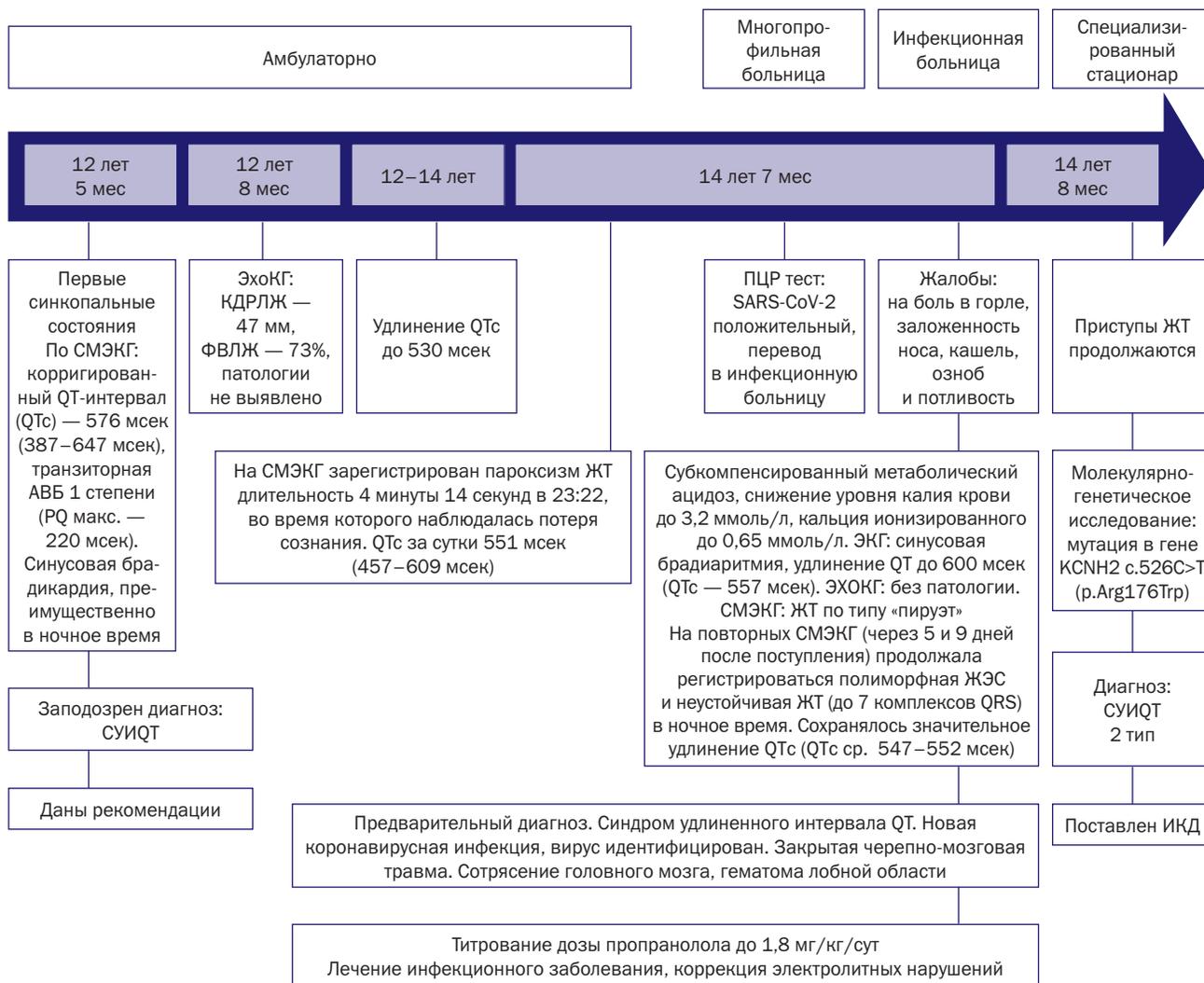
Source: Israfilova S.Kh., 2024.

вирующий калиевый канал замедленного выпрямления (IKr) [7, 13, 14]. Мутация в гене *KCNH2*, выявленная у пациентки, считается условно патогенной, и ее роль в развитии СУИQT2 требует дальнейшего уточнения, но она описана у пациентов с удлиненным интервалом QT [15, 16]. Потеря функции канала IKr при мутациях *KCNH2* вызвана несколькими механизмами, включая аномальную обработку сигнала, генерацию нефункциональных каналов и измененное управление каналом [9]. Как бы то ни было, вне зависимости от основного механизма результат при СУИQT2 один: происходит снижение калиевого тока в IKr, что приводит к задержке реполяризации,

удлинению потенциала действия и характерному удлинению интервала QT [7, 9, 14].

Для СУИQT2 характерен двугорбый или зазубренный низкоамплитудный зубец Т асимметричной формы, что соответствовало форме зубца Т на ЭКГ и СМЭКГ пациентки. Основными триггерами жизнеугрожающих НРС при СУИQT2 являются эмоциональный стресс, внезапный испуг / громкий звук, в особенности в состоянии покоя, и, согласно ряду исследований, — лихорадка [11, 12, 17]. У девочки обмороки чаще возникали в состоянии покоя, а ухудшение клинического течения заболевания произошло на фоне коронавирусной инфекции, сопровождающейся лихорадкой.

Рис. 3. Хронология развития болезни у ребенка и ее ключевые события
Fig. 3. Chronology of disease development in child and key events



В серии работ было показано, что ряд мутаций в гене *KCNH2* приводят к термочувствительности измененных калиевых каналов. Ток I_K снижается по причине усиленной инактивации канала на фоне гипертермии, что приводит к большей задержке реполяризации, более значительному удлинению потенциала действия и соответствующему удлинению интервала QT [9, 13, 18].

Кроме того, деполяризующие токи Na^+ и через каналы L-типа токи Ca^{2+} при высокой температуре достоверно выше, что создает дисбаланс между деполяризующими и реполяризующими токами в пользу деполяризации. Это также вносит вклад в задержку реполяризации желудочков во время лихорадки, способствуя тем самым удлинению QT и формированию ранних постдеполяризации, которые становятся отправной точкой для желудочковых аритмий [9, 14, 18]. Обращает на себя внимание, что у ребенка на фоне коронавирусной инфекции появилась частая желудочковая экстрасистолия, которая раньше не регистрировалась. Именно после желудочковых экстрасистол (R-на-T) возникали повторные эпизоды ЖТ типа «пируэт».

Неудивительно, что пандемия COVID-19 инициировала повышенный интерес к этой проблеме — в связи с частой регистрацией более значительного удлинения QT-интервала и развития ЖТ типа «пируэт» во время лихорадки, что характерно именно для пациентов

с СУИQT2 [13]. Наряду с нарушениями в K^+ -каналах можно отметить увеличение риска манифестации наследственных аритмий при лихорадке, гипоксии и ацидозе за счет увеличения поздней активности натриевого тока в 10 раз [7, 9, 19]. Известна связь температуры и повышенного риска развития аритмий при другой опасной сердечной каналопатии — синдроме Бругада [17].

Гипокалиемия, которая была выявлена у пациентки, является мощным аритмогенным фактором из-за важной роли калия в электрофизиологии сердца. Течение COVID-19 в большинстве случаев сопровождается электролитными нарушениями. Более того, чем тяжелее форма заболевания, тем в большей степени снижаются уровни натрия, калия и кальция в сыворотке крови. Гипокалиемия у пациентов с COVID-19 возникает в результате повышения экскреции калия почками и обусловлена снижением экспрессии АПФ2 (ангиотензин-превращающего фермента 2), что приводит к повышению уровня ангиотензина II [20, 21]. Удлинение QT-интервала на фоне COVID-19 часто наблюдалось и у пациентов без подтвержденных каналопатий. Согласно данным исследования M. Silva и соавт., у 46 (39%) из 117 детей с острой формой COVID-19 имелись изменения на ЭКГ, включая аномалии реполяризации, а в 8% случаев отмечалось значительное удлинение интервала QTc, медиана которого составила 496 мс (482–531 мс) [3].

Этиопатогенез аритмий, возникающих на фоне острых респираторных вирусных инфекций, к которым относится новая коронавирусная инфекция, до конца не изучен, но можно предположить, что электролитные нарушения, изменения функции ионных каналов, гипоксия, «цитокиновый шторм», вегетативная и эндотелиальная дисфункция могут привести к нарушениям в работе сердца и стать триггерами нарушений его ритма [20–22]. Повреждение миокарда на фоне инфекции, связанное с воспалением, ишемией, гипоксией, действием катехоламинов и другими факторами, приводит к нарушению работы ионных каналов, изменению потенциала клеточных мембран, вызывая дисперсию реполяризации и предрасположенность к желудочковым аритмиям при каналопатиях [4, 22, 23]. В последние годы воспаление и изменения иммунитета все чаще называют триггерами манифестации различного рода аритмий, в первую очередь, за счет нарушений реполяризации [9]. Поэтому неудивительно, что у девочки с СУИQT резкое ухудшение клинического течения заболевания было связано именно с острой коронавирусной инфекцией.

Опасное влияние инфекций на клиническое течение каналопатий подтверждает увеличение частоты срабатываний ИКД у пациентов на фоне ОРВИ [5, 24]. В различных когортных исследованиях изучалась частота первичной постановки ИКД и его срабатываний во время эпидемии гриппа и пандемии COVID-19. В ретроспективном исследовании 163 831 пациентов, у которых были ИКД и СРТ-Д, частота желудочковых аритмий, требующих шоковой терапии, была несколько повышена в периоды умеренной активности гриппа, риск еще больше повышался в периоды высокой активности гриппа [6]. Описаны и отдельные случаи, подтверждающие данную закономерность. Так, у 22-летней пациентки с ИКД, имплантированным из-за СУИQT, на фоне инфицирования гриппом H1N1 были зафиксированы эпизоды фибрилляции желудочков, которые привели к 19 случаям ИКД-терапии [3].

Предполагалось, что на фоне COVID-19 увеличится количество обращений, но в Италии, Китае и Польше в первую волну пандемии отмечалось, наоборот, снижение количества первичной постановки ИКД за счет ограничительных мер, принятых государством [2, 5, 9, 25]. После снижения мер изоляции люди стали чаще обращаться за медицинской помощью по поводу аритмий, и число плановых постановок ИКД вернулось к показателям до пандемии COVID-19 и даже выросло [2, 5, 25].

У девочки из представленного клинического случая также были отложены обследование и подбор терапии в профильном стационаре из-за пандемии COVID-19. С учетом предполагаемого второго типа симптоматического СУИQT и длительности QTc более 500 мс у пациентки имелись показания к имплантации ИКД согласно имеющимся клиническим рекомендациям по желудочковым нарушениям ритма сердца [26]. В результате сложившихся обстоятельств терапия бета-адреноблокаторами у ребенка началась только через два года после того, как был заподозрен СУИQT, уже после повторных обмороков, связанных с жизнеопасными ЖТ типа «пируэт». Назначение пациентке с СУИQT бета-адреноблокаторов и использование 25% р-ра магнезии для купирования ЖТ и профилактики ее возникновения согласуется с клиническими рекомендациями [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует возникновение повторных желудочковых тахикардий по типу «пируэт» у девочки с синдромом удлиненного

интервала QT на фоне подтвержденной острой респираторной вирусной инфекции. Наблюдение за пациенткой показало, что на фоне инфекционного заболевания отмечалось более значительное удлинение QTc, а также регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия, которая и индуцировала жизнеугрожающие ЖТ. Ухудшение клинического течения каналопатии можно связать с воздействием множества аритмогенных факторов, обусловленных острой коронавирусной инфекцией, которые приводят к более выраженным нарушениям реполяризации желудочков. Это подтверждает, что ОРВИ могут влиять на появление новых НРС и ухудшать клиническое течение имеющихся первичных аритмий. Данный случай подчеркивает важность своевременной диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с генетически обусловленными нарушениями ритма сердца, а также необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания механизма воздействия инфекционного процесса на сердечно-сосудистую систему и аритмогенез.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя ребенка получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале (дата подписания: 17.12.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written informed voluntary consent on the publication of clinical case description in medical journal (signed on 17.12.2024).

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

С.Х. Исрафилова — обследование пациента, проведение диагностических исследований, написание текста статьи.

Т.К. Кручина — написание текста статьи, редактирование статьи.

М.В. Жданова — редактирование статьи.

Л.О. Клименко — написание текста статьи.

Г.А. Новик — редактирование статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Sabina Kh. Israfilova — patient examination, diagnostic studies, manuscript writing.

Tatiana K. Kruchina — manuscript writing and editing.

Marina V. Zhdanova — manuscript editing.

Lada O. Klimenko — manuscript writing.

Gennadiy A. Novik — manuscript editing.

ORCID

С.Х. Исрафилова

<https://orcid.org/0009-0003-6155-9094>

Т.К. Кручина

<https://orcid.org/0000-0002-6865-0136>

М.В. Жданова

<https://orcid.org/0000-0001-7035-0100>

Л.О. Клименко

<https://orcid.org/0000-0003-2277-1183>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, Ackerman MJ. Genetic susceptibility for COVID-19-associated sudden cardiac death in African Americans. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1487–1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.045>
2. Cheng CD, Zhao S, Jiang J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiac implantable electronic device implantation in China: Insights from 2 years of changing pandemic conditions. *Front Public Health*. 2022;10:1031241. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1031241>
3. Silva Marques J, Veiga A, Nóbrega J, et al. Electrical storm induced by H1N1 A influenza infection. *Europace*. 2010;12(2): 294–295. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eup430>
4. Березницкая В.В., Кульбачинская Е.К., Школьникова М.А. Особенности клинических проявлений и эффективность антиаритмической терапии у больных с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией // *Вестник аритмологии*. — 2021. — Т.28. — №4. — С.60–62. — doi:<https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740> [Berezniatskaya VV, Kulbachinskaya EK, Shkolnikova MA. Clinical features and antiarrhythmic therapy in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(4):62–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2740>]
5. Zecchin M, Ciminello E, Mari V, et al. A global analysis of implants and replacements of pacemakers and cardioverter-defibrillators before, during, and after the COVID-19 pandemic in Italy. *Intern Emerg Med*. 2024;19(1):107–114. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03450-1>
6. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, et al. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *Am J Cardiol*. 2019;124(1):44–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.011>
7. Sacilotto L, Olivetti NQS, Pisani CF, et al. Peculiar Aspects of Patients with Inherited Arrhythmias during the COVID-19 Pandemic. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):394–403. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200391>
8. Junghetu MA, Bălăşescu E, Stratan LM, Ion DA. Pathophysiological correlations between SARS-CoV-2 and arrhythmogenesis: a literature review. *Germs*. 2024;14(1):63–76. doi: <https://doi.org/10.18683/germs.2024.1418>
9. Biel B, Skoczyński P, Hrymniak B, et al. Outcomes for patients with implanted cardioverter-defibrillators admitted to the Emergency Department due to electrical shock during the pre-pandemic and COVID-19 era. *Kardiologia Pol*. 2024;82(2):156–165. doi: <https://doi.org/10.33963/v.kp.98604>
10. Синдром удлиненного интервала QT: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2022. — 28 с. [Sindrom udlinennogo intervala QT: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2022. 28 p. (In Russ).] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-udlinennogo-intervalat-utv-minzdravom-rossii>. Ссылка активна на 18.01.2025.
11. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // *Российский кардиологический журнал*. — 2011. — №1. — С. 8–25. [Shkolnikova MA, Kharlap MS, Ildarova RA. Genetically determined cardiac arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(1):8–25. (In Russ).]
12. Lim SM, Pak HN, Lee MH, et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular fibrillation in a healthy young man. *Yonsei Med J*. 2011;52(6):1025–1027. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.6.1025>
13. Usuda K, Hayashi K, Nakajima T, et al. Mechanisms of fever-induced QT prolongation and torsades de pointes in patients with KCNH2 mutation. *Europace*. 2023;25(6):161. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euad161>
14. Burashnikov A, Shimizu W, Antzelevitch C. Fever accentuates transmural dispersion of repolarization and facilitates development of early afterdepolarizations and torsade de pointes under long-QT Conditions. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(3):202–208. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.691931>
15. Lahtinen AM, Havulinna AS, Noseworthy PA, et al. Prevalence of arrhythmia-associated gene mutations and risk of sudden cardiac death in the Finnish population. *Ann Med*. 2013;45(4):328–335. doi: <https://doi.org/10.3109/07853890.2013.783995>
16. Donner BC, Marschall C, Schmidt KG. A presumably benign human ether-a-go-go-related gene mutation (R176W) with a malignant primary manifestation of long QT syndrome. *Cardiol Young*. 2012;22(3):360–363. doi: <https://doi.org/10.1017/S104795111001831>
17. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1394–1401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.04.007>
18. Amin AS, Klemens CA, Verkerk AO, et al. Fever-triggered ventricular arrhythmias in Brugada syndrome and type 2 long-QT syndrome. *Neth Heart J*. 2010;18(3):165–169. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03091755>
19. Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, et al. Cardiac late Na⁺ current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):440–448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.11.009>
20. Nabeh OA, Helaly MM, Menshawey R, et al. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00201-5>
21. Ибрафилова С.Х., Кручина Т.К., Новик Г.А. Аритмии у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями: распространенность и причины появления // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 4. — С. 220–228. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2782> [Israfilova SKh, Kruchina TK, Novik GA. Arrhythmias in Children with Acute Respiratory Viral Infections: Prevalence and Causes. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2024;23(4):220–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2782>]
22. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Torsade de Pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(4): 414–421. doi: <https://doi.org/10.1111/pace.13296>
23. Rahmadhany A, Sukardi R, Nursyirwan SR, et al. Complete atrioventricular block due to multisystem inflammatory syndrome in children: a case report. *Turk J Pediatr*. 2022;64(6):1125–1129. doi: <https://doi.org/10.24953/turkped.2022.236>
24. Ghazaryan N, Hovakimyan T. Successful management of near-incessant bidirectional ventricular tachycardia in one-year-old child with COVID-19 infection: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(2):ytad064. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad064>
25. Zorzi A, Mattesi G, Frigo AC, et al. Impact of coronavirus disease 19 outbreak on arrhythmic events and mortality among implantable cardioverter defibrillator patients followed up by remote monitoring: a single center study from the Veneto region of Italy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022;23(8):546–550. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001348>
26. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2020. — 145 с. [Zheludochkovye narusheniya ritma. Zheludochkovye tahikardii i vnezapnaya serdechnaya smert': Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2020. 145 p. (In Russ).] Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR-unlocked.pdf. Ссылка активна на 26.01.2025.

