

УДК 616-071+616-006.44+612.017

**О.В. Урбась¹, З.В. Вовк¹, О.А. Голодних¹,
Ю.І. Алексеєва¹, А.Л. Іваненко²**

Клінічний випадок маніфестації первинного імунодефіциту з лімфоми Беркіта

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

²КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 4(132): 104-110. doi 10.15574/SP.2023.132.104

For citation: Urbas OV, Vovk ZV, Holodnykh OA, Alekseieva UI, Ivanenko AL. (2023). A clinical case of manifestation of primary immunodeficiency diagnosed before as Burkitt's lymphoma. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(132): 104-110. doi 10.15574/SP.2023.132.104.

Лімфома — це група неопластичних захворювань, що характеризуються клональною проліферацією лімфоїдних клітин, яке проявляється відповідно різних стадій диференціації нормальних В-лімфоцитів, рідше Т-лімфоцитів або природних кілерів. Етіологія більшості лімфом не відома. Одним із доказових причинно-наслідкових факторів є вірусні інфекції та імунодефіцитні стани.

Мета — на підставі даних клінічного випадку привернути увагу лікарів не імунологів до особливостей виявлення первинних імунодефіцитів (ПІД) та проблеми їхньої пізньої діагностики.

Клінічний випадок. Наведено клінічне спостереження тяжкого не диференційованого генетично ПІД. Виділено скринінгові ознаки ПІД у вигляді рецидивного інфекційного синдрому дихальних шляхів та частого тривалого застосування антибактеріальних препаратів, які мають насторожити лікарів щодо клініко-імунологічних маркерів первинного імунодефіциту. Наявність у хлопчика лімфоми Беркіта також не виключає можливості прояву імунодефіцитного стану, як вторинного на тлі медикаментозного лікування лімфоми, так і первинного, який може проявитись у пубертатному віці. Загальний варіабельний імунодефіцит є одним із тих ПІД, які «стартують» із лімфоми Беркіта.

Висновки. Проблема низького виявлення ймовірного ПІД у дітей в Україні є актуальною. Лікарі первинної ланки є першими, які мають змогу частково вирішити цю проблему, дослідивши інфекційний анамнез та лабораторні скринінгові аналізи. Існує неповна обізнаність суміжних медичних спеціальностей щодо ознак ПІД при лімфопроліферативному синдромі в дітей. Цей клінічний випадок показує ознаки ПІД у ранньому віці. Низьке виявлення також пов'язане із задовільною спроможністю і якістю та/або відсутністю імунологічних лабораторних обстежень, особливо в державних закладах.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: лімфома, первинний імунодефіцит, клінічні особливості, діагностика.

A clinical case of manifestation of primary immunodeficiency diagnosed before as Burkitt's lymphoma

O.V. Urbas¹, Z.V. Vovk¹, O.A. Holodnykh¹, U.I. Alekseieva¹, A.L. Ivanenko²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²CNCE «Ivano-Frankivsk Regional Children's Hospital», Ukraine

Lymphoma is a group of neoplastic diseases characterized by the clonal proliferation of lymphoid cells, manifested by the response of various stages of differentiation of normal B-lymphocytes, less often T-lymphocytes or natural killer cells. The etiology of most lymphomas is unknown. Some of the proven causal-consequence factors are: viral infections and immunodeficiency conditions.

Purpose — to draw the attention of non-immunologists to the peculiarities of detecting the primary immunodeficiency (PID) states and the problem of their late diagnosis based on the data of a clinical case.

Clinical case. A clinical observation of severe non-genetically differentiated PID is given. Screening signs of PID in the form of recurrent infectious respiratory tract syndrome and frequent long-term use of antibacterial drugs are highlighted, which should alert doctors to clinical and immunological markers of primary immunodeficiency. The presence of Burkitt's lymphoma in the boy also does not exclude the possibility of the manifestation of an immunodeficiency state, both secondary to the drug treatment of lymphoma, and primary, which can manifest itself in puberty. Common variable immunodeficiency is one of those PIDs that «starts» with Burkitt's lymphoma.

