



Д.м.н.
О.А. Ошлянська

О.А. Ошлянська, д.м.н.
відділення хвороб сполучної тканини у дітей
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ», м. Київ

До питання про можливості діагностики рідкісних автозапальних захворювань у практиці дитячого ревматолога

В останні десятиріччя в світовій літературі широко обговорюється питання відокремлення поняття автозапальних захворювань (АЗЗ) та синдромів, котрі представлені широкою групою рідкісних генетично-детермінованих станів, що характеризуються періодичними нападами лихоманки та поліморфною клінічною симптоматикою, найчастіше подібною до ревматологічної патології [1].

Усі ці захворювання вирізняються спільними *клінічними та лабораторними рисами*:

- рецидивний лихоманковий синдром;
- ураження опорно-рухового апарату – від неуточнених міалгій та артралгій до грубих деформацій;
- ураження шкіри та слизових оболонок поліморфного характеру;
- асептичне запалення серозних оболонок;
- високі (під час нападу, а в деяких випадках – постійно) загально-запальні зміни лабораторних показників (ШОЕ, СРБ, лейкоцитоз, підвищення вмісту фібриногену тощо);
- частий розвиток амілоїдозу.

Першим і найчастіше основним проявом усіх зазначених патологій постає *лихоманковий синдром*. У пам'яті кожного лікаря є власні спостереження за пацієнтами, в яких періодично виникала «немотивована» гарячка, такі епізоди повторювалися більш-менш регулярно протягом кількох років. У таких випадках лікар виконує численні лабораторні дослідження, кожен раз виключаючи спочатку інфекційні (вірусні, бактеріальні, мікоплазмові, рикетсійні та грибові) та паразитарні захворювання, потім – неінфекційні лихоманки (ендокринопатії: гіпертиреоз, феохромоцитому), ураження центральної нервової системи (крововиливи, травми, пухлини тощо), психогенні та посттрансфузійні стани, тяжкі алергічні реакції та метаболічні розлади.

Але стандартна схема диференційно-діагностичного пошуку не призводить до задовільного результату, а емпірична терапія не має доведеної ефективності. Іноді у клініциста навіть складається враження, що лихоманка минає сама по собі, не зважаючи на лікувальні заходи. В усіх цих випадках від лікаря вимагається повторне проведення широкого кола досліджень, *обов'язкових для виключення трьох провідних груп тяжких патологій*: генералізованої інфекції, ревматологічних та онкологічних захворювань.

Причому, в більшості випадків між нападами лихоманки стан пацієнтів задовільний, нормалізуються лабораторні показники, що суттєво утруднює пов'язування окремих епізодів у спільну нозологічну одиницю. «Полегшувати» діагностичний пошук може прогресування захворювання з розвитком нових симптомів, особливо у разі приєднання ураження певних органів – нервової системи, серозних оболонок, очей, шкіри.

Вперше опис хворого з періодичною лихоманкою був наданий англійцем В. Геберденом у 1802 р., але визначення періодичної хвороби як окремої нозологічної одиниці розпочато лише в 1948 р. Х. Рейманом. Завдяки поглибленню наукових знань з імунології та розширенню можливостей лабораторної діагностики з 80-х років минулого століття з'явилися описи періодичної лихоманки, яка обумовлена іншими вродженими імунологічними дефектами зі зміною структур та функцій рецепторів до цитокінів, неконтрольованим синтезом імуноглобулінів та інших регуляторних чинників [1–3].

В англійській літературі всі ці синдроми узагальнено в групу так званих автозапальних захворювань людини – HAIDS (human autoinflammatory disease) [1]. Проблеми їх класифікації, діагностики та лікування

регулярно висвітлюються на міжнародних форумах. Так, на XX Європейському педіатричному конгресі ревматологів, що відбувся у вересні 2013 р. в м. Любляні, питанням діагностики та лікування деяких з них була присвячена окрема секція.

Схожа клінічна картина АЗЗ навела науковців на думку про те, що їх поєднує спільність *патогенезу*. Було висловлене припущення, що розвиток АЗЗ обумовлений наявністю конкретного мутантного гена або мутацією генів-модифікаторів, котрі кодують білки, що беруть участь у запальному процесі. Подальші дослідження підтвердили таку здогадку. Моногенність ураження призводить до формування єдиної провідної ланки патогенезу у вигляді гіперактивності неспецифічного імунітету за відсутності імунопатологічної фази автоімунного процесу (суто зриву імунологічної толерантності) [3].

Основним медіатором запалення при АЗЗ постає інтерлейкін-1 (ІЛ-1), саме його вивільнення моноцитами крові сприяє перманентному синтезу гострофазових білків (СРБ та сироваткового амілоїду А), продукції інших прозапальних цитокінів (таких як ІЛ-6), виникненню лихоманки, артеріальної гіпотензії, анемії. Регуляція синтезу ІЛ-1 відбувається завдяки впливу на транскрипцію його гена інгібітора каспази-1 або пірину [4, 5].

Останніми роками увага науковців прикута до вивчення ролі інфламасом у розвитку АЗЗ. Інфламасоми розглядають як мультипротеїнові цитоплазматичні комплекси, котрі є посередниками активації каспаз. Ключова роль у цих процесах надається сумісним ефектам ІЛ-1 та NALP (пірин-умісні домени Nod-like-рецепторів, котрі експресуються в цитозолі клітин). Останні кодуються 14 генами в геномі людини. З ушкодженням деяких з них безпосередньо пов'язують неможливість своєчасного апоптозу або інактивації імункомпетентних клітин. Асоційовані з NALP1- та NALP3-мутаціями інфламасомні дефекти обумовлюють порушення Toll-like-рецепторопосередкованої відповіді на стресорні агенти з розвитком загальної надмірної активації імунної системи за відсутності пускового фактора (інфекційного агента) [6, 7].

Концепція виокремлення АЗЗ від автоімунних захворювань полягає в наступному: дефект генів, які кодують лімітування запального процесу, призводить до розпізнавання цитоплазматичними рецепторами макрофагів власних внутрішньоклітинних білків як чужорідних. При цьому не відбувається попередній етап презентації та розпізнавання антигена – ключового в ініціації автоімунної відповіді в організмі. Останній факт пояснює відсутність виявлення автоантитіл та автореактивних клонів лімфоцитів у периферійній крові при АЗЗ на відміну від автоімунних. На цьому положенні ґрунтується припущення деяких ревматологів про можливість належності системного серонегативного варіанту ювенільних артритів саме до цієї групи патологій.

З розширенням діагностичних можливостей та уявлень про патогенез АЗЗ до них зараховують все більшу кількість раніше не класифікованих нозологічних одиниць. Так, у 1999 р. сформульовані постулати діагнозу гіперімуноглобулінемії D, у 2001 р. відкрита мутація гена CIAS1 та виділені кріопіринопатії та синдром Блау, у 2002 р. – синдром PAPA, у 2008 р. – описаний дефіцит NALP12, в 2009 р. – DIRA, в 2011 р. – дефіцит розчинного рецептора до ІЛ-36 тощо [8–11].

