

О.А. Ошлянська<sup>1</sup>  
Т.Г. Надточій<sup>2</sup>  
К.А. Яць<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

**Ключові слова:** аутоімунний полігландулярний синдром, міопатичний синдром, дитина, КФК, міопатія, ендокринопатії, аутоімунітет.

## ЗНОВУ ПРО МАСКИ МІОПАТИЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

У статті описано складний клінічний випадок 12-річного хлопчика з атипичним перебігом міопатичного синдрому, який проявлявся мультисистемними симптомами, включно з м'язовою слабкістю, шкірними проявами, затримкою росту, ознаками системного запалення, поліендокринопатією та ураженням шлунково-кишкового тракту. Діагностика була ускладнена багатогранністю клінічних проявів, відсутністю типового підвищення креатинфосфокінази, змішаним профілем аутоантитіл та низькою прихильністю родини до обстеження. Остаточний діагноз встановлено на основі зіставлення клінічних проявів та результатів генетичного тестування.

Багато роздумів стосовно системних уражень у дітей, що супроводжуються м'язовою слабкістю, публікується в сучасній науковій літературі, ми теж неодноразово зверталися до цього питання [3–5]. Проте кожний новий випадок може бути новою загадкою, новою задачею, складною для розв'язання. Серед частих причин м'язової слабкості розглядається ендокринна патологія. Але на її прояви можуть накладатися симптоми інших уражень, складаючи загадковий візерунок індивідуальної клінічної картини у кожного хворого [1, 9, 14, 15]. Поговоримо про рідкісну патологію, яка може зустрітись в нашій клінічній практиці.

Аутоімунний поліендокринний синдром 1-го типу (АПЕС-1) є аутосомно-рецесивною спадковою патологією, що включає найчастіше хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок, надниркову недостатність і гіпопаратиреоз [2]. Поширеність АПЕС-1 максимальна у генетично ізольованих популяціях (до 1:6500–1:9000) і коливається в широких межах, залежно від країни (у Фінляндії 1/25 000, у Франції 1/500 000) [4, 7]. Хвороба є наслідком мутації в гені аутоімунного регулятора (AIRE, 21q22.3), який бере участь у механізмах імунної толерантності, а саме у негативній селекції аутореактивних Т-лімфоцитів у тимусі, лімфатичних вузлах і селезінці. Його мутації призводять до порушення механізму експресії нормального антигену, утворення аномальних клонів імунних клітин і аутоімунного ураження різних органів. Враховуючи тип успадкування, у хворих виявляється зазвичай двоалельна (гомозиготна) мутація.

У пацієнтів з різними мутаціями в гені AIRE виявлені асоціації з тими чи іншими клінічними проявами [2]. Більш часте спостереження певних мутацій у різних популяціях сприяє різній характеристиці когорт хворих у різних країнах. Хоча пренатальна діагностика не проводиться, роди-

чам хворого рекомендується генетична консультація. Стандарт генетичного тестування при цій хворобі діє сьогодні лише у Франції, його можна побачити за посиланням [www.orpha.net/en/disease/detail/3453](http://www.orpha.net/en/disease/detail/3453).

Патогенез хвороби складний. У нормі регулятор транскрипції AIRE експресується в медулярних епітеліальних клітинах тимуса (mTEC), де посилює експресію антигенів тканин і негативну селекцію аутореактивних Т-лімфоцитів; при AIRE-дефіциті ці клітини вислизують на периферію і викликають тканиноспецифічний аутоімунітет. Водночас порушується толерантність В-лімфоцитів, синтезується широкий репертуар високоафінних аутоантитіл. Зазначене призводить до розвитку численних органних уражень і різних аутоімунних хвороб чи клінічно схожих на них фенотипів [7, 11, 12].

На симптомокомплекс хвороби та вираженість клінічних проявів впливають як генетичні модифікатори гена AIRE, так і епігенетичні чинники (легеневий мікробіом, фактори навколишнього середовища тощо).

Перші прояви захворювання (зазвичай кандидоз) проявляються ще у молодшому дитинстві, інші розвиваються поступово. Кандидоз уражує більшою мірою слизову оболонку ротової порожнини, нігті, рідше — статеві органи, і зовсім рідко — шкіру. Найбільш поширеним аутоімунним ендокринним ураженням є гіпопаратиреоз (79–96% випадків), що призводить до розвитку судомного синдрому. Надниркова недостатність клінічно проявляється при одночасному дефіциті мінерало- і глюкокортикоїдів (78% випадків). Хронічний гіпокортицизм спочатку призводить до гіперпигментації шкіри, зменшення маси тіла, періодичних симптомів обстигання та/або діареї, артеріальної гіпотензії [2, 7, 8]. Характерними лабораторними ознаками його є гіпоглікемія, зниження

вмісту кортизолу та альдостерону в крові. Можлива недостатність яєчників. Рідше відмічають цукровий діабет 1-го типу, аутоімунний тиреоїдит, гіпофізит. Для гіпотиреозу при аутоімунному тиреоїдиті в межах цього захворювання характерні мікседематозне обличчя, осиплість голосу, сухість шкіри, випадіння волосся, надмірна маса тіла, порушення моторики шлунково-кишкового тракту [8]. Під час огляду дитини можна виявити брадикардію, зниження рефлексів. Крім ендокринопатій, при АПЕС-1 частими є й неендокринні прояви, серед яких переважають інші аутоімунні хвороби: атрофічний гастрит, ураження кишечника з мальабсорбцією, аутоімунний гепатит, алопеція, вітиліго, гіпоплазія зубної емалі, дистрофія нігтів, кератокон'юнктивіт. Проте при АПЕС-1 описані і більш рідкісні аутоімунні захворювання: ревматологічні, ниркові, пульмонологічні та гематологічні [10, 13]. Атрофія селезінки підвищує ймовірність розвитку у пацієнтів тяжких інфекцій. Існує висока варіабельність клінічних проявів у хворих, симптомокомплекс яких виглядає як різні хвороби, кількість уражень також може суттєво коливатися і в певний період виглядати як моноорганна хвороба. В якості диференційного діагнозу рекомендується першочергово розглядати інші відповідні ендокринопатії та інші синдроми імунної дисрегуляції [11, 12].

