

Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Сильнова И.В., Барский В.И., Савостьянов К.В.

Генерализованная инфантильная артериальная кальцификация в практике детского кардиолога

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Генерализованная инфантильная артериальная кальцификация (ИАК) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, диагностика которого сопряжена с большими трудностями ввиду вариабельности клинических проявлений. Характерна высокая летальность пациентов при дебюте заболевания в раннем детском возрасте в связи с ограниченными возможностями медикаментозного лечения. **Цель:** представление 2 клинических случаев больных с генетически верифицированным диагнозом ИАК с длительными сроками катамnestического наблюдения (2016–2023 гг.).

Результаты. При поражении коронарных сосудов при ИАК выявляются выраженные ишемические изменения на ЭКГ при подтвержденной нормальной анатомии коронарных артерий, что должно настораживать клиницистов и способствовать включению указанной формы патологии в спектр дифференциальных диагнозов.

Заключение. Для диагностики генетически обусловленных ИАК крайне важным является проведение молекулярно-генетических исследований с использованием методов высокопроизводительного секвенирования.

Ключевые слова: дети; инфантильная артериальная кальцификация; кардиомиопатия

Для цитирования: Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Гандаева Л.А., Сильнова И.В., Барский В.И., Савостьянов К.В. Генерализованная инфантильная артериальная кальцификация в практике детского кардиолога. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(4): 300–308. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-300-308> <https://elibrary.ru/sjwgdj>

Для корреспонденции: Сдвигова Наталья Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач детский кардиолог, кардиологическое отд-ние ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, sdvigova-natalya@yandex.ru

Участие авторов: Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. — концепция и дизайн исследования; Сдвигова Н.А., Жарова О.П., Сильнова И.В. — сбор и обработка материала; Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н., Гандаева Л.А. — написание текста; Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В., Барский В.И. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.06.2024
Принята к печати 07.08.2024
Опубликована 16.09.2024

**Nataliya A. Sdvigova, Elena N. Basargina, Olga P. Zharova, Leila A. Gandaeva,
Irina V. Silnova, Vladimir I. Barskiy, Kirill V. Savostyanov**

Generalized infantile arterial calcification in the practice of a pediatric cardiologist

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Summary

Introduction. Generalized infantile arterial calcification (IAC) is a rare autosomal recessive disease. The diagnosis of IAC is associated with great difficulties due to the variability of clinical manifestations. The high mortality rate in patients at the onset of the disease in early childhood is characterized due to limited possibilities of drug treatment. **Aim:** to present two clinical reports concerning patients with a genetically verified diagnosis of IAC with long-term catamnestic follow-up (from 2016 to 2023).

Results. When coronary vessels are affected with IAC, pronounced ischemic changes are detected on the ECG with confirmed normal anatomy of the coronary arteries, which should alert clinicians and contribute to the inclusion of this form of pathology in the spectrum of differential diagnoses.

Conclusion. For the diagnosis of genetically determined IAC, it is extremely important to conduct molecular genetic studies using high-throughput sequencing methods.

Keywords: children; infantile arterial calcification; cardiomyopathy

For citation: Sdvigova N.A., Basargina E.N., Zharova O.P., Gandaeva L.A., Silnova I.V., Barskiy V.I., Savostyanov K.V. Generalized infantile arterial calcification in the practice of a pediatric cardiologist. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(4): 300–308. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-300-308> <https://elibrary.ru/sjwgdj>

For correspondence: Natalia A. Sdvigova, MD, PhD, senior researcher, pediatric cardiologist at the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, sdvigova-natalya@yandex.ru

Contribution: Sdvigova N.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V. — concept and design of the study; Sdvigova N.A., Zharova O.P., Silnova I.V. — collection, processing of the material; Sdvigova N.A., Basargina E.N., Gandaeva L.A. — writing the text; Basargina E.N., Savostyanov K.V., Barskiy V.I. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Sdvigova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-5313-1237>

Basargina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>
Zharova O.P., <https://orcid.org/0000-0003-4221-8406>
Gandaeva L.A., <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>
Silnova I.V., <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>
Barskiy V.I., <https://orcid.org/0000-0003-1267-1517>
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 28, 2024
Accepted: August 07, 2024
Published: September 16, 2024

Введение

Генерализованная инфантильная артериальная кальцификация (ИАК) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся распространённой кальцификацией сосудов различного калибра с их стенозом, клинически проявляющееся в раннем возрасте [1]. Частота болезни составляет 1 : 200 тыс. беременностей, а частота носительства рецессивного аллеля — 1 : 223 человека [2]. Диагноз ИАК клинически устанавливается пациентам с распространённой артериальной кальцификацией сосудов по данным визуализирующих методов: эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии (КТ) сосудов, магнитно-резонансной томографии, коронарной ангиографии, подтверждается биаллельными патогенными вариантами в генах *ENPP1* или *ABCC6* у пациентов с сердечно-сосудистыми проявлениями в младенчестве при исключении иных причин [1]. Для патогенетического лечения применяются препараты бисфосфонатов (этидронат, памидронат, ризедронат), при этом отмечена высокая частота побочных эффектов (по типу гипофосфатазии и остеопетроза) и спорные данные об эффективности вышеуказанной терапии [3]. Лечение сердечной недостаточности, артериальной гипертензии проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями [1]. Имеются единичные публикации об этой форме нозологии с дебютом в раннем возрасте, преимущественно с летальным исходом за период наблюдения без данных о генетической верификации диагноза [4, 5], в то время как для диагностики генетически обусловленных заболеваний, в том числе патологии миокарда, крайне важным является проведение молекулярно-генетических исследований с использованием методов высокопроизводительного секвенирования [6].

Клинический случай № 1

Пациентка А., 2015 г. р., от 3-й беременности (1-я — медицинский аборт, 2-я — мальчик, 2013 г. р., здоров), протекавшей на фоне бактериурии и кольпита, от 2-х самостоятельных родов в срок. При рождении масса тела 3200 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. Семейный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощён.