Найбільш відома *класифікація АЗЗ* умовно поділяє їх на такі групи [1]:

- вроджені періодичні лихоманкові стани (сімейна середземноморська лихоманка, гіперімуноглобулінемія D, так званий TRAPS-синдром);
- сімейні уртикарні синдроми (кріопірин-асоційовані періодичні синдроми – сімейна холодова кропив'янка, синдром Макла–Велса, сьогодні до них належить за спільним генетичним дефектом ще так званий хронічний дитячий нервово-шкірно-артикулярний синдром);
- комплемент-залежні стани (вроджений ангіоневротичний набряк);
- гранулематозні захворювання (синдром Блау);
- метаболічні хвороби (подагра та псевдоподагра);
- хвороби накопичення (хвороба Гоше, хвороба Пудлака);
- фіброзуючі захворювання (ідіопатичний легеневий фіброз);
- синдроми васкуліту (хвороба Бехчета).

Основним завданням спеціально створеного у 2002 р. з метою уніфікації діагностики та лікування лихоманок неуточненого генезу Європейською асоціацією педіатрів проекту EUROFEVER було складання реєстру хворих на АЗЗ, до якого сьогодні внесено понад тисячу пацієнтів.

Згідно з його рекомендаціями 2010–2013 рр., до АЗЗ були додані: хронічний рецидивний остеоїеліт, хвороба, асоційована з недостатністю рецептора до ІЛ-1, синдроми PAPA та PFAPA та сформульоване поняття про недиференційовану періодичну лихоманку.

Але донині широка спільнота практикуючих ревматологів недостатньо обізнана щодо особливостей розвитку та перебігу цих хвороб. Причому, якщо клінічна картина вродженого ангіоневротичного набряку, хвороб накопичення та дисметаболічних захворювань, котрі супроводжуються ушкодженням структур опорно-рухового апарату, досить відома, хворі діти своєчасно направляються до генетика, обстежуються в повному обсязі та перебувають під адекватним спостереженням, то про наявність інших захворювань цієї групи знають поодинокі лікарі.

Лише для деяких АЗЗ існують чіткі затверджені *діагностичні критерії* [12–14]. Вважаємо доцільним їх навести (див. панель).

Для інших АЗЗ існують лише описи характерного симптомокомплексу. Спільні риси цих захворювань (суглобовий синдром, висип, гарячка) обумовлюють те, що з ними найчастіше стикаються лікарі-інфекціоністи, ревматологи та алергологи. За умов ураження суглобів, котре притаманне більшості АЗЗ, особливі труднощі диференційної діагностики з хворобами ревматологічного профілю обумовлює можливість наявності у хворого інших генетично-обумовлених артритів: кампілодактилії (вроджені контрактури); карпо-тарзального остеолізу; мукополісахаридозів; муколіпідозів; хвороби Фарбера; прогресуючої псевдоревматоїдної хондродисплазії. Останніми роками науковці значну увагу приділяють вивченню цих патологій і розробці диференційно-діагностичних алгоритмів для уточнення у разі їх підозри.

Для уясування спільності симптоматики та більш чіткої розгалуженості клінічних особливостей окремих найбільш чітко окреслених АЗЗ наводимо їх коротку порівняльну характеристику (див. таблицю).

Як наведено в таблиці, певні варіанти АЗЗ мають подібну синдромологічну характеристику.

Панель

Діагностичні критерії синдрому Маршалла у дітей:

- Регулярна рецидивна лихоманка з початком у віці до 5 років.
- Органічна симптоматика за відсутності респіраторної інфекції, котра маніфестує хоча б однією з вказаних ознак:
 - афтозний стоматит;
 - шийний лімфаденіт;
 - фарингіт.
- Виключення циклічної нейтропенії.
- Повна відсутність симптомів у проміжках між епізодами лихоманки.
- Нормальний фізичний та психічний розвиток.

Критерії діагностики хвороби Бехчета:

Великий (обов'язковий) – рецидивний афтозний стоматит.

Додаткові:

- рецидивні виразки геніталій;
- ураження очей;
- шкірні прояви;
- позитивний тест патергії.

Для встановлення діагнозу необхідне виявлення у хворого 1 великого та 2 додаткових критеріїв.

Критерії діагнозу періодичної середземноморської лихоманки за Тель Хашомером:**Великі:**

- рецидивна лихоманка, що супроводжується артритом та/або серозитом;
- АА-амілоїдоз за відсутності інших причин;
- позитивний ефект від терапії колхіцином.

Малі:

- рецидивна лихоманка, що не супроводжується артритом та/або серозитом;
- еризипелідоподібний висип;
- встановлений діагноз у родичів першої лінії спорідненості.

Діагноз можливо встановити за наявності у хворого 2 великих або 1 великого та 2 малих критеріїв.

Останніми роками було сформульовано поняття про недиференційоване АЗЗ. Розпізнати його вкрай складно, тому що клінічна картина хвороби може змінюватися, на перший план може виступати симптоматика то одного, то іншого АЗЗ.

Необхідно відмітити, що пацієнтам з АЗЗ завжди призначають пробне *лікування*. У випадках нетяжкого перебігу вирішення питання про призначення постійного лікування (особливо засобів біологічної дії або глюкокортикостероїдів (ГКС) завжди є вкрай складним. Враховуючи можливість спонтанних тривалих ремісій при низці нозологічних одиниць (у тому числі середземноморській лихоманці, синдромі гіперімунглобулінемії D, синдромі Маршалла), доцільність проведення тривалої медикаментозної терапії також викликає великі сумніви.

Від автоімунних захворювань АЗЗ відрізняються наступними рисами:

- прояви захворювання можуть виникати з першого року життя;
- затримка фізичного розвитку може спостерігатися ще до маніфестації клінічних проявів і в подальшому не залежати від отримуваної терапії;
- провідним симптомом є періодична або перманентна гіпертермія;
- послідовність розвитку симптоматики та особливості уражень окремих органів (слизових оболонок, шкіри, внутрішніх органів, очей, нервової системи тощо) не відповідає критеріям діагнозу ревматичного захворювання;
- ураження суглобів не носить деструктивний характер;
- не притаманне виявлення патогномічних автоантитіл;
- лабораторні прояви запального процесу можуть персистувати, не відповідаючи клінічним проявам.

Від імунодефіцитних станів АЗЗ можна відрізнити за рахунок виявлення ознак загальної гіперактивності імунної системи, відсутності виділення патогномічних збудників та неефективності антибактеріальної терапії.

Вважаємо доцільним навести окремі приклади діагностичного пошуку при автоімунних захворюваннях.

Дівчинка С., 4 років, від І вагітності, І термінових пологів, доношена, 6–7 балів за шкалою Апгар, маса тіла 3 800 г, зріст 51 см. Шлюб не близькосторіднений. Сімейний анамнез обтяжений: у батька – холодова кропив'янка. Хворіє з періоду новонародженості (з 10-ї години життя), коли вперше з'явився плямисто-папульозний висип, лихоманка, кон'юнктивіт. У пологовому будинку отримувала антибактеріальну терапію у зв'язку з підозрою на внутрішньоутробне інфікування (зелений колір навколоплідних вод, висип).