Ю.А. Ермолаева¹, И.Р. Гришкевич¹, И.В. Дорошенко¹, Т.В. Згерская², Ю.Г. Самойлова¹, С.А. Гай², Н.А. Шмакова³

¹ СибГМУ, Томск, Российская Федерация

² Детская инфекционная больница им. Г.Е. Сибирицева, Томск, Российская Федерация

³ Томский НИМЦ РАН, Томск, Российская Федерация

Трудности своевременной диагностики болезни Кавасаки у 2-месячного ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Ермолаева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения Томской области, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 4, e-mail: euassmu@yandex.ru

Статья поступила: 28.10.2024, принята к печати: 16.02.2024

Обоснование. Болезнь Кавасаки — острый лихорадочный системный васкулит, возникающий преимущественно у детей в возрасте до пяти лет и характеризующийся высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе аневризм коронарных сосудов. В отсутствие основных клинических признаков своевременная диагностика болезни затруднительна. **Описание клинического случая.** У 2-месячного ребенка развилось заболевание с признаками респираторной инфекции, синдромом экзантемы, тяжелой анемией, тромбоцитозом, лабораторными признаками воспаления (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг формулы, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение концентрации С-реактивного белка). Обнаружение ранних антител к цитомегаловирусной инфекции и возбудителю клещевого боррелиоза указывали на инфекционную природу заболевания. Установлен клинический диагноз: «Микст-инфекция: Лайм-боррелиоз, безэритемная форма + серозный менингит неуточненной этиологии, средней степени тяжести, негладкое течение. Осложнение основного заболевания: токсико-аллергический дерматит, вторичная кардиопатия токсико-инфекционного генеза. Сопутствующее заболевание: приобретенная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма с поражением респираторного тракта (ринофаринготонзиллит), кожи (синдром экзантемы) и органов кровотока (анемия тяжелой степени)». Пациент переведен из соматического отделения в инфекционное, где проведено несколько курсов антибиотикотерапии (цефтриаксон, цефепим, меропенем, ванкомицин), назначены противовирусные препараты (вифероновые свечи, ацикловир), выполнено переливание эритроцитарной массы по поводу тяжелой анемии. На 18-е сут заболевания выполнено однократное введение иммуноглобулина человеческого. Ребенок выписан с клиническим выздоровлением на 35-е сут от начала заболевания. На 30-е сут после выписки обнаружена сформировавшаяся аневризма коронарной артерии, ретроспективно установлен диагноз: «Болезнь Кавасаки». **Заключение.** Длительная лихорадка на фоне неспецифических клинических проявлений болезни Кавасаки стала причиной поздней диагностики. Заболевание было установлено только после развития типичного и вместе с тем тяжелого осложнения болезни — аневризмы коронарной артерии. Педиатрам следует сохранять настороженность в отношении случаев длительно сохраняющихся признаков воспаления без установленного инфекционного заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, болезнь Кавасаки, дети, аневризма коронарных сосудов, мультисистемный воспалительный синдром

Для цитирования: Ермолаева Ю.А., Гришкевич И.Р., Дорошенко И.В., Згерская Т.В., Самойлова Ю.Г., Гай С.А., Шмакова Н.А. Трудности своевременной диагностики болезни Кавасаки у 2-месячного ребенка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2025;24(1):26–36. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2856>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Кавасаки (БК), или синдром кожно-слизистых лимфатических узлов — острый лихорадочный системный васкулит, 85–90% случаев которого возникает у детей в возрасте до 5 лет (пик заболеваемости приходится на возраст 9–11 мес), 5–10% — в возрасте до 10 лет [1].

Популяционный риск болезни выше у мальчиков (21 случай в сравнении с 15 у девочек на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет) [2, 3]. Распространенность БК среди детей в возрасте до 5 лет выше в странах Азии (в Японии — 239, Южной Кореи — 113, Тайване — 69, тогда как в США — 19 случаев на 100 тыс. детского населения) [3, 4], а также среди коренных жителей тихоокеанских островов (меланезийцы, полинезийцы, микронезийцы) и афроамериканцев [5]. Кроме того, отмечены сезон-

ные колебания заболеваемости БК. Например, в Японии и Южной Кореи заболеваемость выше в январе и июле [3], тогда как в США — в зимний и весенний периоды [4, 5]. Распространенность БК в России неизвестна. По некоторым данным (Иркутская область), в 2006 г. она составляла 4,4 случая, в 2013 г. — 6,6 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [6]. Относительно низкий уровень заболеваемости, по нашему мнению, может быть обусловлен низкой выявляемостью, в том числе по причине недостаточной осведомленности медицинских работников.

Протекает БК с развитием лихорадочного васкулита, который диагностируют по совокупности симптомов, объективных признаков болезни и результатов лабораторных исследований (лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение концентрации С-реактивного

белка (СРБ), α 2-глобулина и гемоглобина, увеличение количества эритроцитов, гипоальбуминемия) [1]. Болезнь протекает с поражением артерий малого и среднего калибра, в том числе и коронарных артерий [7, 8], что, по-видимому, связано с длительным течением системного воспалительного ответа [9, 10]. Различают полную и неполную формы болезни. Первую устанавливают при наличии у больного лихорадки более 38 °С не менее 4 сут и не менее 4 из 5 клинических симптомов болезни (расширение сосудов конъюнктивы, воспаление губ и ротовой полости, изменения периферических отделов конечностей, экзантема, шейная лимфаденопатия) [1]. Поражение коронарных артерий по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) позволяет выставлять диагноз при наличии 3 критериев из 5 [1]. Неполная форма БК может быть установлена при меньшем количестве признаков болезни (2 из 5) при наличии поражения коронарных артерий, в том числе с формированием аневризмы [1, 11]. Неполный симптомокомплекс БК чаще диагностируют у детей первых 3 мес жизни [12, 13]. Патогенез аневризматического расширения коронарных сосудов при БК определяется атеросклеротическими, воспалительными и невоспалительными механизмами [14, 15]. БК является наиболее частой причиной поражения коронарных артерий у детей и второй по частоте — у взрослых [15–17].

Разработка унифицированного подхода к ранней диагностике БК не избавила от случаев позднего (ретроспективного) установления диагноза заболевания только после развития тяжелых осложнений, связанных с поражением коронарных артерий [18, 19]. Ниже представлен такой случай, демонстрирующий сложности своевременной диагностики БК, обусловленные отсутствием основных клинических проявлений болезни и ошибочной интерпретацией результатов иммуноферментного анализа на возбудителя болезни Лайма в остром периоде.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В соматическое отделение детской городской больницы поступила девочка М., возраст 2 мес, с жалобами (со слов родителей) на температуру до 38,6 °С, вялость, насморк, сыпь.

Анамнез болезни. Заболевание началось остро с насморка и обильного слизистого отделяемого из носа. Участковым врачом-педиатром состояние расценено как проявление острой респираторной вирусной инфекции, назначено симптоматическое лечение (промывание носа физиологическим раствором, прием жаропонижающих). На третий день болезни отмечено появление сыпи и повышение температуры тела до 38,5 °С, в связи с чем вызвана бригада скорой медицинской помощи, ребенок госпитализирован с диагнозом: «ОРВИ, острый ринофарингит, токсико-аллергический дерматит».

Анамнеза жизни. Ребенок от первой беременности, первых родов. Из акушерско-гинекологического анамнеза матери известно, что ребенок зачат методом экстракорпорального оплодотворения. Первый триместр протекал с угрозой прерывания беременности и кровотечением на 7-й нед, повышением артериального давления (АД) — на 24-й нед гестации. Роды в срок (39 нед и 3 сут) путем операции кесарева сечения, масса тела при рождении — 3490 г, длина тела — 52 см, окружность головы — 33 см, окружность груди — 34 см, все показатели соответствуют гестационному возрасту. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов на 1/5-й мин соответственно. В родильном доме проводили фототерапию в связи с гемолитической болезнью новорожденных по системе АВ0, желтушная форма, легкой степени тяжести. В амбулаторную сеть ребенок выписан на 7-е сут жизни. Вскармливание адаптированными молочными смесями с рождения.

Yuliya A. Ermolaeva¹, Ivan R. Grishkevich¹, Ivan V. Doroshenko¹, Tatiana V. Zgerskaya², Iuliia G. Samoilo¹, Svetlana A. Gay², Natalia A. Shmakova³

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Children's Infectious Diseases Hospital named after G.E. Sibirtseva, Tomsk, Russian Federation

³ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Challenges of Timely Kawasaki Disease Diagnosis in 2-Month-Old Child: Clinical Case

Background. Kawasaki disease is an acute febrile systemic vasculitis occurring primarily in children under the age of five years old. It is characterized by high risk of cardiovascular complications development, including coronary vessels aneurysm. Its timely diagnosis is difficult in the absence of major clinical signs. **Clinical case description.** 2-month-old child developed a disease with the signs of respiratory infection, exanthema syndrome, severe anemia, thrombocytosis; he has laboratory signs of inflammation (leukocytosis, neutrophil shift, increased erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level). The detection of early antibodies to cytomegalovirus infection and tick-borne borreliosis causative agent indicated the infectious nature of the disease. Clinical diagnosis was established: "Mixed infection: Lyme borreliosis, non-erythematous form, and unspecified serous meningitis, moderate severity, non-mild course. Prior disease complication: toxic-allergic dermatitis, secondary cardiopathy (toxic-infectious origin). Comorbid conditions: acquired cytomegalovirus infection, generalized form, with involvement of respiratory tract (nasopharyngotonsillitis), skin (exanthema syndrome), and hemopoietic system (severe anemia)". The patient was transferred from somatic to infectious department, where he was administered with several courses of antibiotic therapy (ceftriaxone, cefepime, meropenem, vancomycin), antiviral drugs (viferon suppositories, acyclovir), RBC-transfusion was performed due to severe anemia. Single administration of human immunoglobulin was performed on the 18th day of the disease. The child was discharged with clinical recovery on the 35th day from the disease onset. Coronary artery aneurysm was revealed on the 30th day after discharge, retrospective diagnosis was established: Kawasaki disease.

Conclusion. Prolonged fever with nonspecific clinical manifestations of Kawasaki disease resulted in its late diagnosis. The disease was revealed only after the development of typical and at the same time severe complication — coronary artery aneurysm. Pediatricians should keep awareness on cases with long-term signs of inflammation with no established infectious disease.

Keywords: clinical case, Kawasaki disease, children, coronary vessels aneurysm, multisystem inflammatory syndrome

For citation: Ermolaeva Yuliya A., Grishkevich Ivan R., Doroshenko Ivan V., Zgerskaya Tatiana V., Samoilo Iuliia G., Gay Svetlana A., Shmakova Natalia A. Challenges of Timely Kawasaki Disease Diagnosis in 2-Month-Old Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):26–36. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2856>

Семейный анамнез. Мать — 43 года, здорова; отец — 40 лет, страдает бронхиальной астмой, сенсibilизация к пыльце березы и тополя.

Физикальная диагностика

Состояние при поступлении на 3-й день заболевания расценено как средней степени тяжести за счет интоксикации, высокой температуры тела (до 38,5 °С) и выраженного синдрома экзантемы (пятнисто-папулезные высыпания разного диаметра, местами — сливные, более выраженные на нижних конечностях, лице, спине, груди, без зуда). При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет, сатурация — 98%.

Лабораторные и инструментальные исследования

В день госпитализации проведены скрининговые лабораторные и инструментальные исследования. По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлены усиление сосудистого компонента легочного рисунка, признаки острого бронхита. В клиническом анализе крови — лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, в биохимическом анализе крови — повышение концентрации СРБ до 10 мг/л, в связи с чем назначена стартовая антибиотикотерапия (ампициллин + сульбактам). Признаки анемии легкой степени тяжести (гемоглобин — 105 г/л) в первых клинических анализах крови с последующим снижением концентрации гемоглобина на 7-е сут болезни до 88 г/л расценены как физиологическое состояние. Иммуноглобулины класса М (IgM) к капсидному и раннему белку вируса Эпштейна – Барр, а также IgM к вирусу простого герпеса методом иммуноферментного анализа (ИФА) не обнаружены. Однако качественным методом выявлены IgM к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Предварительный диагноз

Приобретенная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма с поражением респираторного тракта (ринофаринготонзиллит), кожи (синдром экзантемы) и органов кроветворения (анемия средней степени), средней степени тяжести, гладкое течение.

Динамика и исходы

В течение первой недели болезни — без динамики. В связи с обнаружением IgM к ЦМВИ и отсутствием эффекта от проводимой терапии на 7-е сут болезни ребенок в плановом порядке переведен в инфекционное отделение детской инфекционной больницы.

На протяжении 4 сут пребывания в инфекционном стационаре состояние здоровья ребенка без положительной динамики. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, сыпь пятнистая, светло-розовая, без зуда, на неизменном фоне кожи, по всему телу, более обильная на нижних конечностях, шелушения и отека нет. Край печени +1,5 см из-под края реберной дуги. Стул жидкий, зловонный, зеленого цвета на протяжении всей госпитализации. Лабораторные исследования демонстрируют постепенное увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ и концентрации СРБ и одновременно снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов (рис. 1–6).