Лікування переважно симптоматичне. За існуючими гайдлайнами ендокринологічних товариств рекомендується замісна терапія згідно з наявною недостатністю тих чи інших гормонів [2, 6, 7].

Тривалий курс перорального системного протигрибкового лікування є ефективним у лікуванні кандидозу.

Імуносупресивна терапія призначається у випадках з верифікованими аутоімунними ураженнями перш за все неендокринних органів (легень, печінки, шлунково-кишкового тракту, м'язів). Попередні повідомлення про різні імуномодуючі методи лікування суперечливі, продемонстрована ефективність лікування азатиоприном, мікофенолату мофетилем, алемтузумабом (при пневмонії), ритуксимабом [2, 6].

Чим раніше з'являються прояви хвороби, тим більше органів залучено у пацієнта і тим потенційно менш сприятливий прогноз її перебігу й менша очікувана подальша тривалість життя пацієнта. Прогноз може погіршуватися через ризики розвитку онкопатології, ниркової недостатності, ураження легень, генералізованих інфекцій.

**Мета** цієї роботи — проаналізувати шляхи оптимізації ранньої діагностики у пацієнтів із нетиповим перебігом міопатичного синдрому.

До вашої уваги надається опис випадку міопатичного синдрому у хлопчика віком 12 років.

**Анамнез життя.** Дитина від I вагітності на фоні загрози переривання в першій та другій половині, I фізіологічних пологів у термін 40 тиж, в період новонародженості виявлена кефалогематома (розрішилася самостійно). До 1 року періодично, зі слів матері, відмічали явища молочниці на сли-

зових оболонках порожнини рота. Хворів нечасто на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Згідно з медичною документацією, розвивався за віком, щеплений. Дитячі інфекційні захворювань, оперативних втручань не було. Переніс перелом носової перетинки в ранньому дитячому віці. Харчову, медикаментозну алергію заперечує.

**Анамнез захворювання.** Хворіє з квітня 2024 р., коли з'явилися слабкість (почав більше сидіти, іноді падати), біль у горлі, блідість, непродуктивний кашель, блювання, головний біль. Звернувся до сімейного лікаря. Мати також скаржилася, що останнім часом хлопчик «перестав рости» (маса тіла на той момент становила 26 кг у віці 11 років), шкіра пожовтіла, проте при амбулаторному обстеженні за місцем мешкання виявлена анемія 92 г/л, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) за відсутності зростання рівня білірубину. Блювання повторювалося, дитина госпіталізована в центральну районну лікарню, при госпіталізації дані об'єктивного огляду не описані, за даними обстеження: зберігалася анемія, відмічений лейкоцитоз із зсувом вліво, ШОЕ 45–55 мм/год, виявлені зміни розцінені як ацетонемічний синдром, гострий бронхіт з бронхообструктивним синдромом, отримувач внутрішньовенно цефатоксим, інгаляційні кортикостероїди та дексаметазон внутрішньовенно (доза та тривалість введення не вказані в медичній документації) з тимчасовим позитивним ефектом. Через 2 тиж від початку терапії у хлопчика відновилися скарги на сухий кашель, з'явилися задишка, потемніння в очах, слабкість, біль у шийному відділі хребта, у зв'язку з чим хлопчик переведений у тяжкому стані в інфекційне відділення обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ). Там визначені наростання анемії (85 г/л), лейкоцитоз  $12,35 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ 40–57 мм/год. Виключалися TORCH-інфекції, ієрсиніоз, лептоспіроз, проводилася стеральна пункція (відзначено, що клітинність кістково-мозкового пунктату незначно знижена), рекомендована консультація імунолога, яка не була проведена. За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку від 18.05.2024 р. виявлено підгострий церебеліт та полісинусит, консультований ендокринологом, генетиком, ЛОР, гематологом, неврологом, нейрохірургом. Ендокринологом констатована затримка фізичного і статевого розвитку. Проведене додаткове обстеження 19.05.2024 р.: кортизол —  $<0,5$  мкг/дл (знижений), адренкортикотропний гормон (АКТГ) — 11 пг/мл, інсуліноподібний фактор росту — 26 нг/мл, С-реактивний білок (СРБ) — 0,8 нг/мл, тиреотропний гормон (ТТГ) — 7,6 Од/мл (норма до 5), антитіла до пероксидази щитоподібної залози — 1,0 Од/мл (норма до 0,9), тироксин вільний — 1,05 нг/дл (в нормі), трийодтиронін — 3,85 пг/мл (нормальні значення).