Conclusions. The problem of low detection of probable PID in children in Ukraine is urgent. Primary care physicians are the first to be able to partially solve this problem by examining the infectious history and laboratory screening tests. There is incomplete awareness of related medical specialties regarding the signs of PID in lymphoproliferative syndrome in children. This clinical case demonstrates signs of PID at an early age. Low detection is also associated with poor capacity and quality and/or lack of immunological laboratory testing, particularly in public facilities. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the of the child's parents was obtained for the research

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: lymphoma, primary immunodeficiency, clinical peculiarities, diagnostics.

Вступ

Останніми роками первинні імунodefіцити (ПІД) виникають частіше, але в Україні діагностуються рідко порівняно з даними іноземних джерел. Відповідно до літературних даних, поширеність деяких із них у популяції становить до 1 випадку на 500 осіб. Для більшості ПІД цей показник становить 1:50 000–100 000 осіб, а низка захворювань описані як унікальні або дуже рідкісні стани, справжня поширеність яких не відома [2,10].

Тому в клінічній практиці лікаря є випадки пізньої діагностики ПІД. Це є наслідком недостатньої обізнаності медичного персоналу. Зазвичай така когорта хворих тривало спостерігається не в профільних лікувально-профілактичних закладах або у вузьких спеціалістів. А це призводить до незадовільних результатів лікування та інвалідизації пацієнтів. З огляду на обмежену доступність молекулярно-генетичних методів діагностики ПІД у рутинній клінічній практиці переважає фенотиповий діагностичний підхід, що базується на зовнішніх імунологічних і клінічних ознаках певної нозологічної одиниці. Але не всі ПІД є фенотиповими. А точніше, більшість ПІД не є фенотиповими, за винятком, тяжких у перебігу зі швидкою летальністю на першому році життя.

Одним із так званих «стартових» вузьких спеціалістів, які можуть запідозрити ПІД, є дитячі гематологи. Особливо це стосується діагнозу «Лімфома» в дітей чоловічої статі [2].

Мета дослідження — на підставі даних клінічного випадку привернути увагу лікарів не імунологів до особливостей виявлення первинних імунodefіцитних станів і проблеми їхньої пізньої діагностики.

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

Клінічний випадок

Анамнез життя. Народився від III вагітності, II передчасних вагінальних пологів у терміні 35–36 тижнів гестації, масою тіла 3500 г і довжиною 50 см. Пуповинний залишок відпав на 7-му добу. Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи середньої тяжкості. На грудному вигодовуванні був

до 5 місяців. Відставав у психомоторному розвитку. Щеплення: до 8 років отримував за графіком, надалі — не отримував жодних. Соціальний анамнез: 20-річний брат здоровий, п'ять осіб у родині.

Спадковий анамнез: у родині — без схильності до інфекцій, без аутоімунних захворювань. Шлюб батьків — без кровної спорідненості. Гепатитів у родичів не було. У матері — ендемічний зуб (терапія йодидами). По батьківській лінії: дідусь — карцинома простати, бабуся — карцинома легень. По материнській лінії: дідусь — карцинома нирки.

Інфекційний анамнез до діагнозу «лімфома»: афективно-респіраторні судоми з 2-місячного віку до 4 років; міксоматоз стулок мітрального клапана вроджений (хворий отримав інвалідність за цим станом, але оперативного втручання не потребував; пневмонії — що 6 місяців у віці від 7 місяців; ларинготрахеїт — що 2–3 місяці у віці 2–6 років; отити — 2 рази на рік; стоматит — 2 рази на рік; рецидивний обструктивний бронхіт; постійно під час інфекції більше 4 разів на рік антибіотикотерапія; мінімальна мозкова дисфункція до 7 років.