С учетом сохраняющейся лихорадки (до 38,4 °С), сонливости и отказа от еды для исключения менингита на 10-е сут болезни выполнена люмбальная пункция: в ликворе цитоз 420 кл/мкл, из них нейтрофилы — 125, лимфоциты — 280, моноциты — 15, реакция Панди — положительная, умеренно снижена концентрация глюкозы — до 2,8 ммоль/л (норма 2,79–3,89 ммоль/л), общий белок — 0,5 г/л (норма 0,22–0,33 г/л). Исследование спинномозговой жидкости методом полимеразной цепной реакции

Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов в период госпитализации

Fig. 1. Leukocytes level changes during hospitalization

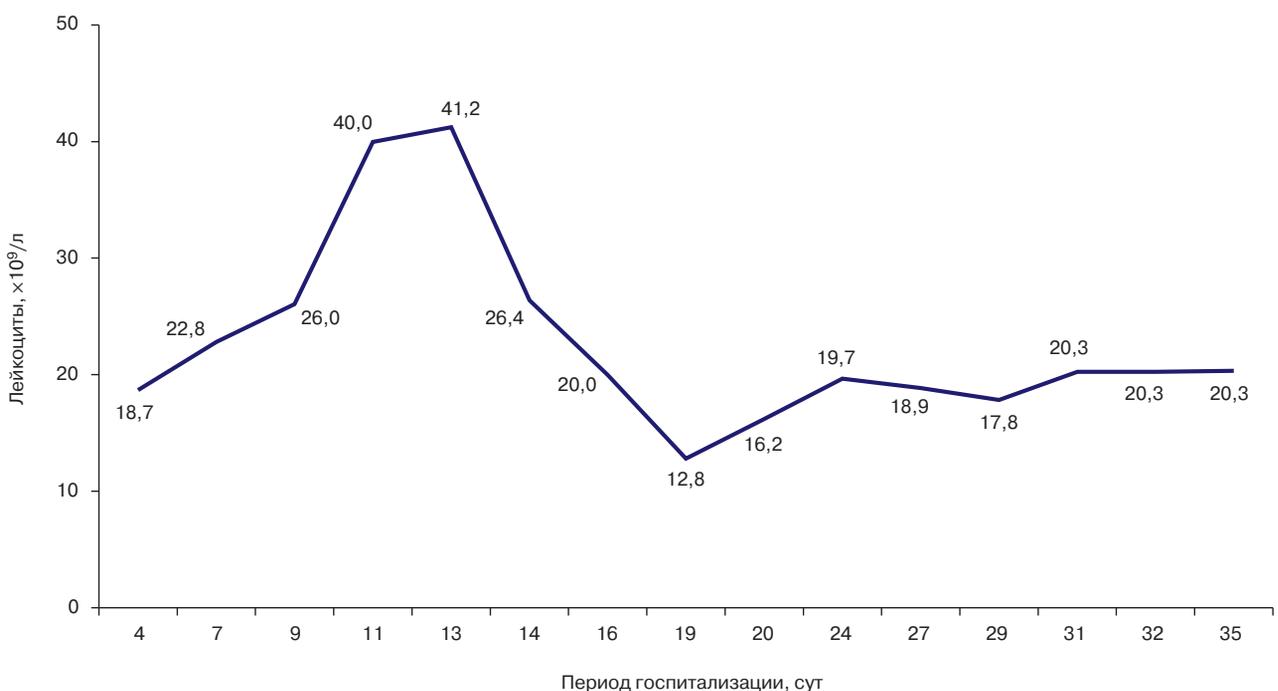
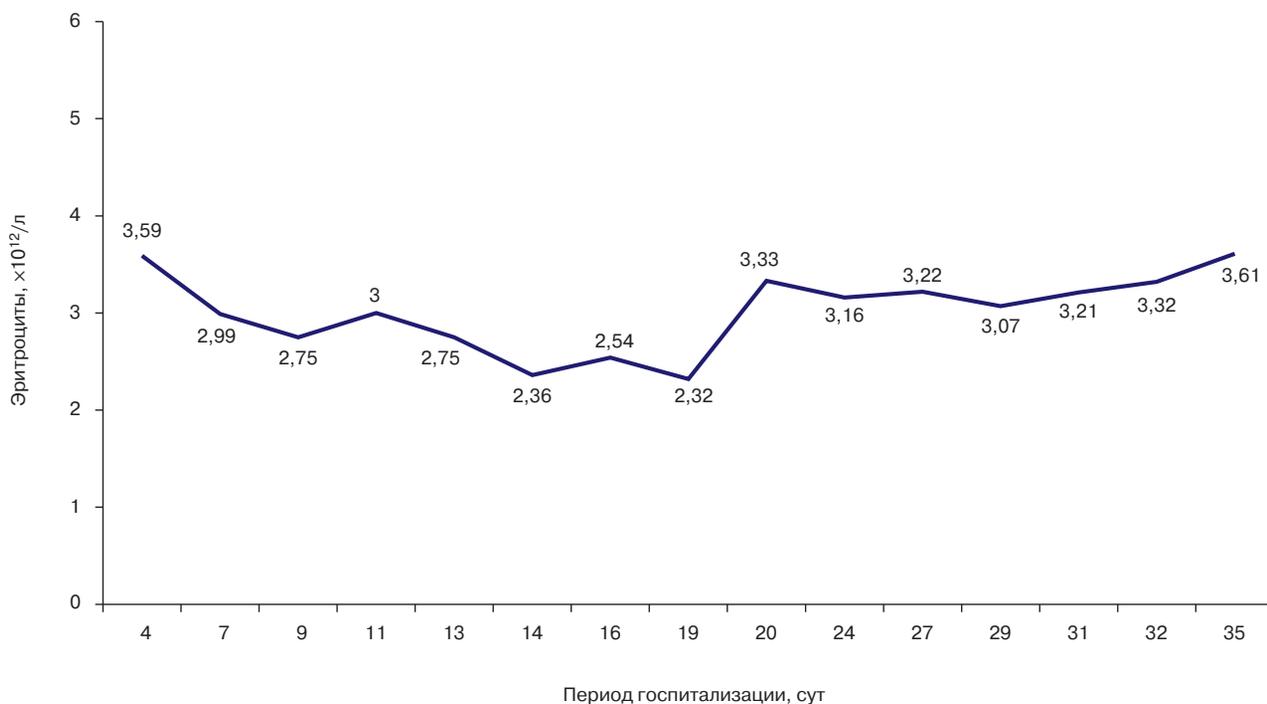
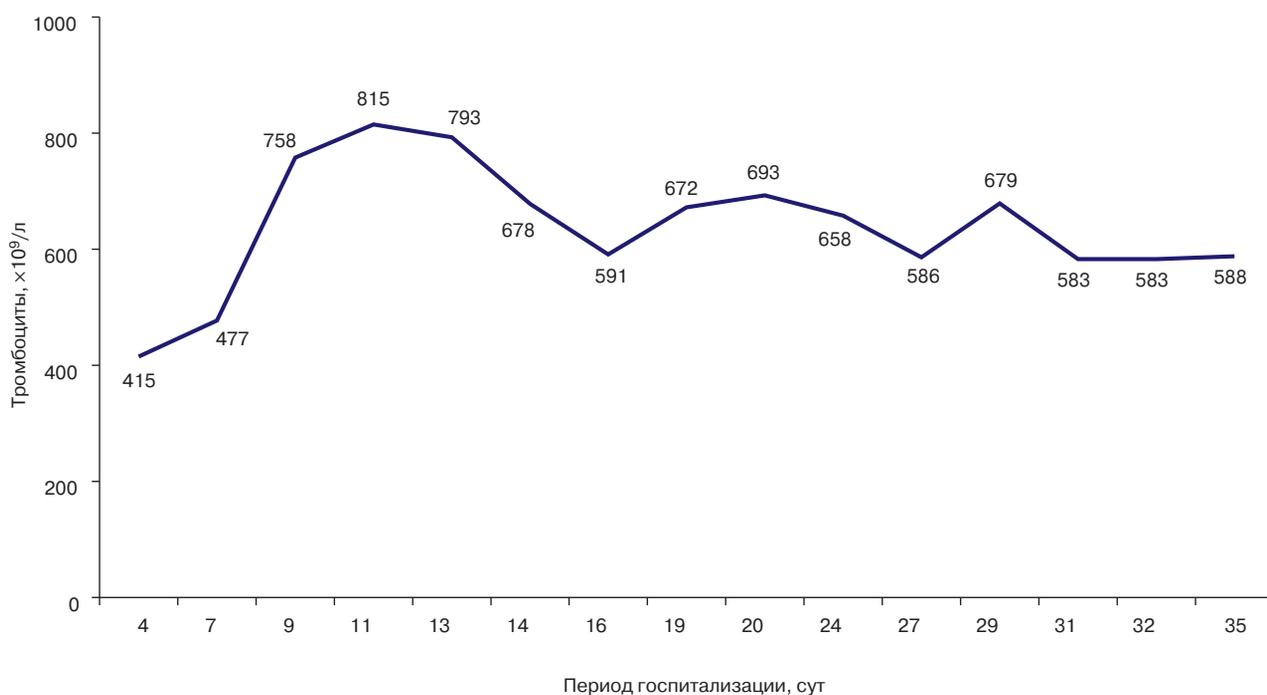


Рис. 2. Динамика количества эритроцитов в период госпитализации
Fig. 2. Red blood cell level changes during hospitalization



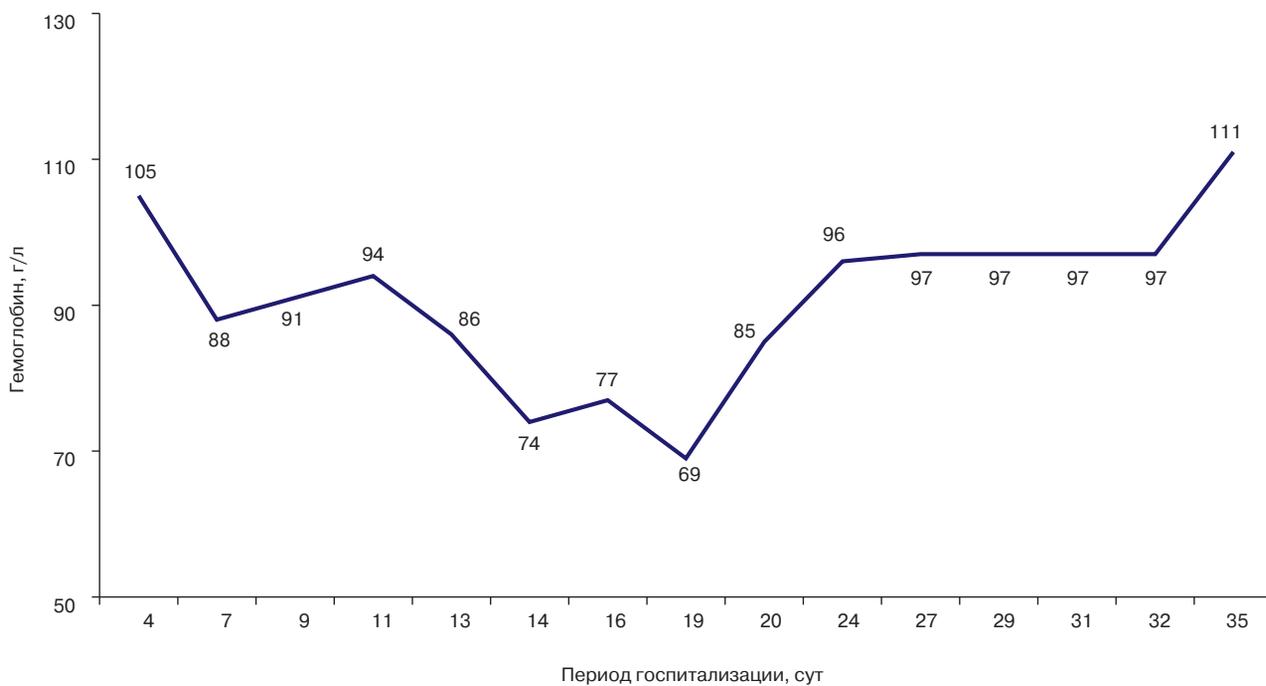
Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.
Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

Рис. 3. Динамика количества тромбоцитов в период госпитализации
Fig. 3. Platelet level changes during hospitalization



Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.
Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

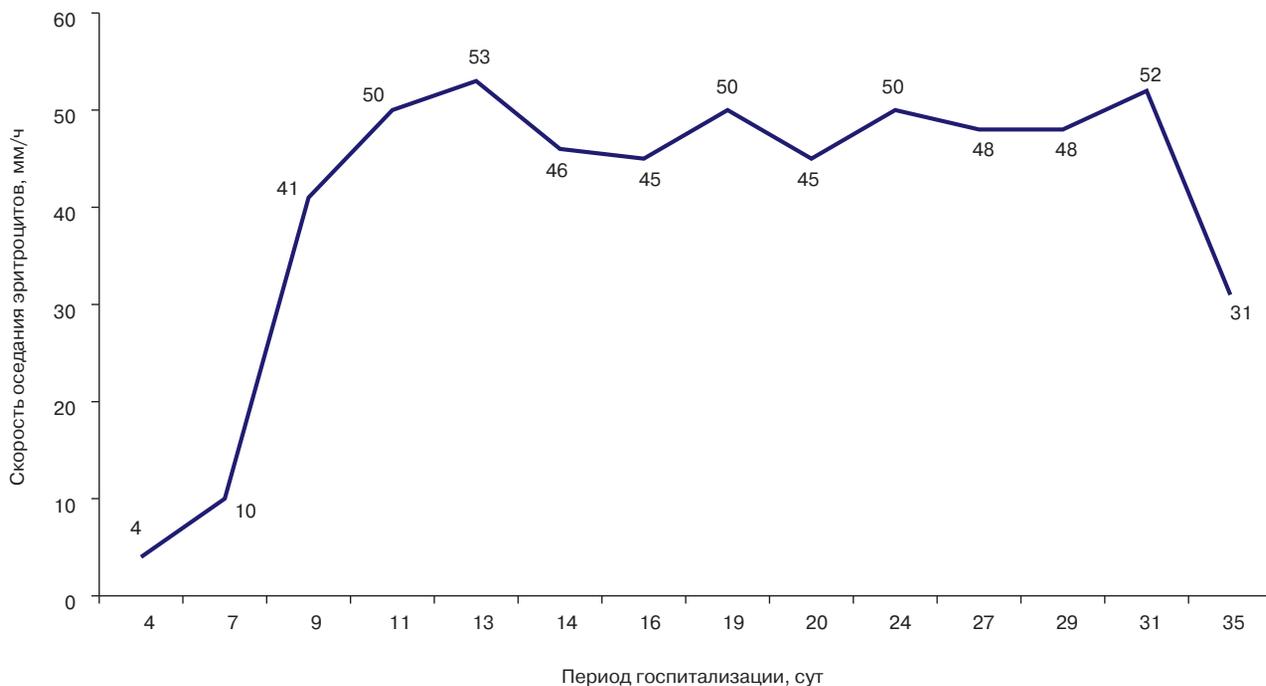
Рис. 4. Динамика концентрации гемоглобина в период госпитализации
Fig. 4. Hemoglobin level changes during hospitalization



Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.

Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

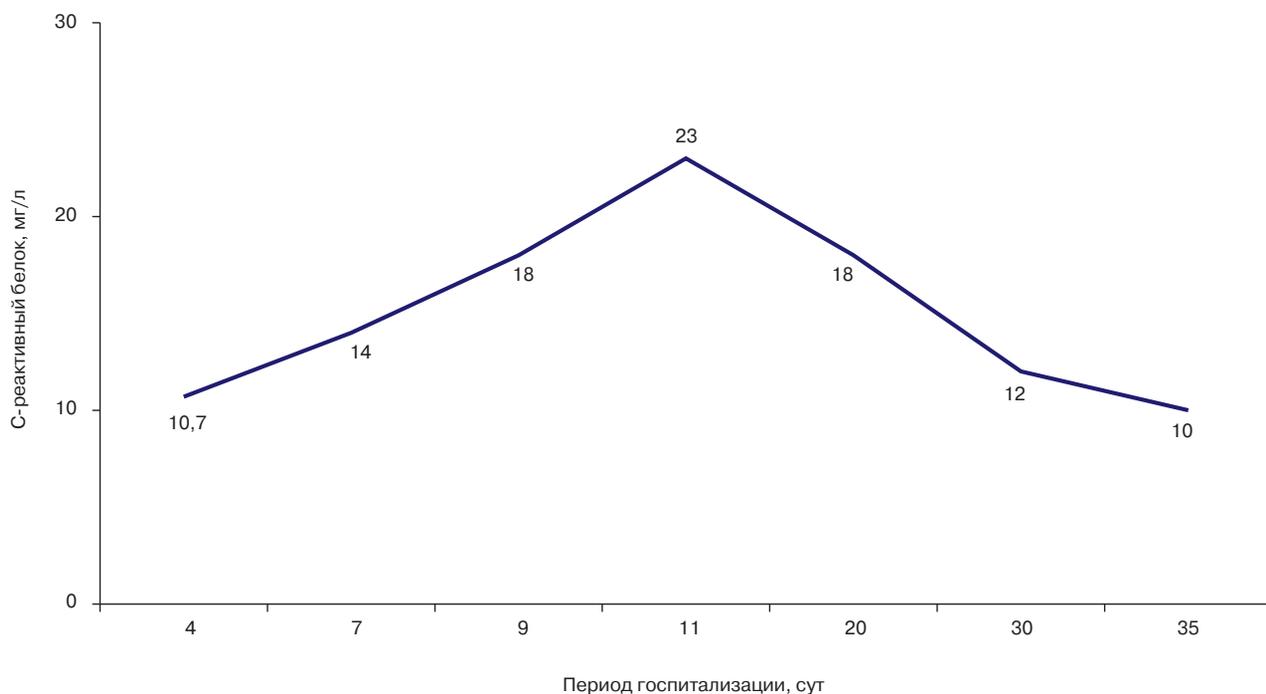
Рис. 5. Динамика скорости оседания эритроцитов в период госпитализации
Fig. 5. Erythrocyte sedimentation rate level changes during hospitalization



Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.

Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

Рис. 6. Динамика концентрации С-реактивного белка в период госпитализации
Fig. 6. C-reactive protein level changes during hospitalization



Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.
Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

(ПЦР) на ЦМВИ, вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов — результаты отрицательные. Бактериологический посев ликвора на питательную среду роста бактериальной флоры не выявил (ребенок 8-е сут получал антибактериальную терапию).

В связи с тяжестью состояния, длительностью лихорадки, повышением активности ферментов — лабораторных маркеров поражения миокарда (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 778 Ед/л (норма до 430 Ед/л), креатинфосфокиназы МВ — до 67,7 Ед/л (норма до 65% от общей креатинфосфокиназы)) и нормальных показателей креатинфосфокиназы (КФК) — 84 Ед/л (норма до 295 Ед/л) и концентрации ферритина — 576 мкг/л (норма 200–600 мкг/л) на 11-е сут болезни (4-й день госпитализации в инфекционный стационар) ребенок консультирован кардиологом, выставлен диагноз: «Вторичная кардиопатия токсико-инфекционного генеза. Вторичный миокардит? НК0». Назначена ЭхоКГ, однако патологических изменений миокарда не выявлено. На электрокардиограмме зарегистрирована синусовая тахикардия на фоне беспокойства ребенка.

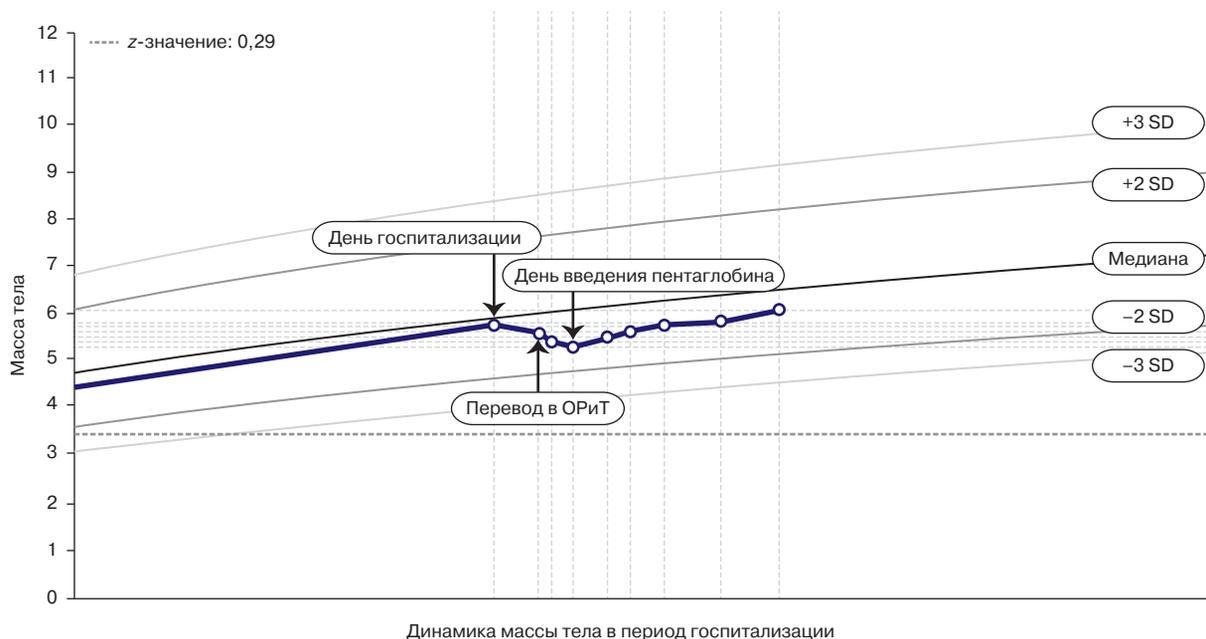
Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 13-е сут болезни с продолжением антибактериальной терапии (меропенем + ванкомицин) и назначением противовирусной терапии (ацикловир). При осмотре ребенок вялый, плаксивый, постанывает, отмечены бледность и мраморность кожных покровов, указывающие на нарушение гемодинамики, кроме пятнистой светло-розовой сыпи по всему телу, которая сохранялась с первого дня госпитализации, на правой щеке появились множественные петехии. По данным биохимического анализа крови: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 69 Ед/л (норма до 55 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 72 Ед/л (норма до 56 Ед/л), при нормальных значениях ЛДГ (217 Ед/л) и КФК (до 25 Ед/л), что указывало на

поражение печени токсико-инфекционного генеза. При повторном исследовании сыворотки крови пациентки методом ИФА кроме IgM к ЦМВИ выявлены IgM к возбудителю иксодового клещевого боррелиоза (титр 1 : 3200) в отсутствие факта (со слов родителей) присасывания и проползания клеща.

В результате бактериологических исследований крови, мочи, кала и назофарингеального секрета, забор которых осуществлен при поступлении в инфекционный стационар, у ребенка исключены патогенная и условно-патогенная микрофлора. Анализ ликвора на возбудители герпетических, энтеровирусных, клещевых и других бактериальных инфекций не дал положительного результата. Молекулярно-генетическое исследование носоглоточной слизи на вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального, адено-, корона-, метапневмо-, бока-, рино-вирусы и энтеровирусы, кала — на возбудителей сальмонеллеза, шигеллеза, кампилобактериоза, адено-, рота-, астро- и норовирусов инфекционных агентов не выявило. Методом ИФА с определением IgM, IgG и суммарных антител не обнаружены вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусного гепатита В и С, *Toxoplasma gondii*.

На 15-е сут болезни состояние ухудшилось, кроме послабления стула появились срыгивания до 10 раз в сутки и, как следствие, ежедневная потеря массы тела (рис. 7).

На всем протяжении лечения в ОРИТ (с 15-х по 18-е сут) болезни состояние оставалось стабильным. Учитывая сохраняющуюся лихорадку (максимально до 39,2 °С), изменения в клиническом анализе крови (лейкоцитоз, высокая СОЭ, нарастающая анемия, снижение гематокрита) и отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, на 18-е сут болезни проведен врачебный консилиум с участием главного внештатного детского гематолога для исключения БК. По причине отсутствия достаточных оснований диагноз установлен не был (см. таблицу).

Рис. 7. Динамика массы тела с рождения до выписки из стационара**Fig. 7.** Body weight dynamics from birth to discharge from the hospital

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; SD — стандартное отклонение.

Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.

Note. ICU (ОРИТ) — intensive care unit; SD — standard deviation.

Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

Таблица. Критерии болезни Kawasaki и его признаки у пациентки М.

Table. Kawasaki disease criteria and its signs in female patient M.

Критерии болезни Kawasaki [10]	Данные пациента	Вывод
Ведущие критерии		
Длительная гипертермия (не менее 4 сут)	Лихорадка > 38 °С с 1-х по 19-е сут болезни*	+
Расширение сосудов конъюнктивы с двух сторон	Изменения отсутствуют	-
Воспаление губ и слизистой оболочки ротовой полости (сухость, эритема, гипертрофия сосочков языка)	Изменения отсутствуют	-
Изменения периферических отделов конечностей (эритема, отек, шелушение)	Шелушений и отеков нет	-
Сыпь	Кожные покровы бледные, сыпь пятнистая, светло-розовая, по всему телу, обильная на нижних конечностях	+
Шейная лимфаденопатия	Лимфатические узлы не увеличены	-
ЭхоКГ — аневризма коронарных сосудов	Патологии на 16-е сут госпитализации не выявлено	-
Дополнительные критерии		
Желудочно-кишечный тракт: диарея, рвота, боль в животе	Жидкий стул, срыгивание	+
Неврологические: плеоцитоз в цереброспинальной жидкости, судороги, потеря сознания, паралич лицевого нерва, конечностей	Цитоз 420 кл/мкл	+
Органы дыхания: кашель, ринорея, затемнения легочных полей на обзорной рентгенограмме	Ринорея	+
Кровь: лейкоцитоз, тромбоцитоз, высокое СОЭ, повышение концентрации СРБ	Лейкоциты — $26 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $758 \times 10^9/\text{л}$ (со 2-й нед заболевания), СОЭ — 52 мм/ч, СРБ — 18 мг/л,	+
Моча: протеинурия, стерильная лейкоцитурия	Отклонений не обнаружено	-

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок. «+» указывает на наличие признака у больного, «-» — на отсутствие. <*> — на 18-е сут болезни проведен врачебный консилиум для исключения болезни Kawasaki.

Note. EchoCG (ЭхоКГ) — echocardiography; ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; CRP (СРБ) — C-reactive protein. «+» indicates the presence of a sign in the patient; «-» indicates the absence of a sign in the patient. <*> — council of physicians was held to exclude Kawasaki disease on the 18th day.

По результатам врачебного консилиума заподозрен мультисистемный воспалительный синдром, рекомендовано назначение иммуноглобулина человека нормального IgG и IgM против возбудителей широкого спектра инфекций и их токсинов в дозе 1 г/кг массы тела внутривенно двукратно. Препарат введен на 18-е сут болезни. Антикоагулянтную терапию в стационаре не проводили в связи с отсутствием показаний. Кроме иммуноглобулина, ребенок получал несколько курсов антибиотикотерапии (цефтриаксон, цефепим, ванкомицин, меропенем), противовирусные препараты (суппозитории интерферон альфа-2b, ацикловир), проводились дезинтоксикация и переливание эритроцитарной массы в связи с анемией тяжелой степени (на 19-е сут болезни гемоглобин — 69 г/л, эритроциты — $2,32 \times 10^{12}/л$).

На 20-е сут болезни отмечено снижение температуры тела до 37,3 °С, улучшение самочувствия (появление аппетита, ребенок стал активным, начал улыбаться), увеличение массы тела, исчезла экзантема, прекращена инфузионная терапия, зафиксирована нормализация показателей клинического анализа крови (см. рис. 1–6), из дифференциального ряда были исключены системные заболевания (LE-клетки не обнаружены, титр антинуклеарного фактора менее 1 : 160). На 23-е сут болезни проведена повторная ЭхоКГ сердца и окружающих его тканей, патологических изменений не выявлено.

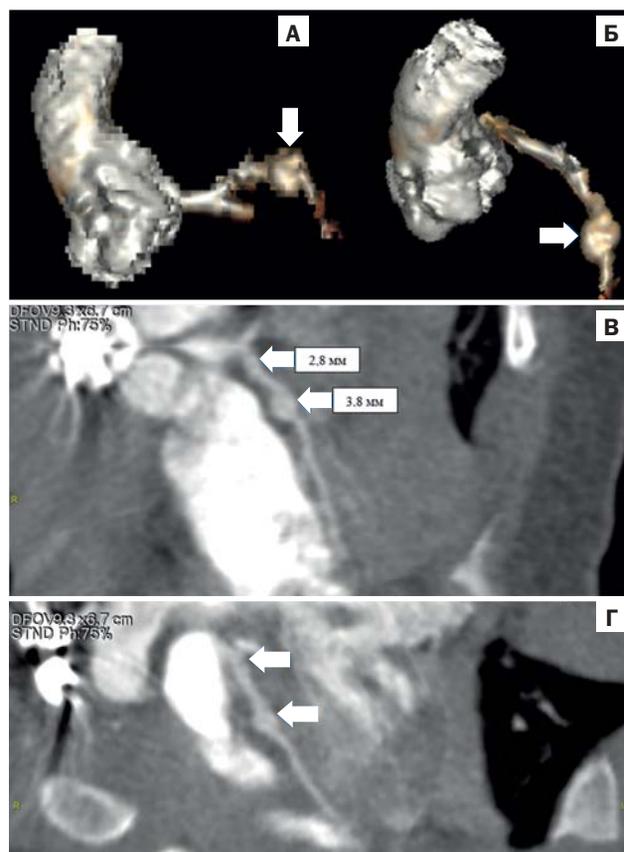
Пациентка выписана из инфекционного стационара на 36-е сут от начала заболевания с окончательным диагнозом: «Основной диагноз: Микст-инфекция: Лайм-боррелиоз, безрительная форма + серозный менингит неуточненной этиологии, средней степени тяжести, негладкое течение. Осложнение основного заболевания: токсико-аллергический дерматит, вторичная кардиопатия токсико-инфекционного генеза. Сопутствующие заболевания: приобретенная ЦМВИ, генерализованная форма с поражением респираторного тракта (ринофарингит-тонзиллит), кожи (синдром экзантемы) и органов кроветворения (анемия тяжелой степени)». Законным представителям пациентки рекомендовано обратиться с ребенком в Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии (г. Томск) для наблюдения у врача-кардиолога с обязательным проведением ЭхоКГ сердца в динамике.

Через один месяц после выписки в плановом порядке выполнена ЭхоКГ (65-й день заболевания), на которой обнаружено расширение левой коронарной артерии (3,5 мм), правая коронарная артерия — без изменений (1,9 мм). Для дополнительного обследования ребенок госпитализирован в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии, где выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) для уточнения структуры коронарных артерий. Обнаружена серия аневризм левой коронарной артерии: в проксимальном отделе расширение до 2,8 мм, в среднем сегменте — до 3,8 мм (рис. 8). На основании полученных данных установлен диагноз: «Болезнь Kawasaki с множественными аневризмами левой коронарной артерии». Учитывая удовлетворительное состояние ребенка, хорошие показатели гемодинамики и отсутствие зон нарушения локальной сократимости миокарда по данным ЭхоКГ, а также сохраненный коронарный кровоток и неизмененную правую коронарную артерию, было принято решение о дальнейшем наблюдении пациентки в амбулаторной сети врачом-кардиологом с повторным проведением ЭКГ, ЭхоКГ через 3 мес (раньше — по показаниям) в НИИ кардиологии.