В возрасте 2,5 мес при плановой ЭхоКГ визуализировано открытое овальное окно, жидкость в полости перикарда до 2,5 мм, рекомендовано наблюдение. В 6 мес появились жалобы на учащённое хрипящее дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, периоральный цианоз, повышенную утомляемость, в весе не прибавила. В возрасте 7 мес внезапно стала задыхаться, появля-

лась рвота, госпитализирована в стационар по месту жительства. При поступлении — выраженная бледность кожных покровов, перкуторные границы сердца расширены, сердечные тоны приглушены, систолический шум, гепатомегалия до +2 см из-под края рёберной дуги. По данным ЭхоКГ отмечена дилатация левого желудочка (ЛЖ) с конечно-диастолическим размером (КДР) 33 мм, гипокинез задней стенки ЛЖ, снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу 51%), недостаточность митрального клапана (НМК) 2 степени. При электрокардиографии (ЭКГ) выявлены диффузные нарушения метаболических процессов в миокарде. При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: утолщение и уплотнение сосудов печени, селезёнки и почек, небольшое количество жидкости в плевральной полости. В динамике отмечено снижение ФВ до 37%.

Больная направлена в кардиологическое отделение с диагнозом «Дилатационная кардиомиопатия». Госпитализирована в возрасте 9 мес, при поступлении обращало на себя внимание высокое артериальное давление на руках (140/80 мм рт. ст.) и ногах (125/70 мм рт. ст.). По данным ЭхоКГ — левая атриомегалия (24 × 27 мм), симметричная гипертрофия миокарда (межжелудочковая перегородка и задняя стенка ЛЖ — по 8 мм), снижение сократительной способности (ФВ по Тейхольцу — 53%, по Симпсону — 54%), нарушение диастолической функции по 1 типу (Е/А 1/0,7 м/с), повышение эхогенности миокарда ЛЖ, сепарация листов перикарда по передней поверхности до 5 мм, НМК 2 степени. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — уплотнение стенок сосудов печени, почек, головного мозга. Анализ спектра аминокислот и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии показал, что показателей, свидетельствующих о развитии наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального бета-окисления жирных кислот, нет. Биопсия слизистой щеки и прямой кишки: исключён амилоидоз. Проведена КТ-аортография: диффузные изменения стенок ветвей аорты по типу артериокальциноза, преимущественно в брюшной части, чревного ствола и его артерии, брыжеечных и почечных, аналогичные, но менее выраженные изменения в стенках бронхиальных артерий, данных за сужение ствола грудной и брюшной аорты нет, выявлено множество кальцификатов (рис. 1).

При секвенировании экзона выявлен нуклеотидный вариант *c.2335A>C* в гене *ENPP1* в гетерозиготном состоянии. При поиске протяжённых делеций гена *ENPP1* нарушений не выявлено. Дополнительно проведено исследование методом мультиплексной ам-

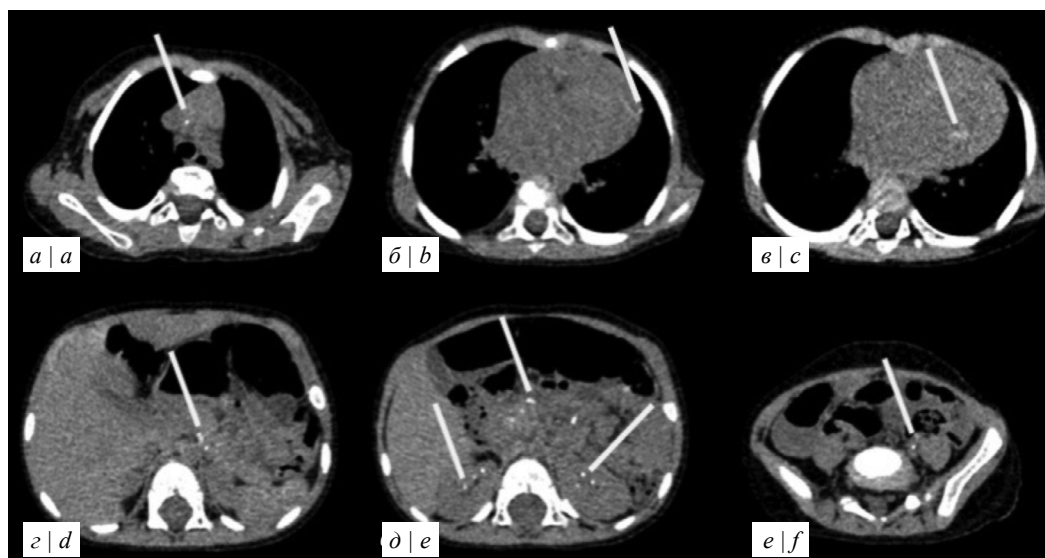


Рис. 1. КТ пациентки А. без контрастирования. Аксиальные срезы.

a — кальцинат в проекции одной из артерий средостения малого калибра; *б* — кальцинат в проекции передней межжелудочковой вены; *в* — кальцинат в проекции передней сосочковой мышцы ЛЖ; *г* — кальцинат в проекции селезеночной артерии; *д* — кальцинат в проекции ветвей почечных артерий и артерий в головке поджелудочной железы; *е* — кальциваты в проекции подвздошных артерий.

Fig. 1. CT of the girl patient A. without contrasting. Axial slices.

a) Calcification in the projection of one of the small-caliber mediastinal arteries. *b)* Calcification in the projection of the anterior interventricular vein. *c)* Calcification in the projection of the anterior papillary muscle of the left ventricular. *d)* Calcification in the projection of the splenic artery. *e)* Calcification in the projection of the branches of the renal arteries and arteries in the head of the pancreas. *f)* Calcifications in the projection of the iliac arteries.