У віці 8 років 2 місяці констатовано симптом «гострого живота». При лапароцентезі — асцитична рідина, з гострою нирковою недостатністю дитину госпіталізовано до реанімаційного відділення обласної дитячої лікарні в надважкому стані з тяжкою анасаркою. Субфебрилітет. В'ялий, адинамічний. Шкіра та слизові бліді, чисті. Гіперемія щік. Виражена пастозність обличчя, кінцівок, передньої черевної стінки, поперекової ділянки та калитки. Геморагічного синдрому не виявлено. Позитивні симптоми Брудзинського та Керніга. Дихання ритмічне, спонтанне, вислуховується на всьому протязі, ослаблене в нижніх відділах, тахіпное, задишка. На місці проведення плевральної пункції, підключичного катетера та місця проведення лапароцентезу — виражені серозні виділення. Перкуторно — над легеньми притуплення перкуторного звуку в нижніх відділах. Серцеві тони ритмічні, приглушені, часті, грубий систолічний шум у всіх точках. Живіт значно збільшений в об'ємі, мало доступний пальпації. Нижній край печінки — на рівні лінії клубової кістки, пальпаторно бугриста, щільна. Селезінка не збільшена. Кал не змінений. Діурез форсований, сечопуск по катетеру. Дані комп'ютерної томографії (грудної, черевної і тазової порожнин із довенним підсилен-

ням): легенева тканина — без вогнищевих тіней; у нижній долі правої легені — посилений легеневий малюнок за рахунок перибронхіальних змін; у плевральному синусі — вільна рідина висотою 5,5 см; печінка значно збільшена, неоднорідна за рахунок множинних утворів округлої форми з чіткими контурами, які добре кровопостачаються, місцями зливного характеру, захоплюючи всю ліву долю, яка за рахунок них збільшена, горбиста; селезінка однорідна, не збільшена; співвідношення структур у нирках збережене; петлі кишечника роздуті, з горизонтальним рівнем рідини, огорнуті м'якотканинними масами, які добре кровопостачаються, звужуючи та деформуючи просвіт кишечника; аналогічні зміни в заочеревинному просторі; аксилярні лімфатичні вузли — поодинокі тіні зліва, у діаметрі 0,7 см; медіальні лімфатичні вузли грудної клітки не змінені; деструктивних змін у хребцях та кістках не виявлено. За даними лейкограми: сегментоядерні — 71,0%, моноцити — 3,0%, міелоцити — 1,0%, метаміелоцити — 5,0%. Дані мієлограми: бласти (типу L3) — 7,8%, лімфоцити — 19,2%, промієлоцити — 0,6%, моноцити — 0,8%, міелоцити нейтрофільні — 12,2%, плазматичні — 0,2%, метаміелоцити — 10,6%, еритробласти — 0,4%, паличкоядерні — 13,2%; нормобласти базофільні — 0,6%, сегментоядерні — 16,0%, поліхроматофільні — 5,8%, еозинофіли — 5,2%, оксифільні — 5,8%, базофіли — 1,6%, мегакаріюцити — 10 у полі зору. Целюлярність препарату — у нормі, ретикулюм позитивний. Імунофенотип бластів: CD45+ — 100%; CD13(-), CD2(-), CD10+ — 99%, Каппа(-), CD34(-); CD65(-); CD3(-); CD19+ — 100%; Lambda+ — 91%, CD38+ — 99%; CD33(-); CD4(-); CD20+ — 99%; HLA-Dr+ — 99%; CD117(-); CD5(-); CD22(-); Anti-MPO(-); CD15(-); CD7(-); c CD79a+ — 95%. Мофологічне дослідження плеврального ексудату та асцитичного ексудату — тотально бластні клітини Беркітт-типу.

У віці 8 років 8 місяців виявлено початок ремісії лімфоми. Отримав 8 інфузій ритуксимабу. Основні лабораторних дані: лейкопенія — $2,3 \times 10^9$ /л, абсолютна лімфопенія II–III ступеня, тромбоцитопенія — 77×10^9 /л. Основні біохімічні показники — у нормі. Пункція кісткового мозку: пунктат нормоклітинний; гранулоцитарний рісток подразнений до промієлоцитів; незначно збільшена кількість еозинофілів, баластні клітини — до 5%; еритропоез по нор-

мобластичному типу; зустрічаються мегалобласти, мегакаріюцити в нормі, діяльні.

