

УДК 616.98:578.834.1]-036:616.097-053.2

**Т.В. Гаріян<sup>1</sup>, Т.В. Томашівська<sup>2</sup>, О.М. Дивоняк<sup>2</sup>,  
Г.А. Павлишин<sup>1</sup>, О.Р. Боярчук<sup>1</sup>**

## Перебіг COVID-19

### в імуноскомпроментованих пацієнтів

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

<sup>2</sup>КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 8(128): 98-104. doi 10.15574/SP.2022.128.98

**For citation:** Hariyan TV, Tomashivska TV, Dyvonyak OM, Pavlyshyn GA, Boyarchuk OR. (2022). Course of COVID-19 in immunocompromised patients. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 98-104. doi 10.15574/SP.2022.128.98.

**Мета** — проаналізувати варіанти перебігу COVID-19 в імуноскомпроментованих пацієнтів із метою інформування медичної спільноти та акцентування уваги на цій проблемі.

Наведено два **клінічні випадки** різного перебігу COVID-19 у пацієнтів із первинними імунодефіцитами, як легкого, безсимптомного, так і тяжкого, з летальним наслідком. У першому випадку в дитини із синдромом Ніймеген, незважаючи на лімфопенію, перебіг SARS-CoV-2 — був безсимптомним, що може бути пов'язано з регулярним введенням імуноглобуліну із замісною метою.

Особливість другого випадку полягала в повторному епізоді COVID-19 в імуноскомпроментованій дитині з APECED. Перший епізод COVID-19 у вересні 2020 року мав легкий перебіг, проте призвів до маніфестації симптомів імунодефіциту. Наявні симптоми (ретинопатія, гепатит), окрім помірного кандидозу слизових, не входять до триади класичних симптомів APECED, хоча поряд із реакцією на живу вакцину дали змогу запідозрити імунодефіцит. Імуносупресивна терапія сприяла стабілізації з боку гепатиту, проте очна симптоматика була без позитивної динаміки. Другий епізод COVID-19 відмічався в січні 2022 року. Перебігав із тривалою гарячкою протягом 2 тижнів, яка була резистентною до лікування, з прогресуючою цитопенією, гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, ознаками активного гепатиту, гіперферитинемією, підвищеним рівнем тригліцеридів; коагулопатією з низьким рівнем фібриногену. У подальшому приєдналися ознаки пневмонії, підтвердженої рентгенологічно. Ще однією особливістю цього випадку була наявність мікст-інфекції — COVID-19 і Епштейн–Барр вірусної інфекції. Причиною смерті у цьому випадку була не тільки пневмонія, обумовлена COVID-19, але й прогресуючий синдром активації макрофагів.

**Висновки.** Отже, перебіг COVID-19 у пацієнтів із вродженими помилками імунітету може бути як безсимптомним, легким, так і смертельно небезпечним, що залежить як від виду імунних порушень, отримуваної терапії, так і від супутніх станів. SARS-CoV-2 в імуноскомпроментованих осіб потребує пильної уваги для вчасної діагностики життєвоzagрозливих станів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** COVID-19, вроджені помилки імунітету, діти.

### Course of COVID-19 in immunocompromised patients

**T.V. Hariyan<sup>1</sup>, T.V. Tomashivska<sup>2</sup>, O.M. Dyvonyak<sup>2</sup>, G.A. Pavlyshyn<sup>1</sup>, O.R. Boyarchuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil City Children's Hospital, Ukraine

**Purpose** — to analyze the currently described variants of the course of COVID-19 in immunocompromised patients in order to inform the medical community and focus on this problem.

Two **clinical cases** of different course of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies, both mild, asymptomatic and severe, with a fatal outcome, are presented. In the first case, in a child with Nijmegen breakage syndrome, despite lymphopenia, the course of SARS-CoV-2 was asymptomatic, which may be due to the regular administration of immunoglobulin for replacement purposes.