Отримувач антибіотикотерапію (амікацин, цефтріаксон), повторний курс дексаметазону. Виписаний 24.05.2024 р. в задовільному стані. З 08.06.2024 р. відновився діарейний синдром,

підвищилася температура тіла до 39 °С, відмічений виражений соматичний біль. 12.06.2024 р. за місцем проживання визначалися антитіла до дифтерійних та правцевих антигенів (позитивні, достатні). 26.06.2024 р. повторно госпіталізований в ОДКЛ, де проведений повторний курс антибактеріальної терапії, проте стан дитини погіршився, за даними медичної документації відмічені набряки на руках та ногах, явища артриту, перестав ходити, у зв'язку з чим оглянутий ревматологом і переведений в педіатричне відділення. За даними обстеження, у той час ШОЕ сягало 62 мм/год, СРБ — 111 мг/л, прокальцитонін — 9,42 нг/мл, гемоглобін був знижений до 86 г/л, виявлені позитивні HLA-B27 та антинуклеарні антитіла при негативних антитілах до двоспиральної ДНК, циклічного цитрулінового пептиду та ревматоїдного фактора. Виключені бореліоз, інфекції, викликані вірусами простого герпесу, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна — Барр і гемобластоз. За ультразвуковим дослідженням (УЗД) виявлені синовітні великих суглобів, УЗД серця було без змін (включаючи розміри правих відділів та легеневу артерію), органи черевної порожнини (ОЧП) — без особливостей. Враховуючи наявність аутоантитіл, дитині встановлено діагноз «системне захворювання сполучної тканини неуточнене. Дебют ЮІА?». Розпочато лікування преднізолоном внутрішньовенно 60 мг/добу з подальшим переходом на пероральний метилпреднізолон 28 мг/добу, продовжена антибактеріальна терапія, призначений метотрексат в дозі 10 мг/тиж. На фоні лікування зафіксована позитивна динаміка: регресував больовий синдром, нормалізувалися гострофазові показники (ШОЕ — 18 мм/г, гемоглобін — 102 г/л, але зберігався лейкоцитоз —  $18 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Направлений на огляд в ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства (ВЦМД) Національної академії медичних наук (НАМН) України», де під час огляду звернули на себе увагу симптоми м'язової слабкості, затримка фізичного розвитку, опис неврологічних проявів (скошування очей під час блювання, за словами матері), опис стоматиту (зі слів матері), та наявність анемії, що не відповідало робочому діагнозу. Рекомендоване дообстеження для виключення ВІЛ-інфекції, запальних захворювань кишечника, проведення електроміографії, комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної клітки (ОГК) та ОЧП. Від госпіталізації для дообстеження мати відмовилася. За місцем проживання по медичну допомогу не звернулася, метотрексат відмінила самостійно, використовувала дієтотерапію, кортикостероїдну терапію продовжувала.

У серпні 2024 р. на тлі продовження системної кортикостероїдної терапії (точні дози невідомі, зі слів мами, зниження дози узгоджувалися в телефонному режимі) частково виконано попередньо рекомендоване обстеження: припунклеарні та цитоплазматичні антинейтрофільні антитіла не виявлені, кальпротектин в стулі був підвищений до 230,6 мкг/г, антитіла до *Saccharomyces*

*cerevisiae* імуноглобуліну класу А були слабопозитивними, класу G — негативними. З цими результатами у вересні 2024 р. дитина консультувана професоркою М., яка рекомендувала повну відміну кортикостероїдної терапії, виключення ієрсиніозу та подальшу госпіталізацію в гастроентерологічне відділення. Через 2 тиж (зі слів матері, оскільки лікарями пацієнт не спостерігався) після повної відміни кортикостероїдів стан дитини різко погіршився, відмічені поява сверблячого висипу на тулубі та обличчі, відновлення слабкості, артралгій, субфебрилітету.

08.10.2024 р. дитина вперше госпіталізована в ДУ «ВЦМД НАМН України» зі скаргами на виражену загальну слабкість у верхніх та нижніх кінцівках, кульгання, біль у колінних, променево-зап'ястних суглобах переважно в ранковий час, епізодично підвищення температури тіла до 37,8 °С, зменшення маси тіла (за тиждень -2,5 кг). Об'єктивно при огляді дитини загальний стан був середньо-тяжкий за рахунок вираженого больового, інтоксикаційного, міопатичного синдромів. Температура тіла 37,5 °С, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 152 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) — 70/40 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> — 89%, маса тіла 26 кг (-2,66 SD), зріст 137 см (-1,97 SD), індекс маси тіла (ІМТ)=13,9, S=0,99. Дитина була доставлена на візочку. Хода утруднена, кульгав. Вгодованість знижена. Шкіра бліда, суха, над колінними суглобами, над бровами відзначені еритема та папули. Видимі слизові оболонки, кайма губ сухі, відмічалися явища гінгівіту, одиничні афти. Лімфовузли були без особливостей. М'язовий тонус знижений в проксимальних відділах м'язів нижніх та верхніх кінцівок, пальпація неболюча. Колінні, променево-зап'ястні суглоби болісні при згинанні, без ознак активних синовітів. Інші суглоби інтактні. Аускультативно дихання везикулярне, хрипи не вислуховувалися, перкурторний звук не змінений. Межі відносної серцевої тупості відповідали віковій нормі. Тони серця не були послаблені, ритм серця зберігався правильний. Живіт був доступний глибокій пальпації, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Сечовипускання не порушене. Стул неоформлений без патологічних домішок 2–4 рази на добу.

При аналізі даних проведеного обстеження звертало на себе увагу, що в загальному аналізі крові персистувала анемія (84–125 г/л), лейкоцитоз (до  $19 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз (до  $576 \cdot 10^9/\text{л}$ ), зростало ШОЕ 16–41–50 мм/г, виявлено паличко-ядерний зсув у формулі крові.

У біохімічному дослідженні крові відмічене несуттєве (54 Од./л зростання активності аспартат-амінотрансферази, зниження загального білка 56 г/л, підвищення СРБ до 138 мг/л. Активність загальної креатинфосфокінази (180 О/л) та лактатдегідрогенази (358 О/л) незначно підвищена.