У віці 9–10 років у хлопчика виявлено інфекційний синдром у вигляді частого гострого бактеріального риносинуситу та фарингіту, рецидивного стоматиту, токсичної кардіоміопатії, нетяжку шлунково-кишкову кровотечу, мікотичне ураження легень, плевродіафрагмальні злуки, баланопостит і полівалентну сенсibiliзацію (побутову, медикаментозну, харчову) при рівні IgE 14–22 МО/мл. Утримувалися попередні основні зміни лабораторних даних: лейкопенія — $3,7\text{--}4,0 \times 10^9$ /л, абсолютна лімфопенія I–II ступеня, тромбоцитопенія — $59\text{--}63 \times 10^9$ /л. У біохімічному аналізі крові: протеїнемія — 42–48 г/л, підвищення рівня трансаміназ — 1,7–1,98, підвищення лактатдегідрогенази. З TORCH-інфекцій — високий титр IgG до цитомегаловірусної інфекції (CMV) та інфекційного мононуклеозу (EBV), позитивна CMV полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) крові. Проведено противірусне лікування коротким курсом. ПЛР-діагностика вірусних гепатитів — негативна.

У 10 років дитину вперше оглянуто дитячим імунологом. Дані імунограми: IgG — 4,0 г/л, IgA — <0,25 г/л, IgM — <0,5 г/л, IgE — 3,37 Мо/мл. Лейкограма: лейкопенія — $2,0 \times 10^9$ /л, лімфопенія II ступеня. Щомісячно — доведено імуноглобуліни в дозі 0,4–0,5 г/кг/міс за протоколом «Лімфома Беркітта». Посттрансфузійний рівень через 1,5 місяця: IgG — 3,18 г/л, IgA — 0,18 г/л, IgM — 0,85 г/л. Гепатит В (HBV), реплікація не висока. У біохімічному аналізі крові — помірна протеїнемія, загальний білірубін — 41,60 ммоль/л, непрямий — 31,20 ммоль/л, аланінамінотрансфераза — 6,44 Од, аспаргатамінотрансфераза — 3,97 Од.

У віці 11 років констатовано гепатит С (HCV), реплікація не висока. Імунограма IgG — 1,3–4,9 г/л, IgA — 0,3–0,78 г/л, IgM — 0,02–0,45 г/л. HBV+HCV з вірусним навантаженням $1,7 \times 10^8$ та $2,7 \times 10^4$ з прогресуванням гепатолієнального синдрому (мінімально печінка, «швидко» селезінка). Дитину відправлено на проведення діагностики ймовірного ПІД до Мінського науково-дослідного центру онкогематології. Дані субпопуляції лімфоцитів: CD3+ — 76,02%, CD4+ — 35,9%, CD8+ — 36,5%, CD3+DR — 5,35%, NK — 9,9%, CD19+ — 12,3%, CD4+CD45RA=CD31+ — 40,5%, CD19+CD27+IgD — 0,05%, CD19+CD27+

IgD+ — 0,85%, naïvne Bcell — 98,8%, CD4+CD25+CD127-/low — 0,85%, CD19+CD21- — 26,6%, iNKT-CD3+TCRVa24+TCRVb11 — 0,04%. *Висновок:* SH2D1A — X-зчеплений лімфопроліферативний синдром (XLP). Також проведено діагностику вірусних інфекцій: EBV IgG — позитивний, EBV IgM — позитивний, HBV ПЛР — позитивний, HCV ПЛР — позитивний.

У віці 12 років виявлено клінічно хронічний риносинусит, рецидивний бронхіт, 1 раз на рік пневмонію, неспецифічний виразковий коліт. Проведено короткі курси профілактичної антибіотикотерапії та протокольну терапію гепатитів. Динаміка показників імунограми впродовж 12-го року життя: IgG — 2,8–4,5 г/л, IgA — 0,42–0,78 г/л, IgM — 0,23–0,57 г/л.

На 13–14-му році життя на тлі терапії виявлено персистування HDV-інфекції з низьким вірусним навантаженням, прогресування лієнального синдрому, зменшення в розмірі печінки та кардіоміопатію. Хлопчика проконсультовано в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної медичної академії України», де встановлено сумарний діагноз «Хронічний вірусний мікст-гепатит В+С (ПЛР HBV — $>1,0 \times 10^8$, HCV RNA — $3,12 \times 10^4$, 1b генотип), помірна активність. Цироз печінки, стадія А за Чайлд–П'ю, портальна гіпертензія, флебектазії вен стравоходу І ст., портальна гастропатія, спленомегалія, гіперспленізм; асцит. Рефлюкс-езофагіт. Кардіопатія. Дефіцит вітаміну D. ПІД, лімфопроліферативний синдром. Лімфома Беркіта ІV ступеня, клініко-лабораторна ремісія». Рекомендовано вирішити питання трансплантації печінки при зменшенні вірусного навантаження.