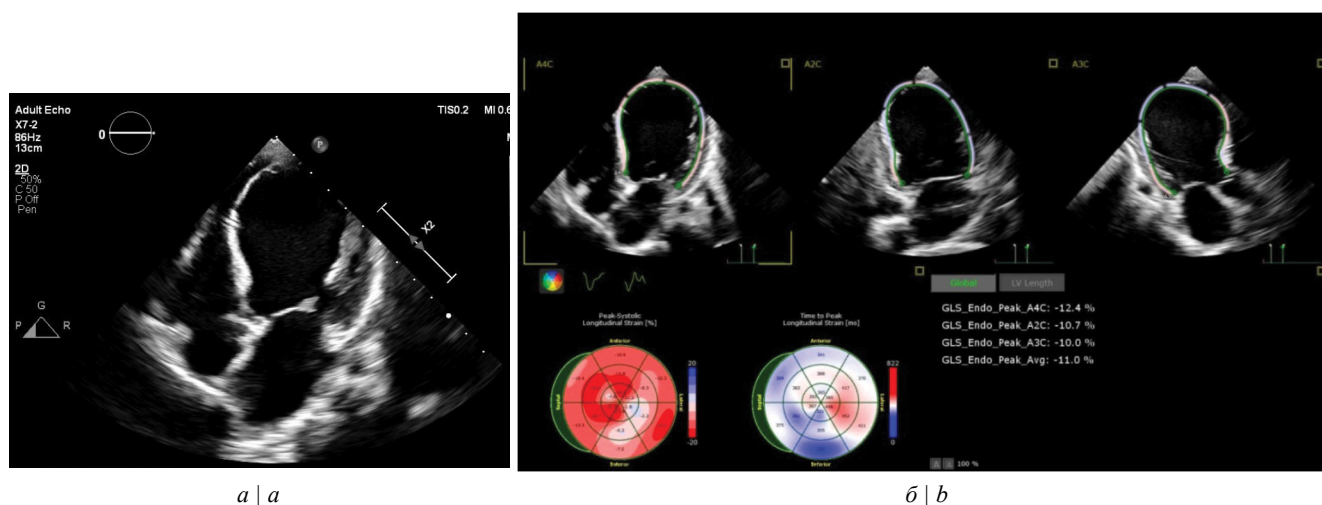


Рис. 2. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки А., 3 года.

a — В-режим; апикальная четырёхкамерная позиция (4Ac); определяются дилатация, сферическая форма ЛЖ, верхушка ЛЖ деформирована; *б* — исследование продольной деформации в режиме спек-трекинг. Отмечается снижение глобальной продольной деформации до 11%.

Fig. 2. Transthoracic echocardiography of 3 year girl patient A.

a) B-mode. Apical four-chamber position (4Ac). There are detected dilation and the spherical shape of the left ventricle, the apex of the left ventricle is deformed. *b)* Study of longitudinal deformation in speck-tracking mode. There is a decrease in global longitudinal deformation to 11%.

плификации лигированных зондов таргетных областей экзонов 2–30 гена *ABCC6*, в результате которого обнаружена делеция экзона 5 гена *ABCC6* в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, в настоящее время этиология данного случая не ясна. Учитывая данные клинической картины, пациенту выставлен диагноз «Идиопатическая артериальная кальцификация», рекомендовано дообследование в объёме секвенирования полного экзона и валидация выявленной у ребёнка делеции экзона 5 гена *ABCC6* у роди-

телей. При дальнейшем наблюдении сохранялось ремоделирование по дилатационному фенотипу, прогрессивно ухудшалась диастолическая функция миокарда вплоть до рестриктивного типа (табл. 1, рис. 2, рис. 3).

В возрасте 6 лет 7 мес у ребёнка было отмечено ухудшение состояния: увеличилась концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида до 2052 пг/мл, появились жалобы на одышку (частота дыхания до 40–44 в минуту), субфебрилитет (до 37,7°C), эпизоды десатурации (78–84%), тахикардия

Таблица 1 / Table 1

Динамика параметров ЭхоКГ пациентки А. за период наблюдения
Trend in EchoCG parameters in girl patient A. during the observation period

Параметры ЭхоКГ EchoCG parameters	9 мес 9 months	1 год 7 мес 1 years 7 months	2 года 9 мес 2 years 9 months	4 года 3 мес 4 years 3 months	6 лет 7 мес 6 years 7 months	6 лет 10 мес 6 years 10 months
Z-score КДР ЛЖ Z-score LV end-diastolic size (EDS)	1,9	3,12	3,6	3,65	5	3,31
КДР левого предсердия Left atrium (LA) EDS	3,7	3,5	3,0	4,4	3,25	4,1
НМК, степень Mitral valve insufficiency (MVI), degree	2	2	3	2–3	2–3	3
ФВ по Тейхольц, % Ejection fraction (EF) according to Teicholz, %	53	64	60	57	60	52
ФВ по Симпсон, % EF according to Simpson, %	54	60	43	57	50	52
Нарушение диастолической функции Impairing of the diastolic function	1 тип Type 1	—	—	—	—	3 тип Type 3