Враховуючи зниження сатурації, проведена рентгенографія ОГК (10.10.2024 р.), яка свідчила про хронічний запальний процес в легенях. Спірографія (16.10.2024 р.): форсована життє-

ва ємність легень (ФЖЕЛ) в межах норми. Співвідношення змін МОС початку та другої половини ФЖЕЛ вказує на наявність стенозу позагрудних відділів дихальних шляхів. Реакція Манту з 2 ТО від 21.10.2024 р. у вигляді гіперемії 3 мм трактована як негативна.

Враховуючи наявність лихоманки, повторно виключалася генералізована інфекція. Посів крові на стерильність (09.10.2024 р.) не виявив росту мікрофлори.

Електрокардіографія (ЕКГ) (09.10.2024 р.): синусова тахікардія. Нормальне положення електронної вісі серця: 64°. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

УЗД серця (09.10.2024 р.): невелика регургітація на трикуспідальному клапані і клапані легеневої артерії. Тахікардія. Скоротливість міокарда задовільна (фракція викиду 63%).

УЗД ОЧП, нирок та кишечника (09.10.2024 р.): УЗД-ознаки вогнищевих змін паренхіми печінки, дисхолії, дифузних змін тканини підшлункової залози та селезінки. УЗД-ознаки запальних змін стінок кишечника, мезаденіту.

Враховуючи зміни з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (підвищення кальпротектину в калі >100 нг/г за наданими результатами попереднього обстеження та зміни за даними УЗД кишечника), для диференційної діагностики дитині було призначено проведення колоноскопії з біопсією. Від проведення цього дослідження мати відмовилася в письмовому вигляді. Матері роз'яснено мету дослідження, прогноз можливого розвитку захворювання в разі відсутності його уточнення і лікування, мати поставлена до відома про відповідальність за стан здоров'я її дитини.

УЗД суглобів (12.10.2024 р.): УЗД-ознаки проліферативного синовіту колінних, гомілковостопних суглобів.

УЗД щитоподібної залози (09.10.2024 р.): не можна виключити гіпоплазії щитоподібної залози. Дитина повторно консультована ендокринологом, враховуючи надані попередні результати обстеження, встановлений діагноз затримки психомоторного розвитку, субклінічного гіпотиреозу.

Загальний аналіз сечі — без змін, у добовій сечі білка не виявлено.

Під час обстеження в стаціонарі у дитини зафіксована поява кандидозного стоматиту. Бакпосів калу (10.10.24): *E. coli* — 108, *Candida albicans* — 104, *Kl. pneumoniae* — 106. Бакпосів із зіву (09.10.2024 р.): *Str. viridans* — значний ріст, *N. perflavae* — одинична кількість, *Candida albicans* — одинична кількість. Виявлення кандидозу призвело до необхідності виключення імунodefіцитного стану. Проведені загальноімунологічні дослідження не виявили суттєвих змін. Імуноглобуліни (Ig) сироватки крові: IgG — 1,5 г/л, IgA — 1,5 г/л, IgM — 13,0 г/л. Базові субпопуляції лімфоцитів: Т-лімфоцити (CD3+) — 74,5%, Т-лімфоцити (CD3+) — 1215/мкл, Т-хелпери (CD3+CD4+) — 38,6%, Т-хелпери (CD3+CD4+) — 469/мкл, Т-цитотоксичні CD3+CD8+ 32,0%,

CD3+CD8+ 389/мкл, Тх/Тц співвідношення — 1,2, В-лімфоцити (CD19+) — 15,9%, В-лімфоцити (CD19+) — 194/мкл, NK-клітини (CD3-56+) — 5,0%, NK-клітини (CD3-56+) — 61/мкл.

Антитіла до ВІЛ ½, р24 (17.10.2024 р.) — 0,15 о.о. були негативними.

Проведено додаткові серологічні дослідження. Антинуклеарні антитіла (метод IFT) 1:100 (позитивні). Антинуклеарні антитіла, притаманні системним хворобам сполучної тканини, не виявлялися: антитіла до SM IgG — 8,8 АІ/мл, SS-A IgG — 9,2 АІ/мл, La/SS-B0 IgG <3,0 АІ/мл, Jo-1 IgG 3,9 АІ/мл, до двоспіральної ДНК <10 МО/мл, U1-70 RNP IgG 3,1 АІ/мл. Ревматоїдний фактор — 5,5 О/л, антистрептолізин О — 40 Од/л. Антифосфоліпідні антитіла також всі негативні (aCL IgG — 2 GPL, aPS IgG — 2,7 U/ml, aPE IgG — 7,1 U/ml).

Проте виявлені позитивні антитіла в міозитному профілі: Ring-залежна Е3 ліказа (Ro52) та треоніл-тРНК-синтетаза (PL-7) IgG — позитивні, аланіл-тРНК-синтетаза (PL-12), Mi-2, Ku, антитіла IgG — пограничні, PM-Scl, гістидил тРНК-синтетаза (Jo-1) — негативні.

Пацієнт консультований неврологом, проведена голкова електронейроміографія (10.10.2024 р.): спонтанна активність не зареєстрована, амплітуда скорочень не знижена. При довільному напруженні в дистальних м'язах ніг виявлені помірні зміни у вигляді зменшення тривалості і збільшення кількості поліфазних потенціалів рухових одиниць. Висновок: ознаки характерні для первинно-м'язового ураження (поліміозиту) без ознак гострого процесу.

МРТ м'яких тканин правого та лівого стегон (10.10.2024 р.) переконливих даних про наявність патологічних змін з боку м'яких тканин стегон на момент дослідження не виявило. Відзначені ознаки двобічного слабко вираженого синовіту кульшових суглобів. Від проведення біопсії м'язів мати відмовилася.

