

УДК 616-002-053.3

О.Г. Шадрін¹, Т.Л. Марушко¹, А.П. Волоха², Р.В. Марушко¹**Первинний імунodefіцит: ІРЕХ-синдром.
Огляд літератури та клінічний випадок**¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 2(122): 63-71. doi 10.15574/SP.2022.122.63

For citation: 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. doi 10.15574/SP.2022.122.63.

IPEX-синдром (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) — тяжке спадкове X-зчеплене захворювання з групи первинних імунodefіцитів, асоційоване з мутаціями в гені FOXP3, який кодує ключовий фактор транскрипції для Т-регуляторних лімфоцитів. У патогенезі захворювання основну роль відіграє порушення дозрівання CD25+CD4+ Т-регуляторних лімфоцитів (TR), які здійснюють від'ємну селекцію аутореактивних клонів Т- і В-лімфоцитів, унаслідок чого відбувається втрата організмом ауто толерантності та ранній розвиток поліорганної аутоімунної патології в поєднанні й вираженим порушенням противірусного та антибактеріального імунітету. Типовою клінічною картиною IPEX-синдрому є триада: аутоімунна ентеропатія, ендокринопатія (цукровий діабет 1-го типу, аутоімунний тиреоїдит), ураження шкіри і/або слизових оболонок, але можливою є будь-яка комбінація аутоімунної патології або ізольоване ураження окремих органів. При цьому ураження кишечника (аутоімунна ентеропатія) виявляється практично в 100% пацієнтів. Лабораторні імунологічні маркери IPEX-синдрому відсутні (захворювання можна виявити тільки за допомогою генетичного обстеження — панельного секвенування генів), що поряд із варіабельністю клінічних проявів створює значні діагностичні труднощі.

Наведено **клінічний випадок** IPEX-синдрому, клінічними особливостями якого були ізольована ентеропатія без клініко-лабораторних ознак аутоімунного ураження інших органів, а також тяжкий ступінь ураження слизової оболонки тонкої кишки (тотальна атрофія ворсин) і стрімке прогресування захворювання, незважаючи на пізній дебют клінічних проявів (на 2-му році життя дитини), який асоціюють із «м'якими» мутаціями гена, більш легким перебігом і більш сприятливим прогнозом. Лабораторними особливостями такого випадку були: негативні серологічні маркери аутоімунного ураження кишечника та підвищений рівень Т-регуляторних лімфоцитів CD4+CD25+ CD127 low+, хоча для IPEX-синдрому характерні зниження або відсутність Т-регуляторних клітин.

IPEX-синдром у цього пацієнта підтверджений генетичним дослідженням — при секвенуванні гена FOXP3 виявлена патогенна мутація с.736-2A>T (Splice acceptor).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти раннього віку, первинний імунodefіцит, IPEX-синдром, мутації гена FOXP3, аутоімунна ентеропатія, діагностика.

Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case**O.G. Shadrin¹, T.L. Marushko¹, A.P. Volokha², R.V. Marushko¹**¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

IPEX-syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) is a severe inherited X-linked disease from the group of primary immunodeficiencies associated with mutations in the FOXP3 gene, which encodes a key transcription factor for T-regulatory lymphocytes. In the pathogenesis of the disease the main role plays disorder of maturation of CD25 + CD4 + —T-regulatory lymphocytes (TR), which carry out negative selection of autoreactive clones of T- and B-lymphocytes, resulting in loss of autotolerance and early development of multiorgan autoimmune pathology in combination with severe violation of antiviral and antibacterial immunity. The typical clinical picture of IPEX-syndrome is a triad: autoimmune enteropathy, endocrinopathy (diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis), skin and/or mucosal lesions, but any combination of autoimmune pathology or isolated organ damage is possible. At the same time, intestinal lesions (autoimmune enteropathy) are found in almost 100% of patients. Laboratory immunological markers of IPEX-syndrome are absent (the disease can be detected only by genetic testing — panel sequencing of genes), which, along with the variability of clinical manifestations, creates significant diagnostic difficulties.

The article presents a **clinical case** of IPEX-syndrome, the clinical features of which were isolated enteropathy without clinical and laboratory signs of autoimmune damage to other organs, as well as severe lesions of the small intestinal mucosa (total villi atrophy) and rapid disease progression despite late onset (during second year of life). Although immunologists associate the late onset with «soft» mutations in the gene, easier course and more favorable prognosis. Laboratory features of this case were: negative serological markers of autoimmune intestinal lesions and elevated levels of T-regulatory lymphocytes CD4 + CD25 + CD127low +, although IPEX-syndrome is characterized by a decrease or absence of T-regulatory cells.

IPEX-syndrome in this patient was confirmed by genetic research — sequencing of the FOXP3 gene revealed a pathogenic mutation с. 736–2A>T (Splice acceptor).

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.

Key words: infants, primary immunodeficiency, IPEX-syndrome, FOXP3 gene mutations, autoimmune enteropathy, diagnosis.