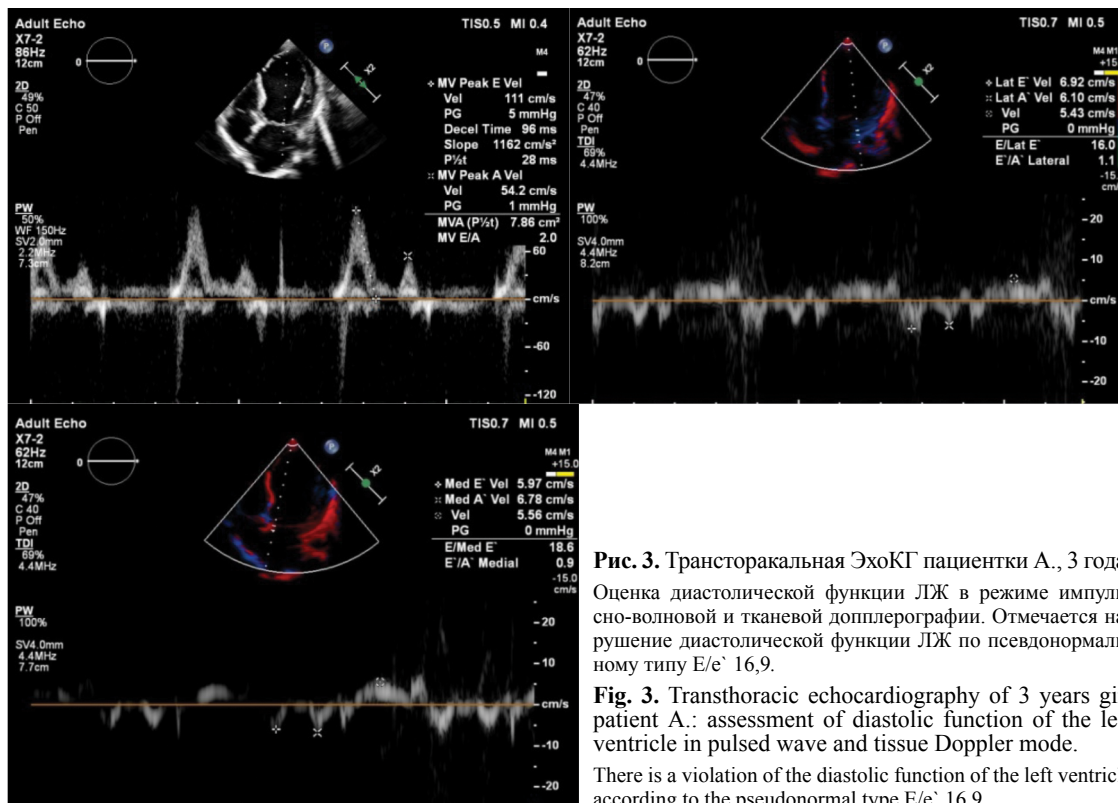


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки А., 3 года.

Оценка диастолической функции ЛЖ в режиме импульсно-волновой и тканевой доплерографии. Отмечается нарушение диастолической функции ЛЖ по псевдонормальному типу E/e' 16,9.

Fig. 3. Transthoracic echocardiography of 3 years girl patient A.: assessment of diastolic function of the left ventricle in pulsed wave and tissue Doppler mode.

There is a violation of the diastolic function of the left ventricle according to the pseudonormal type E/e' 16.9.

до 120 уд/мин. Была усилена диуретическая терапия (добавлен торасемид), что позволило добиться стабилизации клинического состояния. При ЭКГ была выявлена перегрузка миокарда ЛЖ с выраженными нарушениями реполяризации (рис. 4).

В возрасте 6 лет 10 мес больной была проведена КТ-коронарография, выявлен стеноз до 50% дистальной трети передней межжелудочковой ветви после отхождения диагональной артерии. Девочка получает лечение, направленное на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности: ингибиторы ангиотен-

зинпревращающего фермента (каптоприл), бета-блокаторы (бисопролол), блокатор «медленных» кальциевых каналов (амлодипин), антагонист альдостерона (спиронолактон), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота).

Клинический случай № 2

Пациентка Л., 2016 г.р., от 2-й беременности (1-я беременность — девочка, 2011 г.р., здоровая), протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции в I и II триместрах, гайморита, преждевременного старения плаценты, от 2-х родов на 40-й неделе, со стимуляцией.

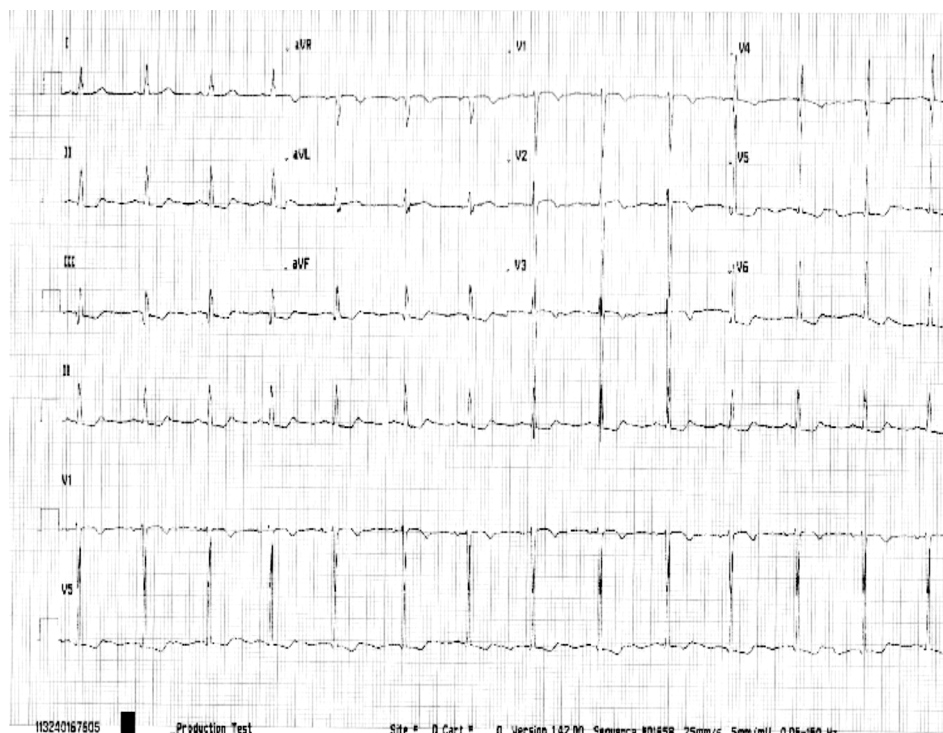


Рис. 4. ЭКГ пациентки А. в возрасте 6 лет 7 мес.

Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 81 (76–86) уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, перегрузка миокарда ЛЖ, выраженные нарушения реполяризации (отрицательный и двухфазный зубец *T* в отведениях II, III, aVF, V1–V6, депрессия *ST* до 2 мм в отведениях II, III, V5–V6).

Fig. 4. ECG of 6 years 7 months A girl patient.

Sinus rhythm with heart rate of 81 (76–86)/bpm, normal EOS position, left ventricular myocardial overload, severe disorders of repolarization (negative and biphasic *T* wave in II, III, aVF, V1–V6, *ST* depression up to 2 mm in leads II, III, V5–V6).

При рождении масса тела 3300 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана из родильного дома на 3-и сутки. Семейный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощён. В 4,5 мес появились жалобы на цианоз кожных покровов, снижение аппетита, потерю в весе 650 г. В 5 мес обследована по месту жительства, выявлен дилатационный фенотип ремоделирования миокарда, заподозрен врождённый порок сердца — аномальное отхождение левой коронарной артерии. Проведена КТ-ангиография, диагноз исключён, продолжена терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл), сердечными гликозидами (дигоксин), диуретической терапией (фуросемид, спиронолактон). В 7 мес отмечено ухудшение состояния: одышка в покое, «стонущее» дыхание, отказ от еды. Госпитализирована по месту жительства, по ЭКГ — выраженное нарушение реполяризации в области передней и боковой стенки ЛЖ, замедление проводимости по левой ножке пучка Гиса, при ЭхоКГ — снижение ФВ ЛЖ до 38%, правая коронарная артерия не визуализируется.