Протягом 1-го року життя з приводу персистенції шкірного синдрому багаторазово консультувана алергологом, висипка періодично самостійно зникала, ефекту від дієто-терапії та призначення медикаментозних лікувальних заходів не відмічено. Не щеплена, в 7 міс одноразово проведена реакція Манту з 2 ТО – негативна. На 1-му році життя спостерігалася у невролога з приводу перинатального гіпоксичного ураження ЦНС та кардіолога з приводу відкритої боталової протоки та овального вікна, котрі у віці 1 року за даними УЗД серця вже не виявлялися. На 1-му році життя на гострі інфекційні захворювання не хворіла.

Протягом 2-го року життя неодноразово консультувана співробітниками профільних кафедр медичного університету за місцем проживання, висип розцінювався як прояв харчової алергії. Спостерігалася анемія, котра розглядалася як дефіцитна на тлі дієтичних заходів. Під час обстеження виявляли значне підвищення вмісту загального IgE – до 1 535,9 МО/мл (при нормі до 10 МО/мл). Водночас вміст IgM становив (1 рік 1 міс) 2,5 г/л, IgA – 1,2 г/л, IgG – 7,9 г/л. Вміст специфічних IgE перебував у межах норми, так само як і феритину та трансферину. Запропонована терапія (з додаванням топічних ГКС) ефекту не мала.

У віці 1 року 5 міс неврологом відмічено затримку ста-то-кінетичного розвитку, в'ялість та слабкість дитини, внаслідок чого проведено електроміографію (ЕМГ) з метою виключення спадкової моторної невропатії (в межах норми), МРТ головного мозку: виявлені дрібновогнищеві зміни були розцінені як прояви перинатального ураження ЦНС. У віці 1 року 6 міс уперше консультувана генетиком та гематологом. Виявлена м'язова дистонія, дискінетичний синдром, висловлене припущення, що вони можуть розглядатися як наслідки інфекції, спричиною вірусом Епштейна–Барр (ЕВВ). Проведена полімеразна ланцюгова реакція (ПЦР) часток вірусів у периферійній крові не виявила, тому в подальшому виключалася патологія щитоподібної залози (для чого визначено рівні гормонів Т3, Т4, ТТГ, котрі всі були в межах вікових референтних значень). Під час пошуку генетичного синдрому проведено УЗД органів середостіння, у тому числі тимусу, розміри та структура котрого також не відрізнялися від вікової норми. Під час всебічного обстеження дитини за даними УЗД органів черевної порожнини відмічено збільшення кількості та розмірів лімфовузлів. В аналізах крові постійно зберігалася анемія (гемоглобін 89–98 г/л), лейкоцитоз (до 20–27×10⁹/л у віці 1–2 роки), ШОЕ в перші роки життя була в межах нормальних значень (4–7 мм/год). У віці 1 року 7 міс на прийомі у гематолога виявлена дефігурація та локальна гіпертермія над колінними суглобами, за даними УЗД – явища синовіту. Дитина була направлена до кардіоревматолога, але госпіталізована через 5 днів до ВДКЛ ургентно. Під час госпіталізації відмічався гіпертермічний синдром (до 40° С, більше виражений вночі, з ознобами),