Частота виявлення первинних імунодефіцитів (ПІД) серед дітей раннього віку протягом останнього часу має чітку тенденцію до зростання, що пов'язують із поширенням цієї групи спадкових захворювань у популяції та удосконаленням методів їхньої діагностики. Важливим завданням практичної медицини є максимально раннє виявлення ПІД, що дає змогу своєчасно призначити необхідне лікування, сприяє поліпшенню якості життя, попередженню інвалідизації та передчасної смерті пацієнта. ПІД характеризуються варіабельністю клінічних і лабораторних ознак, що значно ускладнює діагностику та відтерміновує верифікацію діагнозу. Патологічний процес в організмі може бути як поліорганним, так і з ізольованим ураженням окремих органів. Тому важливими є мультидисциплінарний підхід до пацієнта та обізнаність практикуючих лікарів щодо «червоних прапорців», які вказують на ймовірність ПІД, необхідність проведення імунологічного обстеження та скерування пацієнта до імунолога [17,23].

Клінічними проявами багатьох форм ПІД є гастроентерологічні розлади, які розвиваються внаслідок пошкодження різного ступеня (від легких до дуже тяжких) слизових оболонок шлунково-кишкового тракту — рецидивний афтозний стоматит, атрофічний гастрит, аутоімунна ентеропатія, аутоімунний гепатит тощо. Запальні захворювання кишечника з дуже раннім початком (протягом перших 2 років життя) і/або стійкі до лікування все частіше розглядають як первинну маніфестацію вроджених імунодефіцитів. Тяжкі захворювання кишечника можуть бути асоційовані з набутих імунодефіцитом (ВІЛ-інфекція, імуносупресивна терапія) або деякими формами первинного імунодефіциту (селективний імунодефіцит IgA, тяжкий комбінований імунодефіцит, агаммаглобулінемія, X-зчеплена гіпогамаглобулінемія, синдром Віскота—Олдрича, загальний варіабельний імунодефіцит, ІРЕХ-синдром, хронічна грануломатозна хвороба, CD25 дефіцит, синдром Омена, NEMO синдром, IL-10 дефіцит, IL-10RA дефіцит, STAT5b тощо) [17].

До клінічних ознак ураження кишечника, які вказують на ймовірність у пацієнта ПІД, можна віднести тривалу, стійку до лікування діарею і виражений синдром мальасиміляції макро- та мікронутрієнтів за рахунок формування ентеропатії (ураження тонкої кишки), результатом якого на ранніх етапах розвитку захворюван-

ня може бути затримка фізичного розвитку, потім — втрата маси тіла та розвиток білково-енергетичної недостатності (аж до кахексії), затримка нервово-психічного та інтелектуального розвитку, тяжка анемія, ознаки полігіповітамінозу, дефіциту мінералів і мікроелементів [1,18]. Відповідно до стандартів медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів» Міністерства охорони здоров'я України, діти з хронічною або рецидивною діареєю, рецидивними кишковими інфекціями, синдромом мальасиміляції з втратою маси тіла, аутоімунною ентеропатією або запальним захворюванням кишечника з дебютом протягом перших 2 років життя для виключення ПІД мають проходити поглиблене імунологічне обстеження — визначення стану гуморального та клітинного імунітету, системи комплементу, активності фагоцитозу, у найскладніших випадках — генетичне обстеження (секвестрування генів).

Серед ПІД одним із найскладніших для діагностування є ІРЕХ-синдром (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; син.: XLAAD — X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome) — тяжке спадкове X-зчеплене захворювання, асоційоване з мутаціями в гені FOXP3, який кодує ключовий фактор транскрипції для Т-регуляторних лімфоцитів [4,6,14,19]. Наразі описані близько 70 патогенних мутацій гена FOXP3. У патогенезі захворювання основну роль відіграє імуна дисрегуляція — порушення дозрівання CD25+CD4+ Т-регуляторних лімфоцитів (TR) [2]. Унаслідок відсутності або неповноцінності TR-клітин, які здійснюють від'ємну селекцію аутореактивних клонів Т-і В-лімфоцитів, відбувається втрата організмом ауто толерантності та ранній розвиток поліорганної аутоімунної патології в поєднанні з вираженим порушенням противірусного та антибактеріального імунітету [2,5,6,14].

ІРЕХ-синдром належить до групи орфанних захворювань, а його частота в популяції на сьогодні не визначена. Наразі в світовій літературі описані менше 200 клінічних випадків генетично підтвердженого ІРЕХ-синдрому, хоча фахівці вважають, що рівень поширеності цього захворювання значно вищий [2,4,19]. Це пояснюють варіабельністю клінічних проявів, недостатньою обізнаністю лікарів, у тому числі імунологів, щодо такої форми ПІД та труднощами підтвердження діагнозу — за результа-

тами лабораторного імунологічного обстеження пацієнтів з ІРЕХ-синдромом може не бути змін із боку клітинного та гуморального імунітету або можливий помірний дисбаланс субпопуляцій лімфоцитів, який не має специфічного характеру та не насторожує в плані ПІД [9,14]. Тому діагноз можна встановити тільки за допомогою генетичного дослідження (виявлення патогенної мутації гена FOXP3 шляхом панельного секвенування генів), яке дотепер має обмежену доступність у практичній медицині.

