

УДК 616.72:612.017.1

О.А. Ошлянська^{1,2}, Т.Г. Надточій², А.П. Волоха¹, С.І. Толкач²
Ураження суглобів у пацієнтів
з первинними імунodefіцитами

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 122-135. doi 10.15574/SP.2023.135.122

For citation: Oshlianska OA, Nadtochiy TG, Volokha AP, Tolkach SI. (2023). Joint inflammation in patients with primary immunodeficiency. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 122-135. doi 10.15574/SP.2023.135.122.

Мета — на підставі розбору клінічного випадку проаналізувати провідні маркери первинних імунodefіцитів у дітей із суглобовим синдромом.

Наведено дані літератури щодо одного з імунopatологічних синдромів — автоімунного синдрому — у дітей з первинними імунodefіцитами. Обговорено механізми автоімунітету та частоту уражень суглобів. Підкреслено, що здебільшого ураження опорно-рухового апарату спостерігаються в пацієнтів із первинними порушеннями антитілоутворення та при певних первинних комбінованих імунodefіцитах. Відмічено, що існують особливості ураження опорно-рухового апарату при різних нозологічних одиницях первинних імунodefіцитів. Надано основні уявлення про сучасні можливості і проблеми лікування уражень суглобів у дітей з первинними імунodefіцитами. Описано основні клінічні прояви синдрому Ніймегена в дітей. Наведено випадок з ураженням суглобів у дитини із синдромом Ніймегена.

Висновки. Потребує подальшого удосконалення система лікування автоімунної патології на тлі первинних генетично обумовлених порушень імунної системи, враховуючи зростання виживаності пацієнтів із первинними імунodefіцитами, останніми роками виникає необхідність розроблення консенсусних рекомендацій щодо їхнього ведення, що сприятиме підвищенню їхньої якості життя.

Роботу проведено згідно з принципами Гельсінської декларації. Інформовану згоду батьків дитини отримано.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, первинні імунodefіцити, артрити, синдром Ніймегена.

Joint inflammation in patients with primary immunodeficiency

О.А. Oshlianska^{1,2}, Т.Г. Nadtochiy², А.Р. Volokha¹, S.I. Tolkach²

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

²SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to analyse the leading markers of primary immunodeficiencies in children with joint syndrome based on a clinical case study.

The article presents literature data on one of the immunopathological syndromes — autoimmune syndrome — in children with primary immunodeficiencies. Mechanisms of autoimmunity and frequency of joint lesions are discussed. It is emphasized that mostly lesions of the musculoskeletal system are observed in patients with primary disorders of antibody formation and in certain primary combined immunodeficiencies. It was noted that there are specific features of damage to the musculoskeletal system in various nosological units of primary immunodeficiencies. Basic ideas about modern opportunities and problems of treatment of joint lesions in children with primary immunodeficiencies are given. The main clinical manifestations of Nijmegen syndrome in children are described. A case of joint damage in a child with Nijmegen syndrome is given.

Conclusions. The system of treatment of autoimmune pathology in the setting of primary genetically determined disorders of the immune system requires further improvement, given the increasing survival rate of patients with primary immunodeficiencies, and in recent years there is a need to develop consensus recommendations for their management, which will improve their quality of life.

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: children, primary immunodeficiencies, arthritis, Nijmegen syndrome.

Первинні імунodefіцитні стани є гетерогенною групою захворювань, що розвиваються внаслідок спадкових дефектів у дозріванні імунних клітин, вони включають дефекти як набутої (специфічної) імунної відповіді, так і вродженої (неспецифічної). Сьогодні відомо понад 350 нозологічних одиниць первинних імунodefіцитів. Низка країн (Іран, Австралія, Франція, США, країни Латинської Америки тощо) мають національні реєстри хворих на імунodefіцити. З них відомо, що поширеність імунodefіцитних станів у різних частинах світу суттєво різниться: так, США повідомляють про найбільшу поширеність (1:1200), тоді як у Франції частота реєстрації первинних імунodefіцитів стано-

вить лише 4,4 на 100 тис. Середня розрахована поширеність первинних імунodefіцитних станів у світі дорівнює 4,3 на 100 тис. населення. У цілому, загальноєвропейська кількість хворих сягає 28 тис. [2]. Родинні випадки виявлені у 58,2% сімей [26].

Частіше на вроджені імунodefіцити страждають хлопчики, співвідношення чоловіків до жінок із первинними імунodefіцитами становить у середньому 1,4 [26]. Середній вік на момент появи симптомів найчастіше складає 6 місяців, а на момент встановлення діагнозу — 2 роки. Комбіновані Т-клітинні та В-клітинні імунodefіцити становлять найпоширенішу категорію (28,6%), потім — вроджені дефекти фагоцитів (25,4%), інші чітко виражені

синдроми імунодефіциту (22,7%), переважно з дефіцитом антитіл (17,7%), захворювання імунної дисрегуляції (4,8%), дефекти вродженого імунітету (0,4%) і дефіцит комплементу (0,4%) [26]. Загальна смертність пацієнтів із первинними імунодефіцитами в цілому залишається досі високою (34,5%), переважно більша летальність притаманна випадкам із комбінованими імунодефіцитами.

Клінічні прояви імунодефіцитів є неспецифічними. Враховуючи наявність первинного ураження імунної системи, вони складаються з комбінації різних імуноопосередкованих захворювань (інфекційних, автоімунних, алергічних, онкологічних). Найчастішим першим проявом імунодефіцитів є рецидивні інфекції, особливо нижніх дихальних шляхів (62,3%) [26]. Але поряд з інфекційним синдромом у пацієнтів із первинними імунодефіцитами реєструються неінфекційні прояви, зокрема автоімунні. Саме тому в пацієнтів з автоімунною патологією на момент встановлення діагнозу завжди слід розглядати можливість її розвитку як першої маніфестації первинного імунодефіциту [18]. Причому певні імунодефіцити асоційовані з певними автоімунними хворобами так само, як з певними опортуністичними інфекціями [18].

Як відомо, автоімунні захворювання являють собою гетерогенну групу розладів, при яких імунна система реагує на власні антигени, що призводить до розвитку запалення та пошкодження або порушення функції тканин. Більшість з автоімунних хвороб вважається полігенними, здебільшого пов'язаними з дисфункцією адаптивного (специфічного) імунітету. Механізми автоімунітету у хворих на імунодефіцити продовжують вивчатися. Як відомо, імунна система стає толерантною до власних антигенів через сукупність процесів центральної та периферичної толерантності. Основним механізмом індукції центральної толерантності в кістковому мозку (для В-лімфоцитів) і тимусі (для Т-клітин) є делеція високоафінних автореактивних лімфоцитів, тоді як основними механізмами формування периферичної толерантності є анергія, ігнорування антигену, делеція шляхом апоптозу, застосування інгібіторних рецепторів і пригнічення автореактивних лімфоцитів Т-регуляторними клітинами (Treg) [33].

Механізмами розвитку автоімунних реакцій при первинних імунодефіцитах вважається не

тільки неефективність протиінфекційного захисту зі значним пошкодженням тканин і утворенням автоантигенів, але й зміни кількості і порушення функції окремих популяцій Т- і В-лімфоцитів та механізмів негативної регуляції імунної відповіді [6]. Автоантитіла проти одного або кількох антигенів виявляються в сироватках чверті пацієнтів із первинними імунодефіцитами, частота виявлення за наявності автоімунної патології зростає до 69,3% (найчастіше виявляються антитиреоїдні антитіла, позитивна пряма проба Кумбса та антинуклеарні антитіла) [22,32].

Окрема група моногенних первинних імунодефіцитів зумовлена мутаціями саме в тих генах, які є критичними для регуляції імунологічної толерантності. До таких станів належать поліморфізм і/або мутації в генах AIRE (автоімунний регулятор), FOXP3 (forkhead box P3), IL2RA (субодиниця рецептора інтерлейкіна-2-альфа або CD25), LRBA (чутливий до ліпополісахаридів бежевий якір), CTLA4 (цитотоксичний білок, асоційований з Т-лімфоцитами 4), IL10 (ген, що кодує інтерлейкін-10), IL10R (ген, що кодує рецептор до інтерлейкіна-10), FAS або CD95 та його ліганд, STAT5b (перетворювач сигналу та активатор транскрипції 5b), а також посилення функції завдяки мутації в гені STAT3 (STAT GOF). Мутації в цих генах призводять до первинних порушень імунної регуляції, порушень імунологічної толерантності та зростання ризику розвитку автоімунної патології [7]. Класифікацією Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) у 2014 р. виділені такі групи захворювань імунної дисрегуляції: синдроми сімейного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу, лімфопроліферативні синдроми, генетичні дефекти регуляторних Т-клітин, автоімунність без лімфопроліферації, автоімунний лімфопроліферативний синдром, імунна дисрегуляція з колітом та інтерферонопатії 1-го типу [6]. Показано, що ці розлади можуть навіть більшою мірою за інші імунодефіцити спричиняти схильність до автоімунних захворювань. За останні кілька років зроблено значні успіхи в розумінні їхнього патогенезу [6].