Прогноз

БК не представляет самостоятельной опасности для жизни пациентки, однако сформировавшиеся в результа-

Рис. 8. Электрокардиография, синхронизированная с мультиспиральной компьютерной томографией — коронаровентрикулографией у пациентки М., возраст 4 мес
Fig. 8. Electrocardiography synchronized with multispiral computed tomography — coronarovenriculography in female patient M., 4 months old



Примечание. Толщина срезов 0,625, внутривенное введение контрастного вещества «Ультравист-370» 7 мл со скоростью 1 мл/с. А, Б — 3D-реконструкции, В, Г — мультипланарные реконструкции. На серии КТ-сканов коронарные артерии отходят типично, ствол левой коронарной артерии 1,8 мм в диаметре, диаметр устья передней нисходящей артерии в устье — 1,5 мм, по ходу артерии серия аневризм: в проксимальном сегменте — до 2,8 мм, в среднем — до 3,8 мм, дистальный сегмент нормального размера. Стрелками указана серия аневризм левой коронарной артерии. Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.

Note. Slice thickness 0.625, intravenous infusion of the contrast substance Ultravestis-370 7 ml (1 ml/second). A, B — 3D reconstruction, C, D — multiplanar reconstructions. On CT scans series: coronary arteries have typical routes, left coronary artery trunk is 1.8 mm in diameter, opening diameter of anterior descending artery is 1.5 mm, several aneurysms along the artery: in the proximal segment — up to 2.8 mm, on average — up to 3.8 mm, the distal segment has normal size. Arrows indicate left coronary artery aneurysms.

Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

те болезни аневризмы левой коронарной артерии ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для жизни.

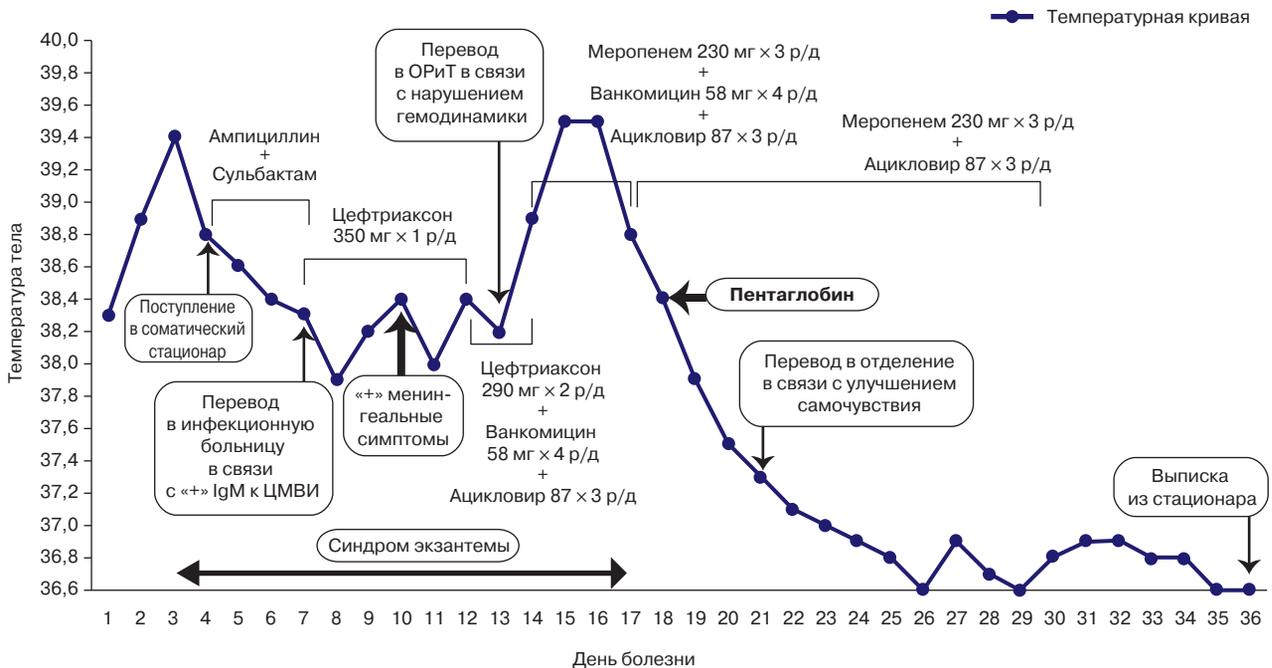
Временная шкала

Изменения температурной кривой и тактики лечения в течение первых 36 сут болезни представлены на рис. 9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз БК, основанный на клинических критериях, может быть поставлен только после исключения других причин заболевания [1, 15], но в отсутствие основных клинических симптомов (сыпь, хейлит, шелушение кожи,

Рис. 9. Температурная кривая и назначение этиотропной терапии в период госпитального наблюдения пациентки М.
Fig. 9. Temperature curve and etiotropic therapy during hospital observation of female patient M.



Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция.
 Источник: Ермолаева Ю.А. и соавт., 2024.

Note. ICU (ОРИТ) — intensive care unit; CMVI (ЦМВИ) — cytomegalovirus infection.
 Source: Ermolaeva Yu.A. et al., 2024.

склерит) установление диагноза представляется крайне затруднительным [18, 19]. Как правило, в дифференциально-диагностический поиск при наличии длительной лихорадки включают вирусные и бактериальные инфекции (корь, аденовирус, герпесвирусы, краснуху, мононуклеоз, менингит, пневмонию, бронхит), которые сопровождаются острым фарингитом, лихорадкой, экзантемой и шейной лимфаденопатией, но с меньшим количеством признаков системного воспаления [13].

Описанный нами клинический случай демонстрирует сложности своевременной постановки диагноза БК даже при имеющейся настороженности клиницистов. Наличие респираторного и диарейного синдромов в дебюте заболевания с выявлением серологических маркеров (IgM) ранней ЦМВИ, ухудшение состояния больной на фоне появления менингеального симптомокомплекса, лабораторное подтверждение серозного менингита и трехкратные положительные тесты на ранние иммуноглобулины к возбудителю Лайм-боррелиоза в разных лабораториях города указывали на инфекционный процесс. По этой причине диагноз БК не был установлен на этапе диагностического поиска, притом что наличие длительной лихорадки и синдрома экзантемы (основные критерии) недостаточно для обоснования этого диагноза. Несвоевременное установление диагноза стало причиной ошибок в терапии и, как следствие, предпосылкой формирования коронарных осложнений.

Учитывая ухудшение состояния пациентки в динамике, а именно нарастающий и стойкий мультисистемный воспалительный синдром без адекватного ответа на проводимую антибактериальную терапию, был заподозрен аутоиммунный характер заболевания и расширен диагностический поиск в аспекте системных заболеваний, который не дал положительных результатов (LE-клетки не обнаружены, а титр антинуклеарного фактора был менее

1 : 160). Отсутствие свидетельств контакта с клещом, возраст больной, признаки мультисистемного воспаления, улучшение после введения иммуноглобулина человека нормального, отрицательные серологические результаты на ранние и поздние антитела против бактерии *Borrelia burgdorferi* в периоде поздней реконвалесценции требовали дальнейшего уточнения диагноза. Настороженность клиницистов сохранялась в отношении БК.

Диагностика БК основывается исключительно на клинических критериях и исключении других, схожих клинических состояний, в основном инфекционного генеза [1, 11]. Патогномичным признаком БК является позднее изменение стенок и диаметра коронарных сосудов с формированием аневризм, обнаружение которых и послужило основанием для установления диагноза БК.

К сожалению, повреждение коронарных артерий сердца по данным ЭхоКГ и МСКТ было обнаружено у ребенка лишь на 65-е сут болезни. Причинами формирования аневризм артерий у детей могут выступать коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, синдром Марфана, болезнь Бехчета, ревматоидный артрит, атеросклероз, волчанка, бактериальные эмболы артерий, ВИЧ, сифилис, узелковый периартериит, прямое повреждение стенок сосудов, которые исключены у нашей пациентки ввиду отсутствия типичных клинических проявлений и лабораторно-инструментального подтверждения [15, 17].

Отдельные клинические проявления БК могут манифестировать последовательно [1, 11], что имело место в представленном нами случае. Только тщательный анализ может показать, что одно или несколько клинических проявлений присутствовали и исчезли до появления других симптомов заболевания (основные и дополнительные критерии БК). Учитывая клиническую картину болезни, включавшую два основных и четыре дополнительных критерия БК, а также обнаруженное впослед-

ствии поражение сосудов сердца, был выставлен диагноз БК с неполным симптомокомплексом.

На сегодняшний день в многочисленных исследованиях бактериальных токсинов, различных антигенов, грибковых организмов и вирусных патогенов не было выявлено инфекционных причин БК [7–9]. Считается, что патогенез БК обусловлен инициацией неизвестным агентом воспалительного процесса с активацией как врожденного, так и адаптивного звеньев иммунной системы [9, 14]. Механизмы врожденной иммунной системы могут активироваться молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами (липополисахариды, липотейхоевые кислоты микроорганизмов, ДНК бактерий, РНК вирусов) либо с повреждениями собственных клеток. Данная функция присуща инфламмосомам (криопирин), которые распознают аномальные молекулярные паттерны в организме и активируют сигнальный каскад с высвобождением провоспалительных цитокинов [9, 14], из числа которых наиболее изучены при БК интерлейкин (IL) 1, IL-6, IL-8, IL-18, фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма [11]. Есть основания считать, что ключевым фактором патогенеза БК, а именно поражения сосудов сердца, является IL-1, который оказывает прямое воспалительное воздействие на эндотелиальные клетки коронарных артерий и может приводить к необратимому их повреждению, характерному для данного васкулита [15].

У описанного нами ребенка отрицательный результат исследования сыворотки крови на IgM и IgG к возбудителю клещевого боррелиоза через 2 мес от начала заболевания указывает на аутоиммунный процесс, обусловленный идиопатическим запуском каскада провоспалительных реакций с высвобождением цитокинов, соответствующей клинической картиной и возможными ложноположительными серологическими показателями на различные инфекционные агенты.

Сформировавшиеся в результате болезни аневризмы левой коронарной артерии ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для жизни [15]. Невозможность обеспечения адекватного кровоснабжения соответствующей анатомической области находится в прямой зависимости от коллатерального сброса из бассейна остальных коронарных артерий. Отсутствие гемодинамически значимых проявлений стеноза коронарной артерии у больной в настоящее время не требует хирургического вмешательства. Однако существует риск развития тромбозов в области аневризм, что обуславливает необходимость проведения антикоагулянтной терапии и постоянного наблюдения пациентки врачом-кардиологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Кавасаки — наиболее распространенный васкулит у детей. С момента первого описания этого заболевания прошло более 50 лет, но диагноз БК по-прежнему основан на нескольких клинических проявлениях при отсутствии «золотого стандарта» лабораторной диагностики. Нетипичная клиническая картина болезни затрудняет диагностику, а ее развитие в большинстве случаев устанавливается ретроспективно, после исключения всех возможных инфекционных причин, оценки клинической динамики заболевания и эффективности проводимой терапии, а также возникших осложнений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения ребенка

в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 07.08.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed written informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results in medical journal, electronic version included (signed on 07.08.2024).

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

Ю.А. Ермолаева — руководство, выработка концепции, сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, редактирование текста рукописи, написание и утверждение окончательного варианта для публикации исследования.

И.Р. Гришкевич — обзор научных публикаций по теме статьи, написание черновика рукописи.

И.В. Дорошенко — проведение анализа данных, написание черновика рукописи.

Т.В. Згерская — стационарное ведение пациента.

Ю.Г. Самойлова — обзор научных публикаций по теме статьи, контроль и руководство планированием и проведением исследования.

С.А. Гай — стационарное ведение пациента.

Н.А. Шмакова — стационарное ведение пациента, сбор данных результатов исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yuliya A. Ermolaeva — guidance, concept, data collection, literature review on the manuscript topic, data analysis, manuscript editing, writing and approval of the final version for publication.

Ivan R. Grishkevich — literature review on the manuscript topic, manuscript draft writing.

Ivan V. Doroshenko — data analysis, manuscript draft writing.

Tatiana V. Zgerskaya — patient management.

Iuliia G. Samoiloa — literature review on the manuscript topic, supervising and guidance on the study planning and conducting.

Svetlana A. Gay — patient management.

Natalia A. Shmakova — patient management, study results collection.

ORCID

Ю.А. Ермолаева

<https://orcid.org/0000-0003-3043-9121>

И.Р. Гришкевич

<https://orcid.org/0000-0002-8581-7049>

И.В. Дорошенко

<https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

Ю.Г. Самойлова

<https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Н.А. Шмакова

<https://orcid.org/0000-0001-6758-7502>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Кавасаки // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 87–99. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1723>. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(2):87–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1723>]
2. Kontopoulou T, Kontopoulos DG, Vaidakis E, Mousoulis GP. Adult Kawasaki disease in a European patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2015;9:75. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0516-9>
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239–245. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140089>
4. Kawasaki Disease. In: *Centers for Disease Control and Prevention*: Official website. Available online: <https://www.cdc.gov/kawasaki>. Accessed on December 27, 2024.
5. Lin MC, Lai MS, Jan SL, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997–2010: effect of different case definitions in claims data analysis. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(2):121–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.03.009>
6. Брегель Л.В., Субботин В.М., Солдатова Т.А. и др. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 5. — С. 49–53. [Bregel LV, Belozherov YuM, Subbotin VM, et al. *Pediatrics Journal n.a. G.N. Speransky*. 2011;90(5):49–53. (In Russ).]
7. Singh S, Jindal AK, Pilonia RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):36–44. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13224>
8. Kuo HC. Diagnosis, progress, and treatment update of Kawasaki disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):13948. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241813948>
9. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
10. Bordea MA, Costache C, Grama A, et al. Cytokine cascade in Kawasaki disease versus Kawasaki-like syndrome. *Physiol Res*. 2022;71(1):17–27. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934672>
11. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром [Кавасаки] МЗО.3: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — Минздрав России; 2016. — 41 с. [Slizisto-kozhnyi limfonodulyarnyi sindrom [Kawasaki] MZO.3: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russian Federation; 2016. 41 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325962. Ссылка активна на: 12.12.2024.
12. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2022;65:101516. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2022.101516>
13. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. *Педиатру на каждый день – 2022. Лихорадки: справочник по диагностике и лечению*. — М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2022. — 440 с. [Tatochenko VK, Bakradze MD. *Pediatru na kazhdy den' – 2022. Likhoradki*: Reference book on diagnostics and treatment. Moscow: Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 440 p.]
14. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):391–405. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0426-0>
15. Zhu X, Zhou Q, Tong S, Zhou Y. Challenges and strategies in the management of coronary artery aneurysms. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(2):112–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.09.004>
16. Thangathurai J, Kalashnikova M, Takahashi M, Shinbane JS. Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease: Coronary CT Angiography through the Lens of Pathophysiology and Differential Diagnosis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(5):e200550. doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2021200550>
17. Singhal M, Pilonia RK, Jindal AK, et al. Distal coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: experience on CT coronary angiography in 176 children. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):815–823. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac217>
18. Соколовская В.В., Литвинова А.А., Крикова А.В., Козлов Р.С. Синдром Кавасаки у ребенка раннего возраста: клинический случай // *Детские инфекции*. — 2023. — Т. 22. — № 4. — С. 63–68. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-63-68> [Sokolovskaya VV, Litvinova AA, Krikova AV, Kozlov RS. Kawasaki syndrome in a young child: clinical case. *Detskie Infektsii = Children’s Infections*. 2023;22(4):63–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-63-68>]
19. Зыков В.В., Мальцев А.Е., Разин М.П. Судебно-медицинские и клинические аспекты диагностики синдрома Кавасаки // *Вятский медицинский вестник*. — 2018. — Т. 56. — № 4. — С. 11–15. [Zykov VV, Maltsev AE, Razin MP. Medicolegal and clinical aspects of Kawasaki syndrome diagnostics. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2018;56(4):11–15. (In Russ).]