У більшості пацієнтів захворювання дебютує протягом першого півріччя життя. У новонароджених першим проявом ІРЕХ-синдрому найчастіше є перманентний неонатальний цукровий діабет [6,22,23]. Тому всі хлопчики з цим діагнозом мають пройти генетичне обстеження. За даними літератури, при секвенуванні генів патогенна мутація гена FOXP3 виявлена в 4% пацієнтів чоловічої статі з перманентним неонатальним цукровим діабетом [20]. У літературі описані також випадки внутрішньоутробного дебюту ІРЕХ-синдрому, які характеризуються найтяжчою клінічною картиною і призводять до пренатальної загибелі плода або смерті дитини в періоді новонародженості [7,24].

Для ІРЕХ-синдрому характерним є тяжкий перебіг і неухильне прогресування хвороби, більшість дітей помирає протягом перших 1–2 років життя від тяжкого ураження ендокринних органів, ентеропатії з тяжким порушенням процесів перетравлення в тонкій кишці та виснаженням дитини, генералізованого сепсису [3,4]. Тому важливими є максимально ранні діагностика та лікування, єдиним ефективним методом якого на сьогодні є трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку [2,9]. На етапі підготовки до трансплантації перспективним вважають застосування імуносупресивних препаратів, що дає змогу стримати прогресування хвороби [6,9]. Наразі вивчають також можливість застосування таргетної терапії пацієнтів з ІРЕХ-синдромом [2].

Генетичне підтвердження ІРЕХ-синдрому також важливе в плані медико-генетичного консультування сім'ї, оскільки є підставою для пренатальної ДНК-діагностики плода чоловічої статі під час наступної вагітності [6,14].

Клінічний випадок

Як приклад особливостей перебігу цього захворювання наведено історію хвороби дитини з генетично підтвердженим ІРЕХ-синдромом.

Хлопчик Є. народився від III вагітності, яка перебігала без ускладнень, III фізіологічних пологів на 40-му тижні гестації. При народженні стан дитини був задовільним, маса тіла – 3350 г, зріст – 52 см, оцінка за шкалою Апгар – 8–9 балів. Сімейний анамнез не обтяжений, шлюб неспоріднений, батьки здорові. Старші діти – хлопчики віком 7 та 5 років – здорові. Регулярного медичного спостереження за дитиною протягом 1-го року життя батьки уникали. Зі слів матері, хлопчик був на грудному вигодовуванні до 4 місяців життя, потім отримував домашнє цільне коров'яче молоко. З 5 місяців – поступове введення прикорму. Продукти, які містять глютен, почав отримувати з 7–8 місяців. Протягом 1-го року життя двічі хворів на гостру респіраторну вірусну інфекцію, у 6 місяців – вітряна віспа, мав декілька епізодів нетяжкої діареї та алергічного висипання на тілі. З приводу діареї один раз перебував на нетривалому стаціонарному лікуванні в місцевій лікарні. Під час інших епізодів діареї батьки по медичну допомогу не зверталися. Епізодичні прояви atopічного дерматиту були незначними та проходили самостійно, алергологічне обстеження та лікування не проводилося. Дитина не вакцинована. За словами матері, в 1 рік дитина мала вагу близько 10 кг.

Значне погіршення стану дитини почалося після 1 року (у віці 1 рік 4 місяці) із клінічних проявів тяжкого ентероколіту – діарея (рясне зловонне водянисте випорожнення зі слизом до 12–15 разів на добу), анорексія, втрата маси тіла, дегідратація, субфебрилітет. Батьки пов'язували захворювання зі зміною харчування – дитина почала отримувати молоко від іншої корови. Спочатку хлопчика госпіталізовано до місцевої лікарні, потім у зв'язку з тяжкістю стану переведено до обласної дитячої лікарні, де перебував протягом 1,5 місяця (інфекційне відділення, потім – педіатричне відділення). За результатами обстеження виключено гострі бактеріальні та вірусні кишкові інфекції, коронавірусну інфекцію. У загальних аналізах крові зареєстровано помірне зниження рівня гемоглобіну (91–105 г/л) та еритроцитів ($3,1 \times 10^{12}$ – $3,4 \times 10^{12}$), один епізод підвищення кількості лейкоцитів до $18,8 \times 10^9$ із зсувом формули вліво (паличкоядерні нейтрофіли – 28%, юні – 2%) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) до 17 мм/год, рівень тромбоцитів та еозинофілів – норма. Біохімічний аналіз крові в динаміці: С-реактивний білок (СРБ) – 257,72 мг/л

(норма — <6), інші гострофазові показники — у межах норми, прокальцитонін — 1,42 нг/мл (норма — $<0,5$ нг/мл); незначне підвищення тимолової проби та рівня аланінаміноотрасферази, гіпопротеїнемія, гіпокаліємія; інші показники (загальний білірубін та його фракції, креатинін, сечовина, глюкоза, рівень сироваткового заліза, кальцій, натрій) — у межах вікової норми. Під час імунологічного обстеження виявлено високий рівень загального IgE в сироватці крові (961 г/л при нормі $<60,0$), інші імунологічні показники були в межах норми.

Маркери целиакії: виявлено підвищення рівня IgG до гліадину — 128,8 Од/мл (норма — $<12,5$), інші показники (рівень IgA до гліадину, рівень IgG та IgA до дезамінованих пептидів гліадину та ендомізіуму) — норма. Антитіла IgE до казеїну — $<0,1$ (норма), рівень кортизолу в сироватці крові — норма. Тест Гібсона—Кука — хлориди поту 22,8 мекв/л (норма).