Серед синдромів імунної дисрегуляції особливе місце з точки зору розвитку автоімунітету посідає IPEX-синдром (імунодисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії Х-зчеплений синдром), обумовлений мутацією в гені FOXP3, який кодує головний транскрипційний фактор розвитку та функції регуляторних Т-лімфо-

цитів [33]. IPЕХ-синдром клінічно проявляється ентеропатією, ендокринопатією та екземо-подібним висипом. Нещодавно описанв також його інші автоімунні прояви: цитопенії, ураження нирок, легень, печінки, суглобів і системні васкуліти [24].

Деякі інші розладів імунорегуляції також викликають функціональні порушення Treg: дефіцит CD25 (дефектний високоафінний рецептор до інтерлейкіна-2) призводить до формування автоімунного фенотипу, схожого на IPЕХ-синдром, але з вищою чутливістю до вірусних інфекцій [8]; дефіцит STAT5b призводить до порушення передачі сигналів від цитокінів і факторів росту й розвитку IPЕХ-подібного симптомокомплексу з глибоким імунodefіцитом, нанізмом та інтерстиціальним пневмонітом; дефіцит LRBA через зниження поверхневої експресії CTLA4 (інгібіторного рецептора активованих Т-лімфоцитів і Treg) проявляється дефіцитом антитіл, лімфопроліферацією й автоімунітетом у вигляді цитопенічного синдрому, інтерстиціальних захворювань легенів і ентеропатії [24].

Мутації в гені STAT1 мають наслідком порушення посилення функції цитокінів із широким спектром клінічних проявів із рецидивними опортуністичними інфекціями, системним запаленням, автоімунними реакціями у 37% випадків, підвищенням ризику розвитку аневризми, злоякісних пухлин та астми або екземи [24].

Найвідомішим серед комбінованих імунodefіцитів, асоційованих з автоімунітетом, є синдром Оменна, який розвивається внаслідок мутацій у двох генах, що активують рекомбінацію дезоксирибонуклеїнової кислоти (гени RAG), що забезпечує можливість генерувати Т- і В-клітинний реперторіум. Тяжкий комбінований імунodefіцит при синдромі Оменна характеризується глибокою недостатністю Т-клітин із впливом на В-клітини та природні кілери. Хоча більшість пацієнтів майже не має Т-лімфоцитів, у їхньому організмі зберігаються залишкові, нерегульовані Т-клітини. Тому в пацієнтів із синдромом Оменна спостерігається олігоклональна експансія активованих Т-лімфоцитів з обмеженим реперторіумом їхніх рецепторів. Водночас порушується їхня негативна регуляція в тимусі та В-клітинна толерантність, що також відіграє негативну роль у розвитку автоімунітету. Крім підвищеної сприйнятливості до інфекцій від народження, пацієн-

ти із синдромом Оменна розвивають численні автоімунні стани, у тому числі лімфаденопатію, спленомегалію, еритродермію та автоімунне порушення функції печінки з еозинофілією та підвищеним рівнем імуноглобуліну Е, що свідчить про залучення до патологічного процесу і субпопуляції Т-хелперних лімфоцитів 2-го типу [3]. Серед автоімунних патологій при синдромі Оменна відмічаються поліангіїт із гранулематозом, автоімунні цитопенії та артрити. Пацієнти з гіпоморфними мутаціями в генах RAG здатні виробляти широкий спектр автоантитіл, у тому числі нейтралізуючих інтерферон-альфа і інтерферон-гамма, що призводить до розвитку хронічних вірусних інфекцій, які стають тригером різноманітних автоімунних процесів [24].

Автоімунітет також можна спостерігати в пацієнтів з іншими формами тяжкого комбінованого імунodefіциту, у тому числі дефіцит аденозиндезамінази-2 (автоімунні цитопенії, цукровий діабет 1-го типу та автоімунний тиреоїдит); дефіцит пурин-нуклеозид-фосфорилази (PNP) (автоімунні цитопенії, артрит) [24]. Синдром активованої фосфоінозитид-3-кінази, що розвивається в результаті гетерозиготного посилення функції і синтезу ферменту з надмірною активацією сигналів також призводить до розвитку комбінованого імунodefіциту зі зменшенням вмісту наївних Т-клітин, зростанням кількості диференційованих ефекторних Т-лімфоцитів, проміжних форм В-лімфоцитів і дефіцитом антитіл. Клінічні фенотипи його дуже варіабельні, у тому числі рецидивні інфекції дихальних шляхів, герпесвірусні інфекції з лімфопроліферацією та автоімунітетом. Автоімунні прояви включають цитопенії та артрит, часто розвиваються автоімунні гепатити, перикардит і гломерулонефрит, а також лімфоїдна гіперплазія в легенях і шлунково-кишковому тракті [24]. До винайдення мутацій у цих генах багато пацієнтів із вищеописаним схожим симптомокомплексом відносилися до загального варіабельного імунodefіциту.

Пацієнти з дефектами антигенів головного комплексу гістосумісності I можуть розвивати поліангіїтоподібні ураження шкіри та поліартрит. Дефіцит індукцйбельного коstimулятора (ICOS) викликає дисфункцію В-клітин, приблизно три чверті пацієнтів мають автоімунітет, у тому числі ревматологічні прояви, такі як артрит і цитопенії [24].

Дослідження 130 педіатричних пацієнтів із синдромом Ді Джорджі свідчить, що 8,5% мають

поєднання автоімунної цитопенії, гіпотиреозу і артриту. На додаток до класичних проявів тромбоцитопенії, екземи та рецидивних інфекцій, до двох третин хворих мають автоімунні порушення, у тому числі цитопенії, артрит, шкірний і/або церебральний васкуліт, ниркові ураження та запальні захворювання кишечника. Більшість хворих мають принаймні один різновид циркулюючих у сироватці крові авто-реактивних антитіл з імуноглобулінів класу G і/або А [24].

Гіперімуноглобулін-М-синдром є первинним комбінованим імунодефіцитом із генетично обумовленим Х-зчепленим дефектом ліганду CD40, видозміни якого призводять до порушення перемикання синтезу різних класів імуноглобулінів. Крім повторних легеневих і шлунково-кишкових інфекцій, у 6% пацієнтів спостерігаються запальні захворювання кишечника, в 11% — серонегативний поліартрит, у 45–60% — хронічна нейтропенія з або без тромбоцитопенії та анемії, у 50% — ревматична патологія [18,24]. Синдром Віскотта—Олдрича також характеризується розвитком автоімунної патології у 70% випадків.

Імунодефіцити, що призводять до тяжкої лімфопенії, як первинні, так і вторинні, можуть зумовлювати автоімунітет через надлишок таких цитокінів, як інтерлейкін-7, що спричиняє порушення процесу гомеостатичної проліферації і утворення лімфоцитів, які є реактивними щодо власних антигенів [18].

Проте серед комбінованих імунодефіцитів найчастішим є загальний варіабельний імунодефіцит — гетерогенна група захворювань, яка характеризується недостатнім синтезом антитіл і основними дефектами Т-клітин, у 10% пов'язані з автосомно-домінантними мутаціями в родині рецепторів фактора некрозу пухлин [24]. До 10–20% усіх загальних варіабельних імунодефіцитів мають ідентифіковану моногенну причину, серед європейської популяції найчастіше спостерігаються гетерозиготні варіанти генів, що кодують ключові частини NF- κ B (NF κ B1 і NF κ B2) та мутації в гені PRKCD. Клінічні прояви насамперед включають рецидивні синопульмональні та шлунково-кишкові інфекції [18]. Нещодавно описаний ще один комбінований імунодефіцит, обумовлений домінантно-негативними дефектами в гені CARD2 з подальшим порушенням активації білка NF- κ B, функцій Т-клітинних і В-клітинних рецепторів та зниженням кількості клітин

пам'яті. Крім атопічної патології та рецидивних інфекцій верхніх дихальних шляхів, 20% пацієнтів із цією хворобою страждають на автоімунну патологію [24].