Порівняльна характеристика клінічних проявів АЗЗ

| Ознака | Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми | | | | ІЛ-1-асоційоване захворювання | | | | Інші АЗЗ | | | |
|---|--|--|---|---|--|---|---|--|--|--|---|--|
| | Хронічний дитячий неврологічний шкірно-артикулярний синдром (CINCA/NOMID) | Синдром Макла-Велса (IMMS) | Сімейна холодова кропив'янка (FCAS/FCSU) | Хронічний рецидивний мультифокальний остеомієліт (CRMO) | Сімейна періодична лихоманка (періодична хвороба; FMF) | Погенний артрит, акне та піодермії (PAPA)-синдром | Синдром Блау | ФНП-рецептор-асоційований періодичний лихоманки синдром (TRAPS) | Хвороба Бехчета | Гперімуноглобулінемія D синдром (HDS) | Синдром Маршалла - періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту, шийної лімфаденопатії синдром (PFAPA) | |
| 1 | Відомий генетичний дефект | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Відомий генетичний дефект | MLRP3/CINCA/MALP3 (ген кодує кріопірин, котрий бере участь у синтезі прозапального ІЛ1 відповідь на інфекційні антигени). Всі зазначені синдроми є різними ступенями вираженості одного захворювання, частота реєстрування яких зворотно-пропорційна тяжкості симптомомплексу. Описаний соматичний мозаїцизм, що сприяє розвитку перехресних форм | MLRP3/CINCA/MALP3 (ген кодує кріопірин, котрий бере участь у синтезі прозапального ІЛ1 відповідь на інфекційні антигени). Всі зазначені синдроми є різними ступенями вираженості одного захворювання, частота реєстрування яких зворотно-пропорційна тяжкості симптомомплексу. Описаний соматичний мозаїцизм, що сприяє розвитку перехресних форм | Невідомий | MEFV (M69V, M680I, M726V) – мутація пірину, призводить до дефекту протейнів, котрі взаємодіють з інфламосомою | PSRIP1/CD2BP1-мутація, призводить до дефекту протейнів, котрі взаємодіють з інфламосомою | NOD2 | TNFSF1A, мутація рецептора R1-типу до ФНП-α, що порушує його злучення з клітинних мембран | Невідомий, виявлена асоціація з NLAB5101-носійством | MYK-мутація, розвивається дефіцит мевалонат-кінази з порушенням біосинтезу холестерину та ізопреноїдів | Невідомий | Невідомий | Невідомий |
| Тип успадкування | АД (спонтанні мутації, сімейні групи виявляються при вищій пенетрантності (CINCA/NOMID) | АД (спонтанні мутації, сімейні групи виявляються при вищій пенетрантності (CINCA/NOMID) | Невідомий | АД | АД | АД | АД | Неуточнений | АД, спонтанні мутації | АД | АД | Невідомий |
| Етнічна залежність | Найчастіше європейці | Найчастіше європейці | Невідомий | Не описана | Не описана | Невідомий | Невідомий | Невідомий | Неуточнена, описані багато випадків у жителів Північної Європи (у Ірландії) | Мешканці Північної та Західної Європи | Невідомий | Невідомий |
| Відома частота мутацій у світі | 1:1 000 000 | 1:1 000 000 | Невідомий | Невідомий | Невідомий | Невідомий | Невідомий | Невідомий | Невідомий (описано близько 1 000 пацієнтів) | 1:10 000 для Середнього Сходу, 1:600 000 для Європи | Невідомий (описано близько 200 пацієнтів) | Описане переважання хлопчиків |
| Лихоманка | ++ | ++ | ++ | + | - | - | + | + | + | + | + | ++ |
| Чинники, що передували, та тривалість нападів | Може бути неперервна симптоматика з народження або напади частішають з часом | 2-3 дні після дії тригерних чинників | 12-24 год (найчастіше до 3 год) після впливу холоду | - | Висока гіпертермія, 12-72 (до 96) год напад, частота неспостійна (найчастіше 3-4 тиж), можуть бути тривалі спонтанні ремісії | Під час нападу | - | Відсутність нападів, розтягнутість у часі проявів захворювання | Напад триває 3-7 днів з періодичністю від 2 до 12 тиж з пролягом 8 років з поступовим міжпріступного періоду | Чітка періодичність атак з інтервалом 2-7 тиж протягом 8 років з поступовим міжпріступного періоду | Чітка періодичність атак з інтервалом 2-7 тиж протягом 8 років з поступовим міжпріступного періоду | Чітка періодичність атак з інтервалом 2-7 тиж протягом 8 років з поступовим міжпріступного періоду |
| Вік дебюту | Може бути від народження | Найчастіше до 2 років | У ранньому дитячому віці | 2-17 років | До 20 років, часто в період статевого дозрівання | Адне, гангренозна піодермія | Поліморфна екзантема, псоріазоподібні зміни (пустульозний псоріаз) | В середньому 12 років | Близько 90% опісанних – до 2 років | Дебют до 5 років | Дебют до 5 років | Дебют до 5 років |
| Шкірні прояви | Обов'язкові: Уртикарна висипка після холоду | Уртикарна висипка періодична | Уртикарна висипка після дії холоду | Пальмарно-плантарний пустульоз (23%), можуть бути набряк та еритема над місцем кісткових деструкцій. Описаний псоріаз | Еритема над ліктьями, колінами, стопами, короткочасна, рожеподібна. Набряк мошонки | Адне, гангренозна піодермія | Пальмарно-плантарний пустульоз (23%), можуть бути набряк та еритема над місцем кісткових деструкцій. Описаний псоріаз | Вузлива еритема, поліморфна висипка. До 90% – папулопустульоз, акне, фолікуліт | Дифузна макулопапульозна висипка. Можуть бути поодинокі петехії чи пурпура | Не описані | Не описані | Не описані |
| Особливості зовнішнього вигляду | Сідлоподібний ніс, широке перенісся, затримка росту | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---------------------------|---|--|--|---|--|--|--------------------------------|--|
| Слизові оболонки | - | - | - | - | - | - | Гранулемні ураження | Афтозний стоматит | Афтозний стоматит, виразки геніталій (болючі) | Афтозний стоматит | Афтозний стоматит, фарингіт за відсутності симптомів ГРВІ |
| Неврологічна симптоматика | Головний біль, підвищення черепно-мозкового тиску, хронічний асептичний менінгіт (до 90%), ментальні та когнітивні порушення. Формуються дефекти структур головного мозку | Може бути головний біль та деякі ЦНС-симптоми під час лихоманки | Не описана | Не виявляється | Гострий асептичний менінгіт | - | - | Головний біль. Окремі описи менінгітів. Можуть бути когнітивні порушення | Зрідка органічні та психічні проблеми | Не описана | - |
| Порушення слуху | Рання нейросенсорна глухота (75%) | Часто нейросенсорна глухота, але дебютує пізніше – в дорослому віці | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні |
| Офтальмологічні прояви | Набряк соска зорового нерва, увеїт, ірит – не описані. Часто катаракта та сліпота | Кон'юнктивіт, може бути епісклерит, котрі спостерігаються під час нападів | Кон'юнктивіт | - | Відсутні | Увеїт (часто – панувеїт) | Увеїт (часто – панувеїт), частіше у хлопчиків | Кон'юнктивіт | Увеїт 30–60% (передній, задній, панувеїт), частіше у хлопчиків | Відсутні | - |
| Ураження серозних оболонок серця та легенів | Описані перикардити | Рідко | Відсутні | - | До 45% плевритів, описані перикардити (1%), перитоніти (до 98%) та полісерозити з гострим больовим синдромом | Рецидивний перикардит. Легеневий саркоїдоз | Можуть бути плеврити | Можуть бути плеврити | Зрідка перикардит | Відсутні | - |
| Абдомінальні симптоми | Нудота, блювання, може бути абдоминальний больовий синдром, обумовлені підвищенням внутрішньочеревного тиску | Може бути біль у животі під час лихоманки | Не спостерігаються | - | Виражений біль при асептичному перитоніті, супроводжує напади лихоманки | Хвороба Крона | Може бути діарея. Зрідка симптоми перитоніту | Може бути діарея. Зрідка симптоми перитоніту | Діарея, абдоминальний біль – може зберігатися між нападами, виразковий коліт (можуть бути кровотечі) | Гострий біль, блювання, діарея | - |
| Лімфопроліферативний синдром | Теплотеленальний, лімфаденопатія генералізована | Іноді лімфаденопатія | Не спостерігається | - | Може бути спленомегалія та лімфаденопатія | - | Може бути спленомегалія та лімфаденопатія | Може бути спленомегалія та лімфаденопатія | - | Збільшення шийних лімфовузлів | Збільшення шийних лімфовузлів, тонзиліт за відсутності симптомів ГРЗ |
| Кістково-міязова система | Артралгії або деформації кінцівок, ураження колінних суглобів з виступом коліної чашечки вперед. Контрактури. Зміна на 1-му році життя у 50% | Артралгії, мінучі артрити | Артралгії, мінучі артрити | Рецидивний остеомиеліт, найчастіше уражаються плоскі кістки (ключиці). Може бути ураження стернально-клявікулярних з'єднань. Виражений больовий синдром. Виявляють артрити близької локалізації, можуть бути ентеріти | Міалгії, асоційовані з фізичним навантаженням. Ураження суглобів – від артралгії до неструктуривних поліартритів (найчастіше – ліктьові та колінні суглоби у вигляді гострого ексудативного моноартриту (75%)) | Піогенний артрит | Поліартрит | Періодичні або хронічні артрити великих суглобів, виражені міалгії. Можуть виявлятися кісткові дисплазії | Найчастіше артралгії, артрити великих суглобів до 50% (неструктуривні) | Артралгії, зрідка – артрити | - |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
|------------------------------------|---|--|--|--|---|---|---|---|---|--|--|--|
| Прояви васкуліту | Не розвиваються | | | | | | | | | | | |
| Амілоїдоз | Підвищення вмісту сироваткового амілоїду, висока частота амілоїдозу внутрішніх органів та шкіри | Підвищення вмісту сироваткового амілоїду А. Амілоїдоз у 25% випадків | Підвищення вмісту сироваткового амілоїду А. Амілоїдоз не спостерігається | | Понад 50% випадків амілоїдозу, залежить від генотипових особливостей. Частіше – з ураженням нирок та формуванням хронічної хвороби нирок | | | 10–20% амілоїдоз | До 30% | До 2% | | |
| Лабораторні відхилення | Постійно підвищені ШОЕ, СРБ, SAA, анемія, гранулоцитарний лейкоцитоз | Періодично підвищені ШОЕ, СРБ, SAA, лейкоцитоз | Періодично підвищені ШОЕ, СРБ, SAA, лейкоцитоз | Під час приступу значно між епізодами кісткових деструкцій – помірно збільшені ШОЕ, СРБ, лейкоцитоз. Асоціація з HLA B27 та V40-AG | Періодично підвищені ШОЕ, СРБ, SAA, лейкоцитоз, фіриноген – під час нападів гарячки. Може підвищуватися імуноглобулін D, але не досягає 100 МО/мл | Періодично підвищені ШОЕ, СРБ, лейкоцитоз | Періодично підвищені ШОЕ, СРБ, лейкоцитоз | Періодично підвищені ШОЕ, SAA, лейкоцитоз, поліклональна гіпергаммаглобулінемія, підвищення РІМ, зменшення вмісту розчинних рецепторів РРФНП-55 < 1 пг/мл | При загостренні – підвищення ШОЕ, СРБ, лейкоцитоз, гіпергаммаглобулінемія | Періодично підвищені ШОЕ, СРБ, SAA, лейкоцитоз, високий вміст IgD (>100 МО/мл) та IgA > 2,6 г/л (у 80% випадків) при дворазовому виявленні | Під час нападу підвищені ШОЕ, лейкоцитоз, вміст всіх класів імуноглобулінів (А, М, G), підвищення вмісту ІЛ (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12(p70)) – спостерігається і в період між атаками цитокліної нейтропенії | |
| Наявність симптомів між приступами | + | + | – | +/- | – | +/- | | +/- | +/- | – | + | |
| Додаткові особливості | Найчастіше потребує виключення серонегативного ювенільного артриту | | Обов'язкове проведення диференційної діагностики з рецидивними кропив'янками іншої природи | Необхідне виключення бактеріальної природи остеомиєліту та новоутворень (МРТ) | | | Може спостерігатися хронічна Коксакі-інфекція. Часто описується як ювенільний саркоїдоз | | Позитивний тест патергії | Під час нападу – мевалонової ацидурія, підвищення вмісту холестерину | | |
| Відставання у фізичному розвитку | + | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | |
| Рекомендоване лікування | Канакінумаб 5–6 мг/кг маси тіла | Канакінумаб 3–4 мг/кг маси тіла | Канакінумаб 0–2 мг/кг маси тіла (за потребою) | НПЗП, ГКС короткими курсами, препарати інтерферонів, у деяких випадках – інфліксимаб, етанарцепт | Коліцин до 2 мг на добу, вивчається ефективність анакіри та інфліксимабу | ГКС (внаслідок утворення антитіл до ІЛ-1) | НПЗП, ГКС, анакіри. При виявленні мутації можлива терапія <i>ex juvantibus</i> | Для купірування нападу – ГКС у високих дозах. Існують дані про ефективність етанарцепту, анакіри – в дозі 2 мг/кг маси тіла | НПЗП, ГКС, цитостатичні засоби (метотрексат, циклоспорин А), досліджується ефективність інфліксимабу та етанарцепту | Для купірування симптоматики НПЗП, у тяжких випадках може використовуватися анакіри. Показане призначення симвастатину | Для купірування нападу – НПЗП, ГКС та антибіотики, показана адено-тонзилектомія | |