В кардиологическом отделении наблюдается с 8 мес. Лабораторно при поступлении — повышение содержания тропонина I в крови (60,1 пг/мл). По ЭКГ: глубокие зубцы *S* в отведениях V1–V3 (рубцовые изменения в миокарде нижней стенки ЛЖ). При ЭхоКГ — дилатация ЛЖ (КДР 34 мм, Z-score 4,26), коронарные артерии отходят типично, ФВ по Тейхольцу

50%. Проведён повторный анализ ранее сделанных в сторонних медицинских учреждениях исследований (ангиокардиография и КТ-коронарография), выявлен кальциноз коронарных артерий с грубым нарушением коронарного кровотока (окклюзия правой коронарной артерии, окклюзия средней трети передней межжелудочковой артерии), кальциноз сосудов средостения, брюшной полости (рис. 5), при УЗИ внутренних органов — множественные кальцинаты в стенках артерий селезёнки (рис. 6).

Носитель полиморфных маркеров генов системы гемостаза и фолатного цикла (SERPINE1 (PLANH1) — гетерозигота, MTRR — гомозигота).

Было проведено секвенирование клинического экзона, выявлена компаунд-гетерозигота — два ранее описанных патогенных нуклеотидных варианта в гене *ABCC6*: в экзоне 25 *c.3542G>A* в гетерозиготном состоянии [7] и в экзоне 29 *c.4081G>A* в гетерозиготном состоянии [8]. Проведено обследование семьи, клинически здоровые на момент получения результатов родители (мать 1983 г.р. и отец 1986 г.р.) являлись носителями гетерозиготных нуклеотидных вариантов.

За период динамического наблюдения состояние девочки оставалось стабильным, ремоделирование сохранялось (табл. 2, рис. 7).

По данным ЭКГ сохранялись рубцовые изменения миокарда (зубец *Q* в отведениях II, III, aVF, V4–V6) с выраженным нарушением реполяризации (рис. 8).

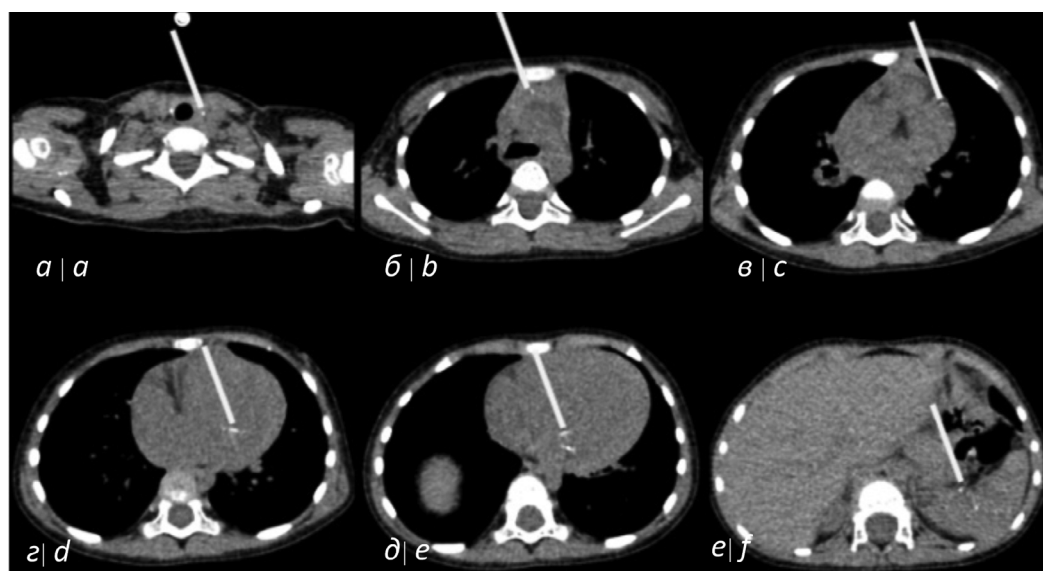


Рис. 5. КТ пациентки Л. без контрастирования. Аксиальные срезы.

a — кальцинат в проекции одной из артерий щитовидной железы малого калибра; *б* — кальцинат в проекции артерий тимуса; *в* — кальцинат в проекции передней межжелудочковой ветви; *г* — кальцинат в проекции передней сосочковой мышцы ЛЖ; *д* — кальцинат в проекции задней сосочковой мышцы ЛЖ; *е* — кальцины в проекции селезеночной артерии.

Fig. 5. Girl L. CT scan without contrasting. Axial slices.

a) Calcification in the projection of one of the small-caliber thyroid arteries; *b*) Calcification in the projection of the thymic arteries; *c*) Calcification in the projection of the arterial intraventricular branch; *d*) Calcification in the projection of the LV anterior papillary muscle; *e*) Calcification in the projection of the LV posterior papillary muscle; *f*) Calcifications in the projection of the splenic artery.