Загалом, за даними багатоцентрового дослідження, серед усіх понад 2000 хворих на загальний варіабельний імунодефіцит у третини обстежених виявлено хвороби з автоімунним механізмом розвитку (тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит, васкуліт, увеїт, системний червоний вовчак) [13,28]. У дорослому віці загальний варіабельний імунодефіцит є найпоширенішим клінічно значущим первинним імунодефіцитом [28]. Серед ревматичної патології, яка відмічається в 6–10% пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом, найпоширенішою хворобою є ревматоїдний артрит. Спектр автоімунної патології при загальному варіабельному імунодефіциті розширюється з віком (імунні алопеції, целиакія, вузлувата еритема, феномен Рейно, рецидивні виразки ротової порожнини, автоімунний гастрит і первинний жовчний холангіт). Цікаво, що в пацієнтів із загальним варіабельним імунодефіцитом за наявності автоімунної патології та без неї не виявлено статистично значущих відмінностей імунологічних показників, які б могли слугувати предикторами автоімунітету.

Пацієнти з дефектами переважно гуморального імунітету, найбільш яскравим прикладом серед яких є агаммаглобулінемія Брутона (В-клітини не диференціюються в плазматичні клітини), також можуть страждати від автоімунних ускладнень. Відмічається вірогідно підвищена частота (до 15% популяції) ювенільного ідіопатичного артриту, асептичного поліартриту, цитопенії, алопеції, запальних захворювань кишечника та дерматоміозиту [18,24].

У пацієнтів із селективним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А також у 28–31,7% випадків описуються автоімунні захворювання [36]. Серед них найпоширеніші системний червоний вовчак (2,78%), тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу, хвороба Крона, виразковий коліт, ревматоїдний артрит, ювенільний ідіопатичний артрит (13,89%), анкілозуючий спондиліт і вітіліго [36]. Це підкреслює необхідність проведення активного скринінгу на автоімунні захворювання в пацієнтів із селективним дефіцитом секреторного імуноглобуліну А. Не визначено, чи ізольований дефіцит секреторного імуноглобуліну А сам по собі створює ризик автоімунітету, чи існують підгрупи па-

цієнтів з іншим, все ще не уточненим різновидом імунодефіциту, який зумовлює підвищену схильність до автоімунітету [24].

Первинні імунодефіцити, що впливають на цитотоксичність CD8+ Т-клітин і природних кілерів, наприклад, дефіцит перфору і синдром Гришеллі, пов'язані з розвитком гемофагоцитарного синдрому [18].

Серед дефектів вродженого імунітету хронічна гранулематозна хвороба асоційована з автоімунітетом. Класичним проявом гранулематозної хвороби є запальне захворювання кишечника, при Х-зчепленій патології також зростає ризик розвитку шкірного дискоїдного вовчака [24].

Широко відомо, що недостатність ранніх компонентів класичного шляху активації системи комплементу, у тому числі C1, C2 і C4, тісно пов'язана з розвитком системного червоного вовчака, причому при дефіциті C1q хвороба розвивається у 90% хворих. Хоча повна відсутність компонентів комплементу пацієнтів із системним червоним вовчаком відмічається тільки в 1% випадків, проте часткова недостатність C4 наявна у 40% хворих, і саме в таких випадках спостерігається тяжчий перебіг люпусу [24].

Аналіз даних попередніх досліджень показує не тільки окремі описи автоімунної патології при різних первинних імунодефіцитах, але й загальну високу частоту розвитку її в когортних дослідженнях.

За даними різних дослідницьких центрів, частота виявлення автоімунних хвороб суттєво коливається. Так, Hans-Hartmut Peter підкреслює, що в клінічному фенотипі можуть переважати риси або автоімунні, або інфекційний синдром, і повідомляє про 10% випадків з автоімунною патологією на тлі первинного імунодефіциту [19]. Тоді як кувейтська когорта пацієнтів із первинними імунодефіцитами з 286 дітей із переважанням комбінованих імунодефіцитів (19,9%) у 107 випадках описує автоімунні прояви, з яких 30% хворих страждають на дві автоімунні хвороби, причому затримка в діагностиці імунодефіциту вірогідно більша в пацієнтів з автоімунними хворобами на тлі імунодефіциту порівняно з тими, у яких проявів автоімунітету немає. Нижча виживаність за наявності ознак автоімунітету в пацієнтів із системними хворобами сполучної тканини при патології комплементу або гуморальної та фагоцитарної ланок імунної відповіді [25].

За даними французького національного реєстру первинних імунодефіцитів (Centre de Reference Deficits Immunitaires Hereditaires register – CEREDIH), з 2005 р. серед 2183 зареєстрованих випадків із первинним імунодефіцитом (43% з яких мають переважно В-клітинний імунодефіцит [12]) маніфестація одного або кількох автоімунних захворювань виявлена у 26,2% хворих, переважно до 50 років [17]. Авторами відмічено, що загальний ризик розвитку автоімунної патології не вищий, ніж у популяції в цілому, проте ризик деяких окремих станів суттєво відрізняється: ризик розвитку автоімунної цитопенії у 120 разів вищий, ніж у загальній популяції, запальних захворювань кишечника у дітей — у 80 разів вищий, артриту — в 40 разів [17]. Ревматологічні захворювання зареєстровані у 12,8% пацієнтів із первинними імунодефіцитами, ризик їхнього розвитку загалом зростає в 6 разів, у дитячому віці — у 40 разів [17]. Загальний варіабельний імунодефіцит характеризується найбільшими ризиками розвитку автоімунної патології [17]. Ранні прояви інфекційного синдрому у хворих на імунодефіцит не впливають на зростання ризиків розвитку автоімунітету. На жаль, наявність автоімунної патології погіршує подальшу очікувану ефективність трансплантації кісткового мозку [17].

В іранському реєстрі [5] серед 227 пацієнтів (1999–2016 рр.) із загальним варіабельним імунодефіцитом ревматичні хвороби відмічені у 10,1% обстежених, з яких хронічний запальний артрит виявлений приблизно у 3% пацієнтів.

У словенському національному реєстрі [9] імунодефіцитів зареєстровані 247 пацієнтів, з яких 78% — віком до 18 років. Автоімунні прояви відмічені у 22% з них, лімфопроліферативні/гранулематозні — у 12%, автозапальні — у 5%, алергічні — у 4% хворих. Автоімунні прояви виявлені в усіх пацієнтів, у яких імунодефіцити класифіковані як захворювання імунної дисрегуляції, у 47% пацієнтів із хронічною гранулематозною хворобою та у 38% пацієнтів із переважно імунодефіцитом антитіл.

У популяції українських хворих автоімунні хвороби в дітей з первинними імунодефіцитами виявляються також із високою частотою (27,5%), з них 10% пацієнтів із ревматичною патологією. Причому артрити відмічаються переважно при тяжких імунодефіцитах із дефіцитом антитілоутворення, за часом розвитку клінічні

прояви артриту асоціюються з маніфестацією основної патології [10].

Ретроспективний аналіз документації 1036 пацієнтів (2003–2019 рр.) дитячого віку з генетично підтвердженим у 48,2% випадків первинним імунodefіцитом [22] показує, що аутоімунні хвороби спостерігаються у 10,1%, проте не виявлено суттєвих особливостей їхніх клінічних проявів залежно від різновиду імунodefіциту. Лімфопроліферативний синдром частіше відмічається при дефектах фагоцитарної системи (88,9%).

Цікаво, що в 34,4% із 1083 пацієнтів, що належать до чотирьох когорт із первинними імунodefіцитами, спостерігається наявність більш ніж двох аутоімунних захворювань (найчастіше це ураження щитоподібної залози та синдром Шегрена). Збільшують ризики поліаутоімунітету жіноча стать і сімейний анамнез аутоімунної патології [28]. У 1988 р. Гумбертом і Допондом запропоновано поділити такі стани за кластерами, до другого кластеру внесено перехресні ревматичні захворювання [28].