The peculiarity of the second case was a repeated episode of COVID-19 in an immunocompromised child with APECED. The first episode of COVID-19 in September 2020 had a mild course, but led to the manifestation of immunodeficiency symptoms. The present symptoms (retinopathy, hepatitis), except for mild mucosal candidiasis, are not part of the triad of classic APECED symptoms, although along with the reaction to the live vaccine, they made it possible to suspect immunodeficiency. Immunosuppressive therapy contributed to stabilization of hepatitis, but ocular symptoms were without positive dynamics. The second episode of COVID-19 was observed in January 2022. It proceeded with prolonged fever for 2 weeks, which was resistant to treatment, with progressive cytopenia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, signs of active hepatitis, hyperferritinemia, elevated triglycerides; coagulopathy with low fibrinogen levels. Subsequently, signs of pneumonia were added, confirmed by radiology. Another feature of this case was the presence of a mixed infection — COVID-19 and Epstein–Barr virus infection. The cause of death in this case was not only COVID-19 pneumonia, but also progressive macrophage activation syndrome.

**Conclusions.** Thus, the sequence of COVID-19 in patients with inborn errors of immunity can be either asymptomatic and mild or fatal, depending on the type of immune disorders, the therapy received, and concomitant conditions. SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals requires close attention for timely diagnosis of life-threatening conditions.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** COVID-19, inborn errors of immunity, children.

**П**андемія COVID-19 охопила різні вікові категорії людської популяції [1,2] та вплинула на стан імуноскомпроментованих дітей [3,4,6,10]. Оскільки значна кількість людей у всьому світі живе з вродженою або набутою імуносупресією [6,12,15,17], перебіг COVID-19 у цієї категорії осіб потребує постійного вивчення та оновлення підходів до лікувальної та профілактичної тактики.

Вроджені помилки імунітету (ВПІ) є результатом понад 430 ідентифікованих генетичних дефектів, що впливають мінімум на один компонент вродженого або адаптивного імунітету, викликаючи сприйнятливості до специфічних патогенів, автоімунні порушення, алергічні прояви та схильність до малігнізації [5,9,17,19]. У пацієнтів із ВПІ перебіг COVID-19 може варіювати від безсимптомного до летальних наслідків [2,8,17]. У разі комбінованого імунodefіциту тяжкість захворювання буде посилюватися через порушення клітинного імунітету та вірусного контролю. Дослідження доводять, що пацієнти з імуносупресією становлять групу ризику тривалого інфікування тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) [12].

Ретроспективні дослідження когорти пацієнтів, які отримували специфічне анти-CD20 лікування, показують, що вони мали гірші клінічні результати, у тому числі смертність, на додаток до довшої тривалості інфекції та вищої частоти рецидивів. Гуморальний імунітет, імовірно, відігравав значну роль у відповіді господаря на SARS-CoV на основі кореляції між статусом природних антитіл та зниженим ризиком повторного зараження і терапевтичним ефектом моноклональних антитіл у сприянні виведенню вірусу на ранній стадії інфекції. Ця робота узгоджується з іншими дослідженнями, які повідомили про підвищений ризик тяжкої інфекції COVID-19 серед осіб із дисрегуляцією гуморальної імунної відповіді [12].

Проте є повідомлення, які різняться за своєю позицією і показують, що немовлята та пацієнти з ослабленим імунітетом не мають підвищеного ризику тяжкого захворювання [8,17]. Також є роботи, які показують, що діти з ослабленим імунітетом хворіють на тривалий COVID-19 нечасто, переносять COVID-19 напрочуд легко, і ускладнення після COVID-19 розвиваються набагато рідше, але поширеність значно нижча, ніж у групі імункомпетентних пацієнтів. На думку авторів, потенційними причинами

відсутності ускладнень може бути стан зниженого імунітету, що захищає від нейрозапалення [15].

На основі існуючих сучасних наукових даних, а також зважаючи на те, що патофізіологічні механізми SARS-CoV-2 у дітей не достатньо вивчені, неможливо повністю пояснити нижчу поширеність і легший перебіг цього ускладнення серед дітей з ослабленим імунітетом, отже, проблема потребує подальших досліджень [15,17].

**Мета** дослідження — проаналізувати варіанти перебігу COVID-19 в імуноскомпроментованих пацієнтів для інформування медичної спільноти та акцентування уваги на цій проблемі.