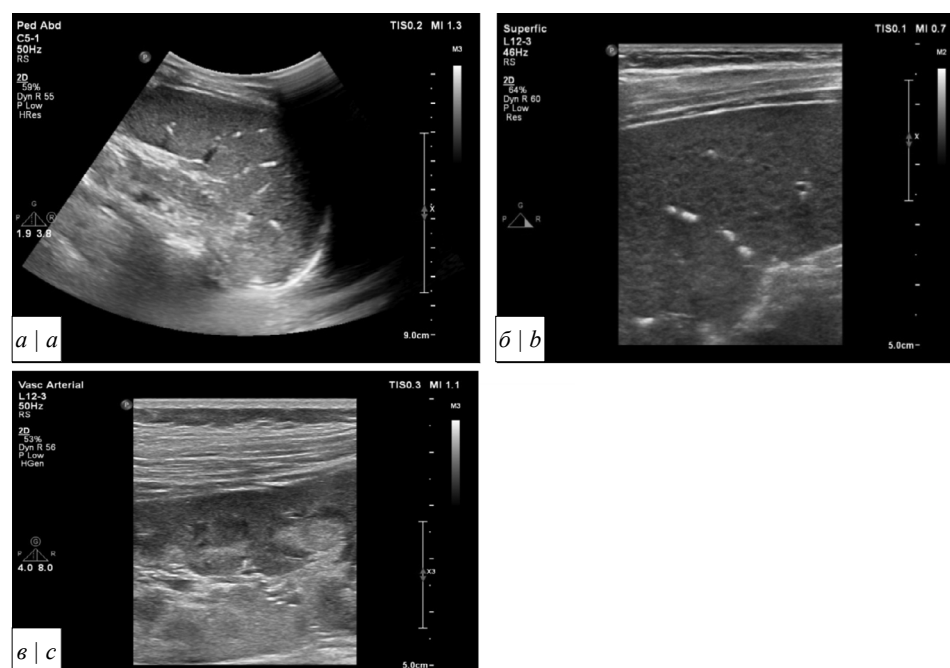


Рис. 6. Изменения внутренних органов у девочки Л., 6 лет

a, б — множественные гиперэхогенные включения в стенках артерий селезёнки; *с* — отмечаются снижение дифференцировки почечной паренхимы, повышение эхогенности пирамидок.

Fig. 6. Changes in internal organs in 6 years-old girl patient L.

a, b) Multiple hyperechoic inclusions in the walls of the splenic arteries; *c*) There is noted a decrease in the differentiation of the renal parenchyma and an increase in the echogenicity of the pyramids.

В возрасте 6 лет у ребёнка было отмечено снижение толерантности к физической нагрузке: девочке стало тяжелее спускаться со 2-го этажа на 1-й, усилилась

одышка. Ребёнок продолжает получать медикаментозную терапию, направленную на купирование симптомов хронической сердечной недостаточности: антагонисты

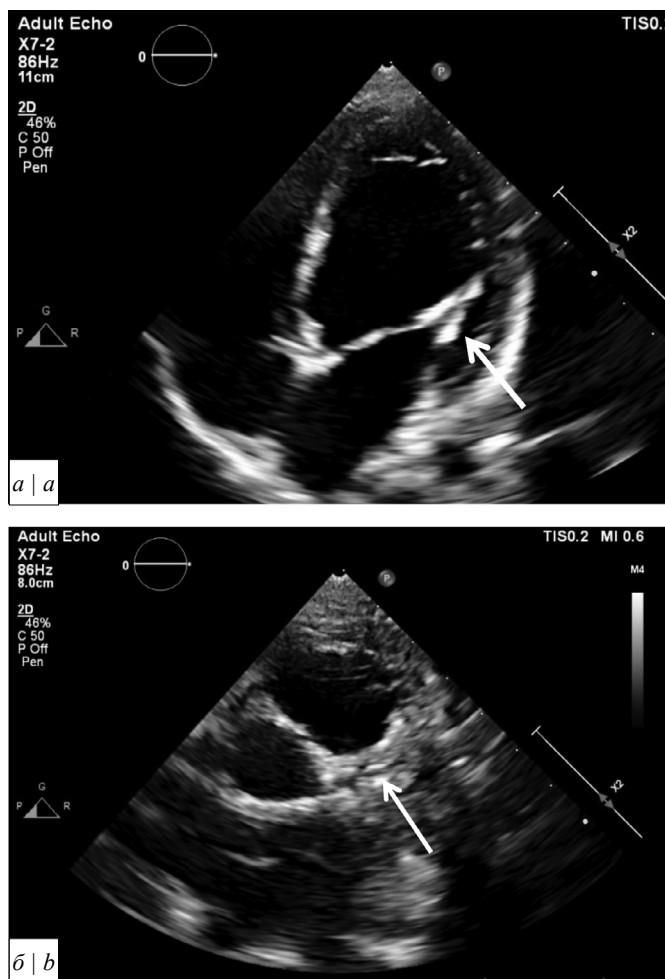


Рис. 7. Трансторакальная ЭхоКГ пациентки Л., 6 лет.

a — В-режим, апикальная четырехкамерная позиция (4Ac). Определяется выраженное повышение эхогенности папиллярных мышц митрального клапана (указано стрелкой), что наиболее часто свидетельствует о патологии коронарного русла; *б* — В-режим, сосудистая позиция. Визуализируются неровный контур, неравномерный просвет левой коронарной артерии (указано стрелкой).

Fig. 7. Transthoracic echocardiography of 6 years L. girl:

a) B-mode. Apical four-chamber position (4Ac) There is detected a marked elevation in echogenicity of the papillary muscles of the mitral valve (indicated by arrow), which most often indicates pathology of the coronary bed. *b*) B-mode. Vascular position. There are visualized an uneven contour and uneven lumen of the left coronary artery (indicated by arrow).

рецепторов ангиотензина II (лозартан), бета-блокаторы (карведилол), диуретическую терапию (торасемид), антагонист альдостерона (спиронолактон), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота).

Обсуждение

ИАК впервые была описана в 1899 г., и с тех пор зарегистрировано более 250 случаев [9]. Описан 161 пациент с ИАК: у 48% больных клинические проявления дебютировали внутриутробно и в течение 1-й недели жизни, у 52% средний возраст начала клинических проявлений составил 3 мес. У пациентов с ранним дебютом отмечался дистресс плода (46% случаев), сердечная недостаточность (44%), многоводие (38%), артериальная гипертензия (33%), респираторный дистресс (30%), водянка плода (28%), отеки (24%), «висцеральные» выпоты (20%), цианоз (22%), кардиомегалия (17%) и асцит (13%). При позднем начале частыми проявлениями были респираторный дистресс (66%), цианоз (43%), отказ от еды (34%), сердечная недостаточность (29%), рвота (24%), раздражительность (21%), задержка развития (17%), лихорадка (16%), гипертония (12%) и отеки (7%) [10]. По нашим данным, у пациентов отмечался поздний дебют заболевания в 6,0 и 4,5 мес соответственно с типичными клиническими проявлениями. Установлено, что 30 (55%) из 55 пациентов погибли в возрасте до 6 мес, при этом в возрасте старше 6 мес погиб только 1 ребенок. Причинами смерти явились инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, персистирующая артериальная гипертензия или полиорганная недостаточность [11]. Описаны случаи взрослых больных с ИАК, самой старшей пациентке было 62 года [12]. В наших случаях с более поздней манифестацией отмечен относительно благоприятный прогноз течения ИАК без летальных исходов за период наблюдения. Предпочтительным методом визуализации для оценки кальцификации является КТ, которая выявляет отложение кальция в артериальной стенке с утолщением интимы, вызывающим сужение просвета сосуда [13]. В представленных нами случаях у обеих девочек отмечалось значимое поражение коронарных сосудов с их стенозом (в 1 случае — с полной окклюзией), вносящее значимый вклад в тяжесть их состояния. В 2003 г. были открыты мутации, ответственные за развитие ИАК в гене *ENPP1*