Д.В. Голыгина¹, А.К.-Д. Бегзи¹, В.А. Деева¹, Н.Н. Боровик², В.А. Щербак¹¹ Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация² Краевая детская клиническая больница, Чита, Российская Федерация

Трудности диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика, тип В: клинический случай

Контактная информация:

Щербак Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Адрес: 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: +7 (3022) 35-43-24, e-mail: shcherbak2001@mail.ru

Статья поступила: 03.11.2024, принята к печати: 16.02.2025

Обоснование. Болезнь Ниманна – Пика (БНП) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом фермента кислой сфингомиелиназы и характеризующееся нарушением транспорта липидов и накоплением в клетках холестерина и гликофинголипидов. В 2022 г. для ферментозаместительной терапии болезни зарегистрирован препарат олипудаза альфа. Опубликовано описание всего двух исследований и одного наблюдения результатов применения этого препарата у детей. Эффективность и безопасность олипудаза альфа в российских исследованиях не изучали. **Описание клинического случая.** У девочки в возрасте 1 года 5 мес впервые отмечены недостаточная прибавка массы тела и диспепсический синдром. В последующем ребенка наблюдали с различными гастроэнтерологическими диагнозами в течение 1,5 лет. В возрасте 3 лет 4 мес установлен диагноз БНП, тип В, подтвержденный обнаружением снижения активности кислой сфингомиелиназы до 0,11 ммоль/л/ч и изменения нуклеотидной последовательности в гене SMPD1. С 3 лет 10 мес ребенок получает препарат олипудаза альфа в нарастающей дозировке (от 0,03 мг/кг до терапевтической — 3 мг/кг массы тела, всего 11 введений) внутривенно, капельно, 1 раз в 2 нед. В течение 24 нед терапии отмечены остановка клинического прогрессирования заболевания (но с сохранением гепатоспленомегалии), положительная динамика лабораторных показателей активности болезни (но с сохранением высокой (66 Ед/л) активности аспартатаминотрансферазы), увеличение массы тела (однако физическое развитие остается ниже среднего, от –1 до –2 SD). **Заключение.** Сочетание гепатоспленомегалии, увеличения активности трансаминаз и концентрации холестерина, симптомов поражения ЖКТ и недостаточной прибавки массы тела должно насторожить врачей в отношении наличия у ребенка орфанного заболевания. Своевременная диагностика БНП необходима для раннего начала ферментозаместительной терапии, доступной в настоящее время. Нами показано, что с помощью олипудаза альфа удается добиться поддержания жизнедеятельности ребенка, положительной клинической и лабораторной динамики болезни, медленного восстановления физического развития ребенка.

Ключевые слова: клинический случай, дети, болезнь Ниманна – Пика, тип В, ферментозаместительная терапия, дефицит кислой сфингомиелиназы, олипудаза альфа

Для цитирования: Голыгина Д.В., Бегзи А.К.-Д., Деева В.А., Боровик Н.Н., Щербак В.А. Трудности диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика, тип В: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2025;24(1):37–44. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2849>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика (БНП) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание. БНП вызвана накоплением липидов, в частности сфингомиелина, в лизосомах клеток печени, селезенки, легких, костного и головного мозга, что приводит к гибели клеток и поражению соответствующих органов и тканей [1]. Причиной накопления сфингомиелина является дефицит кислой сфингомиелиназы (КСМ), возникающий в результате изменений гена SMPD1 [2], что ведет к развитию болезни типов А, В и А/В [3]. В некоторых случаях причиной БНП (тип С) являются патогенные варианты генов NPC1 [4] и NPC2 [5], ведущие к нарушению продукции белка поздних эндосом и лизосом и, соответственно, выключению этого белка из процесса транспортировки холестерина и липидов [6].

Тип А БНП (младенческий нейровисцеральный) характеризуется ранним началом, тяжелым поражением нервной системы (судороги, атаксия, нарушение глотания, регресс ранее приобретенных навыков), внутренних органов (гепатоспленомегалия, интерстициальные

поражения легких), неуклонным прогрессированием нарушения психомоторных функций с летальным исходом в возрасте до 3 лет [7]. Для типа А/В БНП (хронический нейровисцеральный, промежуточный) характерны широкий спектр висцеральных и неврологических проявлений, включая атаксию, различная степень задержки развития и периферической невропатии с медленным прогрессированием болезни. Пациенты переживают раннее детство, летальный исход в большинстве случаев наступает в школьном возрасте [8]. Тип В (хронический висцеральный) характеризуется постепенным началом, гепатоспленомегалией, интерстициальным поражением легких, задержкой роста, отсутствием либо слабовыраженными симптомами поражения центральной нервной системы (ЦНС). Пациенты, как правило, доживают до взрослого возраста [9]. У всех больных с БНП обнаруживают различной степени выраженности гиперхолестеринемии, повышение активности трансаминаз, анемию и тромбоцитопению. Типы А и А/В распространены среди евреев-ашкенази, для типа В этнических особенностей не описано [10]. Для больных с типом А харак-

терно значительное снижение активности КСМ (< 5% от нормы), тогда как при типе В активность фермента остается на относительно высоком уровне, что ассоциируется с довольно низким риском поражения ЦНС [11]. При относительно многообразии клинических проявлений БНП диагностика болезни является затруднительной по причине неспецифичности первых симптомов. Как следствие, с момента появления первых признаков болезни до установления диагноза в среднем проходит около 3 лет, а средний возраст на момент постановки диагноза составляет 5 лет. При этом только в 15% случаев БНП является первым диагнозом [9].

Ранее пациентам с БНП были доступны только симптоматическое лечение, трансплантация печени [12], легких [13] или гемопоэтических стволовых клеток [14]. Однако эффективность терапии болезни была недостаточной. Даже у пациентов с БНП, тип В при относительно благоприятном прогнозе высок риск развития во взрослом возрасте дыхательной и печеночной недостаточности с последующим летальным исходом [15].

В Европейском союзе в марте 2022 г. для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) БНП зарегистрирован препарат олипудазы альфа, который в последующем был одобрен и в других странах, в том числе и в России. Олипудазы альфа замещает КСМ и таким образом снижает накопление в лизосомах сфингомиелина.

Эффективность препарата изучена в основном на взрослых больных [16, 17]. В то же время опубликованы результаты всего двух исследований и одного наблюдения ФЗТ у детей. Так, в международном многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы I/II ASCEND-Peds (6 клинических центров: Бразилия, Франция, Германия, Италия, Великобритания и США) участвовали 20 пациентов (4 в возрасте 12–17 лет, 9 — 6–11 лет, 7 — 1–5 лет) с типами А/В и В БНП [18]. Инфузии олипудазы альфа проводили 1 раз в 2 нед, начиная с 0,03 мг/кг,

до достижения дозы 3 мг/кг. В результате лечения в течение 52 нед отмечены уменьшение выраженности спленомегалии и гепатомегалии, увеличение количества тромбоцитов, нормализация липидного профиля и активности трансаминаз печени, а также нормализация и физического развития (Z-оценки роста) детей. Мониторинг безопасности быстрого снижения сфингомиелина во время увеличения дозы олипудазы альфа проведен с учетом изменения уровня церамида (продукта распада сфингомиелина под действием КСМ) в плазме крови. Выявлено, что концентрация церамида временно повышалась после всех инфузий олипудазы альфа. Одновременно с этим содержание церамида до и после инфузии снижалось на каждом этапе дозирования и после того, как пациенты достигли поддерживающей дозы. В этой связи было предположено, что мониторинг церамида во время увеличения дозы препарата необходим для контроля снижения концентрации сфингомиелина. Большинство побочных эффектов (зарегистрированы у 11 пациентов) были легкими или умеренными, включая реакции, сопряженные с инфузией (крапивница, не связанная с образованием антител на препарат, повышение температуры и/или рвота). Серьезные побочные эффекты развились у трех пациентов: у одного — транзиторное бессимптомное повышение активности аланиновой трансаминазы, у второго — крапивница и сыпь, ассоциированные с образованием антител на препарат, у третьего — анафилактическая реакция (проведена десенсибилизация, достигнута поддерживающая доза 3 мг/кг) [18].

В другом, одноцентровом исследовании (Тайвань) участвовали два ребенка с БНП, тип А/В [19]. В течение первого года лечения у обоих пациентов наблюдали уменьшение объемов печени и селезенки, положительную динамику показателей (Z-score) роста и массы тела, снижение концентрации общего холестерина, выраженности интерстициального заболевания легких, увеличе-

Diana V. Golygina¹, Aikhee K.-D. Begzy¹, Viktoriya A. Deeva¹, Natalya N. Borovik², Vladimir A. Shcherbak¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Chita, Russian Federation

Diagnosis and Treatment Challenges of Niemann – Pick Disease, Type B: Clinical Case

Background. Niemann – Pick disease (NPD) is a rare autosomal recessive disease caused by acid sphingomyelinase deficiency and characterized by impaired intracellular lipids' transport leading to accumulation of cholesterol and glycosphingolipids in the cells. Olipudase alfa was registered as the drug for enzyme replacement therapy in 2022. There are only two studies and one observation published on the results of its implementation in children. Olipudase alfa efficacy and safety have not been studied in Russian studies.

Clinical case description. Girl, 1 year 5 months old, was diagnosed with insufficient weight gain and dyspeptic syndrome. Subsequently the child was followed up with various gastroenterological diagnoses for 1.5 years. Diagnosis of NPD type B was established at the age of 3 years 4 months, it was confirmed by revealing acid sphingomyelinase activity decrease to 0.11 mmol/l/h and nucleotide variant in the SMPD1 gene. Therapy with olipudase alfa was initiated at the age of 3 years 10 months with increasing dosage (from 0.03 mg/kg to therapeutic — 3 mg/kg of body weight, 11 injections in total), intravenously, drop infusion, once in 2 weeks. Clinical progression of the disease has stopped (with persistent hepatosplenomegaly), positive changes in laboratory parameters of the disease activity were revealed (with persistence of high (66 U/L) aspartate aminotransferase activity), and increasing of body weight (however, physical development remains below average, –1 to –2 SD) was noted within 24 weeks of therapy. **Conclusion.** The combination of hepatosplenomegaly, increased transaminase activity and cholesterol levels, gastroenterological symptoms, and insufficient body weight gain should rise doctors' awareness of orphan disease in a child. Timely diagnosis of NPD is crucial for early enzyme replacement therapy initiation (that is currently available). We have shown that olipudase alfa can help us to maintain child's vital activity, to achieve positive clinical and laboratory dynamics, and to reach slow recovery of the child's physical development.

Keywords: clinical case, children, Niemann – Pick disease, type B, enzyme replacement therapy, acid sphingomyelinase deficiency, olipudase alfa

For citation: Golygina Diana V., Begzy Aikhee K.-D., Deeva Viktoriya A., Borovik Natalya N., Shcherbak Vladimir A. Diagnosis and Treatment Challenges of Niemann – Pick Disease, Type B: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):37–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2849>

ние минеральной плотности костей, улучшение результатов теста с шестиминутной ходьбой. Лизосфингомиелин плазмы крови у обоих пациентов резко снизился в первые 6 мес (с исходных 635 и 352 нг/мл соответственно), оставаясь в последующем несколько выше (80 и 72 нг/мл соответственно) верхней границы референсного диапазона (70 нг/мл). Вместе с тем, на фоне лечения не изменились показатели нейркогнитивной функции и скорости периферической нервной проводимости. Нежелательных явлений в результате лечения не зафиксировано [19]. Еще в одной работе итальянских авторов описан клинический случай анафилактической реакции у двухлетнего мальчика с хронической нейровисцеральной (А/Б) формой БНП на введение олипудазы альфа в дозе 1 мг/кг. Авторы подчеркнули необходимость адаптации протокола десенсибилизации при введении препарата с учетом индивидуальной переносимости [20]. Эффективность и безопасность олипудазы альфа в российских исследованиях не изучали.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка М., возраст 4 года 3 мес, госпитализирована в плановом порядке с целью обследования и введения 11-й дозы олипудазы альфа в отделение гастроэнтерологии краевой детской клинической больницы. При поступлении жалобы (со слов родителей) на плохой аппетит и недостаточную прибавку массы тела.

Анамнез заболевания

В возрасте 1 года 5 мес ребенок был обследован детским эндокринологом в районной поликлинике по поводу плохой прибавки массы тела (на момент обследования 9 кг). Девочка направлена к гастроэнтерологу.

В биохимическом анализе крови: аспарагиновая трансаминаза (АСТ) — 70 Ед/л (норма 0–31 Ед/л), аланиновая трансаминаза (АЛТ) — 61 Ед/л (норма 0–34 Ед/л), общий холестерин — 6,6 ммоль/л (норма 0–5,2 Ед/л). В общем анализе крови: гемоглобин — 117 г/л (норма 118–158 Ед/л), лейкоциты — $10,0 \times 10^9$ /л (норма $4,07\text{--}9,32 \times 10^9$ /л), тромбоциты — 157×10^9 /л (норма $172\text{--}401 \times 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 14 мм/ч (норма 2–11 мм/ч). В общем анализе мочи — без патологических изменений. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: реактивные изменения паренхимы печени, увеличение селезенки (98×27 мм). В возрасте 1 года 9 мес в биохимическом анализе крови: АСТ — 63 Ед/л, АЛТ — 34 Ед/л, фосфор — 1,7 ммоль/л (норма 1,1–1,95 ммоль/л). Повторно осмотрена гастроэнтерологом, выставлен диагноз: «Дисфункция гепатобилиарного тракта. Синдром цитолита легкой степени тяжести». В течение 1 мес получала панкреатин, урсодезоксихолевую кислоту, в течение 2 нед — *Lactobacillus rhamnosus* GG в возрастных дозировках, без явного эффекта.

В возрасте 1 год 10 мес при контрольном УЗИ брюшной полости: сохранение реактивных изменений паренхимы печени, размеры селезенки увеличились (117×23 мм). В биохимическом анализе крови: АСТ — 71 Ед/л, АЛТ — 18 Ед/л, общий холестерин — 6,7 ммоль/л. В коагулограмме: фибриноген — 2,41 г/л (норма 2–4 г/л). Исследование крови методом полимеразной цепной реакции на вирусы герпеса 1, 2, 6-го типов, Эпштейна – Барр, цитомегаловирус – вирусы не обнаружены.

В возрасте 2 лет в биохимическом анализе крови: АСТ — 81 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 575 Ед/л (норма 208–378 Ед/л), общий белок — 60 г/л (норма

65–85 г/л). Девочка госпитализирована в отделение гастроэнтерологии с клиническим диагнозом: «Дисфункция билиарного тракта. Синдром холестаза. Гепатоспленомегалия неуточненная. Неспецифический брыжеечный мезаденит. Латентный дефицит железа. Белково-энергетическая недостаточность 2-й степени». В общем анализе крови: гемоглобин — 117 г/л. В биохимическом анализе крови: общий холестерин — 6,2 ммоль/л, АСТ — 64 Ед/л. В иммунограмме: без патологических изменений. Потовая проба: хлориды — 45 ммоль/л (норма до 50 ммоль/л). В копрограмме: креаторея. Компьютерная томография органов брюшной полости: спленомегалия, застойный желчный пузырь, увеличение лимфатических узлов. УЗИ брюшной полости: увеличение размеров и диффузные изменения печени; умеренное увеличение размеров поджелудочной железы; спленомегалия; реактивные изменения сосудов печени, селезенки; увеличение размеров лимфатических узлов брюшной полости. Осмотрена онкологом, патология не выявлена. Рекомендовано обследование на болезнь Гоше. Активность фермента глюкоцереброксигеназы — 5,98 мкмоль/ч (норма > 1,98 мкмоль/ч). Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. По данным офтальмоскопии: симптом «вишневой косточки» не обнаружен. Получала лечение урсодезоксихолевой кислотой по 250 мг/5 мл по 2 мл на ночь. На фоне лечения состояние ребенка без динамики. Рекомендована безглютеновая диета, в результате которой в течение 3 мес были купированы диспепсические явления (нет вздутий живота, стул нормализовался).