### Клінічні випадки

Наведено два клінічні випадки перебігу COVID-19 у пацієнтів із ВПІ. У першому випадку перебіг SARS-CoV-2 мав сприятливий перебіг, незважаючи на наявність комбінованого імунodefіциту з лімфопенією та гіпогаммаглобулінемією. У другому випадку спостерігався рецидив COVID-19 у 3-річного хлопчика з ВПІ з дефектом імунної регуляції, у якого розвинулася ретинопатія з макулярною атрофією та аутоімунним гепатитом після першого епізоду інфекції SARS-CoV-2. Поєднання Епштейн–Барр вірусної інфекції з новим епізодом COVID-19 призвело до розвитку тяжкого гіперзапалення з ознаками синдрому активації макрофагів, що зумовило летальний наслідок.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

### Клінічний випадок 1

Хлопчик, віком 3 роки, спостерігається з приводу комбінованого імунodefіциту із синдромальними рисами (синдром Ніймеген). Батьки звернулись у зв'язку з контактуванням дитини з хворими на COVID-19, з приводу чого хлопчика госпіталізовано до інфекційно-діагностичного відділення обласної дитячої лікарні. З анамнезу відомо, що в мамі та бабусі виявлено прояви COVID-19, який підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). З анамнезу життя відомо, що хлопчик народжений з явищами мікроцефалії (окружність голівки — 27 см). Генетичний анамнез обтяжений: дідусь по батьківській лінії помер від хронічного захворювання легень у молодому

віці; прадідусь по материнській лінії помер від раку шлунка. Наявні дизморфії: мікроцефалія, птахоподібне обличчя, зменшення мозкової частини черепа, виступаюча середня частина обличчя, збільшені вушні раковини, широкий ніс, наявність ділянки гіпопигментації. Генетичну діагностику проведено в три місяці: у пробанда виявлено мутацію 657del5 у гомозиготному стані (генотип 657del5/657del5), що дало змогу верифікувати діагноз синдрому Ніймеген. Батьки є гетерозиготними носіями мутації 657del5. Протягом першого року життя відмічалася затримка фізичного, психомоторного та мовленнєвого розвитку. В аналізі крові періодично — анемія (98–108 г/л), лейкопенія ( $2,25 \times 10^9/\text{л}$ ), помірна лімфопенія ( $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Імунізацію відтерміновано за бажанням батьків, розпочату з 18 місяців, проте на момент госпіталізації хлопчик мав усі обов'язкові щеплення, у тому числі проти пневмококової інфекції (окрім живої вакцини КПК). З 11-місячного віку дитина отримує замісну терапію внутрішньовенними імуноглобулінами (ВВІГ). За час спостереження відмічено два епізоди респіраторних вірусних інфекцій з легким перебігом, які пройшли без ускладнень.

На момент госпіталізації маса тіла — 14 кг, зріст — 98 см. Видимі слизові оболонки та шкірні покриви чисті. Температура тіла —  $36,6^\circ\text{C}$ . Катаральні явища відсутні. ПЛР-тест до SARS-CoV-19 — позитивний. На момент госпіталізації параметри загального аналізу крові такі: рівень гемоглобіну — 101 г/л, лейкопенія ( $2,06 \times 10^9/\text{л}$ ), помірна лімфопенія ( $2,1 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцити ( $278 \times 10^9/\text{л}$ ), 4% паличкоядерних нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 2 мм/год. У біохімічному аналізі крові — високі показники аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). С-реактивний протеїн (СРП) не перевищує фізіологічних показників (0,67 mg/l). Значення D-димера — 0,24 ngFEU/ml. Показники коагулограми: протромбіновий час — 14,8 с, процент протромбіну за Квіком — 70,9 с, тромбіновий час — 10,2 с, активований частковий тромбoplastиновий час — 27,2 с, фібриноген — 3,2 г/л, міжнародне нормалізоване відношення — 1,35 с. Дитині введено внутрішньовенний імуноглобулін у дозі 400 мг/кг. У подальшому, незважаючи на позитивний ПЛР-тест, жодних клінічних проявів COVID-19 у хлопчика не виявлено. Можливо, вчасне введення ВВІГ у перші доби захворювання дало змогу попередити

клінічні прояви SARS-CoV-2 в імуноскомпроментованого пацієнта.

### Клінічний випадок 2

Хлопчик, віком 3 роки 8 місяців, госпіталізований до лікарні в січні 2022 року зі скаргами на гарячку  $39^\circ\text{C}$ , нежить, кашель, знижений апетит, дратівливість.