Проведено лікування: преднізолон 60 мг/добу внутрішньовенно 7 днів з переходом на пероральний метилпреднізолон 32 мг/добу, біовен, меропенем, флуконазол 150 мг/добу, омепразол, пентоксифілін, ніфедипін, аденозинтрифосфат (АТФ)-лонг, комбіновані вітамінні комплекси, вітамін D, вітаміни групи В.

На підставі наявності м'язової слабкості, електроміографічних змін; наявності ураження шкіри за типом еритеми над очима та над колінними суглобами; ураження слизових оболонок; субклінічного синовіту, наявності неуточнених (інтерстиціальних) змін легень; позитивних міозитасоційованих антитіл (що становило 10,7 бала за класифікаційними критеріями запальних міопатій Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) / Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR), 2017 р., встановлений діагноз ювенільний дерматоміозит. Затримка фізичного розвитку вторинна (?). Субклінічний гіпотиреоз. Хро-

нічний гіпертрофічний риніт. Кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Церебеліт неуточнений. За рекомендаціями ACR 2017 р. додана базисна терапія мікофенолату мофетилем 1 г/добу, продовжена системна кортикостероїдна терапія.

29.10.2024 р. хлопчик за наполяганням матері виписаний додому. Рекомендовано закінчити прийом соматомедину С (ІФР-1), соматотропного гормону в крові з подальшою консультацією дитячого ендокринолога, провести пряму ларингоскопію за місцем проживання. Планова консультація в ДУ «ВЦМД НАМН України» призначена на 27.11.2024 р.

21.11.2024 р. у зв'язку з відновленням блювання за самозверненням госпіталізований за місцем проживання, одноразово в стаціонарі зафіксовано неуточнений епізод судом, відмічені наявність кандидозного стоматиту, посилення м'язової слабкості. У наданій документації звертала на себе увагу наявність лейкоцитозу ( $26,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), гіпонатріємії, кетонурії під час нападу, що не вкладалося в робочий діагноз ювенільного дерматоміозиту. За УЗД описаний калькульозний холецистит. Продовжував кортикостероїдну терапію (метилпреднізолон 32 мг/добу), мікофенолату мофетил, проводилося симптоматичне лікування.

У ДУ «ВЦМД НАМН України» госпіталізований повторно 27.11.2024 р. зі скаргами на м'язову слабкість, сонливість, багаторазове блювання протягом кількох днів. Об'єктивно при поступленні: температура тіла  $36,5^\circ\text{C}$ , ЧСС — 123 уд./хв, АТ — 110/70 мм рт. ст.,  $\text{SpO}_2$  — 99%, маса тіла 27 кг ( $-2,66 \text{ SD}$ ), зріст 138 см ( $-1,97 \text{ SD}$ ), ІМТ=13,9, S=0,99. Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Під бровами зберігалися елементи папульозно-плямистого висипу, виявлено наліт на слизових оболонках порожнини рота, зберігалася виражена м'язова слабкість переважно в проксимальних відділах м'язів нижніх кінцівок.

За даними повторного загальноклінічного обстеження зберігалися анемія ( $92-114 \text{ г/л}$ ), лейкоцитоз ( $13,5-21 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз ( $399-551 \cdot 10^9/\text{л}$ ), ШОЕ ( $15-48 \text{ мм/год}$ ), була підвищена активність трансаміназ (до  $52-64 \text{ Од/л}$ ), що пов'язували із багатокомпонентною медикаментозною терапією.

Вміст кальцію в сироватці крові був у межах нормальних значень ( $2,21-2,77 \text{ ммоль/л}$ ), фосфор ( $2,2-1,49 \text{ ммоль/л}$ ), білок коливався у межах  $54-82 \text{ г/л}$ , знову відмічена гіпонатріємія —  $120-123 \text{ ммоль/л}$ , калій —  $3,97-4,64 \text{ ммоль/л}$ . Загальний аналіз сечі демонстрував фосфатурію.

Активність креатинфосфокінази загальної в той час не була підвищена ( $21 \text{ Од./л}$ ), проте зросла активність лактатдегідрогенази до  $686 \text{ Од./л}$ . МРТ м'язів та гомілок (10.12.2024 р.) вогнищевих запальних змін не виявило, в динаміці відмічене зменшення об'єму усіх груп м'язів обох стегон на 20%.

Враховуючи неуточнений характер міопатичного синдрому, виключалася його паранеоплас-

тична природа. З цією метою 02.12.2024 р. проведена КТ ОГК, ОЧП, органів малого таза (ОМТ) із внутрішньовенним контрастуванням: виявлені зміни з боку легень, які відповідали проявам альвеоліту, та нерівномірності / вади контрастування загальних та зовнішніх клубових вен, які було рекомендовано диференціювати з тромбозом; остеопенічні зміни кісток, запідозрені компресійні переломи хребців грудного відділу хребта Th4-Th6; виявлені поодинокі кісткові кісти в крилі правої клубової кістки.

У повторних коагулологічних дослідженнях змін не виявлено.

Якщо остеопоротичні прояви відповідали синдрому екзогенного гіперкортицизму, то виявлені зміни з боку легень потребували уточнення природи їх походження.

Проте повторні дослідження на цитоплазматичні антинейтрофільні антитіла, антифосфоліпідні антитіла та анти-ДНК-антитіла знову були негативними. Тести полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) — EBV, CMV, HSV  $\frac{1}{2}$ , HHV6, *Toxoplasma gondii* — були негативними. Прокальцитонін крові —  $0,16 \text{ нг/мг}$ .

ЕКГ (28.11.2024 р.) — відзначено посилення тахікардії ( $135 \text{ уд./хв}$ ) та помірні обмінні зміни в міокарді.

УЗД серця (04.12.2024 р.) без суттєвої динаміки, фракція викиду не була зниженою (61%).