Примітка: АД – аутоосомно-домінантне, АР – аутоосомно-рецесивне, СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; SAA – сироватковий амілоїд А; кольором марковані спільні клінічні риси.

шкірний синдром, біль при пальпації нижніх кінцівок, набряки над колінними суглобами, значна слабкість, дитина самостійно не пересувалася. При фізикальному огляді відмічена тахікардія та гепатолієнальний синдром. В загальному аналізі крові ШОЕ становила 45 мм/год, СРБ, РФ, серумокоїд не виявлялися. Також відмічена суттєва гіперімунглобулінемія, переважно за рахунок IgG – 13 г/л, позитивні антитіла до циклічного віментину (27 Од). Змін при рентгенологічному дослідженні суглобів не виявлено. Виключались вірусні гепатити, токсоплазмоз. На підставі наявності лімфопроліферативного, загальноінтоксикаційного, шкірного, суглобового синдромів та виявлення лейкоїдної реакції в крові, анемії, діагностовано алерго-госептичний варіант ювенільного ревматоїдного артриту. Призначено метипред 10 мг на добу, диклофенак натрію 3 мг/кг, метотрексат внутрішньом'язово 7,5 мг на тиждень. Досягнутий частковий позитивний ефект від лікування. Проводилося поступове зниження дози ГКС (темпи не відомі, медична документація часткова).

Через 5 міс розвинулось загострення захворювання, з приводу чого повторно госпіталізована в стаціонар за місцем проживання. Під час другої госпіталізації вже було виявлено підвищення рівня СРБ до 12 мг/мл, ШОЕ – 23 мм/год, зростання титрів антитіл до віментину (47 Од). Була продовжена терапія ГКС (дані про дози відсутні в документації), метотрексатом – в попередній дозі 0,35 мг/кг, додатково призначені нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), сульфасалазин у дозі 30 мг/кг на добу. Протягом наступного року спостерігалася за місцем проживання кардіоревматологом, отримувала терапію, дані про дозові режими та терміни прийому препаратів відсутні. Через 1 рік (у віці 3 років) знову госпіталізована у ВДКЛ, при поступленні описаний гіпертермічний синдром, суглобовий та шкірний, гепатолієнальний синдром не спостерігалися. ШОЕ підвищена помірно – 22 мм/г, гемоглобін – 90 г/л, інші лабораторні ознаки активності запального процесу не виявлялися. Під час проведення УЗД суглобів відмічені структурні зміни хрящів при відсутності змін кісток. Отримувала 8 мг метипреду через день, 20 мг диклофенаку натрію на добу, метотрексат у дозі 6 мг на тиждень. Була рекомендована поступова відміна ГКС. Прийом сульфасалазину зупинили самостійно, термін відміни невідомий.

Через 2 тиж дитина оглянута у ВДКЛ іншої області, виявлена вроджена задня катаракта. В аналізах привернуло увагу значне підвищення рівня СРБ – до 191 мг/л. Через півроку – повторна госпіталізація до ВДКЛ за місцем проживання. Під час госпіталізації зафіксовані щоденні висипання (зі слів матері, не зникали протягом тривалого часу), субфебрилітет, набряклість колінних суглобів, ШОЕ 4 мм/год, гемоглобін 98 г/л, антитіла до віментину 32 Од/мл. Проведена заміна засобу базисної терапії на ендоксан у зв'язку з неефективністю метотрексату. Через 3 міс (у віці 3 років 11 міс) відмічене погіршення стану, зростання ШОЕ до 44 мм/год, лейкоцитозу до $13,5 \times 10^9$ /л. Дитина направлена до ЗУДМЦ для вирішення питання про призначення препаратів біологічної дії, де запідозрене А33 та проведений забір матеріалу для визначення мутації CIAS1, котрий направлений до м. Дрезден (Німеччина). Під час обстеження в центрі відмічене зберігання підвищення ШОЕ, СРБ, анемія, гіпертромбоцитоз, рекомендований подальший прийом НПЗП.

Через 2 міс (у віці 4 років 1 міс) повторна госпіталізація за місцем проживання; дані фізикального огляду,

інструментальних та лабораторних досліджень суттєво не відрізнялися, зберігалися ознаки лабораторної активності запального процесу. Відновлена терапія метотрексатом, котра, зі слів матері, мала явний позитивний ефект (у вигляді зменшення скутості та скарг на артралгії), продовжувала отримувати метилпреднізолон в середньому в дозі 3 мг на добу. Дитині проведене дослідження вмісту ІЛ-1, який не був підвищений. Запропоноване лікування тоцилізумабом у рамках Національної програми лікування хворих на ювенільний артрит. Для уточнення тактики терапії направлена до ДУ «ІПАГ НАМНУ» в м. Києві.