До 15-річного віку інгібовано реплікацію HCV-інфекції. Але HBV-інфекція утримувалася в мінімальному титрі ПЛР постійно: $3,0 \times 10^3$ МО/мл, $1,3 \times 10^4$ копій ДНК/мл. У 14 років 8 місяців діагностовано гіперспленізм, прогресуючий фіброз печінки, ознаки неспецифічного виразкового коліту, кровотечі з вен стравоходу. Несистемно що 3–4 місяці проводили замісну терапію довенним імуноглобуліном (IVIG). Хлопчик важко переносив довенний імуноглобулін із високим підвищенням температури до фебрильних цифр. Це змусило проводити цю терапію тривало в часі.

У 15 років 7 місяців дитині проведено генетичне тестування, лабораторія «Invitae», 207 генів.

Висновок: 1) патогенетичний варіант VPS13B, екзон 12, с.1604del (р.Als535VaifsB), гетерозиготний — аутосомно-рецесивний синдром Коена. Про цей варіант раніше не повідомлялось у літературі в осіб із патологіями, спричиненими VPS13B; 2) NBN, екзон 11, с.1520A>G, гетерозиготний — варіант «мутація» невизначеного значення. Ця зміна послідовності замінює гістидин аргініном у кодоні 507 білка NBN. Залишок гістидину помірно накопичується. Про цей варіант раніше не повідомлялось у літературі в осіб із патологіями, спричиненими NBN. Лабораторія припускає, що особа перебуває в неопластичному або злоякісному стані, тому рекомендовано інтерпретувати ці зміни з додатковими результатами — клінікою захворювання.

У віці 16 років хлопчика проконсультовано в Університетській клініці м. Фрайбург, Німеччина. Результати досліджень:

1. IgGA — <5 мг/дл; IgG — 400 мг/дл; IgM — <5 мг/дл; IgE — $<0,8$ МО/мл.

2. Фенотипування лімфоцитів: лімфоцити — 27,8% (917/мкл), CD3+Т клітини — 74,2% (681/мкл), CD4+ CD3 — 44,79% (305/мкл), CD8+CD3 — 49,28% (335/мкл), CD4/CD8 — 0,98%, NK клітини — 6,97% (64/мкл), HLADR+CD4+Т клітини — 3,63% (11/мкл), HLADR+CD8+Т клітини — 6,7% (22/мкл), naïвні CD4+(CD4+/CD45RA+) — 52,34% (160/мкл), клітини пам'яті CD4+(CD4+/CD45RO+) — 46,05% (140/мкл), CD57+CD8 Т клітини — 27,99% (94/мкл), CD27+/CD28+CD4 — 86,56%, CD27-/CD28-CD4 — 1,65%, CD27+/CD28+CD8 — 66,73%, CD27-/CD28-CD8 — 26,45%. *Висновок:* Значна лейко- і лімфопенія з вираженою CD4+Т і легкою NK-пенією.

3. Панель В-лімфоцитів: CD19+В — 12,1%, IgM++CD38++ перехідні В-клітини — 19,57%, IgD+CD27- naïвні В-клітини — 76,04%, IgD+CD27+IgM клітини пам'яті В-клітин — 1,42%, IgD-CD27+ клітини пам'яті В-клітин — 0,19%, IgA+CD27+ клітини пам'яті В-клітин — 0,01%, IgA+CD27- атип. IgA+ клітини пам'яті В-клітин — 0,00%, IgG+CD27+ клітини пам'яті В-клітин — 0,08%, IgG+CD27- атип. IgG+ клітини пам'яті В-клітин — 0,11%, IgM+/-CD38++ плазмобласти В-клітин — 0,64%, CD21-CD38- В-клітин — 2,22%, IgD- IgM+CD27+ В-клітин (IgM) — 0,39%. *Висновок:* масивна експансія перехідних В-клітин. Значно зменшена кількість клітин

пам'яті і IgM В-клітин. 4. Проліферація Т-клітин: без ознак порушення проліферації Т-клітин.