Різні аутоімунні хвороби асоціюються з різними імунodefіцитними станами. Узагальнюючи вищезазначене, доцільно підкреслити, що на системний червоний вовчак хворіють пацієнти з дефіцитом компонентів C1, C2 і C4 системи комплементу, селективним імунodefіцитом із недостатністю імунoglobulinу A, STAT1 GOE, загальним варіабельним імунodefіцитом. Синдром васкуліту трапляються при головному комплексі гістосумісності-I-дефіциті, синдромі Віскотта–Олдрича, синдромі Блау, IPEX-синдромі, гіперімунoglobulin-E-синдромі з DOCK8-дефіцитом, загальному варіабельному імунodefіциті. Синдром Шегрена характерний для аутоімунної поліендокринопатії, екандозу та ектодермальної дистрофії, загального варіабельного імунodefіциту [27]. Зазначене обумовлює потенційну можливість звуження обсягу генетичного обстеження з метою пошуку імунodefіциту в пацієнтів залежно від маніфестної аутоімунної патології.

Проте багато авторів підкреслює, що ураження кісток і суглобів є вкрай поширеним і різноманітним при різних імунodefіцитах, особливо при гуморальних імунodefіцитах і порушеннях кількості та функції фагоцитів (насамперед при варіабельному імунodefіциті, агаммаглобулінемії, синдромі гіперімунoglobulinемії M, селективному дефіциті секреторного імунoglobulinу A, глікогенозах) [38].

Слід зазначити, що у хворих на первинні імунodefіцити можуть спостерігатися як септичні, так і асептичні й поєднані види артритів.

Так, артрити часто відмічаються при X-зчепленому CD40L-дефіциті (найчастіша причина гіперімунoglobulin-M-синдрому), часто в поєднанні з афтозними стоматитами, селективному імунodefіциті з недостатністю імунoglobulinу A, синдромі посилення функції STAT3, синдромі Блау, активованої фосфоінозитид-3-кінази- δ -синдромі; головного комплексу гістосумісності-I-дефіциті, аутоімунному лімфопроліферативному синдромі, синдромі Ді Джорджі, IPEX-синдромі, синдромі Віскотта–Олдрича, дефіциті індукованого костимулятора, дефіциті пурин-нуклеозид-фосфорилази, тяжкому комбінованому імунodefіциті, X-зчеплений агаммаглобулінемії (Брутона). Септичні артрити також притаманні X-зчеплений агаммаглобулінемії (Брутона). Зазвичай спостерігається запалення одного або декількох суглобів, артрити частіше мають мікоплазмову, стафілококову, стрептококову або гемофільну етіологію. Спостерігаються при цій патології не лише інфекційні, але й реактивні артрити (обумовлені феноменом антигенної мімікрії). Крім кістково-суглобових проявів інфекційного походження, при імунodefіцитах може спостерігатися асептичний неерозивний поліартрит, низький зріст та інші кісткові деформації. Розвиток ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) частіше спостерігається при імунodefіцитах із недостатністю антитілоутворення та загальному варіабельному імунodefіциті.

Дані сучасних досліджень показують, що часто ревматоїдноподібні ураження суглобів із виявленням у сироватці крові хворих антинуклеарних специфічних антитіл (наприклад, антитіл до нативної дезоксирибонуклеїнової кислоти, рибонуклеопротеїду, SS-A, SS-B тощо) та хронічні неерозивні артрити з іншими вовчакopodobними проявами супроводжують більш рідкісні патології, такі як дефіцит RAG, які слід запідозрити в пацієнтів з атиповою клінічною картиною ревматичної хвороби навіть за відсутності інфекційного синдрому в анамнезі [11].

Ретроспективне когортне дослідження 268 німецьких пацієнтів із дефіцитом антитілоутворення (2018–2021 рр.) [24] свідчить, що артрити спостерігаються в 16,4% пацієнтів, здебільшого за наявності ентеропатії, 75% хворих мають осьове ураження скелета.

За даними іранського реєстру, при загальному варіабельному імунodefіциті найпоширенішими ураженнями суглобів є ювенільні артрити, ревматоїдні артрити та спондилоартрити [5]. Через дефіцит антитіл патогномонічні для цієї рематичної патології серологічні тести в більшості пацієнтів негативні. Відзначається висока частота поєднання ідіопатичних артритів з іншими автоімунними хворобами (60–75%). Особливістю анамнезу є часте попереднє виявлення септичних уражень суглобів (17,4%). Пневмонія, середній отит, спленомегалія та алергічна патологія є більш поширеними в дітей із загальним варіабельним імунodefіцитом і ревматичною патологією порівняно з її відсутністю [5]. Наявність інфекційного синдрому в анамнезі обумовлює необхідність першочергового виключення септичного артриту у всіх пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом (викликаного *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Staphylococcus aureus*, атипovими бактеріями — *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma salivarium* і *Ureaplasma urealyticum*, а також ентеровірусами). Диференційна діагностика також повинна включати виключення амілоїдозу, оскільки в пацієнтів із рецидивними інфекціями амілоїдоз також є потенційною причиною запалення суглобів [5].

Найпоширенішим ураженням суглобів у дорослих пацієнтів із загальним варіабельним імунodefіцитом також є запальні артрити [28]. На думку авторів, рентгенографія та магнітно-резонансна томографія є корисними для відокремлення ерозивних і неерозивних артритів, тоді як винайдення антинуклеарних антитіл та ревматоїдного фактора не являється в пацієнта із загальним варіабельним імунodefіцитом діагностично значущим, оскільки зазвичай вони відсутні [28]. Біопсія синовіальної оболонки в таких випадках, як і при інших хронічних артритах, показує синовіальну гіперплазію та проліферацію капілярів; проте характерна для ревматоїдного артриту інфільтрація синовіальної оболонки В-лімфоцитами і поліморфноядерними лейкоцитами не спостерігається, а Т-клітинні інфільтрати переважно складаються з CD8+ Т-клітин [37].

Значне ураження кісток із виразними кістковими деформаціями відмічається при гіперімунноглобулін-Е-синдромі та синдромі Ді Джорджі [31], а також при патологіях, пов'язаних зі спондилоепіфізарною дисплазією та поліендокрино-

патіями. Розуміння особливостей скелетно-м'язових уражень при імунodefіцитах є важливим аспектом їх своєчасного виявлення [38].

Враховуючи вищезазначене, зростання ризиків розвитку автоімунної патології в пацієнтів із первинними імунodefіцитами обґрунтовує доцільність вивчення частоти імунodefіцитів у пацієнтів з автоімунними хворобами. Проведене моноцентрове дослідження [40] показує, що серед 56 обстежених із середнім віком початку автоімунної хвороби 7 років (4 місяці — 46 років) 5 пацієнтів відповідають критеріям встановлення діагнозу первинного імунodefіциту. Проте більшість пацієнтів водночас мають інфекційний синдром, асоційований зі зниженням різних субпопуляцій лімфоцитів, при їх обстеженні в половині випадків виявлені генетичні мутації (найчастіше в генах LRBA та STAT1 GOF) [16].

За нашими даними [4,29,30], серед пацієнтів із суглобовим синдромом в 1,4% встановлений діагноз первинного імунodefіциту. Найчастіше ураження суглобів спостерігається при селективному імунodefіциті секреторного імунoglobуліну А (0,6%), причому здебільшого розвитку артритів не передують інфекційний синдром, в 0,5% випадків суглобового синдрому в пацієнтів з асептичними артритами встановлений діагноз хвороби Брутона (у всіх випадках передують тяжкий інфекційний синдром), в однієї дитини — синдром Ді Джорджі, в однієї — загальний варіабельний імунodefіцит, у трьох — синдром CINCA/NOMID, у двох — синдром Ніймегена.

Одним із частих первинних імунodefіцитів, що відмічається серед української популяції, є синдром Ніймегена.

Описаний у 1981 р. синдром розриву Ніймегена є рідкісним автосомно-рецесивним захворюванням, яке належить до групи синдромів хромосомної нестабільності, ген, що відповідає за його розвиток, винайдений у 1998 р. [20]. У світі поширеність синдрому Ніймегена оцінюється в 1:100 000 живонароджених, але у Східній Європі частота носійства мутації в деяких популяціях сягає до 1:155–177 новонароджених. Найбільше хворих зареєстровано в Польщі, Росії, Україні, Чехії, Білорусі, Словаччині та південно-східній Німеччині. Поширеність мутації свідчить, що вона відбулася 300 поколінь тому, до історичного розколу та міграції слов'ян. Крім того, переміщення населення в Середньовіччі та після Другої світової війни

вплинуло на географічний розподіл хвороби [20,21,41].