За результатами УЗД: гіпоплазія тимусу ($V=0,7$ см³), нирки, наднирники, серце — норма; органи черевної порожнини — виражений метеоризм, дилатовані петлі кишечника з рідким вмістом, незначне збільшення розмірів печінки та ехогенності її паренхіми; підшлункова залоза та селезінка — норма.

З приводу значного підвищення рівня загального IgE дитину консультовано алергологом, призначено дообстеження (харчова алергопанель) — відмова батьків. Дитину вперше оглянуто імунологом у віці 1 рік 4 місяці та запідозрено первинний імунодефіцит — гіпер-IgE-синдром (хоча клінічні прояви захворювання в дитини не співпадали з характерними для цієї форми ПІД). Запропоновано генетичне обстеження, від якого батьки відмовилися, хоча його проведення дало б змогу суттєво раніше підтвердити діагноз ПІД і встановити його форму.

У зв'язку з підозрою на целиакію дитину переведено на безглютенову дієту, яку, за зізнанням батьків, вони інколи порушували. Враховуючи посилення діарейного синдрому при споживанні молочних сумішей, у тому числі безлактозних і глибокогідролізованих, хлопчика переведено на годування соєвою сумішшю та безмолочними безглютеновими кашами.

В обласній лікарні дитина отримувала лікування: антибактеріальна (цефтам), інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, в/в імунотерапія (біовен моно), аміновен, дексаметазон; *per os* — пробіотики, ферментотерапія (креон), метаболічна та симптоматична

терапія. Лікування дитини не мало позитивного ефекту (утримувалася виражена діарея з тяжким синдромом мальасиміляції, анорексія — годування було переважно зондовим, дитина продовжувала втрачати вагу, сформувалася надтяжка гіпотрофія — кахексія), у зв'язку з чим для подальшого обстеження та лікування хлопчика переведено до інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України») з діагнозом «Синдром мальабсорбції, мальдигестії неуточненого генезу, ексикоз 2 ст. з токсикозом 2 ст. Тяжка білково-енергетична недостатність (кахексія). Первинний імунодефіцит — гіпер-IgE-синдром (?). Гіпоплазія тимусу. Затримка стато-кінетичного розвитку. Непереносимість глютену без целиакії (?)».

Під час госпіталізації стан дитини тяжкий за рахунок гіпотрофії 3 ст. (кахексії), тяжкого синдрому мальасиміляції, діарейного синдрому з метаболічними та електролітними порушеннями, дегідратації, інтоксикації. Маса тіла — 6950 г (дефіцит маси тіла — 40,8%). Зріст — 77 см. Хлопчик в'ялий, голос слабкий, виражена м'язова гіпотонія, дитина не сидить, не ходить, самостійно практично не їсть (годування — через назогастральний зонд). Шкірні покриви та видимі слизові оболонки чисті, бліді, шкіра суха (пергаментна). Тургор тканин значно знижений. Підшкірно-жировий прошарок значно витончений на всіх ділянках тіла. Менінгеальна та вогнищева неврологічна симптоматика не виявлена. Периферичні лімфовузлы — без особливостей. Легені, серце — без особливостей. Живіт значно збільшений у розмірах, здутий, за рахунок вираженого метеоризму, пальпація паренхіматозних органів суттєво утруднена. Випорожнення — 3–4 рази/добу, рясне, водянисте з домішками слизу, зловонне, частково знебарвлене.

Дитині проведено комплексне лабораторно-інструментальне обстеження. У загальному аналізі крові: гемоглобін — 108 г/л, еритроцити — $4,32 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 30,4%, анізоцитоз (+), гіпохромія (+), лейкоцити — $20,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити — 492×10^9 /л; лейкоцитарна формула: паличкоядерні (п/я) — 2%, сегментоядерні — 30%, еоз. (-), лімфоцити — 61%, моноцити — 7%, ШОЕ — 3 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 46,7 г/л, альбумін — 27,6 г/л, глюкоза — 4,1 ммоль/л, загальний

білірубін — 8,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 63 од/л, *аспартатамінотрансфераза* — 28 од/л, лужна фосфатаза — 113 од/л, креатинін — 39 мкмоль/л, сечовина — 5,0 ммоль/л, СРБ — негативний, прокальцитонін — 0,2 нг/мл, рівень електролітів: калій — 2,65 ммоль/л, кальцій — 0,57 ммоль/л, натрій — 136,3 ммоль/л; показники кислотно-лужного стану, ліпідний спектр, гамма-глутамілтрансфераза, жовчні кислоти, АФР, феритин — норма.

Імунологічне дослідження крові: рівень сироваткових імуноглобулінів і субпопуляції лімфоцитів — у межах вікової норми (IgG — 9,0 г/л, IgM — 1,34 г/л, IgA — 0,70 г/л, CD3+ Т-лімфоцити — 59,6% (4124/мкл), CD4+ Т-лімфоцити — 39,3% (2717/мкл), CD8+ Т-лімфоцити — 19,7% (1362/мм), CD19+ В-лімфоцити — 35,3% (2443/мкл), CD56+ NK-лімфоцити — 3,5% (245/мкл)), фагоцитарна активність нейтрофілів — у нормі. Під час дослідження Т-регуляторних лімфоцитів виявлено незначне підвищення рівня CD4+ CD25+ — 20,9% (норма — 5–17%), CD4+ CD25+ CD127 low+ — 14,2% (норма — 4–11%).