З анамнезу відомо, що хлопчик хворів 5 днів до госпіталізації, коли з'явилися вищезазначені скарги. Отримував лікування амбулаторно з приводу вірусної інфекції, а також симптоматичне лікування та антибіотикотерапію. Стан не поліпшувався, з приводу чого дитина була госпіталізована.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик від неспорідненого шлюбу, I вагітності, I пологів. Маса тіла при народженні — 3080 г. Щеплення проведено відповідно до віку. На 11-добу після першого щеплення від кору, паротиту, краснухи (КПК) у хлопчика виявлено симптоми кору (гарячка, висипка), з приводу чого його госпіталізовано.

На початку вересня 2020 року після контакту з хворими членами родини хлопчик переніс COVID-19. Перебіг захворювання був легким, супроводжувався кашлем протягом кількох днів. Проте за кілька днів після COVID-19 мама відмітила швидке прогресуюче погіршення зору в дитини, аж до повної сліпоти. Хлопчика обстежено з цього приводу в кількох клініках, проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку. Діагностовано ретинопатію, вторинну макулодистрофію нез'ясованого генезу. На момент госпіталізації в листопаді 2020 року для уточнення діагнозу виявлено гострий лівобічний середній отит, кандидоз слизових ротової порожнини та підвищення рівня трансаміназ: АСТ — до 228,6 од/л, АЛТ — до 566,5 од/л та лактатдегідрогенази (ЛДГ) — до 376,6 од/л (нормальні значення зазначено в таблиці). Показники білірубіну, лужної фосфатази, альбуміну, гаммаглутамілтрансферази (ГГТ) були в межах норми. Визначено лейкоцитоз —  $15,7 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцити, показники коагулограми були в межах норми. Проведено обстеження для виключення вірусних гепатитів В, С, цитомегаловірусної інфекції, Епштейн–Барр вірусної інфекції, токсоплазмозу, краснухи, ВІЛ-інфекції. Антитіла IgM і/або IgG до вказаних збудників були негативними, окрім антитіл до краснухи (високий титр антитіл IgG до краснухи), що могло вказувати як на пере-

несену краснуху, так і на наявність поствакцинальних антитіл.

Враховуючи розвиток кору після КПК-вакцинації та наявні ознаки ураження печінки й помірні прояви кандидозу, запідозрено вроджену патологію, у тому числі ВПІ. За результатами імунологічного обстеження не виявлено суттєвих відхилень, окрім незначно підвищеного рівня IgG до 19,9 г/л. При секвенуванні екзому (WES) виявлено мутацію в AIRE-гені, підтверджену і при секвенуванні гена, що вказувало на наявність автоімунної поліендокринопатії з кандидозом та ектодермальною дистрофією (APCED). Серед маркерів автоімунного гепатиту позитивним був лише цитозольний антиген печінки (LC-1, антиген IgG).

За результатами подальшого обстеження діагностовано автоімунний гепатит, орофарингеальний кандидоз. Хлопчику призначено азатіоприн, глюкокортикоїди перорально з поступовим зниженням дози і подальшою відміною, протигрибкову терапію, препарати кальцію, вітамін D. На тлі лікування рівень трансаміназ нормалізувався. Глюкокортикоїди відмінені, але продовжено застосування азатіоприну.

На момент госпіталізації до стаціонару в січні 2022 року стан дитини тяжкий. Маса тіла — 15 кг, зріст — 94 см. Дитина в'яла, дратівлива. Незначний набряк на обличчі, тріщини на губах. Зів гіперемійований. Частота серцевих скорочень — 130 за хвилину. Частота дихання — 26 за хвилину. Сатурація кисню — 96–98%. У легенях — везикулярне дихання. Печінка виступає на 2 см з-під краю правої реберної дуги, селезінка — по краю лівої реберної дуги.

ПЛР-тест на COVID-19 — негативний. У загальному аналізі крові на момент госпіталізації — лейкопенія ( $3,36 \times 10^9/\text{л}$ ), помірна лімфопенія ( $1,49 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопенія ( $83 \times 10^9/\text{л}$ ), виражений зсув формули вліво (33% паличкоядерних нейтрофілів), прискорення ШОЕ до 22 мм/год. У біохімічному аналізі крові — гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, високі показники АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, гіпербілірубінемія за рахунок прямого білірубину та знижений рівень кальцію (табл.). СРП підвищений ( $50,3 \text{ mg/l}$ ), а показник прокальцитоніну — у нормі ( $0,13 \text{ ng/ml}$ ). Високий показник феритину ( $1297 \text{ ng/ml}$ ). На рентгенограмі органів грудної клітки від 24.01.2022 без патологічних змін.