Хвороба розвивається через мутацію в гені NBS-1, що кодує білок нібрин [14]. Нібрин є частиною тримірного комплексу білків, який бере участь у репарації дезоксирибонуклеїнової кислоти. Переважна більшість пацієнтів із синдромом Ніймегена є гомозиготами з мутацією c.657_661del5 (p.K219fsX19), у 6 екзоні. У всіх хворих наявні цитогенетичні аберації: інверсії (7)(p13q35) є найчастішими, виявляються також транслокації t(7;14)(p13;q11), t(7;14)(q35;q11), t(7;7)(p13;q35), t(14;14)(q11;q32). Описані одиничні пацієнти з іншими мутаціями – c.1089C>A [21].

Генетичне дослідження підтверджує діагноз. Виявлена ним хромосомна нестабільність із характерними перебудовами в периферичних Т-лімфоцитах у вигляді інверсій і транслокацій у 7–1 та 14 хромосомах, як і чутливість клітин до іонізуючого випромінювання *in vitro* мають діагностичну значущість. Застосування іонізуючого опромінення в пацієнтів із невстановленим діагнозом синдрому Ніймегена може бути летальним. Крім опромінення, пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти у хворих на синдром Ніймегена можуть виникати внаслідок застосування блеоміцину, стрептонігріну, етопозиду, камптотецину. Концентрація α -фетопротеїну в крові нормальна, тому її визначення не має діагностичної цінності.

Хворі з різними генотипами мають схожий клінічний фенотип синдрому Ніймегена [21], який складається з кількох кардинальних ознак. При народженні в дітей із синдромом Ніймегена відмічається тільки мікроцефалія без неврологічних проявів. За даними групи, що вивчає синдром Ніймегена [21], серед 55 обстежених хворих виявлено пропорційну затримку росту, хоча тільки у 75% пацієнтів встановлено зменшення розмірів голови при народженні (26,5–36 см), а прогресування мікроцефалії відмічено у всіх пацієнтів протягом перших місяців життя. Видатна середня частина обличчя підкреслюється похилим чолом і виступаючою нижньою щелепою, що є вторинним відносно недорозвинення черепної коробки. Останнє обумовлює труднощі з годуванням, оскільки часто супроводжується вадами розвитку нижньої щелепи. В окремих хворих описана атрезія губи/піднебіння або хоан. Найпоширенішими вадами розвитку є клінодактилія і/або синдактилія (у близько 50% хворих). Серед шкірних

змін у пацієнтів із синдромом Ніймегена спостерігаються телеангіоектазії, плями «кави з молоком», вітіліго. Відмічається чутливість повік до сонця та відкладення пігменту на очному дні.

Незважаючи на мікроцефалію, інтелект хворого на синдром Ніймегена варіює від нормального до легкого або помірного відставання в психічному розвитку, 40% дітей мають нормальний розумовий розвиток, 50% — межу до легкої відсталості, а 10% — до помірної [21].

Інші важливі клінічні ознаки стають помітні з віком. Комбінований імунodefіцит є важливою ознакою захворювання [20]. Агаммаглобулінемія відмічена в одній третині пацієнтів, в інших — дефіцити імунoglobulinу А або G₂, G₄ (25% — поєднані [14]), у 10% хворих — нормальний вміст імунoglobulinів, у деяких хворих — підвищений вміст імунoglobulinу М. Клітинний імунітет є більш ураженим (70%). Проліферація Т-лімфоцитів у відповідь на мітогенні стимули знижується у понад 90% пацієнтів, у більшості зменшений вміст Т-лімфоцитів-хелперів.

Пов'язаний з імунodefіцитом інфекційний синдром спостерігається в половині пацієнтів із синдромом Ніймегена і проявляється найчастіше інфекціями дихальних шляхів, сечовивідних шляхів, рідше інфекціями шлунково-кишкового тракту. Серед бактеріальних причин — інфекції, викликані типовими збудниками інфекцій дихальних шляхів, поодинокі випадки супроводжуються інфекціями мікобактеріальної етіології. Грибкові інфекції також є частими при синдромі Ніймегена. Так, кандидоз слизових оболонок спостерігається в 50% пацієнтів, легеневі грибкові інфекції — у 2,7% [14]. Опортуністичні інфекції загалом при синдромі Ніймегена відмічаються рідко (5%), тому їх профілактика рутинно не рекомендована. Рецидивні вірусні інфекції трапляються в 30% пацієнтів із синдромом Ніймегена [14] (вірусні гепатити, герпесвірусні інфекції), найчастіше асоційовані із застосуванням цитостатичної терапії. У 68,2% хворих із синдромом Ніймегена та новоутворенням у різних тканинах виявляється вірусний генетичний матеріал, що свідчить про роль персистенції вірусної інфекції в розвитку пухлин.

Оскільки недостатня регенерація лімфоцитів у тимусі компенсується нетимічними шляхами, зростає онкологічний ризик, і у понад 40% пацієнтів до 20 років розвивається злоякісне захворювання, переважно лімфоїдного по-

ходження. Найпоширенішими є неходжкінські лімфони [14]. Біалельна мутація 657del5 гена NBN пов'язана зі значним ризиком розвитку новоутворень, навіть гетерозиготні носії мутації мають підвищений ризик розвитку раку, особливо молочної залози, передміхурової залози, колоректального раку, лейкемії та неходжкінських лімфом. Виявлення у хворих більшої кількості диференційованих Т-клітин із маркерами старіння CD57, KLRG1, PD1 і відсутністю ко-стимулюючої молекули CD28 також пов'язані з підвищеною сприйнятливістю до лімфоїдних злоякісних новоутворень [39].

Скринінг синдрому Ніймегена проводять у США, Ізраїлі, Новій Зеландії, Норвегії, Тайвані, кількох провінціях Канади, Швейцарії, Ісландії, Швеції, Італії, Іспанії та в деяких регіонах Австралії [24]. Пілотні проекти анонсовані у Франції та Нідерландах [33].

Лікування ревматологічних захворювань при первинних імунodefіцитах проводиться за загальними принципами терапії первинних аутоімунних хвороб з урахуванням ризиків прогресування інфекційного синдрому. Рекомендації щодо лікування не розроблені. Нерідко ревматичне захворювання раніше діагностується і лікується задовго до встановлення основного діагнозу імунodefіциту, що може призводити до тяжких інфекційних ускладнень. Глюкокортикоїди є першою лінією лікування ревматичної патології на тлі імунodefіциту, найчастіше рекомендується застосування середніх та низьких доз [28], на тлі планового призначення довших імуноглобулінів призначаються і хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (гідроксихлорохін, метотрексат, азатиоприн і мікофенолат мофетил) або нові біотехнологічні методи лікування, у тому числі інгібітори фактора некрозу пухлин. Показана безпечність застосування ритуксимабу як для аутоімунних, так і для незлоякісних лімфо-проліферативних проявів імунodefіцитів, він застосовується для лікування системного червоного вовчака та системного васкуліту, асоційованих із загальним варіабельним імунodefіцитом. Описано прогресування васкуліту при синдромі Оменна, незважаючи на лікування кортикостероїдами, внутрішньовенними імуноглобулінами та ритуксимабом [15,35]. Припускається можливість ефективності інших анти-В-клітинних препаратів (белімуаб), особливо в пацієнтів із дефіцитом рецепторів BAFF [41].

У пацієнтів із хронічною гранулематозною хворобою з розвитком шкірного вовчака, хоріоретиніту й артриту відмічається стабілізація у використанні системних кортикостероїдів, метотрексату та етанарцепту, проте призначення останнього супроводжується розвитком інвазивного грибового захворювання [41].

Показана ефективність абатацепту для лікування аутоімунної цитопенії та увеїтів у пацієнтів із синдромами дисфункції Treg. Оскільки інгібування Treg при STAT3-GOF є непрямим, припущена корисність і описаний випадок ефективного застосування інгібітора інтерлейкіна-6 у пацієнта з артритом і склероподібними змінами шкіри на тлі цієї патології та у хворих із тяжким цитопенічним синдромом [23,42].

При агаммаглобулінемії Брутона аутореактивні В-клітини фактично відсутні, і в розвитку асептичних ревматоїдоподібних уражень суглобів припускається більша роль Т-клітинного аутоімунітету та/або вродженої імунної гіперактивності, відзначається, що в цих випадках лікування метотрексатом здебільшого не ефективно [41].

За наявності імунної тромбоцитопенії зберігається актуальність проведення спленектомії як провідного методу лікування [28,34].