Антитіла до SARS-CoV2 (IgM-antiCov19 IP, IgG-antiCov19 IP) та ВІЛ (АВ HIV^{1/2}) не виявлено.

Алергологічне обстеження: загальний IgE — 238 IU/ml (норма — <50,0), еозинофільний катіонний білок — 6,07 нг/мл (<24,0 негативн.), у харчовій панелі (20 алергенів) виявлено незначне підвищення (1 клас) рівня специфічних IgE до тріски, яблука, житнього борошна. Рівень специфічних IgE до коров'ячого молока — верхня межа норми.

Гормональне обстеження: рівень ТТГ, Т4 вільн., Т3 вільн., кортизолу в сироватці крові — норма.

Генетичне обстеження на целиацію — виявлено галотип DQ8 (DQA1*03, DQB1*04), асоційований з підвищеним ризиком розвитку целиації.

Серологічні маркери целиації — IgG до тканинної трансглютамінази — 30,90 (>18 — позитивний), IgA до тканинної трансглютамінази — норма, рівень IgG та IgA до дезамінованих пептидів гліадину та ендомізіуму — у межах норми.

Аналіз сечі загальний — без особливостей.

Копрограма — нейтр. жир (+++), жирні кислоти — не виявлено, реакція Грегерсена — слабо позитивна, слиз у великій кількості, лейкоцити — густо покривають поле зору.

Панкреатична еластаза в калі — 569,22 (норма); кальпротектин у калі — 215,90 нг/г (>60 — позитивний).

Шляхом тандемної мас-спектрометрії виключено порушення обміну амінокислот та ацилкарнітинів.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: Ультразвукові ознаки вираженого ентероколіту, дифузних змін паренхіми печінки, селезінки, асцити, лівобічної пієлоектазії. Виражений метеоризм. Візуалізуються розтягнуті петлі тонкого кишечника до 20 мм, стінка набрякла, потовщена до 2,3 мм. Підшлункова залоза — без особливостей.

Проведено ендоскопічне обстеження (фіброгастроуденоскопія та колоноскопія) з гістологічним і гістохімічним дослідженням біоптатів слизової оболонки 12-палої кишки, термінального відділу клубової кишки, усіх відділів товстої кишки, за результатами якого виявлено тяжкий патологічний процес у тонкій кишці: Хронічний виражений ентерит із тотальною атрофією ворсин, гіпотрофією слизової оболонки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією власної пластинки з вогнищами набряку, фіброзу, дилатацією судин, вираженим зменшенням кількості келихоподібних клітин і зниженням їхньої функції (зниження PAS-реакції).

За результатами ендоскопічного обстеження стравоходу, шлунка, товстої кишки візуально патології не виявлено, а за даними гістологічного дослідження слизової оболонки товстої кишки виявлено ознаки хронічного коліту.

Отримані результати лабораторного та ендоскопічного обстеження з найбільшою ймовірністю вказали на наявність у дитини тяжкої целиації або аутоімунної ентеропатії. На користь целиації з надтяжким перебігом свідчили результати генетичного обстеження та патанатомічного дослідження слизової оболонки тонкої кишки. Негативні результати визначення більшості серологічних маркерів целиації можна пояснити проведенням дослідження на тлі тривалої агліадинової дієти. З іншого боку, відсутність ефекту від застосування агліадинової дієти, незважаючи на інтенсивну терапію — швидке прогресування захворювання з виходом на перший план клінічних проявів тяжкого синдрому мальасиміляції, білково-енергетичної недостатності та гіпотрофії 3 ст. (кахексії), невідповідність серологічних маркерів целиації тяжкості ушкодження слизової оболонки тонкої кишки

(тотальна атрофія ворсин і значне зменшення кількості келихоподібних клітин і зниження їхньої функції) вказували на ймовірність аутоімунного ураження тонкої кишки. Але визначені маркери аутоімунного процесу в сироватці крові виявилися негативними: антинуклеарні, антимітохондріальні антитіла, антитіла IgA та IgG до слизової оболонки кишечника (метод IFT) — не виявлені.

Після госпіталізації до ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», враховуючи прояви тяжкого синдрому мальасиміляції та білково-енергетичної недостатності з глибокою гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, гіпокаліємією, гіпокальціємією, хлопчика переведено на повне парентеральне харчування, призначено внутрішньовенно антибактеріальну та протигрибкову терапію, імуноглобуліни (октагам), щоденно препарати альбуміну, корекцію дефіциту електролітів високими дозами калію та кальцію, гормональну терапію (преднізолон). Інтенсивна терапія дала змогу стабілізувати стан дитини — зменшилися прояви діареї, здуття живота, хлопчик став більш активним, почав сидіти та гратися, перестав втрачати вагу. Але значного клінічного ефекту від лікування не досягнуто. Прибавки маси тіла були дуже незначними та нестабільними (за 1,5 місяця — 300 г). У разі спроби введення часткового ентерального харчування (молочні суміші на основі глибокого гідролізу білків або амінокислотні суміші) відразу спостерігалось клінічне погіршення — посилення діареї (випорожнення ставало більш розрідженим, знебарвленим із молочним відтінком і специфічним запахом, значними домішками слизу, частота випорожнень збільшувалася до 7–10 років/добу), поява блювання, значне збільшення в розмірах і здуття живота, втрата маси тіла.