Враховуючи негативний ПЛР-тест на COVID-19, проведено обстеження для вияв-

лення інших факторів гепатиту, оскільки зміни виявлено на тлі лікування азатіоприном. Маркери гепатитів В і С (HBsAg, anti HCV IgM) — негативні. Проте відмічено високий титр антитіл класу IgM до вірусу Епштейна–Барр (55,68) при нормальному показнику IgG до вірусу Епштейна–Барр — 3,66 (reference — <9). На четверту добу госпіталізації (9-та доба від початку симптомів) отримано позитивний результат серології на COVID-19: IgM+IgA антитіла до SARS-CoV-2 позитивні (64,38; норма — 6–8) і позитивний ПЛР-тест на COVID-19.

На тлі призначеного симптоматичного лікування і антибіотикотерапії стан пацієнта не поліпшувався. Дитина продовжувала гарякувати. З'явилися прояви орального кандидозу. Наростала гепатоспленомегалія (печінка +4 см, селезінка +2 см). Сатурація кисню знизилася до 90–92%. Враховуючи відсутність позитивної динаміки та наростання симптоматики, дитину на 5-ту добу переведено до відділення інтенсивної терапії. Призначено киснетерапію, ВВІГ у дозі 2 г/кг, пульс-терапію солумедролом (10 мг/кг), кріоплазму, протигрибкову терапію.

Незважаючи на проведені лікування, незначну позитивну динаміку відмічено лише з боку окремих біохімічних показників (білірубину, АЛТ, АСТ) і певних показників коагулограми (табл.). Проте наростала анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія і лімфопенія, ШОЕ, утримувалася гіпофібриногенемія. На повторній рентгенограмі органів грудної клітки — картина двобічної полісегментарної пневмонії. Правобічний ексудативний плеврит. У лікуванні змінено антибіотикотерапію на меропенем, призначено додатково кріоплазму. Хлопчика переведено на штучну вентиляцію легень, але наростаюча поліорганна недостатність призвела до смерті дитини.

### Обговорення

Наведено два випадки різного перебігу COVID-19 у пацієнтів із первинними імунодефіцитами, як легкого, безсимптомного, так і тяжкого, з летальним наслідком. У першому випадку в дитини із синдромом Ніймеген, незважаючи на лімфопенію, перебіг SARS-CoV-2 був безсимптомним, що може бути пов'язано з регулярним введенням імуноглобуліну з замісною метою. У деяких джерелах літератури також описано легкий перебіг COVID-19 у пацієнтів із дефектами антитілоутворення, які от-



Таблиця

Біохімічні показники в пацієнта з APECED

Показник	Дата				Норма
	26.01	28.01	29.01	31.01	
СРП, мг/л	50,3	–	42,9	–	<5
Білок, г/л	53	45	50	65	60-83
Альбумін, г/л	25,6	23,8		26,1	35-52
Білірубін загальний, мкмоль/л	38,3	96,5	77,9	46,8	<21
Білірубін прямий, мкмоль/л	37,7	93,9	55	30,7	<5,4
АЛТ, од/л	245	197	168	151	<37
АСТ, од/л	495	930	256	247	<40
ЛДГ, од/л	1474	1588		1214	120-300
ГГТ, од/л	101		104	127	<55
Тригліцериди, ммоль/л		3,28		3,93	<1,71
Феритин, нг/мл	1297				22–350
Кальцій, ммоль/л	2,04	1,91		1,67	2,15–2,60
Креатинін, мкмоль/л	33	32	43,4	49	70–100

римували замісну терапію внутрішньовенними або підшкірними імуноглобулінами [8,17].

Особливість другого випадку полягала в повторному епізоді COVID-19 в імуноскомпроментованій дитини з APECED. Перший епізод COVID-19 у вересні 2020 року мав легкий перебіг, проте призвів до маніфестації симптомів імунодефіциту. Наявні симптоми (ретинопатія, гепатит), окрім помірного кандидозу слизових, не входять до тріади класичних симптомів APECED, хоча поряд із реакцією на живу вакцину дали змогу запідозрити імунодефіцит.