После выписки из стационара осмотрена детским эндокринологом. Анализ крови на гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон — 4,2 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл). УЗИ щитовидной железы: без особенностей. Осмотрена амбулаторно неврологом: патологии не выявлено.

Осмотрена генетиком. По рекомендации проведены исследования на дефицит лизосомной кислой липазы — патологии не выявлено; на мукополисахаридозы методом tandemной масс-спектрометрии в сухих пятнах крови: галактоцереброзидаза — 3,95 ммоль/л/ч (норма 0,70–10,0 ммоль/л/ч); альфа-глюкозидаза — 8,08 ммоль/л/ч (норма 1,0–25,0 ммоль/л/ч); альфа-галактозидаза — 3,42 ммоль/л/ч (норма 0,8–15,0 ммоль/л/ч); бета-глюкоцереброзидаза — 5,75 ммоль/л/ч (норма 1,50–25,0 ммоль/л/ч); сфингомиелиназа — 0,11 ммоль/л/ч (норма 1,5–25,0 ммоль/л/ч); альфа-L-идуридаза — 4,65 ммоль/л/ч (норма 1,0–25,0 ммоль/л/ч); концентрация лизосфингомиелина — 30,7 ммоль/л/ч (норма 0,2–15 ммоль/л/ч), лизосфингомиелина-509 — 20,3 ммоль/л/ч (норма 0,15–3,7 ммоль/л/ч); тесты на глидин, тканевую трансглутаминазу и L-фетопротеин — значения в пределах референсного интервала; концентрация 25(OH)D — 21 нг/мл (норма 30–100 нг/мл). Учитывая клиническую картину, снижение активности сфингомиелиназы, повышение концентрации лизосфингомиелина и лизосфингомиелина-509, была заподозрена БНП и рекомендовано молекулярно-генетическое исследование.

В возрасте 3 лет 4 мес ребенок был направлен на госпитализацию в федеральную клинику для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения. В клинике девочка находилась с диагнозом: «Наследственное заболевание обмена из группы сфинголипидозов — болезнь Ниманна – Пика, тип В. Дефицит кислой сфингомиелиназы, хроническая висцеральная форма, подтвержден энзимодиагностикой (резкое снижение активности кислой сфингомиелина-

зы — 0,11 ммоль/л/ч (норма 0,5–25,0 ммоль/л/ч) и молекулярно-генетическим исследованием (в гене *SMPD1* изменение нуклеотидной последовательности с.502G<A, приводящее к замене *p.Gly68Arg* в гетерозиготном состоянии, и изменение нуклеотидной последовательности с.996del, приводящее к замене *Phe333Serfs*52* в гетерозиготном состоянии)».

Консилиум врачей принял решение о назначении по жизненным показаниям ФЗТ препаратом олипудазы альфа в постепенно нарастающей дозировке — от 0,03 мг/кг до терапевтической — 3 мг/кг массы тела в/в, капельно, 1 раз в 2 нед. Потребность с учетом прибавки массы тела девочки составляла 44 флакона в год (20 мг во флаконе). Родители были ознакомлены с диагнозом и согласились на введение ребенку препарата.

В возрасте 3 лет 10 мес пациентке введена первая доза препарата (Xenprozyme, Genzyme Ireland Ltd, Ирландия; держатель регистрационного удостоверения Sanofi, Нидерланды) в стартовой дозе 0,03 мг/кг. Введение девочка перенесла хорошо, реакции на первое введение, а также в дальнейшем не отмечено. Введение третьей дозы препарата пропущено в связи с острой респираторной инфекцией (повышение температуры тела до 39–40 °С, установлен диагноз «острый тонзиллит»). Ребенок получал антибактериальную терапию (цефиксим в суспензии 100 мг/5 мл по 5,0 мл 1 раз в сутки в течение 5 сут). Перерыв между второй и третьей дозами составил 4 нед. Далее олипудазу альфа вводили каждые 2 нед в возрастающей дозировке без пропусков. В течение 22 нед выполнено 10 введений препарата (см. таблицу). Достигнута доза 3 мг/кг. Нежелательных реакций на введение препарата не зарегистрировано.

Анамнез жизни

Ребенок проживает в Забайкальском крае. Девочка от второй беременности, вторых родов, первый ребенок здоров. Мать на 20-й нед беременности перенесла острую респираторную инфекцию, на 35-й нед диагностированы синдром инфицированного амниона (получала цефтриаксон), хронический цервицит, нефроптоз справа, хронический пиелонефрит, ремиссия. Роды в срок. Масса тела при рождении — 3240 г, длина тела — 50 см. В периоде новорожденности: лейкоцитоз (до 34 тыс.), гипербили-

рубинемия (в возрасте 2 сут общий билирубин — 197, связанный — 11,2 мкмоль/л; на 4-е сут — 239 и 9,4 мкмоль/л соответственно). Вскармливание грудное до 2-летнего возраста. Вакцинация: БЦЖ, остальные — отказ родителей. Перенесенные заболевания: нечастые острые респираторные инфекции. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность, со слов матери, у родственников первой и второй степени родства по лизосомным болезням накопления не отягощена. Энзимодиагностику и молекулярно-генетические исследования у других членов семьи не проводили.

Физикальная диагностика

Состояние ребенка при госпитализации средней степени тяжести по характеру заболевания, самочувствие удовлетворительное. Сознание сохранено. По шкале Глазго — 15 баллов. Ребенок ориентирован во времени и пространстве, память снижена, наблюдается неглубокий дефицит внимания, есть понимание речи, развита активная речь.

Кожные покровы телесного цвета, пониженной влажности, периорбитальные тени, мраморность, сухие, участки шелушения. Пастозность век. Видимые слизистые оболочки розовые, без патологических высыпаний. Слизистые оболочки ротоглотки и носа без изменений. Подкожно-жировая клетчатка истончена на животе и конечностях, сохранена на лице. Оценка костно-мышечной системы: видимых деформаций нет, движения в полном объеме, безболезненные; мускулатура развита умеренно, мышечный тонус сохранен. Лимфатические узлы не пальпируются.

Органы дыхания: визуально область грудной клетки не изменена, деформаций нет. При пальпации грудная клетка эластичная, безболезненная. Перкуторно: границы легких соответствуют возрастной группе. Аускультативно выслушивается пуэрильное дыхание по всем полям легких, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 24 в минуту. Сатурация кислорода 97%.

Органы сердечно-сосудистой системы: визуально область сердца не изменена, патологических выбуханий нет. Перкуторно границы сердца соответствуют возрастной норме — 2-й группе по Молчанову. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Частота сердечных сокращений — 98 уд./мин.

Таблица. Дозировки олипудазы альфа

Table. Olipudase alfa dosages

Возраст ребенка	Номер введения	Доза, мг/кг массы тела	Суммарная доза, мг
3 года 10 мес	1	0,03	0,42
3 года 10,5 мес	2	0,1	1,4
3 года 11 мес	Пропущено в связи респираторной инфекцией		
3 года 11,5 мес	3	0,3	4,2
4 года	4	0,3	4,2
4 года 0,5 мес	5	0,3	4,2
4 года 1 мес	6	0,6	8,04
4 года 1 мес	7	0,6	8,28
4 года 1,5 мес	8	1	14
4 года 2 мес	9	1	14
4 года 2,5 мес	10	2	28

Источник: Гольгина Д.В. и соавт., 2025.

Source: Golygina D.V. et al., 2025.

Пuls одинаковый на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление — 100/60 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот округлой формы, вздут, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка — на 3 см, плотной консистенции.

Половые органы развиты по женскому типу. Мочеиспускание свободное, регулярное, безболезненное. Стул оформленный, 1–2 раза в сутки, обычной консистенции, без патологических включений. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. При пальцевом ректальном исследовании дополнительные образования не определяются.

Антропометрия: рост — 104 см, масса тела — 14,5 кг, ИМТ — 13,4 кг/м².

Диагноз, выставленный в 3 года 4 мес, на момент госпитализации без изменений.

Лабораторное и инструментальное обследование

При поступлении клинический анализ крови: гемоглобин — 122 г/л, лейкоциты — $8,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 160×10^9 /л, СОЭ — 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 4,9 мкмоль/л, связанный — 0,9 мкмоль/л, общий холестерин — 4,9 ммоль/л, АСТ — 62 Ед/л, АЛТ — 22 Ед/л.

УЗИ печени: по среднеключичной линии максимальный размер — 10,3 см. УЗИ селезенки: размеры 118 × 33 мм.

Динамика и исходы

Во время настоящей госпитализации введена 11-я доза олипудазы альфа (3,0 мг/кг, или суммарно 43,5 мг; 10,8 мл восстановленного раствора + 89,2 мл NaCl 0,9%). Время инфузии — 220 мин. Впервые достигнута полная доза. Нежелательных реакций на введение не зарегистрировано. Кроме того, ребенок получал дополнительное лечебное питание (смесь «Клинутрен» 200 мл/сут или Pantamen Junior по 1 банке в неделю для обеспечения суточной потребности в витаминах и мине-

ралах); урсодезоксихолевую кислоту — 250 мг/5 мл по 2 мл на ночь внутрь, постоянно; витамин D — по 1000 МЕ 1 раз/сут внутрь, постоянно.

В течение 24 нед проводимой терапии наблюдается остановка прогрессирования заболевания. Клинически — ребенок растет, набирает массу тела (за время наблюдения +4 кг), однако физическое развитие продолжает оставаться ниже среднего (от –1 до –2 SD). По данным лабораторных исследований через 2 нед после введения 11-й дозы препарата отмечена нормализация количества лейкоцитов — $8,4 \times 10^9$ /л и тромбоцитов — 254×10^9 /л, концентрации общего холестерина — снизилась до 5,5 ммоль/л (с 7,1 ммоль/л), активности АСТ — до 66 Ед/л (с 91 Ед/л), АЛТ — до 24 Ед/л (с 36 Ед/л).

По данным УЗИ брюшной полости, продолжает сохраняться гепатоспленомегалия, но нет прогрессирования (рис. 1, 2). В то же время относительно увеличившейся массы тела размеры паренхиматозных органов уменьшились.

Ребенок регулярно наблюдается в стационаре в течение суток после инфузии, поступает каждые 2 нед для обследования и введения очередной дозы олипудазы альфа. Нежелательных явлений во время данного и предыдущих введений не зарегистрировано.

Прогноз

Для выздоровления — прогноз неблагоприятный. Для жизни — относительно благоприятный в связи с применением олипудазы альфа.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки М., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика БНП, тип В у нашей пациентки была затруднена относительной доброкачественностью течения болезни. Первые признаки болезни появились в возрасте 1 года 5 мес и были неспецифическими. Это совпадает

Рис. 1. Динамика поперечного размера печени на протяжении болезни
Fig. 1. Dynamics in liver transverse size over the disease course

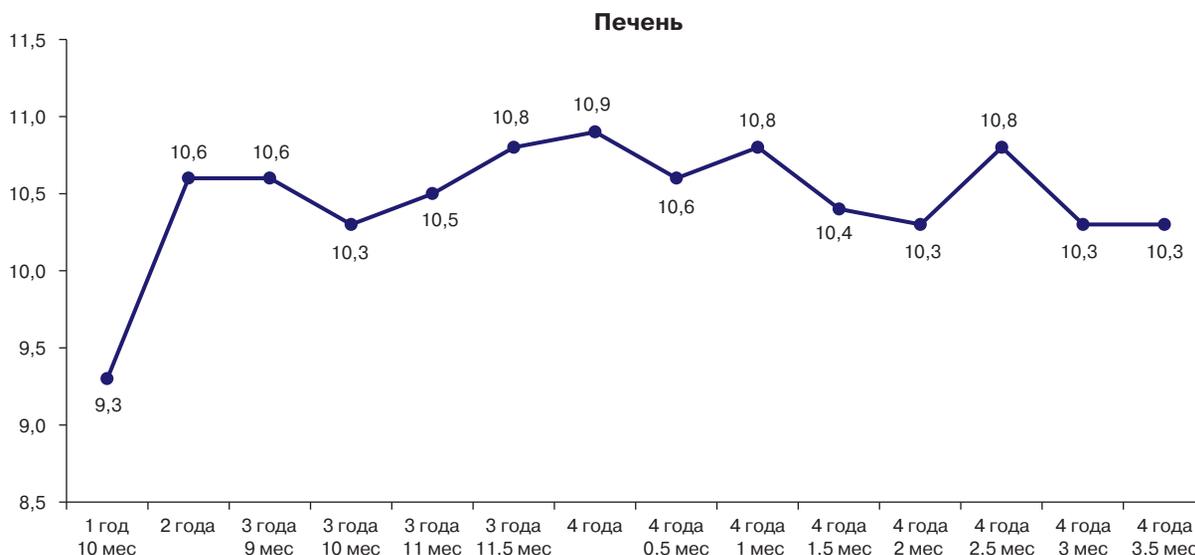
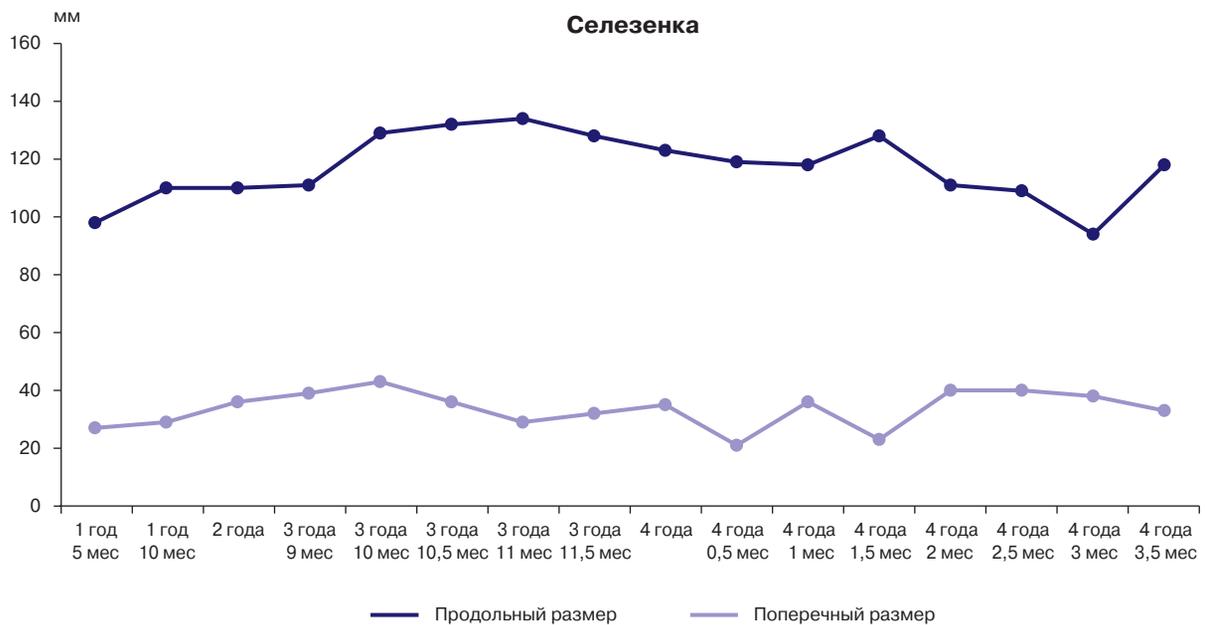


Рис. 2. Динамика размеров селезенки на протяжении болезни
Fig. 2. Dynamics in spleen size over the disease course



Источник: Голыгина Д.В. и соавт., 2025.
 Source: Golygina D.V. et al., 2025.