У загальному аналізі крові в динаміці утримувалась анемія, стійкий помірний лейкоцитоз (максимально — $22,1 \times 10^9/\text{л}$) із періодичним зсувом лейкоцитарної формули вліво та тромбоцитоз (до $536 \times 10^9/\text{л}$). У біохімічному аналізі крові в динаміці рівні загального білка, альбуміну, калію та кальцію були нестабільними та за рахунок щоденної корекції утримувалися на нижній межі норми, інші показники (глюкоза, білірубін, трансамінази, креатинін, сечовина) не мали відхилень від вікової норми та були стабільними. СРБ у динаміці — негативний.

Враховуючи недостатню ефективність терапії, нестабільну ремісію на тлі повного паренте-

рального харчування та неможливість введення ентерального харчування, дитину проконсультовано імунологом. Незважаючи на негативні результати визначення антитіл до слизової оболонки кишечника та відсутність клініко-лабораторних ознак аутоімунного ураження інших органів, запідозрено ПІД: ІРЕХ-синдром і рекомендоване генетичне обстеження (секвенування генів) — панель «Первинні імунодефіцити».

За результатами генетичного обстеження шляхом панельного секвенування 407 генів, проведеного в лабораторії «Invitae» (Сан-Франциско, США), виявлено патогенну мутацію с.736-2A>T (Splice acceptor) гена FOXP3, що підтвердило діагноз «Первинний імунодефіцит: ІРЕХ-синдром». Хлопчика повторно проконсультовано імунологом, рекомендовано трансплантацію стовбурових клітин кісткового мозку, НЛА-типсування сиблінгів і батьків дитини, генетичне обстеження матері та сиблінгів на носійство мутації гена FOXP3, імуносупресивну терапію для контролю за ентеропатією до проведення трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку (сіролімус у дозі 1 мг/кг/добу під контролем рівня препарату в плазмі), нутритивна підтримка. Для підготовки до трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку дитину переведено до обласної лікарні за місцем проживання.

Обговорення особливостей клінічного випадку

Для ІРЕХ-синдрому характерна варіабельність клінічних проявів. За результатами систематичного аналізу світової літератури [9,19], найбільш типовою клінічною картиною цього захворювання є триада: аутоімунна ентеропатія — у 98% пацієнтів, ураження шкіри та слизових оболонок (атопічний дерматит, везикулопустульоз, ексфолиативний дерматит, іхтіозоформний дерматит, псоріазоподібний синдром, тяжкий хейліт, алопеція, оніходистрофія) — у 62%, поліендокринопатія (цукровий діабет 1-го типу, аутоімунний тиреоїдит, частіше — гіпотиреоз) — у 53% пацієнтів. Можливою є також інша аутоімунна патологія в різних комбінаціях — гематологічна (гемолітична анемія з позитивною реакцією Кумбса, аутоімунна тромбоцитопенія, аутоімунна нейтропенія) — у 39%, нефропатія (тубулонефропатія, гломеруло-нефрит із нефротичним синдромом, інтерстиційний нефрит) — у 16%, рецидивні інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові) — у 40,0%, інші імуноні ускладнення (васкуліт, інтерстиційне за-

хворювання легень, атрофічний гастрит, артрит, аутоімунний гепатит, міозит тощо) — у 22% пацієнтів.

Майже 100% пацієнтів мали аутоімунну ентеропатію, яка поєднувалася з аутоімунним ураженням інших органів залежно від виду патогенної мутації гена FOXP3 [6,19,22]. У доступній літературі наведено відомості тільки про поодинокі клінічні випадки ізольованого ураження кишечника без аутоімунного ураження інших органів у дітей з генетично підтвердженим ІРЕХ-синдромом [8,9]. Характерною ознакою ІРЕХ-асоційованої ентеропатії є водяниста некупована терапевтичними заходами діарея, часто з домішками слизу та крові в калі, виражений синдром мальасиміляції, швидкий розвиток тяжкої білково-енергетичної недостатності та залежність від парентерального харчування. Під час патоморфологічного дослідження слизової оболонки кишечника виявляють субтотальну / тотальну атрофію ворсин тонкої кишки з моноклеарною інфільтрацією власної пластинки слизової оболонки [11,12,21]. У ряді випадків тотальна атрофія ворсин асоціювалася з некрозом епітеліальних клітин і формуванням криптабсцесів [13].