Імуносупресивна терапія сприяла стабілізації з боку гепатиту, проте очна симптоматика була без позитивної динаміки. Другий епізод COVID-19 відмічався в січні 2022 року (імовірно омікрон-варіант). Перебіг був із тривалою гарячкою протягом 2 тижнів, яка була резистентною до лікування, з прогресуючою цитопенією (тромбоцитопенією, анемією, лімфопенією), гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, ознаками активного гепатиту (гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, синдром цитолізу), гіперферитинемією, підвищеним рівнем тригліцеридів; коагулопатією з низьким рівнем фібриногену. COVID-19 вдалося підтвердити лише на 9-ту добу від початку симптомів. У подальшому приєдналися ознаки пневмонії, підтвердженої рентгенологічно.

Ще одна особливість цього випадку полягає в наявності мікст-інфекції — поряд із COVID-19 виявлено активну Епштейн–Барр вірусну інфекцію (позитивні антитіла IgM), причому відсутність IgG до вірусу Епштейн–Барр може вказувати на первинне інфікування, що вплинуло на перебіг COVID-19 і стало тригером

гіперзапалення й розвитку синдрому активації макрофагів.

Загалом COVID-19 у пацієнтів з APECED має тяжкий перебіг, що зумовлено наявністю антитіл до інтерферону I типу в таких пацієнтів, що підтверджено низкою нещодавніх досліджень [2,11,14]. У цілому антитіла до інтерферону I типу впливають і на тяжкість перебігу COVID-19 загалом у популяції та спричиняють близько 20% смертей від COVID-19 [1].

Причиною смерті в цьому випадку була не тільки пневмонія, обумовлена COVID-19, але й прогресуючий синдром активації макрофагів. Цей синдром характеризується гарячкою, гепатоспленомегалією, високим рівнем СРП і феритину, цитопенією і коагулопатією [16]. Терміну «синдром активації макрофагів», який частіше вживають у ревматології щодо ускладнень системного варіанта ювенільного ідіопатичного артриту, також відповідає термін «гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз». Проте на сьогодні однаково часто вживають обидва терміни для позначення «цитокінового шторму», пов'язаного з COVID-19. Найчастішими тригерами синдрому активації макрофагів (гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу) є віруси, серед яких перше місце посідає вірус Епштейн–Барр, а потім — цитомегаловірус [16]. Питання гіперзапалення, «цитокінового шторму», синдрому активації макрофагів (гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу) набуло значної актуальності під час COVID-19 пандемії.

Синдром активації макрофагів (гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз) може зустрічатись і в пацієнтів з ВПІ, зокрема, при хронічній гранулематозній хворобі, синдромі Ді-Джорджі, тяжких комбінованих імунодефіцитах, хворобі

Брутона, автоімунному проліферативному синдрому [9], та зумовлювати тяжкий, смертельно небезпечний перебіг інфекції.

Очевидно, у наведеному випадку наявність автоантитіл до інтерферону I типу дало змогу «прорвати» першу лінію захисту противірусного імунітету, що призвело до розвитку другої хвилі масивної цитокінової відповіді з розвитком системного гіперзапалення.

Симптоми в зазначеного пацієнта повністю відповідають критеріям синдрому активації макрофагів (2016) [18] і гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (2004) [7]. У пацієнта відмічено 5 із 8 критеріїв гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (2004): клінічні ознаки (гарячка, спленомегалія); цитопенія з ураженням щонайменше 2 паростків (гемоглобін — <90 г/л, тромбоцитопенія — <100×10<sup>9</sup>/л); підвищений рівень тригліцеридів; гіпофібриногенемія та гіперферитинемія. Серед критеріїв синдрому активації макрофагів спостерігали гарячку, гіперфери-

тинемію та всі чотири лабораторні його критерії (тромбоцити — ≤180×10<sup>9</sup>/л; тригліцериди — >1,76 ммоль/л; фібриноген — ≤3,6 г/л; АСТ — >48 од/л).

Синдром активації макрофагів (гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз) є рідкісним ускладненням у пацієнтів із різною патологією, у тому числі з ВПІ, що потребує підвищення настороженості до цієї патології серед медичної спільноти [5,7].