УЗД суглобів (14.12.2024 р.) знову відображало ознаки ексудативно-проліферативного синовіту колінних та променево-зап'ястних суглобів.

УЗД ОЧП, нирок, кишечника (03.12.2024 р.) — ознаки вогнищевих змін паренхіми печінки, дисхолії, дифузних змін тканини підшлункової залози та селезінки, запальних змін стінок кишечника, мезаденіту, що не дозволяло виключити хворобу Крона, хоча фекальний кальпротектин не був суттєво підвищений ( $89,42 \text{ мкг/г}$ ).

Фіброгастродуоденоскопія (06.12.2024 р.) свідчила про наявність фібринозного езофагіту, еритематозного гастродуоденіту. Звертало на себе увагу виявлення нашарування білого кольору, «творожистої» консистенції по всій довжині стравоходу.

Виявлення зазначених змін призвело до необхідності повторного проведення імунологічних досліджень. Імуноглобуліни сироватки крові залишалися в межах нормальних значень: IgG —  $12,0 \text{ г/л}$ , IgA —  $0,75 \text{ г/л}$ , IgM —  $1,3 \text{ г/л}$ , тому був забраний матеріал для проведення генетичного дослідження, панель первинних імунодефіцитів у лабораторії INVITAE (США).

Враховуючи наявність неуточненого церебеліту, дитина консультована офтальмологом (макуліт правого ока, ретиноваскуліт обох очей, офтальмогіпертензія, вторинна катаракта). Зазначене не вкладалося в симптомокомплекс основного захворювання за робочим діагнозом.

Проведена повторно МРТ головного мозку з контрастуванням (29.11.2024 р.): з огляду на дані анамнезу, клініки, зазначені зміни у півку-

лях мозочка, більш вірогідно, зумовлені наслідками аутоімунного церебеліту.

Електроенцефалографія (ЕЕГ) (04.12.2024 р.): на фоновій кривій ЕЕГ помірні загально мозкові зміни у вигляді явищ іризації альфа-ритму. Зональна різність ритмів не порушена. Ознаки міжпівкульової асиметрії (D>S). Підвищений індекс високочастотного бета-ритму в правій півкулі. Підвищений індекс тета-хвиль. На пробу «відкривання-закривання очей» норма. На фотостимуляцію нормальна відповідна реакція. Фокальні порушення у вигляді окремих комплексів «гостра — повільна хвиля» зареєстровані в потилічних відведеннях правої півкулі.

Враховуючи особливості перебігу хвороби дитина підлягала спостереженню для подальшого виключення імунодефіцитних станів, мітохондріальної патології (MNGI-MTDP51) та перехресних синдромів.

20.12.2024 р. після грубого порушення дієти (вживання холодцю з магазину) був відмічений повторний епізод багаторазового блювання, який також супроводжувався гіпонатріємією. 23.12.2024 р. виписаний знову за наполяганням матері. Повторно з наданими рекомендаціями результатами обстеження (метанефрини, загальні в добовій сечі — 29,7 мкг/24 год (в нормі), кортизол у добовій сечі дещо знижений 54,0 мкг/24 год (норма 58–403) консультований ендокринологом, виявлені зміни розцінені як вторинна недостатність надниркових залоз, субклінічний гіпотиреоз, затримка фізичного розвитку.

Технічна можливість продовження обстеження була обмежена внаслідок бажання матері перебувати вдома. Були надані рекомендації щодо дієти, продовження базисного лікування, кортикостероїдної терапії, призначені флуконазол 150 мг щотижнево, дезагрегантна терапія, фамотидин, креон, бетаргін, нейромідин, креатин, метилурацил, вітамін D. Запропоновано доробити денситометрію, альдостерон в крові, у випадку повторного блювання зробити лактазну криву, носити спинотримач, приїхати на огляд 22.01.2025 р.

Повторне амбулаторне дослідження через місяць свідчило про підвищення активності лактатдегідрогенази в сироватці крові (1030–1077–976 Од./л), при нормальній активності креатинфосфокінази (19,57–140 Од./л), виявлено зростання скарг на дорсалгії (за рентгенографією хребта нові компресійні переломи тіл хребців грудного відділу), визначено ізоферменти лактатдегідрогенази: при загальній активності в момент визначення 689 Од./л (норма до 300 Од./л) ізоензим 1 становив 28,2% (7,5–25,1), ізоензим 2 — 52,9% (32,9–40,1), ізоензим 3 — 11,4% (14,2–31,8), ізоензим 4 — 3,4% (5,9–13,9), ізоензим 5 — 4,1% (4,6–19), що свідчило про ураження серцевого м'язу. Виготовлений корсет, проводилося зниження дози кортикостероїдів, призначена антиостеопоротична терапія.

У березні 2025 р. отримані результати генетичного обстеження.

Аналіз послідовності та тестування делеції / дуплікації 474 генів панелі первинних імунодефі-