Таблица 2 / Table 2

Динамика параметров ЭхоКГ пациентки Л. за период наблюдения
Trend in EchoCG parameters of girl patient L. during the observation period

Параметры ЭхоКГ EchoCG parameters	8 мес 8 months	1 год 2 мес 1 years 2 months	2 года 3 мес 2 years 3 months	3 года 9 мес 3 years 9 months	4 года 7 мес 4 years 7 months	6 лет 6 years
Z-score КДР ЛЖ Z-score LV EDS	4,26	4,42	2	1	1,5	2
КДР левого предсердия LA EDS	2,9	2,67	3	2,5	1,5	2
ФВ по Тейхольц, % EF according to Teicholz, %	50	45	48	49	52	47
ФВ по Симпсон, % EF according to Simpson, %	50	39	34	22	45	42

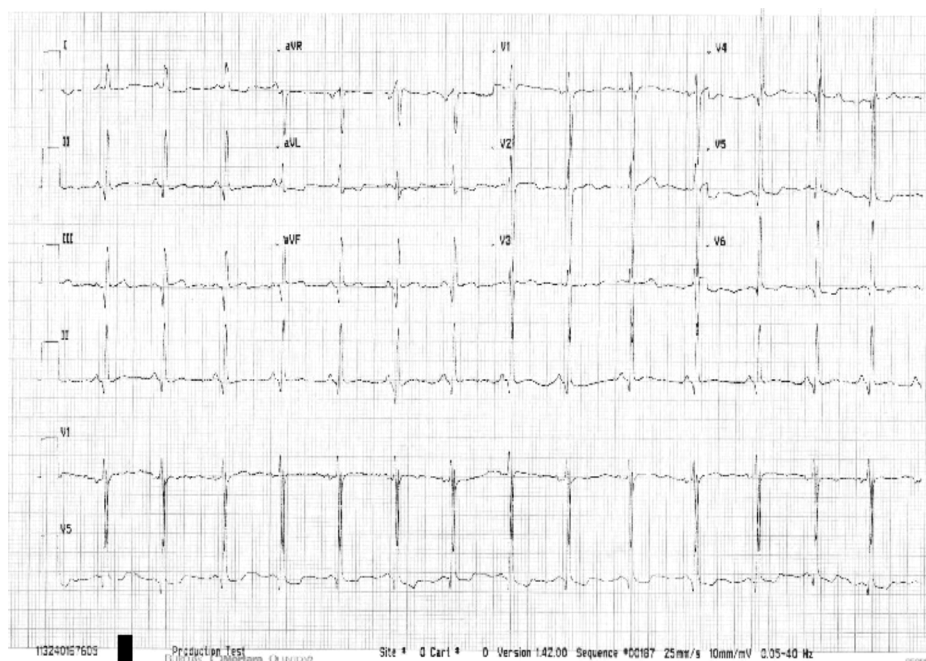


Рис. 8. ЭКГ пациентки Л., 5 лет 2 мес.

Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 87 (79–97) уд/мин, электрическая ось сердца нормальная, электрическая активность миокарда ЛЖ повышена, зубцы *Q* в отведениях II, III, aVF, V4–V6, не исключена неполная блокада левой ножки пучка Гиса, нарушена реполяризация (двухфазные зубцы *T* в отведениях I, aVL, V5–V6, сглаженные в отведениях II, III, aVF, депрессия *ST* на 0,5 мм в отведениях III, aVL; признаки ранней реполяризации миокарда желудочков).

Fig. 8. ECG of patient L., 5 years 2 months.

Sinus rhythm with heart rate 87 (79–97)/min, normal EOS, increased electrical activity of the left ventricular myocardium, *Q* waves in II, III, aVF, V4–V6, incomplete blockade of the left bundle branch is not excluded, repolarization is impaired (biphasic *T* waves in I, aVL, V5–V6, smoothed in II, III, aVF, *ST* depression of 0.5 mm in III, aVL; signs of early repolarization of the ventricular myocardium).

[14]. Примерно 70–75% случаев заболевания связаны с мутацией в гене *ENPP1*, а около 9% — с мутациями в гене *ABCC6* [9]. При этом показана широкая фенотипическая гетерогенность, которая не может быть объяснена обычным аутосомно-рецессивным характером наследования [15]. В наших наблюдениях у больных с типичной картиной заболевания выявлено в первом случае по 1 нуклеотидному варианту в гетерозиготном состоянии в генах *ENPP1* и *ABCC6*, а во втором случае — 2 нуклеотидных варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *ABCC6*.

Пока не существует общепринятой тактики лечения ИАК, поскольку процесс кальцификации может распространяться на сосуды любых органов и вызывать разнообразную симптоматику. Комплексным вариантом лечения может быть применение бисфосфонатов разных поколений (как азотсодержащих, так и неазотсодержащих), однако результаты такой терапии достаточно спорные. При определении эффективности терапии бисфосфонатами на 55 больных с ИАК, начатой в младенчестве, показана эффективность в отношении регрессии кальцификации и снижение смертности [11], но более поздние работы продемонстрировали отсутствие улучшения показателя выживаемости при выраженных побочных эффектах [3, 16]. В настоящее время проводится разработка новых методов лечения ИАК. Рекombинантный белок ENPP1-Fc является одним из возможных средств для лечения ИАК, предотвращает кальцификацию аорты

и инфаркт миокарда на мышинной модели при дефиците *ENPP1* [17]. Прогноз заболевания и его исходы во многом коррелируют с возрастом дебюта и степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Кроме стандартной терапии, направленной на купирование хронической сердечной недостаточности, пациентам в качестве лечебной опции при тяжёлом поражении коронарных сосудов и выраженной дисфункции миокарда может быть предложена ортотопическая трансплантация сердца. Сообщается о 18-месячном ребёнке с ИАК с поражением коронарных сосудов, инфарктом миокарда и терминальной стадией сердечной недостаточности, которому была проведена трансплантация сердца. В течение 2 лет наблюдения рецидива кальцификации не отмечалось [16].