Трансплантація гемопоетичних клітин застосовується за загальними принципами, найчастіше при синдромі Оменна. У випадках з імунodefіцитом, коли проведена трансплантація кісткового мозку, ревматичне захворювання зберігається навіть після відновлення імунної відповіді або розвивається нове [41,43].

Прогнозується використання нових молекул – інгібіторів PI3Kd та mTOR, рекомбінантних CTLA4-імуноглобулінів, інгібіторів янус-кіназ [1].

Проте, як видно з вищезазначеного, лікування ревматичних хвороб при імунodefіцитах не стандартизоване, не має достатньої доказової бази, застосовується як терапія відчаю за загальними принципами лікування *of label* і має значні ризики розвитку небажаних ефектів у зв'язку з неконтрольованим впливом на дефектну імунну систему.

Клінічний випадок

Нижче наведено випадок ревматоїдоподібного асептичного ураження суглобів у дитини із синдромом Ніймегена.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення дослі-

дження отримано інформовану згоду батьків дитини.

Дитина І., дівчинка, віком 6 років, госпіталізована зі скаргами на біль і набряки в гомілковостопних, колінних, ліктьових, променево-зап'ястних суглобах, обмеження рухів у колінних і ліктьових суглобах, скутість зранку, погіршення апетиту, емоційну лабільність.

Дівчинка народилася від першої вагітності із загрозою переривання (у першому триместрі мати перенесла гостре респіраторне захворювання — ГРЗ), синдромом передчасного старіння плаценти, внутрішньоутробно виявленими мутними навколоплідними водами; від перших термінових фізіологічних пологів на 38-му тижні гестації; з масою тіла 2700 г, довжиною тіла 46 см, з оцінкою за шкалою Апгар 6–8 балів. У пологовому будинку щеплена від гепатиту та туберкульозу. Виписана з діагнозом «Мікроцефалія, асфіксія легкого ступеня». На першому році життя неодноразово обстежена з приводу вродженої вади розвитку центральної нервової системи (вроджена мікроцефалія, гіпоплазія мозолистого тіла), гіпоксичної енцефалопатії, синдрому пригнічення. Отримувала природне вигодовування до 9 місяців. Двічі перенесла ГРЗ. Проведено консервативне лікування вродженого підвиху лівого стегна і стоп. Щеплена відповідно до віку. Після 1 року спостерігалася з приводу затримки фізичного і психомоторного розвитку. Обстежена в ендокринолога. Після року почала часто хворіти на ГРЗ, переважно вірусної етіології — рецидивні бронхіти (п'ять епізодів), отити, риносинусити. У дошкільному віці двічі перенесла інфекцію сечовивідних шляхів (гострий цистит, гострий пієлонефрит), виявлено гіпоплазію обох нирок. Спостерігалася з приводу пірамідної недостатності, алергічного дерматиту та анемії. Медикаментозної алергії не виявлено. У віці 3 років перенесла тріщину правої ключиці після травми. Оперативних втручань, гемотрансфузій не було. Контакт із хворими туберкульозом заперечує. Спадковість обтяжена: артропатія в бабусі по лінії батька.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина хворіє протягом двох років, коли після травми вперше з'явилися біль і набряки гомілковостопних суглобів, через 6 місяців — ліктьових і променево-зап'ястних. Протягом 1,5 року спостерігалась ортопедом із діагнозом «Тендиніт правого гомілковостопного суглоба, забій і синовіт лівого колінного суглоба; забій, гемартроз ліво-

го колінного суглоба». За три місяці до цієї госпіталізації вперше оглянута в обласній дитячій клінічній лікарні ревматологом, запідозрено ювенільний артрит. Під час обстеження у зв'язку з наявністю інфекційного синдрому в анамнезі вперше оглянута імунологом, проведено імунологічне обстеження, виявлено гіпоімуноглобулінемію: низький рівень імуноглобуліну G, відсутні імуноглобуліни A в сироватці крові. Запропоновано та проведено генетичне обстеження: виявлено гомозиготну мутацію 657 del5 гена NBN (генотип 657 del5/657del5), яка верифікує діагноз «Синдром Ніймегена». Отримувала ібупрофен і біовен, без суттєвого клінічного ефекту. Напередодні перенесла опік шкіри передньої грудної стінки та правої кінцівки.

Скерована для уточнення тактики лікування ураження суглобів.

На момент огляду стан дитини середнього ступеня тяжкості. Мікроцефалія, птахоподібне обличчя, дизморфічні риси обличчя, скошене підборіддя (рис. 1). Шкіра бліда, волога. На шкірі правої руки, правої половини передньої поверхні грудної клітки — ерозія з вологою поверхнею та набряклим обідком. Видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Мигдалики не збільшені, без нашарувань. Шийні лімфовузли збільшені до 1 см у діаметрі, безболісні. Язик обкладений білуватим нальотом, «географічний», вологий. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості перкуторно не розширені. Тони серця звучні, ритм правильний. Частота серцевих скорочень (ЧСС) — 96 уд./хв. Аускультативно в легенях — жорстке дихання, без патологічних шумів. Частота дихання — 19/хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не виступають з-під країв реберних дуг. Спостерігається дефігурація, набряк, біль при пальпації, локальна гіпертермія в колінних, гомілковостопних, променево-зап'ястних суглобах, більше справа, рухи в них обмежені, болючі; обмежені рухи в шийному відділі хребта (рис. 2). Фізіологічні відправлення не порушені.

Проведене дообстеження дитини. Аналіз крові загальний: гемоглобін — 126 г/л, еритроцити — $5,29 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 0,379 L/L, лейкоцити — $5,8 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 508×10^9 /л. Формула: лімфоцити — 19,5%; моноцити — 5,6%, гранулоцити — 74,9% (при ручному підрахунку: сегментоядерні нейтрофіли — 62%, паличкоядерні нейтрофіли — 8%, лімфоцити — 15%, моноцити — 9%, еозино-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

філи – 6%); швидкість осідання еритроцитів – 22 мм/год.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок – 75,3 г/л; холестерин – 6,64 ммоль/л, білірубін загальний – 12,0 мкмоль/л; аланінамінотрансфераза – 59 Од/л; аспартатамінотрансфераза – 51 Од/л; глюкоза – 4,76 ммоль/л; сечовина – 4,40 ммоль/л; креатинін – 78 мкмоль/л; лужна фосфатаза – 181 Од/л; С-реактивний білок – 9 г/л.

Імунологічні дослідження проведені після введення довенного імуноглобуліну за місцем мешкання за 8 діб: вміст імуноглобуліну G у сироватці крові – 6,89 г/л (норма – 5,7–14,1 г/л); імуноглобуліну A – 0,76 г/л (норма – 0,6–2,4 г/л); імуноглобуліну M – 1,03 г/л (норма – 0,5–2,1 г/л). З інтервалом у 2 тижні на тлі ГРЗ проведено повторне визначення, яке показало спроможність синтезу власних імуноглобулінів: імуноглобулін G – 9,03 г/л; імуноглобулін A – 1,0 г/л; імуноглобулін M – 1,3 г/л; імуноглобулін E – 5 IU/ml (норма – до 90 IU/ml).

Субпопуляції лімфоцитів крові: на тлі нормального вмісту лейкоцитів (4551 в мкл) виявлено помірну лімфопенію – 17,2% (779 в мкл) зі зниженням усіх субпопуляцій, більшою мірою – за рахунок зниження В-клітин: Т-лімфоцити – 60,3% (469 в мкл), з них CD4+ – 32,6% (254 в мкл), CD8+ – 16,2% (126 в мкл), В-лімфоцити – 3% (23 в мкл). Вміст природних кілерів – у межах референтних значень (31,8%; 2348 в мкл). Виявлено більша кількість клітин із маркерами активації DR+.

Аналіз сечі загальний та копрограма – без патологічних змін.

Електрокардіографія: синусовий ритм. ЧСС – 95 уд./хв. Інтервал R-R (с) – (0,634); ЧСС (уд./хв) – (91–100). Вертикальне положення електричної осі серця – 74 град. Синдром вкороченого інтервалу P-Q.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини нирок: ознаки реактивних змін паренхіми печінки, розміри нирок нижчі за вікову норму, але відповідають показнику зросту дитини.

УЗД щитоподібної залози: ознак ехоструктурних змін на момент огляду не виявлено.

УЗД кишечника: ознаки запальних змін стінок кишечника, лімфаденопатії.