При поступленні мати висловлювала скарги на висип з народження, деформації суглобів, тривалу лихоманку, затримку зросту, погіршення зору, епізоди запаморочення та головного болю, больовий соматичний синдром, періодичне почервоніння зовнішніх статевих органів, діарею, дизуричні явища.

Загальний стан під час огляду задовільний. Маса тіла 12 кг, ріст 87 см. Температура 37,2° С. Малорухлива, в'яла, пасивна, повертається всім тулубом у зв'язку з обмеженістю рухів у шийному відділі хребта. Менінгеальні ознаки – не визначаються. В контакт вступає. Статура правильна. Незначні прояви стигматизації – ніс сідло-видний, вуха розташовані низько. Відмічаються поширені висипання на шкірі тулуба та кінцівок макулопапульозного характеру, без свербіжжю, зменшуються при натисканні (рис. 1). М'язовий тонус помірно знижений. Вальгусна деформація нижніх кінцівок. Суглоби деформовані, колінні суглоби зі зміщенням колінної



Рис. 1. Зовнішній вигляд пацієнтки С., розповсюджений макулопапульозний висип на шкірі

чашечки вперед, поперековий лордоз згладжений, активні рухи обмежені, при дослідженні обсягу пасивних рухів в усіх суглобах, у тому числі в шийному відділі хребта, – в повному обсязі. Ознак активних синовітів немає. Рентгенологічні дослідження колінних суглобів наведені на рис. 2. При фізикальному огляді з боку внутрішніх органів суттєвих змін не виявлено. Фізіологічні відправлення: діарея; сечовипускання не порушене.

Уклініці проведено обстеження: загальний аналіз крові при поступленні: лейкоцити – $3,4 \times 10^9$ /л, лімфоцити – 65%, гемоглобін – 95 г/л, еритроцити – $4,95 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 112×10^9 /л, ШОЕ – 10 мм/год. **Імунологічні дослідження:** антинуклеарні антитіла (АНА) – не виявлені, антикардіоліпінові антитіла – 5,4 Од/л, антифосфатидилсеринів – 2 Од/л, антифосфатидилетаноламінові – 2 Од/л, анти-ДНК I – 0,51, анти-ДНК II – 0,42 (негативні). IgG – 12,0 г/л, IgA – 0,7 г/л, IgM – 0,8 г/л, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) – 0,071 г/л (норма – до 0,025 г/л). ФНП – 0,25, ІЛ-1 β – 6,1, ІЛ-6 – 2,1 пг/мл (усі в межах референтних значень). Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 8,1 мкмоль/л, тимолова проба – 3,6 Од, АЛТ – 22 Од/л, АСТ – 27 Од/л, білок – 84,7 г/л, альбуміни – 45,1%, $\alpha 1$ – 6,9%, $\alpha 2$ – 9,5%, β – 14,8%, γ – 23,7%, сечовина – 3,95 мкмоль/л, креатинін – 0,049 мкмоль/л, глюкоза – 4,41 мкмоль/л, СРБ (+++). У динаміці через тиждень – без суттєвих змін. Сироватковий амілоїд А – 162 мг/л (верхня межа норми – до 10 мг/дл).

ЕКГ: синусова аритмія, відхилення електричної осі серця вліво, обмінні зміни в міокарді.

УЗД колінних суглобів – ексудативно-проліферативний синовіт, більше виражений зліва, порушення контурів хряща з його розростанням у порожнину суглоба. Підсилення кровотоку не виявлено. **УЗД органів черевної порожнини:** печінка ПЗР правої частки – 80 мм, лівої – 37 мм (не збільшена), контури рівні, паренхіма не змінена, портална вена без особливостей, жовчний міхур з перетином в ділянці шийки, в гепатолієнальній зв'язці – лімфовузол, підшлункова залоза збільшена 15–8–16 мм, ехогенно не змінена. Селезінка помірно збільшена 76×33 мм, паренхіма без особливостей. Нирки – з гіперехогенними включеннями до 2 мм в чашечно-лоханковій системі. Множинні мезентеріальні лімфовузли 10 мм. УЗД серця – без патології.

В загальному аналізі сечі – періодично лейкоцитурія, аналогічно – в добовій сечі – до 10 мг/дл, котра зникла після гінекологічної санації. 17-КС в добовій сечі – 5,8 мкмоль/л (нормальні значення). **Копрологічне дослідження:** слиз, нейтральний жир (+++), решта без особливостей.

ЕЕГ – дизритмія α -ритму, судомної активності не виявлено.

Від проведення МРТ головного мозку вирішено утриматися у зв'язку з відсутністю вогнищевої неврологічної



Рис. 2. Рентгенологічне дослідження колінних суглобів пацієнтки С.

симптоматики і прогресування неврологічних змін протягом років спостереження. У зв'язку з затримкою фізичного розвитку проведено **рентгенологічне дослідження кистей** – кістковий вік відповідав віку 2,5–3 років.

Оглянута окулістом (крім катаракти виявлено початок атрофії зорових нервів), ЛОР (гіпертрофія піднебінних мигдаликів), неврологом (вогнищева неврологічна симптоматика не виявлена, скарги пов'язані з ураженням зорового аналізатора), ендокринологом (затримка фізичного розвитку, невідповідність кісткового віку фактичному, психіатром (затримка мовного розвитку), гінекологом (для уточнення причини лейкоцитурії та дизуричних явищ), генетиком. Отримані результати генетичного дослідження – виявлена мутація CIAS1.

На підставі наявності вищеописаного симптомокомплексу (ураження шкіри, нервової системи, суглобів, очей, збільшення лімфовузлів, періодична лихоманка), даних анамнезу (захворювання в батька, прояви хвороби з перших днів життя) та результатів генетичного дослідження встановлено **заключний клінічний діагноз:** «Хронічний дитячий неврологічний шкірно-артикулярний синдром (CINCA/NOMID; шкірний, суглобовий, гіпертермічний синдроми, лімфаденопатія, офтальмологічні прояви – двобічна вроджена катаракта, гіперметропія, астигматизм, початок атрофії зорових нервів, кон'юнктивіти в анамнезі, затримка психомоторного розвитку, нанізм, виявлена мутація CIAS1). Вторинний амілоїдоз(?). Синехії великих статевих губ. Гіпертрофія піднебінних мигдаликів I–II ступеня».

Під час перебування в стаціонарі відмічався періодичний помірний субфебрилітет, щоденні висипання, котрі самостійно мінімізувалися у другій половині дня, артралгії.

У зв'язку з персистенцією ознак лабораторної активності запального процесу, збільшенням вираженості симптоматики в день прийому меншої дози метилпреднізолону (субфебрильна температура, більша інтенсивність висипань, скутість, артралгії, цефалгії) переведена на щоденний прийом у дозі 8 мг на добу (0,9 мг/кг за преднізолоном), замінений препарат ГКС, збільшена доза метотрексату до 7,5 мг на тиждень (15 мг/м²). Суттєвого ефекту не відмічено (лише зменшення артралгій і усунення цефалгій). *Ex juvantibus* проведена інфузія тоцілізумабу (актема) 140 мг з премедикацією соду-медролом 25 мг, небажаних реакцій на введення не відмічено, але на наступний день після введення спостерігалось збільшення інтенсивності висипу. Крім того, отримувала ентеросгель, мезим-форте, фолієву кислоту, ЛФК, масаж. Від роз'єднання синехій статевих губ мати відмовилась. Була виписана в задовільному стані.