За результатами імунологічного обстеження пацієнтів з ІРЕХ-синдромом не виявлено змін у стані імунної системи або відмічено помірний дисбаланс між субпопуляціями імунокомпетентних клітин крові, підвищення рівня цитокінів IL2, IL4, IL5, IL6 < IL10, IFN γ , TNF α , підвищення рівня загального IgE, при цьому високий і дуже високий рівень загального IgE в поєднанні зі стійкою еозинофілією є характерним для тяжкої класичної форми ІРЕХ-синдрому [5,6,12]. Характерною лабораторною ознакою цього захворювання є позитивні серологічні маркери аутоімунного процесу в організмі — виявлення антинуклеарних та антимітохондріальних антитіл, аутоантитіл до ентероцитів (AIE-75 та вілліну), колоноцитів, інсуліну, клітин островків Лангерганса, тиреопероксидази, тиреоглобуліну, клітин крові (еритроцитів, нейтрофілів, тромбоцитів) тощо залежно від органів-мішеней [5,12,13]. Водночас у літературі є повідомлення про клінічні випадки ІРЕХ-асоційованої діареї без аутоантитіл до ентероцитів слизової оболонки кишечника, але в поєднанні з аутоімунною патологією інших органів [11,16]. На думку фахівців, відсутність аутоантитіл до ентероцитів кишечника в крові дитини за наявності аутоімунного

ураження інших органів не має бути причиною відмови від генетичного обстеження на предмет ІРЕХ-синдрому [1,15].

Маніфестація захворювання на першому році життя дитини за відсутності швидкого встановлення діагнозу та радикального лікування (трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку) зазвичай швидко призводить до летального наслідку. За даними літератури, доведена ефективність застосування імуносупресивних препаратів у плані контролю за активністю аутоімунних процесів на етапі підготовки до трансплантації (на відміну від гормональних препаратів, застосування яких не показало клініко-лабораторного ефекту). Важливою є також підтримувальна терапія рефрактерної діареї, замісна терапія цукрового діабету 1-го типу та інших ендокринопатій [6,19]. Водночас, за літературними даними, при дебюті захворювання на 2-му році життя або пізніше, пов'язаному з «м'якою» мутацією гена FOXP3, можливий розвиток неповної форми ІРЕХ-синдрому з легшим перебігом і довшою тривалістю життя пацієнтів (від підліткового віку до 20–30 років життя) [6,9,10,20].

Враховуючи вищенаведене, можна вважати, що цей клінічний випадок має певні особливості:

1. Пізня маніфестація захворювання — на 2-му році життя дитини (типичним є дебют захворювання протягом 1-го року життя, найчастіше — у перші місяці життя).

2. Неповна форма ІРЕХ-синдрому — ізольоване ураження кишечника з тяжким синдромом мальасиміляції без клініко-лабораторних ознак аутоімунного ураження інших органів.

3. Пацієнт мав негативні серологічні маркери аутоімунного захворювання кишечника — антитіла IgG та IgA до слизової оболонки кишечника в сироватці крові не виявлені.

4. Рівень Т-регуляторних лімфоцитів CD4+ CD25+ CD127low+ був підвищений (для ІРЕХ-синдрому характерні зниження або відсутність Т-регуляторних клітин).

5. Захворювання в цього пацієнта характеризувалося гострим початком, тяжким перебігом і стрімким прогресуванням (тотальна атрофія ворсин слизової оболонки тонкої кишки виявлена через 2 місяці від появи основних клінічних проявів), тоді як при неповній формі ІРЕХ-синдрому та дебюті захворювання у віці від 1 року, які пов'язують із «м'якою» мутацією гена FOXP3, найчастіше відмічають легший перебіг захворювання. Таку особливість такого

клінічного випадку, на нашу думку, можна пояснити розвитком захворювання на тлі хронічного ураження кишечника за рахунок нераціонального харчування на 1-му році життя дитини (з 4 місяців — штучне вигодовування цільним коров'ячим молоком), а також коморбідністю (поєднання первинного імунодефіциту з глютенною ентеропатією та субклінічним алергічним запаленням кишечника за рахунок полівалентної харчової алергії).

Висновки

Наведений клінічний випадок показує нетиповий перебіг рідкісної форми первинного імунодефіциту: IPEX-синдрому (неповна форма з ізольованим ураженням кишечника без аутоімунного ураження інших органів) і практичні труднощі проведення диференційної діагностики цього захворювання в дітей раннього віку у зв'язку з неспецифічністю і варіабельністю клінічної симптоматики та відсутністю лабораторних імунологічних маркерів IPEX-синдрому.