У віці 18 років дитину переведено в дорослий вік із діагнозом «Загальний варіабельний імунodefіцит. Хронічний набутий вірусний гепатит В, загострення. Гепатит С, клініко-лабораторна ремісія. Цироз печінки IV ст., гіперспленізм, флєбектазія вен стравоходу II ст., портальна гіпертензія. Вторинна метаболічна кардіоміопатія з порушенням провідності: неповна ав-блокада I ст. Неспецифічний виразковий коліт. Печінкова поліневропатія. Тромбоцитопенія, лейкопенія вторинна. Хронічний риносинусит, загострення. Латентний дефіцит заліза. Лімфома Беркіта, терапевтична гр. II, підгрупа R3, стадія IV (за Мерфі) з ураженням кісткового мозку, клініко-лабораторна ремісія».

Імунограма: IgA — <0,15 г/л, IgM — <0,07 г/л, IgG — 6,4 г/л. Лейкограма: лейкопенія — $2,5 \times 10^9$ /л, лімфопенія II ступеня. У біохімічному аналізі крові: протеїнемія — 48–55 г/л, підвищення рівня трансаміназ — до 287–354 Од. Вірусне навантаження ПЛР по HBV — $2,8\text{--}3,2 \times 10^8$, HCV не виявлено, EBV не виявлено. Субпопуляції лімфоцитів: CD3+ — 67,9% ($0,37 \times 10^9$ /л), Т-хелпери CD3+CD4+ — 27,4% ($0,15 \times 10^9$ /л), Т-цитотоксичні лімфоцити CD3+CD8+ — 39,5% ($0,22 \times 10^9$ /л), CD3+CD4+/CD3+CD8+ — 0,69%?, CD19+ — 21,3% ($0,114 \times 10^9$ /л), NK-клітини CD3-CD16/56+ — 9,2% ($0,049 \times 10^9$ /л).

Обговорення

Перелік захворювань, які можна б було запідозрити в хлопчиків із діагнозом «Лімфома», за даними авторів [2]: фетальна EBV-інфекція або тяжкий інфекційний мононуклеоз, ускладнений гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом; гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, що розвинувся на тлі EBV-інфекції або інших вірусних інфекціях (цитомегаловірус, аденовірус, вітряна віспа, грип); гіпогаммаглобулінемія, попередній діагноз «Загальний варіабельний імунodefіцит (ЗВІД)»; В-клітинна неходжкінська лімфома.

Однією з рідкісних нозологій є XLP (синдром Дункана) і більш поширений ЗВІД. Клінічними і лабораторними ознаками XLP є [2]:

— для фульмінантного мононуклеозу: лихоманка, тонзиліфарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, гепатит, енцефаліт, геморагічний синдром, панцитопенія, зміни фагоцитозу,

підвищення трансаміназ, коагулопатія, гіперферитинемія, позитивна ДНК EBV;

— для лімфоми: лихоманка, лімфаденопатія, втрата маси тіла, інтестинальні симптоми, часто В-лімфома, лімфома Беркітта, підвищений рівень активованих CD8+Т-лімфоцитів, знижена кількість В-клітин пам'яті, недостатність НКТ-клітин, порушення цитотоксичності.

Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром — це рідкісний первинний імунodefіцит із частотою 1–3 випадки на 1 000 000 народжених хлопчиків. У типових випадках розвивається після зараження вірусом Епштейн–Барр. Імунна відповідь здійснюється шляхом знищення інфікованих вірусом В-клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами (переважно CD8+) та НК-клітинами. При XLP порушується взаємодія між зазначеними клітинами. Це зумовлено мутацією гена, що кодує SLAM-асоційований протеїн (SAP). Локус Х-хромосоми відповідає за розвиток XLP (Xq25). Ще у 90-х роках XX ст. ідентифікований ген SH2D1A (SAP, DSHP), пошкодження якого призводить до розвитку цієї патології. Дефіцит SAP призводить до порушення активації та зниження цитотоксичності CD8+ та НК-клітин, зменшення синтезу прозапальних і регуляторних цитокінів, у тому числі IFN- γ , у результаті чого прогресує поліклональна проліферація інфікованих В-клітин, що вважається причиною більшості фенотипових проявів XLP. У хворого з наведеного клінічного випадку під час генетичного консультування в Мінському науково-дослідному центрі онкогематології виявлено мутацію гена SH2D1A (дикий варіант — *wild variant*), який може асоціюватися з XLP. Діагностовано зниження деяких субпопуляцій лімфоцитів, які характерні для цього синдрому. Хоча при проведенні ПЛР-діагностики EBV цей показник був негативним. Виявлено антитіла IgG та IgM EBV. За даними літератури, клінічна картина синдрому Дункана характеризується вираженим поліморфізмом. Найчастіше зустрічається феномени, такі як «фатальний» перебіг інфекційного мононуклеоз, диспротеїнемія за рахунок гіпогаммаглобулінемії та наявність лімфопроліферативних захворювань. Інфекційний мононуклеоз дає лімфаденопатію, тяжкий гепатит із розвитком печінкової недостатності, яка є найчастішою причиною смерті таких хворих. У наведеного хворого клінічна картина ПД має таку закономірність. Важка печінкова недостатність із розвитком цирозу, фіб-

розу II ступеня є основною клінічною ознакою.

Водночас у дітей з XLP не так часто розвиваються цитопенії, що виявлено у хворого (постійна лейкопенія, за рахунок лімфопенії, та тромбоцитопенія, ймовірно, як наслідок печінкової недостатності). Наявність їх може бути проявом вірус-асоційованого гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (VAHS – virus associated haemophagocytic syndrome). Основними проявами такого синдрому є прогресуюча цитопенія з ураженням одного або кількох паростків, явищами лімфогістіоцитарної гіперплазії та фагоцитозу клітин крові в кістковому мозку. При такому захворюванні летальність становить практично 100% унаслідок тяжких інфекцій, кровотеч, серцево-легеневої недостатності.

У наведеного хлопчика клінічна картина синдрому Дункана була тяжкою. За даними літератури, рівень смертності дітей з XLP є досить високою – понад 50%. Основним методом лікування після стабілізації стану є аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин. Також є дані про лікування цих пацієнтів препаратами моноклональних антитіл CD20.

У наведеного хворого, навіть при отриманні доведеного імуноглобуліну в дозі 0,5г/кг/міс, несистематично інфекційний синдром був важким виключно за клінікою і лабораторними даними печінкової недостатності. Хворий постійно перебував на противірусній терапії танафавіром, що дало змогу повністю інгібувати реплікацію HCV та HBV у пізніші терміни. Тестування на EBV-інфекцію методом ПЛР протягом тривалого часу дало негативний результат. Інфекційний синдром проявлявся рецидивним бактеріальним риносинуситом, а двічі на рік – нетяжкою пневмонією. Хворий постійно перебував на профілактичній антибіотикотерапії.

Слід зазначити, що в третини пацієнтів гіпогаммаглобулінемія одного чи більше підкласів імуноглобулінів може бути наявна при зараженні інфекційним мононуклеозом. Але зазвичай тут може виникнути підозра про ЗВІД. Діти, які регулярно отримують замісну

терапію при ЗВІД, мають кращий прогноз щодо життя.

Під час проведення діагностики генетичної верифікації імовірного ПІД у наведеного хворого не виявлено характерних мутацій. Під час обстеження в Університетській клініці Німеччини висунуто версію про ЗВІД. Розглянуто можливість персистуючої В-лімфоцитопенії та агаммаглобулінемії після терапії ритуксимабом. Враховуючи пан-лімфоцитопенію з особливим зниженням CD+T-клітин (380/мкл), нормальну проліферацію T-клітин, запропоновано не застосовувати профілактичну антибіотикотерапію. Враховуючи наявність агаммаглобулінемії всіх Ig розглянуто варіант недостатньої по дозуванню замісної терапії IVIG і, як наслідок, потребу в збільшенні до 0,8 г/кг/міс. Для вдосконалення етіологічної класифікації основного захворювання рекомендовано дослідження на повне секвестрування екзому, яке хворому не проведено з причини відсутності коштів.