Таблиця

## Диференційний діагноз у дитини

| Клінічні особливості | Симптоми у дитини                         | Запальна міопатія                | Аутоімунний полігlandsлярний синдром            | Синдром Айкарді — Гутьєра                                                                                                          |
|----------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Конституційні        | Рекурентна лихоманка з блюванням ШОЕ, СРБ |                                  |                                                 | Рекурентні стерильні пірексії, ШОЕ, СРБ                                                                                            |
| Стигми               | -                                         |                                  | Ектодермальна дисплазія (алопеція)              | Зубчасте повіко                                                                                                                    |
| Серологічні          | +                                         | Аутоантитіла                     |                                                 |                                                                                                                                    |
| М'язи                | +                                         | М'язова слабкість/міозит         | М'язова слабкість                               | Міозит                                                                                                                             |
| Міоліз               | +                                         | Підвищення КФК, ЛДГ, трансаміназ |                                                 |                                                                                                                                    |
| Суглоби              | +                                         | Артрит, контрактури              |                                                 | Артрит                                                                                                                             |
| Шкіра                |                                           | Еритема                          |                                                 | Ураження шкіри пальців та вушних раковин, панікуліти, ліведа, вузлики, синдром Рейно                                               |
| Слизові оболонки     | Гінгівіт, кандидоз                        | Гінгівіти                        | Кандидоз                                        | Стоматити                                                                                                                          |
| ЦНС                  | Церебеліт                                 |                                  |                                                 | ЗПР, прогресуюча мікроцефалія, моторні порушення, судоми. Лейкоенцефалопатія, кальцифікація, рання атрофія мозку без кальцифікації |
| Легені               | Інтерстиційне                             | Інтерстиційне, васкуліт          |                                                 | Частіше ЛАГ                                                                                                                        |
| Серце                | +                                         | +                                |                                                 | Частіше лише кальцинація                                                                                                           |
| Печінка              | Гіпертрансаміназемія                      |                                  |                                                 | Гіпертрансаміназемія                                                                                                               |
| Очі                  | Ретинопатія                               |                                  |                                                 | Ретинопатія, глаукома                                                                                                              |
| Ендокринні           | Гіпотиреоз<br>Гіпокортицизм               |                                  | Гіпопаратиреоз<br>Гіпогонадізм<br>Гіпокортицизм | Гіпотиреоз, цукровий діабет, нецукровий діабет                                                                                     |
| ЗФР                  | ЗФР                                       |                                  | ЗФР                                             | ЗФР                                                                                                                                |
| Система крові        | Анемія                                    |                                  | Анемія                                          | Цитопенія                                                                                                                          |

Примітки. ЗПР — затримка психомоторного розвитку; ЗФР — затримка фізичного розвитку; КФК — креатинфосфокіназа; ЛАГ — легенева артеріальна гіпертензія; ЛДГ — лактатдегідрогеназа; ЦНС — центральна нервова система.

цитів у лабораторії Invitae (США). Виявлені патогенні мутації в 4 генах, у двох з яких — потенційно клінічно значущі.

## ОБГОВОРЕННЯ

За результатами генетичного дослідження, у дитини виявлені два патогенних варіанти (гомозигота), ідентифіковані в гені *AIRE*, що пов'язаний з аутосомно-рецесивною і домінантною аутоімунною поліендокринопатією з кандидозом та ектодермальною дисплазією. Цей результат узгоджується з діагнозом аутосомно-рецесивного APECED. APECED зазвичай характеризується адренокортикальною недостатністю, гіпопаратиреозом і хронічним шкірно-слизовим кандидозом. Інші поширені ознаки включають безпліддя, перніціозну анемію, вітіліго, алопецію, гіпоплазію емалі та кератит.

Один патогенний варіант (з низькою пенетрантністю), ідентифікований у гені *CFTR* (асоційований з аутосомно-рецесивним кістозним фіброзом і вродженою двосторонньою відсутністю сім'явиносної протоки). В цьому випадку клінічна картина у дитини невідповідна.

Один патогенний варіант, ідентифікований у RNU4ATAC (така мутація асоціюється з аутосомно-рецесивним синдромом Ройфмана (мікроцефальний остеодиспластичний примордіальний нанізм і синдром Лоурі — Вуда). В цьому випадку варіант клінічно не значущий.

Виявлені також один гетерозиготний ген *IFIH1* c.1753A>G (p.Met585Val) з невизначеним значенням, ген *ITGAM* c.875G>A (p.Arg292His) гетерозиготний з невизначеним значенням, ген *SAMD9* c.731A>G (p.His244Arg) гетерозиготний з невизначеним значенням.

Варіант невизначеного значення, який ідентифіковано в IFIH1, асоціюється з аутосомно-домінантним синдромом Айкарді — Гутьєра (AGS) (UID MedGen: 854829), синдромом Сінглтона — Мертона (UID MedGen: 899946), аутосомно-рецесивним раннім запальним захворюванням кишечника (PMID: 34185153) та аутосомно-домінантною генетичною епілепсією з фебрильними судомами (GEFS+) (PMID: 38964834).

Враховуючи отримані результати, як конкуруючі або існуючі діагнози можна було розглядати аутоімунний полігландулярний синдром 1-го типу та синдром Айкарді — Гутьєра (таблиця). За узгодженням з ендокринологом (професоркою Н.Б. Зелінською) проведено повторне додаткове ендокринологічне обстеження. Тироксин — 1,96 нг/дл (нормальні значення), ТТГ — 3,76 мкМо/мл (норма), кортизол у добовій сечі — 5,65 мкг/24 год (норма), альдостерон — 0,45 нг/дл (знижений), фосфор, кальцій у сечі не відхилялися від нормальних значень, паратгормон — 33,9 пг/мл (норма).

Отримував 12 мг метилпреднізолону, бонвіву, вітамін D, амлодипін, мікофенолату мофетил, флуконазол.

Проведений консиліум у складі дитячого ревматолога, дитячого імунолога, дитячого ендокринолога, дитячого гастроентеролога, педіатра. Висновки консиліуму: враховуючи ураження ендокринних органів (гіпокортицизм, гіпотиреоз, гіпоплазія яєчок), слизових оболонок (рецидивуючий кандидоз), наявність коморбідної аутоімунної патології (синовіт, міозит, церебеліт), результати генетичного дослідження (гомозиготна патогенна мутація гена *AIRE*), встановлено діагноз: аутоімунний полігландулярний синдром 1-го типу. Проведено корекцію терапії: 12 мг метилпреднізолону замінено на 15 мг гідрокортизону на добу, додано до терапії флудрокортизон 0,05 мг/добу. Проведена заміна базисного лікування (мікофенолату мофетил) на тофацитиніб. У динаміці стан дитини стабільний.