## Висновки

Перебіг COVID-19 у пацієнтів із ВПІ може бути як безсимптомним, легким, так і смертельно небезпечним, що залежить як від виду імунних порушень, отримуваної терапії, так і від супутніх станів. SARS-CoV-2- в імуноскомпроментованих осіб потребує пильної уваги для вчасної діагностики життєвоzagрозливих станів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T et al. (2021). Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol.* 6 (62): eabl4340.
2. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L et al. (2021). Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med* 5; 18 (7): e20210554. doi: 10.1084/jem.20210554.
3. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. (2021). COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect.* 82 (3): 329–338. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.022.
4. Bode SF, Ammann S, Al—Herz W et al. (2015). The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica.* 100 (7): 978–988.
5. Boyarchuk O, Kinash M, Hariyan T, Bakalyuk T. (2019). Evaluation of knowledge about primary immunodeficiencies among postgraduate medical students. *Archives of the Balkan Medical Union.* 54 (1): 11–19.
6. Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia.* 59 (3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
7. Boyarchuk O, Volyanska L, Kosovska T, Lewandowicz—Uszynska A, Kinash M. (2018). Awareness of primary immunodeficiency diseases among medical students. *Georgian Med News.* 12 (285): 124–130.
8. Boyarchuk O, Yarema N, Kravets V et al. (2022). Newborn screening for severe combined immunodeficiency: The results of the first pilot TREC and KREC study in Ukraine with involving of 10,350 neonates. *Front Immunol.* 13: 999664. doi: 10.3389/fimmu.2022.999664.
9. Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 11 (11): 83–90.
10. Esenboga S, Ocak M, Akarsu A et al. (2021). COVID-19 in Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 41 (7): 1515–1522. doi: 10.1007/s10875-021-01065-9.
11. Ferré EMN, Schmitt MM, Ochoa S et al. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein-Directed Monoclonal Antibodies May Ameliorate COVID-19 Complications in APECED Patients. *Front Immunol.* 12: 720205. doi: 10.3389/fimmu.2021.720205.
12. GOV.UK. (2022). Guidance COVID-19: guidance for people whose immune system means they are at higher risk. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-people-whose-immune-system-means-they-are-at-higher-risk/covid-19-guidance-for-people-whose-immune-system-means-they-are-at-higher-risk>.
13. Henter JL, Horne A, Aricó M et al. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 48 (2): 124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
14. Kisand K, Link M, Wolff AS et al. (2008). Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes. *Blood.* 112 (7): 2657–2666. doi: 10.1182/blood-2008-03-144634.
15. Kuczborska K, Buda P, Książyk J. (2022). Long-COVID in immunocompromised children. *Eur J Pediatr.* 181 (9): 3501–3509. doi: 10.1007/s00431-022-04561-1.
16. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. (2021). Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol.* 17 (3): 145–157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1.

17. Meyts I, Bucciol G, Quinti I et al. (2021). Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol.* 147 (2): 520–531. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
18. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. (2016). 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 68: 566–576.
19. Shadrin OG, Marushko TL, Volokha AP, Marushko RV. (2022). Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2 (122): 63–71. [Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Волоха АП, Марушко РВ. (2022). Первинний імунodefіцит: IPEX-синдром. Огляд літератури та клінічний випадок. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2 (122): 63–71]. doi: 10.15574/SP.2022.122.63
20. Yarema NM, Makukh HV, Virstyuk LM, Fedynska OV, Boyarchuk OR. (2022). A clinical case of combined immunodeficiency diagnosed by TREC assay. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 5 (125): 123–127. [Ярема НМ, Макух ГВ, Вірстюк ЛМ, Федінська ОВ, Боярчук ОР. (2022). Клінічний випадок комбінованого імунodefіциту, діагностованого за допомогою визначення TREC. *Сучасна педіатрія. Україна.* 5 (125): 123–127]. doi: 10.15574/SP.2022.125.123.

#### Відомості про авторів:

**Гаріян Тетяна Вікторівна** — к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0002-9882-9831>.

**Томашівська Тетяна Володимирівна** — к.мед.н., медичний директор з лікувальної роботи КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». Адреса: м. Тернопіль, вул. Клінічна, 1 А; тел. +38 (0352) 52-15-27.

**Дивоняк Ольга Миколаївна** — зав. інфекційним відділенням КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». Адреса: м. Тернопіль, вул. Купчинського, 16; тел. +38 (0352) 26-19-02.

**Павлишин Галина Андріївна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; телефон +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0003-4106-2235>.

**Боярчук Оксана Романівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1; телефон +38 (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2022 р., прийнята до друку 20.12.2022 р.