Висновки

На сьогодні спостерігається знижена настороженість щодо ймовірного ПІД у дітей за даними інфекційного анамнезу та лабораторних скринінгових аналізів у лікарів первинної ланки. На прикладі наведеного клінічного випадку ознаки ПІД можна знайти ще в ранньому віці. Окрім того, відмічається неповна обізнаність суміжних медичних спеціальностей щодо ознак ПІД при лімфопроліферативному синдромі в дітей. Це потребує поліпшення якості навчання та, як результат, введення до програми навчання студентів медичних вузів додипломної освіти, а для вузьких спеціалістів – післядипломної освіти більшої кількості семінарських практичних занять, особливо педіатричної спеціальності.

Ці проблеми все ж пов'язані із задовільною спроможністю і якістю та/або відсутністю імунологічних лабораторних обстежень, особливо в державних закладах. Скринінгова діагностика субпопуляцій лімфоцитів у країні є виключно платною.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Baré P, Parodi C, Malbrán A et al. (2017). Progressive reduction of circulating B lymphocytes in patients with X-linked lymphoproliferative disease (XLP). *Br J Haematol.* 177 (4): 648–650.
2. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostiuhenko LV ta in. (2013). *Dytiacha imunolohiia. Pidruchnyk. Medytsyna: 720.* [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ та ін. (2013). *Дитяча імунологія. Підручник. Медицина: 720*].
3. Dułak N, Juwa J, Trzciński R, Majeranowski A, Irga-Jaworska N. (2022). Hematological manifestations of X-linked lymphoproliferative disease. *Hematology in Clinical Practice.* 13 (1): 1–6.
4. Frederik V, Rasmussen D. (2019). How to Identify Common Variable Immunodeficiency Patients Earlier: General Practice Patterns. *Journal of Clinical Immunology.* 39: 641–652.
5. Ishimura M, Eguchi K, Shiraishi A et al. (2019). Systemic Epstein–Barr Virus–Positive T/NK Lymphoproliferative Diseases with SH2D1A/XIAP Hypomorphic Gene Variants. *Front Pediatr.* 7: 183.
6. MSD Manual. (2023). Immunodeficiency Disorders. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders>.
7. Nicholas L, Kutac C, Hajjar J et al. (2017). Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *Journal of Clinical Immunology.* 37: 461–475.
8. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I et al. (2018). The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 13: 201.
9. Panchal N, Booth C, Cannons JL et al. (2018). X-linked lymphoproliferative disease type 1: a clinical and molecular perspective. *Front Immunol.* 9: 666.
10. Popov MM, Piontkovska OV, Ovcharenko LS ta in. (2018). Pervynni imunodefitsyty u ditei. Osoblyvosti diahnozyky ta likuvannia. *Navchalnyi posibnyk. Kharkiv: Vydavnychiy tsentr KhNU im. V.N. Karazina: 118* [Попов ММ, Піонтковська ОВ, Овчаренко ЛС та ін. (2018). Первинні імунодефіцити у дітей. Особливості діагностики та лікування. Навчальний посібник. Харків: Видавничий центр ХНУ ім. В.Н. Каразіна: 118].

Відомості про авторів:

Урбась Ольга Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0009-0007-5944-8335>.

Вовк Зоряна Василівна — к.мед.н., доц. кафедри педіатрії ФПДО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0000-0001-8342-2572>.

Голодних Олена Анатоліївна — асистентка каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0009-0001-7975-5742>.

Алексеева Юля Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132; тел. +3(0342) 52-73-86. <https://orcid.org/0000-0002-6279-9992>.

Іваненко Алла Леонідівна — зав. відділення онкогематології КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Є. Коновальця, 132. +3(0342) 52-56-70. <https://orcid.org/0000-0001-7527-8726>.
Стаття надійшла до редакції 21.03.2023 р., прийнята до друку 16.05.2023 р.