При виписці загальний аналіз крові: гемоглобін – 131 г/л, ШОЕ – 8 мм/г, лейкоцити – 10×10^9 /л. Було рекомендовано: продовжити прийом медролу в дозі 8 мг на добу – до повторного огляду через 1 міс, введення метотрексату по 7,5 мг 1 раз на тиждень, провести курс лікування пантокальцином, нейровітаном, L-карнітином, заняття з логопедом, педагогічну корекцію. Роз'єднання синехій статевих губ у плановому порядку. Лікування колхіцином при нападах лихоманки. Проведення аудіометрії. Спостереження у офтальмолога. Вирішення питання про проведення МРТ головного мозку при повторних цефалгіях чи появі менінгеальних симптомів або вогнищевих змін. Враховуючи неефективність лікування

антагоністами ІЛ-6, показана терапія інгібіторами ІЛ-1 (анакіра, рілонарцепт, канакінумаб).

Необхідно відмітити, що на перший план у дитини виступав шкірний синдром та зміни лабораторних показників загально-запального характеру, що сприяло скерованості обстеження в напрямку виключення алергічної патології. Після приєднання суглобового синдрому, гарячки та гепатолієнального синдрому виникла необхідність виключити гострий гемобластоз та ювенільний ревматоїдний артрит. Вже під час першого огляду була відмічена особливість суглобових змін (розростання хрящової тканини, артрит, що не поширювався) та неефективність стандартних схем лікування. Але виявлення в дитини високих титрів антитіл до циклічного віментину навело лікарів на думку щодо діагнозу системного варіанту ревматоїдного артриту. Доцільно згадати, що антитіла до циклічного віментину мають меншу, ніж антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, чутливість щодо цієї патології, можуть виявлятися в будь-яких випадках системних уражень структур сполучної тканини – доведена їх часта реєстрація у хворих на сполучнотканинні пухлини, гемобластози тощо. Приєднання непатогномонічного для ювенільного ревматоїдного артриту ураження очей, початкові прояви ушкодження ЦНС мали вирішальне значення щодо сумніву в діагнозі ювенільного ревматоїдного артриту.

Хлопчик К., 13 років, хворіє з 6 років. Лікувався за місцем проживання у стоматолога з приводу афтозних стоматитів. Багаторазово обстежений. Отримував повторну противірусну терапію, переважно без ефекту. За місцем проживання виключались системні хвороби сполучної тканини, целіакія (визначались анти-РНК, анти-ДНК, антицентромірні антитіла, до Jo1, Scl-70 (всі зазначені показники були негативні), інфекції, спричинені герпесвірусами. Періодично лікарі відмічали лімфаденопатію, переважно шийних лімфовузлів. Обстежувався одночасно у гастроентерологічному відділенні з приводу гастродуоденіту. Протягом останніх років епізоди стоматиту завжди супроводжувалися високою гіпертермією. Під час одного з епізодів лікування відмічена ефективність пробного призначення внутрішньовенного введення преднізолону. Виникла підозра щодо хвороби Бехчета, у зв'язку з чим дала дообстеження направлений до ДУ «ІПАГ НАМНУ».

При поступленні хлопчик, крім скарг на повторні епізоди гарячки та стоматиту, відмітив артралгії в правому гомілковому суглобі протягом останніх тижнів, переважно після навантаження. Під час огляду при госпіталізації – множинні ділянки рубців на слизовій піднебіння, шік – без ознак запалення. Ознак активних синовітів та ураження внутрішніх органів також не виявлено. Піднебінні мигдалики та шийні лімфовузли збільшені, не спаяні, еластичні, безболісні.

Проведене обстеження: загальний аналіз крові: лейкоцити – 3,3 г/л, гемоглобін – 110 г/л, тромбоцити – 241×10^9 /л, ШОЕ – 13 мм/год. Біохімічний аналіз крові: білірубін – 9,2 мкмоль/л, тимолова проба – 2,7 Од/л, АЛТ – 33 Од/л, АСТ – 37 Од/л, сечовина – 4,01 мкмоль/л, креатинін – 0,059 мкмоль/л, глюкоза – 4,2 мкмоль/л. Протеїнограма: білок – 79,8 г/л, альбуміни – 50,2%, α_1 – 8,3%, α_2 – 13,7%, β – 11,7%, γ – 16,1%, СРБ (++)). **Імунологічні дослідження:** ЦІК у периферійній

крові – 0,027 г/л (норма – до 0,025 г/л). АНА – не виявлені, IgG – 8,2 г/л, IgA – 3,2 г/л, IgM – 0,43 г/л. Антикардіоліпінові антитіла – 32,9 Од/мл (позитивні), антифосфатидилсериніві антитіла – 18,1 Од/мл (позитивні), антифосфатидилетаноламінові антитіла – 14,4 Од/мл (слабо позитивні), антитіла до І-ДНК – 0,3, АТ до І-ДНК – 0,6 (негативні). Антитіла до десмоглеїну (призначені з метою виключення акантолітичної пухирчатки, що може дебютувати у вигляді ураження слизових оболонок) – не виявлені. Вміст провідних прозапальних цитокінів у сироватці крові був у межах нормальних значень: ФНП- α – 0,01 пг/мл, ІЛ-1 β – 1,85 пг/мл, ІЛ-6 – 0,8 пг/мл. НСТ-тест спонтанний – 14%, стимульований – 20%, фагоцитоз – активність становила 24%, інтенсивність – 6 (в нормі). Субпопуляції лімфоцитів – виявлене підвищення вмісту Т-лімфоцитів та активованих Т-лімфоцитів. Вміст IgA в слині – 0,8 г/л, sIgA – 1,4 г/л. Отримані імунологічні показники з великою вірогідністю дали змогу виключити імунодефіцит як причину рецидивних уражень слизових оболонок. З метою уточнення діагнозу в межах обстеження дитини з рецидивними афтозними стоматитами згідно зі спектром їх виявлення у дітей з А33 (див. таблицю) досліджували вміст сироваткового IgD – 620 Од/мл (при нормальних значеннях до 10 Од/мл). HLA B27AG – негативний, HLA B5 – не досліджувався у зв'язку з відсутністю технічних можливостей. За даними спірограми відмічено зниження швидкісних показників на рівні дрібних бронхів. **ЕКГ:** синусова аритмія, вертикальне положення електричної вісі серця, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса. **ЕхоКГ:** розміри серця не збільшені, гіпертрофії стінок немає. Клапанний апарат у нормі. Скоротливість міокарда задовільна. УЗД органів черевної порожнини – без патологічних змін. **УЗД суглобів** – ознаки синовіту не виявлено.