Заключение

Генерализованная инфантильная ИАК является редкой причиной ишемической кардиомиопатии у детей, дебютирует практически исключительно в раннем возрасте. Заподозрить заболевание можно при наличии выраженных ишемических и, возможно, рубцовых изменений на ЭКГ при подтверждённой нормальной анатомии коронарных артерий. Пока заболевание является инкурабельным, возможно лишь назначение симптоматической терапии, однако своевременная диагностика очень важна для определения прогноза и проведения адекватного медико-генетического консультирования семьи при планировании деторождения.

Литература

(п.п. 1–3; 7–17 см. References)

4. Ашерова-Юшкова Д.В., Чапарова Т.В., Протасова М.О., Мягкова М.А., Сенникова Н.Ю., Белозерова Л.Н. Редкая причина системной артериальной гипертензии у новорожденного – идиопатическая артериальная кальцификация младенцев. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018; 97(1): 187–90. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-187-190> <https://elibrary.ru/zijwdm>
5. Бишарян М.С., Оганнисян А.А. Идиопатическая генерализованная артериальная кальцификация: судебно-медицинская экспертиза трупа новорожденного. *Судебная медицина*. 2019; 5(S1): 94–5. <https://elibrary.ru/nuzelw>
6. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов*. М.: Полиграфист и издатель; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>

References

1. Ziegler S.G., Gahl W.A., Ferreira C.R. Generalized Arterial Calcification of Infancy – 2014. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., eds. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 1993–2024. <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253403>
2. Ferreira C.R., Hackbarth M.E., Ziegler S.G., Pan K.S., Roberts M.S., Rosing D.R., et al. Prospective phenotyping of long-term survivors of generalized arterial calcification of infancy (GACI). *Genet. Med.* 2021; 23(2): 396–407. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00983-0>
3. Otero J.E., Gottesman G.S., McAlister W.H., Mumm S., Madson K.L., Kiffer-Moreira T., et al. Severe skeletal toxicity from protracted etidronate therapy for generalized arterial calcification of infancy. *J. Bone Miner Res.* 2013; 28(2): 419–30. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1752>
4. Asherova-Yushkova D.V., Chaparova T.V., Protasova M.O., Myagkova M.A., Sennikova N.Y., Beloszerova L.N. A rare cause of systemic arterial hypertension in a newborn – idiopathic arterial calcification of infancy. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2018; 97(1): 187–90. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-187-190> <https://elibrary.ru/zijwdm> (in Russian)
5. Bisharyan M.S., Ogannisyan A.A. Idiopathic generalized arterial calcification: medical examination of a newborn corpse. *Sudebnaya meditsina*. 2019; 5(S1): 94–5. <https://elibrary.ru/nuzelw> (in Russian)
6. Savostyanov K.V. *Modern Algorithms for Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy geneticheskoy diagnostiki redkikh nasledstvennykh bolezney u rossiyskikh patsientov]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)
7. Garcia-Fernandez M.I., Gheduzzi D., Boraldi F., Paolinelli C.D., Sanchez P., Valdivielso P., et al. Parameters of oxidative stress are present in the circulation of PXE patients. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008; 1782(7-8): 474–81. <https://doi.org/10.1016/j.bba-dis.2008.05.001>
8. Le Saux O., Beck K., Sachsinger C., Silvestri C., Treiber C., Göring H.H., et al. A spectrum of ABCC6 mutations is responsible

- for pseudoxanthoma elasticum. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69(4): 749–64. <https://doi.org/10.1086/323704>
9. Kawai K., Sato Y., Kawakami R., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M., et al. Generalized arterial calcification of infancy (GACI): Optimizing care with a multidisciplinary approach. *J. Multidiscip. Healthc.* 2022; 15: 1261–76. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S251861>
10. Chong C.R., Hutchins G.M. Idiopathic infantile arterial calcification: the spectrum of clinical presentations. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2008; 11(5): 405–15. <https://doi.org/10.2350/07-06-0297.1>
11. Rutsch F., Böyer P., Nitschke Y., Ruf N., Lorenz-Depierreux B., Wittkamp T., et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2008; 1(2): 133–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.797704>
12. Saito T., Shimizu Y., Hori M., Taguchi M., Igarashi T., Fukumoto S., et al. A patient with hypophosphatemic rickets and ossification of posterior longitudinal ligament caused by a novel homozygous mutation in ENPP1 gene. *Bone*. 2011; 49(4): 913–6. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.06.029>
13. Greenberg S.B., Gibson J. New findings in idiopathic arterial calcification of infancy detected by MDCT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2005; 185(2): 530–2. <https://doi.org/10.2214/ajr.185.2.01850530>
14. Rutsch F., Ruf N., Vaingankar S., Toliat M., Suk A., Hohne W., et al. Mutations in ENPP1 are associated with ‘idiopathic’ infantile arterial calcification. *Nat. Genet.* 2003; 34(4): 379–81. <https://doi.org/10.1038/ng1221>
15. Nitschke Y., Baujat G., Botschen U., Wittkamp T., du Moulin M., Stella J., et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90(1): 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.020>
16. Giovannoni I., Callea F., Travaglini L., Amodio A., Cogo P., Secinaro A., et al. Heart transplant and 2-year follow up in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173(12): 1735–40. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2447-7>
17. Albright R.A., Stabach P., Cao W., Kavanagh D., Mullen I., Bradstock A., et al. ENPP1-Fc prevents mortality and vascular calcifications in rodent model of generalized arterial calcification of infancy. *Nat. Commun.* 2015; 6(1): 10006. <https://doi.org/10.1038/ncomms10006>

Сведения об авторах:

Басаргина Елена Николаевна, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. отд-нием кардиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Жарова Ольга Павловна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач — детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Гандаева Лейла Ахатовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач — детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Сильнова Ирина Вячеславовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач ультразвуковой диагностики, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Барский Владимир Ильич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биол. наук, руководитель Медико-генетического центра и лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.