Рис. 3. Пациентка М.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 3. Patient M.: disease chronology, key events, and prognosis



Примечание. БНП — болезнь Ниманна – Пика, ОА — олипудаз альфа, ОРИ — острая респираторная инфекция.

Note. NPD (БНП) — Niemann – Pick disease, OA (ОА) — olipudase alfa, ARI (ОРИ) — acute respiratory infection.

с мнением других авторов о длительном (не менее 1 года, в ряде случаев более 3 лет) периоде до установления диагноза [21–23]. Так, в наблюдательном исследовании (Франция) историй болезни 118 пациентов с дефицитом КСМ медиана возраста установления диагноза БНП, тип А составила 8 мес (*min–max* 1–18), тип А/В — 1 (0–3) год, тип В — 5,5 [0–73] лет [24]. Девочка М. наблюдалась в течение двух лет с различными гастроэнтерологическими заболеваниями. Диагноз БНП установлен в возрасте 3 лет 4 мес и подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями и определением активности КСМ.

Перспективным направлением ранней диагностики лизосомных болезней накопления является неона-

тальный скрининг. В когортном исследовании более 50 тыс. доношенных новорожденных (Китай) методом тандемной масс-спектрометрии выявлены 2 ребенка с болезнью Гоше, 5 — с дефицитом КСМ, 9 — с болезнью Краббе, 8 — с болезнью Фабри и трое новорожденных — с болезнью Помпе. Совокупная распространенность лизосомных болезней накопления, согласно данным этого исследования, составила 1 случай на 1856 живорождений, дефицит КСМ — 1 на 10 тыс. [25]. В этой связи можно ожидать, что неонатальный скрининг орфанных заболеваний приведет и к раннему назначению таргетной терапии, что значительно улучшит прогноз больных детей.

Олипудазы альфа применяется при БНП без поражения ЦНС [1], поэтому препарат был показан ребенку М. Олипудазу альфа начали вводить с 3 лет 10 мес в нарастающей дозе. Полная доза — 3 мг/кг — достигнута при 11-й инфузии. На фоне ФЗТ достигнута положительная динамика болезни, что позволяет изменить оценку прогноза для жизни и восстановления нарушенных функций у описанной нами пациентки на более благоприятную. Однако определенным это суждение не является, так как результаты лечения детей с БНП типа В после 52 нед ФЗТ не описаны. Вместе с тем, такие результаты описаны у взрослых, которых наблюдали в течение двух лет терапии олипудазой альфа в дозе 3 мг/кг массы тела [26]. В частности, отмечено снижение объема селезенки до 6,1 кратной нормы против исходных 11,7. Изменение объема селезенки у пациентов, получавших препарат только в течение одного года, было выражено в меньшей степени (7,7 кратной нормы против исходных 11,2). Учитывая медленную динамику клинических признаков болезни у взрослых, мы предполагаем, что стабилизация гепатоспленомегалии у нашей пациентки является благоприятным промежуточным результатом.

Отдельно отметим, что в исследовании олипудазы альфа у взрослых было зафиксировано 151 нежелательное явление, предположительно, связанное с лечением. Наиболее распространенным из них была головная боль — у 10/35 человек (29%). Нежелательные явления ($n = 101$), классифицированные как реакция на инфузию, в большинстве случаев (62%) были зарегистрированы в первые 6 мес лечения, и ни одно — после 18 мес. У четырех человек было несколько временных повышений печеночных трансаминаз, и все они разрешились без дополнительного лечения. Ни один пациент не прекратил лечения из-за побочных эффектов [27]. В нашем случае в течение 5 мес терапии нежелательных явлений не зарегистрировано.

Авторы двух исследований с участием детей [18, 19] и одного клинического наблюдения ребенка в течение одного года [20] также указывают на высокий профиль безопасности олипудазы альфа. Нежелательные явления регистрировали редко, большинство — реакции на инфузии препарата в начале терапии на этапе эскалации дозы. В дальнейшем, с достижением поддерживающей дозы они уже не возникали. В одном случае у взрослого больного с ранее документированной кардиомиопатией была выявлена экстрасистолия [27]. После проведенного лечения отмечали снижение концентрации холестерина, активности трансаминаз, уменьшение гепатоспленомегалии, восстановление темпов физического развития, восстановление количества тромбоцитов [18–20].

В представленном нами случае также подтверждается положительный эффект применения олипудазы альфа. Планируется продолжение терапии в общей сложности в течение 2 лет. Последующая тактика после проведения 24-месячной ФЗТ пока не разработана. Это является перспективой дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание в дебюте БНП, тип В гепатоспленомегалии, высокой активности трансаминаз и концентрации холестерина, гастроэнтерологических симптомов, плохой прибавки массы тела должно насторожить врачей в отношении наличия у ребенка орфанного заболевания. Это позволит сократить сроки диагностики болезни и инициировать патогенетическую терапию на ранних сроках ее развития. В описанном нами случае ФЗТ олипудазой альфа начата в возрасте 3 лет 10 мес в дозе 0,03 мг/кг массы тела. В 4 года 3 мес во время 11-й инфузии достиг-

нута полная доза — 3 мг/кг массы тела. Нежелательных явлений не зарегистрировано. В ходе проводимой терапии наблюдали остановку прогрессирования заболевания: стабилизировалась гепатоспленомегалия, отмечены нормализация лабораторных признаков БНП и медленное восстановление физического развития ребенка. Запланировано продолжить введение олипудазы альфа в поддерживающей дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания: 06.06.2024).

INFORMED CONSENT

Patients' parent has signed informed voluntary consent on the publication of examination and treatment results (signed 06.06.2024).

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

Д.В. Голыгина — обзор публикаций по теме статьи.

А.К.-Д. Бегзи — написание первичного варианта статьи.

В.А. Деева — техническое редактирование текста статьи.

Н.Н. Боровик — обзор публикаций по теме статьи, лечение ребенка.

В.А. Щербак — разработка дизайна исследования, окончательное редактирование текста, проверка критически важного содержания.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Diana V. Golygina — literature review on the manuscript topic.

Aikhee K.-D. Begzy — manuscript draft writing.

Viktoriya A. Deeva — manuscript technical editing.

Natalya N. Borovik — literature review on the manuscript topic, child's management.

Vladimir A. Shcherbak — study design, final text editing, critical review.

ORCID

Д.В. Голыгина

<https://orcid.org/0009-0004-0150-3264>

А.К.-Д. Бегзи

<https://orcid.org/0009-0002-0331-9300>

В.А. Деева

<https://orcid.org/0009-0000-5358-7026>

Н.Н. Боровик

<https://orcid.org/0000-0002-4051-2081>

В.А. Щербак

<https://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake SC, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):85. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>
2. Zhou YF, Metcalf MC, Garman SC, et al. Human acid sphingomyelinase structures provide insight to molecular basis of Niemann-Pick disease. *Nat Commun.* 2016;7:13082. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms13082>
3. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>
4. Ioannou YA. The structure and function of the Niemann-Pick C1 protein. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1-2):175–181. doi: <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3061>
5. Vanier MT, Millat G. Structure and function of the NPC2 protein. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1685(1-3):14–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2004.08.007>
6. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100879. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100879>
7. Tirelli C, Rondinone O, Italia M, et al. The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review. *Biomolecules.* 2024;14(2):211. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14020211>
8. Hu J, Maegawa GHB, Zhan X, et al. Clinical, biochemical, and genotype-phenotype correlations of 118 patients with Niemann-Pick disease Types A/B. *Hum Mutat.* 2021;42(5):614–625. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.24192>
9. Doerr A, Farooq M, Faulkner C, et al. Diagnostic odyssey for patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Exploring the potential indicators of diagnosis using quantitative and qualitative data. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101052>
10. Torres S, Balboa E, Zanlungo S, et al. Lysosomal and Mitochondrial Liaisons in Niemann-Pick Disease. *Front Physiol.* 2017;8:982. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00982>
11. Pulikottil-Jacob R, Ganz ML, Fournier M, Petruski-Ivleva N. Healthcare Service Use Patterns Among Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency Type B: A Retrospective US Claims Analysis. *Adv Ther.* 2023;40(5):2234–2248. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02453-w>
12. Liu Y, Luo Y, Xia L, et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl.* 2019;25(8):1233–1240. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.25457>
13. Mora VMC, Osorio JSC, Iturbe DF, et al. Double-Lung Transplantation in a Patient with Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease: A Valid Treatment Option. *Case Rep Transplant.* 2022;2022:5428381. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/5428381>
14. Мельникова И.М., Павликов А.А., Борисова Е.К. Течение болезни Ниманна – Пика типа А/В на фоне трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Медицинский совет.* — 2024. — Т. 18. — № 11. — С. 268–274. — doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-240> [Melnikova IM, Pavlikov AA, Borisova EK. Course of Niemann – Pick disease type A/B in the context of hematopoietic stem cell transplantation. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2024;18(11):268–274. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-240>]
15. Cassiman D, Packman S, Bembi B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab.* 2016;118(3):206–213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.001>
16. Syed YY. Olipudase Alfa in Non-CNS Manifestations of Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Profile of Its Use. *Clin Drug Investig.* 2023;43(5):369–377. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01270-x>
17. Hon YY, Zaidi A, Donohue K, Nguyen C. Regulatory news: Olipudase alfa-rpcp (Xenpозyme™) for treatment of non-central nervous system manifestations of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adult and pediatric patients-FDA Approval summary. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(4):575–577. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12754>
18. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2021;23(8):1543–1550. doi: [10.1038/s41436-021-01156-3](https://doi.org/10.1038/s41436-021-01156-3)
19. Pan YW, Tsai MC, Yang CY, et al. Enzyme replacement therapy for children with acid sphingomyelinase deficiency in the real world: A single center experience in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;34:100957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100957>
20. Fiori L, Tagi VM, Montanari C, et al. Desensitization of olipudase alfa-induced anaphylaxis in a child with chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;40:101120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101120>
21. Zhou ZW, Wang SH, Xu CA, et al. Three-years misdiagnosis of Niemann Pick disease type B with novel mutations in SMPD1 gene as Budd-Chiari syndrome. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01353-2>
22. Scarpa M, Barbato A, Bisconti A, et al. Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): addressing knowledge gaps in unmet needs and patient journey in Italy – a Delphi consensus. *Intern Emerg Med.* 2023;18(3):831–842. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03238-3>
23. Lipiński P, Kuchar L, Zakharova EY, et al. Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):55. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1029-1>
24. Mauhin W, Guffon N, Vanier MT, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in France: a retrospective survival study. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):289. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03234-6>
25. Chang S, Zhan X, Liu Y, et al. Newborn Screening for 6 Lysosomal Storage Disorders in China. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e2410754. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.10754>
26. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med.* 2022;24(7):1425–1436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>
27. Wasserstein MP, Lachmann R, Hollak C, et al. Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):378. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02983-0>

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 миелобластном 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 полтора 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 циклоспорин увеличивает риск развития гиперплазии десен, хотя связь гиперплазии с дозировкой циклоспорина, продолжительностью терапии циклоспорин, 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 sovremennoy 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 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 гинекомастии 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.

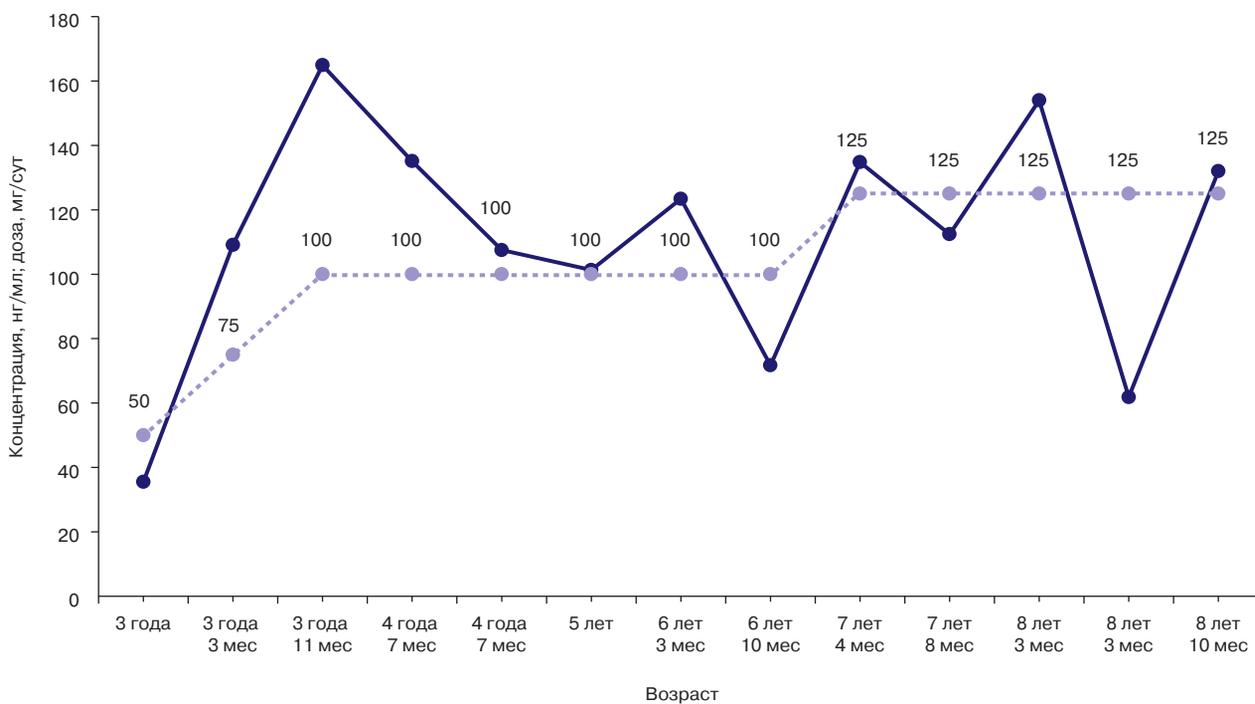
Через месяц (в возрасте 2 лет 10 мес) в связи с выраженной протеинурией (до 1023 мг/сут) начата терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут (20 мг/сут). Терапия на протяжении 8 нед не привела к желаемому эффекту. Нефротический синдром был расценен как стероид-резистентный.

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 (коропки 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 циклоспорина 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 циклоспорина 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 циклоспорина 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 циклоспорин 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, максимумально — 4 лет применения циклоспорина. У нашего пациента гиперплазия десен развивалась более чем через 5 лет от начала применения циклоспорина, 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 циклоспорина 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 циклоспорин, 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 циклоспорина 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 циклоспорина, замена сопутствующих препаратов, которые влияют на метаболизм циклоспорина) была выбрана и в некоторых других клинических случаях [17].

Ключевым фактором риска гиперплазии десен в описанном нами случае является полипрагмазия ввиду возможного фармакокинетического взаимодействия циклоспорина 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 (ПМР) — 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 фенорбитала 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
	6 лет	Мужской				Нет данных
	10 лет	Женский			Хирургическое удаление	Нет данных
					Прекращение приема препарата, регресс симптомов	Нет данных
Sazzolla 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	1,25 мг/сут (1,32 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-Bagtoglou 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. [Nefroticheskii 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%20у%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>
- Dorresteyn 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>