При проведенні повторних цитологічних досліджень мазків, отриманих за допомогою зскрібка зі слизових оболонок порожнини рота, виявлені епідермальні клітини слизового шару, значна кількість лейкоцитів, дріжджеподібних грибів, коків. В посівах із зіва – зеленявий стрептокок, нейсерії. В змивах з носоглотки антигени вірусів не виявлені.

В крові методом ПЦР герпесвірус людини (HHV)-6 – негативний, HHV-7 – негативний. Виявлені позитивні IgG до HHV-6. У слині методом ПЦР вірусні частки цитомегаловірусу (CMV), EBV не виявлені, HHV-6 і HHV-7 – позитивні. **Копрограма:** нейтральний жир (+++).

Оглянутий урологом (виключення афт на геніталіях), лором, неврологом, неодноразово консультований стоматологом, за його призначенням проводилася пробна противірусна терапія. Враховуючи діагноз при направленні до клініки, проведений тест патергії, результат негативний.

Під час госпіталізації двічі відмічався епізод загострення стоматиту з появою афт на слизових оболонках (рис. 3) на яснах, тонзиллярній дужці, твердому піднебінні, котрі починалися з жовтуватої везикули з редукцією до афти та швидкою репарацією), один з епізодів стоматиту супроводжувався гіпертермією. Відмічена ефективність топічних ГКС у комплексі з пероральним призначенням репаративів та НПЗП. На шкірі тулуба двічі виявляли дрібні (до 1 мм) везикулярні елементи без суб'єктивних проявів, котрі минули самостійно.

HLA-B27-негативність дала змогу виключити дебют спондилоартропатії з ураженням слизових оболонок.



Рис. 3. Слизові оболонки порожнини рота хлопчика К. з афтами

Оскільки для встановлення діагнозу хвороби Бехчета було недостатньо додаткових критеріїв (відсутні ураження очей, геніталій, нехарактерні шкірні прояви, негативний тест патергії), *проведена біопсія слизових оболонок порожнини рота для уточнення характеру клітинної інфільтрації та виявлення наявності васкулопатії*: при дослідженні біоптату виявлено ерозії з явищами регенерації, паракератоз та акантоз багат шарового плоского епітелію, фокуси парабазальної інфільтрації. У підлеглій стромі виявлена нерівномірна лімфо-плазмацитарна інфільтрація, повнокрів'я венозних судин, частково з явищами стазу. Виразений фіброз стінок судин. У порівнянні з попереднім біоптатом відмічене прогресування ураження слизової оболонки. Зроблено висновок про наявність у хворого хронічного запалення слизової оболонки порожнини рота, яке може бути проявом як дебюту хвороби Бехчета, так і афтозного стоматиту, котрий притаманний для інших АЗЗ.

Виявлені зміни слизових оболонок не свідчили на користь вірусної природи стоматиту. Відсутність підвищення вмісту прозапальних ІЛ у периферійній крові дала змогу виключити синдром Маршалла. Враховуючи наявність афт на слизових оболонках порожнини рота, шийної лімфаденопатії, епізодів лихоманки, періодичного абдомінального болювого синдрому, артралгій, підвищення вмісту IgD та IgA, можна було запідозрити наявність у дитини НІДС.

Встановлений заключний діагноз: «Рецидивний афтозний стоматит (синдром гіперімунглобулінемії D(?). Хронічний тонзиліт, компенсована форма».

З метою уточнення діагнозу запропоноване повторне визначення вмісту IgD, при підвищеному його вмісті — визначення мутації V377I (дефект мелованаткінази), визначення ліпідного спектру крові, проведення ФГДС за показаннями. У випадках виникнення діареї — визначення вмісту сироваткового амілоїду А та біопсія прямої кишки.

Проведене лікування: німесулід, мазь з тріамцинолоном, інозин, субалін, епадол, сангвіритрин місцево. Рекомендовано: курси епадолу, метилурацилу. При епізодах стоматиту — місцеве використання ГКС з антибіотиками, обов'язкове призначення НПЗП.

Описаний випадок потребує подальшого детального спостереження за дитиною, оскільки два конкурентні діагнози (хвороба Бехчета та синдром гіперімунглобулінемії D) мають суттєві відмінності щодо перебігу, прогнозу та частоти розвитку амілоїдозу, що обумовлює можливість більш ощадної тактики ведення хворих з синдромом гіперімунглобу-

лінемії D. Тому проведення генетичних досліджень у таких випадках є вкрай необхідним.

Наведені приклади свідчать про виникнення значних труднощів при встановленні діагнозу та вибору тактики лікування хворих на АЗЗ. Їх симптоми часто імітують інші соматичні захворювання — інфекційні, ревматологічні тощо, терапія яких не є достатньо ефективною.

Крім того, існує низка організаційних та медико-соціальних проблем: для АЗЗ відсутні відповідні коди в МКХ, найчастіше у пацієнтів зберігається діагноз «Лихоманка нез'ясованого генезу», що не лише не сприяє формуванню адекватного комплаєнсу, але й значно утруднює визначення реальної розповсюженості цих патологій. Не існують державні протоколи спостереження та лікування, тому неможливо надати соціальну допомогу тяжкохворим дітям при встановленні таких діагнозів, як хронічний дитячий неврологічний шкірно-артикулярний синдром (такі нозологічні одиниці не передбачені в наказі МОЗ № 454/471/516). Між іншим, можливо, що загальна частота цих захворювань не дуже мала, але зазначені проблеми не обговорюються на державних наукових форумах та практичних конференціях. Певною мірою це пояснює необхідність створення системи мультидисциплінарного спостереження дітей з АЗЗ (із залученням крім лікарів соматичного профілю дитячих неврологів, оториноларингологів, ортопедів, офтальмологів тощо).

Враховуючи поліморфність симптомокомплексу, європейськими науковцями нині запропоновано загальну схему моніторингу за такими пацієнтами, яка передбачає:

- клінічний нагляд за системними ознаками та органами ураження (реєстрація частоти нападів гарячки, болювих епізодів, шкірних проявів та їх кількісний контроль під час лікування);
- оцінку стану здоров'я за побічними показниками (кількість днів перебування в школі або дитячому дошкільному закладі, оцінка загального стану дитини батьками, дитиною та лікарями за допомогою візуальних аналогових шкал);
- контроль за уникненням тригерів запалення;
- ведення щоденників-опитувальників;
- контроль фізичного розвитку хворої дитини (ріст, маса тіла);
- контроль лабораторних маркерів активності запального процесу;
- аудіометрія та огляд оториноларингологом;
- регулярні огляди офтальмологом;
- консультація психіатра і невролога у разі потреби;
- при кісткових деформаціях — консультація і лікування у ортопеда.

Безумовно, враховуючи неможливість в умовах нашої країни провести своєчасне генетичне дослідження, часту відсутність повноти даних родоходу внаслідок численних міграційних процесів, розгалуженість спостереження цих пацієнтів (котрі знаходяться під наглядом лікарів багатьох спеціальностей), недоступність загальноприйнятої в світі біологічної терапії, необхідне подальше обговорення доцільності формування регіональних уніфікацій їх спостереження і лікування. У випадках сумніву щодо діагнозу ревматичної патології сімейному лікарю і педіатру бажано згадати про існування такої групи патологій, як АЗЗ.

Список літератури — у редакції