## ВИСНОВКИ

**Міопатичний синдром у дітей потребує високої клінічної настороженості**, особливо при атиповому перебігу з незначним підвищенням креатинфосфокінази та супутніми ендокринологічними, неврологічними та шлунково-кишковими проявами. Комплексне мультидисциплінарне обстеження із залученням ревматолога, невролога, ендокринолога, гастроентеролога та імунолога є критично важливим для встановлення правильного діагнозу. **Молекулярно-генетичне дослідження** є обґрунтованим при міопатичному синдромі, який проявляється симптомами, що повністю не вкладаються в симптомокомплекс ювенільного дерматоміозиту. Аутоімунний полігландулярний синдром 1-го типу — рідкісне моногенне захворювання, що характеризується порушенням імунної толерантності, ураженням ендокринних залоз та іншими аутоімунними проявами, про яке доцільно пам'ятати у випадках, коли м'язова слабкість у дитини супроводжується гастроентерологічними порушеннями і переважає над іншими проявами міопатій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Aikawa N., Jesus A., Liphaus B. et al. (2012) Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30: 126–131. doi.org/10.1186/1546-0096-10-S1-A14.
2. Björklund G., Pivin M., Hangan T. et al. (2022) Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmunity Reviews*, 21(8): 103135.
3. Bondarenko A., Dubovitskaya T., Fadeev V. et al. (2024) Limb-girdle muscle dystrophy as a novel rare component of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Osteoporosis and Bone Diseases*, 27: 44–50. doi.org/10.14341/osteo13176.
4. Ceccarini G., Magno S., Gilio D. et al. (2021) Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. *La Presse Médicale*, 50(3): 104073.
5. Douglas W.W., Tazelaar H.D., Hartman T.E. et al. (2001) Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164: 1182–5. doi.org/10.1164/ajrccm.164.7.2103110.

6. **Ferre E.M.N., Lionakis M.S.** (2021) An AIREless Breath: Pneumonitis Caused by Impaired Central Immune Tolerance. *Front. Immunol.*, 11: 609253. doi.org/10.3389/fimmu.2020.609253.

7. **Garelli S., Dalla Costa M., Sabbadin C. et al.** (2021) Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 44(11): 2493–2510. doi.org/10.1007/s40618-021-01585-6.

8. **Gitiaux C., Latroche C., Weiss-Gayet M. et al.** (2017) Myogenic Progenitor Cells Exhibit Type I Interferon–Driven Proangiogenic Properties and Molecular Signature During Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatology*. doi.org/10.1002/art.40328.

9. **Haşlak F., Kılıç Könte E., Aslan E. et al.** (2023) Type I Interferonopathies in Childhood. *Balkan Med J.*, 40(3): 165–174. doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-4-78.

10. **Kahaly G.J., Frommer L.** (2019) Autoimmune polyglandular diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6): 101344. doi.org/10.1016/j.beem.2019.101344.

11. **Meager A., Visvalingam K., Peterson P. et al.** (2006) Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.*, 3:e289. doi.org/10.1371/journal.pmed.0030289.

12. **Obermayer-Straub P., Strassburg C.P., Manns M.P.** (2000) Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.*, 18: 167–183. doi.org/10.1385/CRIAI:18:2:167.

13. **Oshlyanska O.A., Artsymovych A.G., Nadtochiy T.G.** (2022) Syndrome of muscle weakness and myalgia in pediatric practice on clinical examples. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 1(89): 35–44. doi.org/10.15574/PP.2022.89.35.

14. **Tansley S., Wedderburn L.R.** (2017) Comparing and contrasting clinical and serological features of juvenile and adult-onset myositis: implications for pathogenesis and outcomes.

*Ann Rheum Dis.*, 76(12): 1955–1964. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23263716.

15. **Ошлянська О.А., Шевченко Н.С., Білявська Ю.В.** (2021) Ювенільний дерматомиозит. Про що варто пам'ятати дорослому ревматологу? Український ревматологічний журнал, № 4(86).

## AGAIN ABOUT MASKS FOR MYOPATHIC SYNDROME IN CHILDREN

**O.A. Oshlyanska<sup>1</sup>, T. G. Nadtochiy<sup>2</sup>, K.A. Yats<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

<sup>2</sup>*SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

**Abstract.** *The article describes a complex clinical case of a 12-year-old boy with an atypical course of myopathic syndrome, presenting with multisystem symptoms including muscle weakness, skin manifestations, growth retardation, signs of systemic inflammation, polyendocrinopathy, and gastrointestinal involvement. The diagnostic process was complicated by the multifaceted clinical presentation, the absence of a typical increase in CPK levels, a mixed autoantibody profile, and the family's low adherence to medical evaluation. The final diagnosis was established based on the correlation of clinical features and genetic testing results.*

**Key words:** autoimmune polyglandular syndrome, myopathic syndrome, child, CPK, myopathy, endocrinopathies, autoimmunity.

### Відомості про авторів

**Ошлянська Олена Анатоліївна** — докторка медичних наук, професорка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра педіатрії № 1, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-9782-9709

**Надточій Тетяна Георгіївна** — кандидатка медичних наук, завідувачка педіатричного відділення для дітей старшого віку з референтним центром рідкісних (орфанних) системних, ревматичних захворювань, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

**Яць Катерина Анатоліївна** — лікарка-педіатриня педіатричного відділення для дітей старшого віку з референтним центром рідкісних (орфанних) системних, ревматичних захворювань, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0002-2642-7339

Надійшла до редакції/Received: 23.05.2025

Прийнято до друку/Accepted: 17.06.2025