УЗД суглобів: ознаки ексудативного синовііту лівого гомілковостопного суглоба, тендосиновііту сухожилка короткого мало-гомілкового м'яза та сухожилка заднього великогомілкового м'яза гомілковостопних суглобів, тендовагініту довгої голівки біцепса правого та лівого плечових суглобів, ексудативно-проліферативного синовііту ліктьових суглобів; зниження висоти хряща, ексудативно-проліферативного синовііту, кіст Бейкера колінних суглобів, тендосиновііту сухожилка розгиначів кисті та пальців, сухожилка довгого м'яза, що відводить 1-й палець, і сухожилка короткого розгинача 1-го пальця правого променево-зап'ястного суглоба, тендосиновііту сухожилка згинача 5-го пальця правої кисті.

Відеоелектроенцефалографія: епілептичні та неспецифічні зміни біоритміки мозку у вигляді



Рис. 1. Патогномонічні риси обличчя та мікроцефалія в дитини І. із синдромом Ніймегена



Рис. 2. Ураження суглобів у дитини І. із синдромом Ніймегена

підвищення активуючих впливів, що проявляються як дезорганізація, зниження амплітуди основного ритму з підвищеним індексом бета-активності та періодичними епізодами десинхронізації в поєднанні з періодичним дифузним уповільненням основного ритму. Епілептиформна активність — у вигляді множинних регіональних комплексів гостра-повільна хвиля частотою 3–4 Гц та амплітудою до 130 мкВ у центрально-скронево-тім'яних відведеннях правої півкулі (F8, T4, T6, C4, P4) з індексом до 5%. Розряди не супроводжуються руховою активністю. Фотостимуляція та гіпервентиляція не впливають на епілептиформну активність. Реактивність на аферентні подразники знижена (заключення видано пацієнтові).

Проведено пробу Манту з 2 ТО: інфільтрат — 12 мм (попередні, зі слів мами, — сумнівні), дівчинка консультована фтизіатром.

Дитина оглянута ЛОР, гастроентерологом, неврологом, логопедом-дефектологом, дерматологом, офтальмологом, ортопедом, імунологом, ревматологом.

Встановлено остаточний діагноз «Вроджений (первинний) імунодефіцит: синдром Ніймегена (D83.9). ЮІА-подібний артрит, поліартрикулярне ураження, серонегативний, активність II ст. (JADAS 27=18), ФН2 (множинні згинальні контрактури суглобів). Латентна туберкульозна інфекція. Рецидивний бронхіт. Хронічний риносинусит. Аденоїдні вегетації I–II ст. Дисфункція жовчного міхура за панкреатичним типом. Вроджені вади розвитку (мікроцефалія, гіоплазія обох нирок). Нанізм. Дефіцит маси тіла. Дислалія, ротоцизм. Себорейний дерматит.

Призначено лікування: антибіотикотерапія, нестероїдні протизапальні засоби, враховуючи неефективність, збереження клінічної і лабораторної активності, наявність поліартрикулярного ураження, вирішено призначити системну кортикостероїдну терапію (метилпреднізолон — 0,75 мг/кг/добу) і хінолінові засоби як хворобомодифікуючу терапію у зв'язку з обмеженням можливості призначення цитостатичних препаратів на тлі лімфопенії. Проведено санацію хронічних вогнищ інфекції.

Виписана зі стаціонару з поліпшенням. Рекомендовано спостереження дитячого імунолога та дитячого ревматолога за місцем мешкання, призначено замісну терапію препаратами імуноглобуліну в дозі 500–600 мг/кг кожні 4 тижні. Антибактеріальна профілактика азитроміцином — 60 мг 3 рази на тиждень



Рис. 3. Динаміка суглобового синдрому в дитини І. із синдромом Ніймегена

(понеділок-середа-п'ятниця) (у разі збільшення маси тіла перерахувати з розрахунку 5 мг/кг) постійно або бісептол із профілактичною метою 5 мг/кг за триметопримом (у разі призначення антимікотичної терапії кліндамицином або рифампіцином). Ізоніазид — 100 мг/добу протягом 6 місяців. Вирішено питання про подальшу тактику через 6 місяців після повторного проведення контрольної реакції Манту з 2 ТО. Продовжено застосування глюкокортикостероїдів із поступовим зменшенням дози, лікування хіноліновими засобами. Ортопедична корекція. Обмежене проведення рентгенологічних обстежень. Рекомендовано дообстеження: тестування за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції на вірус Епштейна–Барра та цитомегаловірус у крові, гормони щитоподібної залози, денситометрія за можливості (мікросомія).

Через 1 місяць на тлі значного поліпшення з боку суглобового синдрому (рис. 3) розпочато зниження добової дози кортикостероїдів.

Враховуючи основний діагноз, ефективність кортикостероїдної терапії, вирішено утриматись від призначення цитостатичної терапії, у разі погіршення суглобового синдрому дитині рекомендовано повторне імунологічне, сероло-

гічне дослідження з вивченням цитокинового профілю та уточнення можливості індивідуальної корекції протокольного лікування. Обговорено питання можливості проведення трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку.

Висновки

Ревматичні хвороби є одним із проявів первинних імунодефіцитів, найчастіше розвиваються при синдромах імунорегуляторних порушень, за даними літератури, дуже часто спостерігаються перехресні синдроми та різноманітні комбінації хвороб з автоімунним механізмом розвитку. Їхня діагностика є складним завданням, оскільки клінічних специфічних проявів не існує, а симптомокомплекс часто розвивається поступово.

Описаний випадок не є одиничним, коли діагноз ревматичної хвороби встановлений раніше за діагноз імунодефіциту, хоча, за рекомендаціями Міжнародної протиревматичної ліги (ILAR), виключення імунодефіциту під час стартового обстеження дитини з підозрою на ревматичну хворобу є обов'язковим. У даному випадку виявлення комбінованого імунодефіциту відбулося з певним запізненням, оскільки інфекційний синдром у дитини з вродженими

вадами розвитку ще до розвитку ураження суглобів вже мав бути підставою для відповідного імунологічного обстеження.

Ідентифікація генетичних дефектів при первинних імунодефіцитах з автоімунними захворюваннями останніми роками висвітлює численні механізми, що поєднують розвиток автоімунітету і регуляцію імунної відповіді. Зазначене обумовлює доцільність генетичного обстеження в дітей з атипичним перебігом ревматичного захворювання та анамнезом, обтяженим інфекційним синдромом, особливо, за умови наявності вроджених вад розвитку та ураження органів почуттів та/чи центральної нервової системи є обов'язковою складовою диференційно-діагностичного пошуку.

Потребує подальшого удосконалення система лікування автоімунної патології на тлі первинних генетично обумовлених порушень імунної системи, враховуючи зростання виживаності пацієнтів із первинними імунодефіцитами останніми роками виникає необхідність розроблення консенсусних рекомендацій щодо їхнього ведення, що сприятиме підвищенню їхньої якості життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abbott JK, Gelfand EW. (2022, Jun). Registries are shaping how we think about primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 149; 6: 1943-1945.
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. (2019, May). Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 99: 52-72. Epub 2019 Feb 20. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011. PMID: 30795880.
- Anaya J-M. (2014, Apr-May). The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 13; 4-5: 423-426.
- Antypkin YuH, Okhotnikova OM, Oshlianska OA, Omelchenko LI. (2019). Problemni pytannia dytiachoi revmatologii. *Monohrafiia. Za redaktsiieu Antypkina Yu.H., Okhotnikovoї O.M., Oshlianskoї O.A., Omelchenko L.I. Kyiv: «Logos»: 700.* [Антипкін ЮГ, Охотнікова ОМ, Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ. (2019). Проблемні питання дитячої ревматології. Монографія. За редакцією Антипкіна Ю.Г., Охотнікової О.М., Ошлянської О.А., Омельченко Л.І. Київ: «Логос»: 700].
- Azizi G, Kiaee F, Hedayat E. (2018). Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 87: e12663. <https://doi.org/10.1111/sji.12663>.
- Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H. (2016, Dec). Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cellular Immunology*. 310: 14-26.
- Azizi G, Yazdani R, Rae W. (2018, Oct). Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. 17; 10: 1028-1039.
- Barzaghi F, Passerini L. (2021, Feb 22). IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front. Pediatr., Sec. Pediatric Immunology*. 9: 612760. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>.
- Blazina Š, Markelj G, Jeverica KA. (2016). Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency — a Report from the Slovenian National Registry. *Journal of Clinical Immunology*. 36: 764-773.
- Bondarenko AV, Volokha AP, Chernyshova LI, Kostyuchenko LV. (2018). Autoimmune diseases in children with primary antibody deficiencies. *Sovremennaya pediatriya*. 2(90): 9-13. [Бондаренко АВ, Волоха АП, Чернишова ЛІ, Костюченко ЛВ. (2018). Аутоімунні захворювання у дітей з первинними дефіцитами антитілоутворення. *Современная педиатрия*. 2(90): 9-13]. doi: 10.15574/SP.2018.90.9.
- Boyarchuk O, Volyanska LA, Kovalchuk T, Kinash M. (2017, Mar). Arthritis in primary immunodeficiencies. *Pain joints spine*. 7; 1: 1-6. doi: 10.22141/2224-1507.7.1.2017.102433.
- CEREDIH: The French PID study group. (2010, May). The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clinical Immunology*. 135; 2: 264-272.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. (1999). Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 92: 34-48.
- Demirdag Y, Gupta S. (2023). Infections in DNA Repair Defects. *Pathogens*. 12: 440. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030440>.
- Farmer JR, Foldvari Z, Ujhazi B. (2019, Jul-Aug). Outcomes and Treatment Strategies for Autoimmunity and Hyperinflammation in Patients with RAG Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 7; 6: 1970-1985.e4.
- Filipiuk A, Kozakiewicz A, Kośmider K. (2022). Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage

- syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 29; 2: 207–214.
17. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N et al. (2017, Nov). Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 140(5): 1388–1393.e8. Epub 2017 Feb 10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. PMID: 28192146.
 18. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP. (2009, Jan). Rheumatologic and Autoimmune Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 21(1): 78–84. doi: 10.1097/BOR.0b013e32831cb939.
 19. Hans-Hartmut P. (2013). Adult-onset immunodeficiency — why is it important in rheumatology? *Arthritis Research & Therapy*. 15: 105. URL: <http://arthritis-research.com/content/15/1/105>.
 20. Hasbaoui BE, Elyajouri A, Abilkassem R et al. (2020). Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan African Medical Journal*. 35: 85. doi: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746.
 21. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP. (2000). Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch Dis Child*. 82: 400–406.
 22. Kaplan MY, Ozen S, Akcal O et al. (2020). GenetAutoimmune and inflammatory manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiencies and their importance as a warning sign. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 48(6): 701–710.
 23. Khoury T, Molho-Pessach V, Ramot Y, Ayman AR, Elpeleg O, Berkman N et al. (2017, Feb). Tocilizumab Promotes Regulatory T-cell Alleviation in STAT3 Gain-of-function-associated Multi-organ Autoimmune Syndrome. *Clin Ther*. 39(2): 444–449. Epub 2017 Jan 30. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.004. PMID: 28153428.
 24. Kitcharoensakkula M, Cooper MA. (2019). Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 19: 545–552. doi: 10.1097/ACI.0000000000000583.
 25. Massaad MJ, Zainal M, Al-Herz W et al. (2020). Frequency and Manifestations of Autoimmunity Among Children Registered in the Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry. *Front Immunol*. 11: 1119. doi: 10.3389/fimmu.2020.01119.
 26. Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB. (2015). Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25–Years of Experience (1988–2012). *Journal of Clinical Immunology*. 35: 745–753.
 27. Mohammadi F, Yadegar A, Mardani M, Ayati A, Abolhassani H, Rezaei N. (2023, Apr). Organ-based clues for diagnosis of inborn errors of immunity: A practical guide for clinicians. *Immun Inflamm Dis*. 11(4): e833. doi: 10.1002/iid3.833. PMID: 37102642; PMCID: PMC10091206.
 28. Mormile I, Punziano A, Riolo CA et al. (2021). Common Variable Immunodeficiency and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study of 95 Adult Patients in a Single Tertiary Care Center. *Front Immunol*. 12: 652487. Published online 2021 Jul 5. doi: 10.3389/fimmu.2021.652487. PMCID: PMC8287325 PMID: 34290696.
 29. Oshlianska OA, Krat VV, Zakharchuk OV, Hladun IV. (2016). Revmatoidopodібni urazhennia u khvorykh z defitsytom antytіlovtvorennia (klinichnyi vypadok). *Klinichna alerholohiia Alerholohiia. Infektolohiia*. 2 (91): 21–24. [Ошлянська ОА, Крат ВВ, Захарчук ОВ, Гладун ІВ. (2016). Ревматоїдоподібні ураження у хворих з дефіцитом антитілоутворення (клінічний випадок). *Клінічна алергологія Алергологія. Інфектологія*. 2 (91): 21–24].
 30. Oshlianska OA, Nikolayenko VB. (2016). Aseptic arthritis in children associated with primary immune deficiencies. *PReS. Genova*: 60.
 31. Oshlianska OA, Petrenko LB. (2013). Masky revmatychnykh khvorob u ditei yak proiavy pervynnykh imunodefitsyiv (klinichni vypadky) *Klinichna imunolohiia i alerholohiia*. 4 (63): 51–56. [Ошлянська ОА, Петренко ЛБ. (2013). Маски ревматичних хвороб у дітей як прояви первинних імунодефіцитів (клінічні випадки). *Клінічна імунологія і алергологія*. 4 (63): 51–56].
 32. Pieniawska-Śmiech K, Lewandowicz-Uszyńska A, Zemelka-Wiacek M et al. (2023). Assessment of autoantibodies in paediatric population with primary immunodeficiencies: a pilot study. *BMC Immunology*. 24: 8. <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00543-6>.
 33. Pott NM, Atschekzei F, Pott CC, Ernst D, Witte T, Sogkas G. (2022, Dec). Primary antibody deficiency-associated arthritis shares features with spondyloarthritis and enteropathic arthritis. *RMD Open*. 8(2): e002664. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002664. PMID: 36583733; PMCID: PMC9730402.
 34. Saifi M, Wysocki CA. (2015, Nov). Autoimmune Disease in Primary Immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 35(4): 731–752. Epub 2015 Sep 4. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.007. PMID: 26454316.
 35. Seidel MG. (2014). Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 124: 2337–2344.
 36. Škvorc HM, Anzić SA, Jerković I et al. (2023). Allergic Rhinitis and Other Allergic and Autoimmune Disorders in Children with IgA Deficiency. *J App Med Sci*. ISSN 2347-954X (Print); ISSN 2320-6691 (Online). Journal homepage: <https://saspublishers.com>.
 37. Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A et al. (2006). Rheumatoid Arthritis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency: Difficulty in Diagnosis and Therapy. *Clin Rheumatol*. 25: 92–94. doi: 10.1007/s10067-005-1141-6.
 38. Szabó MZ. (2018, Jun). Rheumatological manifestations in primary immunodeficiency diseases. *Orvosi Hetilap*. 159 (23): 919–928.
 39. Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. (1999, May 17). Nijmegen Breakage Syndrome. [Updated 2022 Aug 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al. editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
 40. Venkatachari IV, Chougule A, Gowri V, Taur P, Bodhanwala M, Prabhu S, Madkaikar M, Desai M. (2023). Monogenic inborn errors of immunity in autoimmune disorders. *Immunol Res*. 71(5): 771–780. Epub 2023 May 18. doi: 10.1007/s12026-023-09391-3. PMID: 37199901.
 41. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z et al. (2016). Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *Allergy Clin Immunol Pract*. 4(6): 1089–1100. doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.004.
 42. Wang W, Liu L, Hui X, Wang Y, Ying W, Zhou Q et al. (2021, Mar 17). Efficacy of tocilizumab therapy in a patient with severe pancytopenia associated with a STAT3 gain-of-function mutation. *BMC Immunol*. 22(1): 19. doi: 10.1186/s12865-021-00411-1. PMID: 33731004.
 43. Wu KY, Purswani P, Ujhazi B. (2019). Arthritis in Two Patients with Partial Recombination Activating Gene Deficiency. *Front Pediatr*. 7: 235. doi: 10.3389/fped.2019.00235.

Відомості про авторів:

Ошлянська Олена Анатоліївна — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; керівник НПЦ дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20. <https://orcid.org/0000-0002-9782-9709>.

Надочий Тетяна Георгіївна — к.мед.н., зав. відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. **Волоха Алла Петрівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Толкач Світлана Іванівна — к.мед.н., відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Стаття надійшла до редакції 05.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.