Підтверджена необхідність поглибленого імунологічного обстеження дітей раннього віку з важкими захворюваннями кишечника (особливо при дебюті захворювання протягом перших 2 років життя), які супроводжуються вираженими проявами синдрому мальасиміляції та характеризуються тяжким перебігом і недостатньою ефективністю терапії. Таке імунологічне обстеження має включати не тільки лабораторне дослідження стану імунної системи (абсолютна кількість та співвідношення субпопуляцій лімфоцитів, показники гуморального імунітету та системи комплементу, фагоцитарна активність нейтрофілів), але й у найскладніших для діагностики випадках — генетичне обстеження шляхом секвенування генів (панель «Первинні імунодефіцити») для виявлення найбільш рідкісних і складних для діагностики форм первинного імунодефіциту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- AWMF. (2019). Therapieprimärer Antikörpermangelkrankungen (2019). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-001I_S3_Therapie-primaeererAntikoerpermangelkrankung-en-2019-05_01.pdf.
- Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. (2018, Apr). From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 1417 (1): 5–22.
- Bae KW, Kim BE, Choi J-H, Lee JH, Park YS, Kim G-H et al. (2011). A novel mutation and unusual clinical features in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *European Journal of Pediatrics.* 170 (12): 1611–1615.
- Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. (2012). Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A Paradigm of Immunodeficiency with Autoimmunity. *Frontiers in Immunology.* 3: 211.
- Barzaghi F, Passerini L. (2021, Feb 22). IPEX Syndrome: Improved Knowledge of Immune Pathogenesis Empowers Diagnosis. *Front Pediatr.* 9: 612760.
- Ben—Skowronek I. (2021, Feb 24). IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options. *Genes (Basel).* 12 (3): 323.
- Carneiro-Sampaio M, Moreira-Filho CA, Bando SY, Demengeot J, Coutinho A. (2020, Nov 20). Intrauterine IPEX. *Front Pediatr.* 8: 599283.
- Chubarova AI, Shumilov PV, Kostomarov EA, Hamatvaleeva GR, Dmitrieva YuA. (2016). Klinicheskiy sluchay sindroma immunnoy disregulyatsii, poliendokrinopatii (IPEX-sindroma) s izolirovannym porazheniem kishhechnika. *Pediatrics.* 95 (6): 187–192. [Чубарова АИ, Шумилов ПВ, Костомарова ЕА, Хаматвалеева ГР, Дмитриева ЮА. (2016). Клинический случай синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии (IPEX-синдрома) с изолированным поражением кишечника. *Педиатрия.* 95 (6): 187–192].
- Consonni F, Ciullini Mannurita S, Gambineri E. (2021, Feb 5). Atypical Presentations of IPEX: Expect the Unexpected. *Front Pediatr.* 9: 643094.
- De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A et al. (2006). Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 653–659.
- Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. (2012). Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Gastroenterol. Rep.* 14 (5): 380–385.
- Hannibal MC, Torgerson T, Pagon RA, Adam MP et al. (2004, Oct 19). IPEX syndrome. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2015. Initial Posting. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1118/>.
- Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, Tanaka H et al. (2011). Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clinical Immunology.* 141 (1): 83–89.
- Mailier RK. (2020, Oct 21). IPEX as a Consequence of Alternatively Spliced FOXP3. *Front Pediatr.* 8: 594375. doi: 10.3389/fped.2020.594375. eCollection 2020.
- Moes N, Rieux—Laucat F, Begue B et al. (2010). Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology.* 139 (3): 770–778.
- Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L et al. (2009). Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand. J Gastroenterol.* 44 (9): 1029–1036.
- MOZ Ukrainy. (2021). Pervynni imunodefitsyty. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Kyiv. [МОЗ України. (2021). Первинні імунодефіцити. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2021_11_01_kn-pid.pdf.
- MOZ Ukrainy. (2021). Standarty nadannia medychnoi dopomohy «Diahnostyka ta likuvannya pervynnykh imunodefitsytiv». [МОЗ України. (2021). Стандарти надання медичної допомоги «Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів»]. URL: https://moz.gov.ua/uploads/7/35185-dn_2952_31_12_2021_dod_1.pdf.

19. Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD et al. (2020, Jun). Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 19 (6): 102526. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102526. Epub 2020 Mar 29.
20. Rubio—Cabezas O, Minton JAL, Caswell R, Shield JP et al. (2009). Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care.* 32 (1): 111–116. doi: 10.2337/dc08-1188.
21. Sherman PM, Mitchell DJ, Cutz E. (2004). Invited Review: Neonatal Enteropathies: Defining the Causes of Protracted Diarrhea of Infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 38: 16–26.
22. Tihonovich YuV, Petryaykina EE, Ryibkina IG, Garyaeva IV, Tyulpakov AN. (2014). H-stseplennaya immunnaya disregulyatsiya, poliendokrinopatiya i enteropatiya (IPEX-sindrom): opisaniye klinicheskogo sluchaya i kratkiy obzor literatury. *Problemy endokrinologii.* 5: 29–33. [Тихонович ЮВ, Петрайкіна ЕЕ, Рыбікіна ІГ, Гаряєва ІВ, Тюльпаков АН. (2014). Х-сцепленна імунна дисрегуляція, поліендокринопатія і ентеропатія (ІРЕХ-синдром): описання клінічного випадку і короткий огляд літератури. *Проблеми ендокринології.* 5: 29–33].
23. Turkunova ME, Ditkovskaya LV, Suspitsyin EN, Tyirtova LV, Zhelenina LA, Guseva MN. (2017). Neonatalnyy saharney diabet v strukture IPEX-sindroma. *Pediatr.* 8 (2): 99–104. [Туркунова МЕ, Дитковська ЛВ, Суспицын ЕН, Тыртова ЛВ, Желенина ЛА, Гусева МН. (2017). Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома. *Педиатр.* 8 (2): 99–104].
24. Xavier-da-Silva MM, Moreira-Filho CA, Suzuki E, Patricio F et al. (2015). Fetal-onset IPEX: report of two families and review of literature. *Clin Immunol.* 156 (2): 131–140.

Відомості про авторів:

Шадрін Олег Геннадійович — д.мед.н., проф., зав. відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>.

Марушко Тетяна Лемарівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-59. <http://orcid.org/0000-0001-5139-882X>

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-04. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. науково-організаційним відділенням ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2021 р., прийнята до друку 06.03.2022 р.