

# Орфанні захворювання в практиці дитячого інфекціоніста

С.О. Крамарьов<sup>1</sup>, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,

Л.О. Палатна<sup>1</sup>, к.мед.н., доцент,

О.В. Виговська<sup>1</sup>, д.мед.н., професор,

В.К. Буяло<sup>3</sup>, О.В. Головач<sup>3</sup>, О.Ф. Зарудня<sup>2</sup>, С.О. Онисько<sup>2</sup>,

А.В. Лисий<sup>1</sup>, С.В. Сміхун<sup>1</sup>, Х.І. Личак<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

<sup>2</sup> Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ,

<sup>3</sup> Київська міська дитяча клінічна інфекційна лікарня



С.О. Крамарьов,  
д.мед.н., професор



Л.О. Палатна,  
к.мед.н., доцент



О.В. Виговська,  
д.мед.н., професор

Пацієнт з рідкісним захворюванням може бути поруч.  
Чи помітите Ви його вчасно?

**П**ацієнт із рідкісним захворюванням – сирота системи охорони здоров'я, частіше за все без діагнозу, без лікування, без наукових досліджень, а отже, – і без надії» (Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority. Eurordis, November 2005).

Щороку 28 лютого світ відзначає міжнародний день орфанних (рідкісних, «сирітських») захворювань, які є важливою медичною та соціальною проблемою XXI століття.

**Орфанні захворювання** – це рідкісні захворювання, які призводять до скорочення тривалості життя людини або до її інвалідизації. Вони трапляються з частотою 1 випадок на 2000 населення (за даними Європейського комітету експертів з рідкісних захворювань EUROCARD), є загрозливими для життя або спричиняють розвиток прогресуючого захворювання (рис. 1) [6]. Це маловивчені стани та захворювання, специфічних методів лікування яких поки що не розроблено.



Рисунок 1. Поширеність орфанних захворювань [6]

Термін «орфанні захворювання» почали вживати з 1983 року, коли в Сполучених Штатах Америки було прийнято закон про лікарські засоби для лікування рідкісних захворювань (Orphan Drug Act).

У світі нараховується близько 8000 рідкісних захворювань, включаючи добре відомі патології, різні синдроми і аномалії. Рідкісні захворювання мають тяжкий хронічний і прогресуючий перебіг [1, 9].

Світова статистика орфанних захворювань свідчить про те, що 50% хворих на рідкісні захворювання – діти, із них 10% доживають лише до п'яти років, 12% – до п'ятнадцяти років [6, 9]. Близько 50% рідкісних хвороб призводять до інвалідизації, кожен п'ятий хворий страждає від болю, кожен третій не може вести самостійний спосіб життя [9].

Проблема рідкісних захворювань в Україні стає все більш актуальною, однак практичні лікарі мало обізнані з цими станами [1].

Згідно з Наказом МОЗ України від 27.10.2014 року № 778, перелік орфанних захворювань включає 171 нозологію. Деякі з них наведені в таблиці 1.

Близько 80% рідкісних захворювань зумовлені генетичними факторами (із них в Україні найчастіше трапляються: фенілкетонурія, хвороба Гоше, гіпофізарний нанізм, муковісцидоз, гемофілія, вроджені коагулопатії, мукополісахаридоз, хвороба Фабрі та гомоцистинурия), 20% захворювань спричинені дегенеративними чи проліферативними змінами, є наслідком алергійних реакцій, впливу інфекцій чи шкідливих факторів середовища [9].

Кожне із орфанних захворювань розпізнається завдяки характерним, притаманним лише йому клінічним ознакам, діагноз підтверджується даними медико-генетичних і біохімічних досліджень.

У цьому матеріалі наводимо окремі клінічні випадки орфанних захворювань, які спостерігалися в практиці дитячого інфекціоніста.

**Таблиця 1. Орфанні захворювання**

Порушення обміну речовин	Ендокринні захворювання	Аутоімунні захворювання	Онкологічні та онкогематологічні захворювання	Гематологічні захворювання
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Гоше</li> <li>• Фенілкетонурія</li> <li>• Муковісцидоз</li> <li>• Мукополісахаридоз</li> <li>• Тирозинемія</li> <li>• Хвороба Фабрі</li> <li>• Хвороба Помпе</li> <li>• Хвороба Німана – Піка</li> <li>• Гомоцистинурия</li> <li>• Галактоземія</li> <li>• Хвороба Вільсона</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гіперінсулінізм</li> <li>• Гіпопаратиреоз</li> <li>• Акромегалія</li> <li>• Адрено-генітальний синдром</li> <li>• Гіпопітуїтаризм</li> <li>• Нецукровий діабет</li> <li>• Синдром Шерешевського – Тернера</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хвороба Брутона</li> <li>• Синдром Ді Джорджі</li> <li>• Синдром Віскотта – Олдрича</li> <li>• Синдром Луї-Бар (атаксія-телеангіктазія)</li> <li>• Загальний варіабельний імунodefіцит</li> <li>• Синдром Неймегена</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пухлини привушної залози</li> <li>• Пухлини носоглотки</li> <li>• Пухлини печінки та внутрішніх жовчних проток</li> <li>• Пухлини підшлункової залози</li> <li>• Пухлини тимуса</li> <li>• Мезотеліома плеври</li> <li>• Пухлина неопущеного яєчка</li> <li>• Хвороба Ходжкіна</li> <li>• Фолікулярна неходжкінська лімфома</li> <li>• Хвороба α-важких ланцюгів</li> <li>• Множинна мієлома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пароксизмальна нічна гемоглобінурія</li> <li>• Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз</li> <li>• Тромботична тромбоцитопенічна пурпура</li> <li>• Справжня поліцитемія</li> <li>• Хвороба Віллебранда</li> <li>• Гемофілія А, В</li> <li>• Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура</li> </ul>

## Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) – рідкісне і тяжке гематологічне захворювання, яке характеризується аномальним розмноженням гістіоцитів (тканинних макрофагів). В основі цієї патології лежить порушення регуляції імунної відповіді, що призводить до аномальної активації цитотоксичних Т-лімфоцитів і макрофагів, їх акумуляції в уражених органах і розвитку системної запальної відповіді.

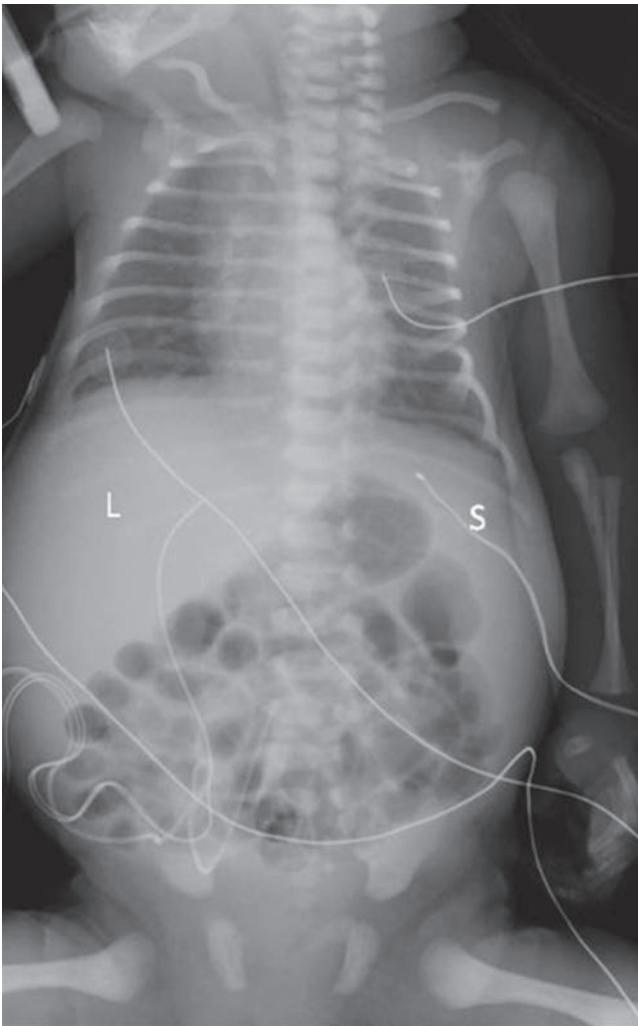
**Критерії діагностики гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу:**

- фебрильна гарячка тривалістю понад сім днів (температура підвищена понад 38,0°C)
- гепатоспленомегалія (рис. 2);
- жовтяниця;
- висипання на шкірі за типом плям, пухирців, пухирів, вузлів (рис. 3);
- лімфаденопатія;
- неврологічні симптоми – затримка психомоторного розвитку, атаксія;

- цитопенія в периферійній крові у  $\geq 2$  з 3 паростків гемопоезу (гемоглобін  $< 90$  г/л, тромбоцити  $< 100\ 000 \times 10^9$ /л, нейтропенія, лейкопенія);
- гіпертригліцеридемія – підвищення рівня тригліцеридів (натще  $\geq 3$  ммоль/л) та/або гіпофібриногенемія (фібриноген  $< 1,5$  г/л), гіперферитинемія (феритин  $\geq 700$  мкг/л) (норма: у дітей до 1 міс. – 200-600 мкг/л; 2-5 міс. – 200 мкг/л; від 6 міс. до 15 років – 7-140 мкг/л);
- збільшення рівня сироваткового заліза (норма у дітей до 2 років – 7-18 мкмоль/л);
- наявність гемофагоцитів у кістковому мозку, спинномозковій рідині або лімфатичних вузлах;
- підвищення рівня ІІ-2 (CD25)  $\geq 2400$  Од/мл.

Діагноз гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу встановлюється на основі специфічних клінічних ознак та результатів генетичного тестування (наявності мутації в генах PRF1, STX11).

Якщо рівень феритину  $> 2000$  мкг/л, для встановлення діагнозу достатньо лише 4 критеріїв [4].



**Рисунок 2.** Гепатоспленомегалія з медіальним зміщенням петель кишківника в верхній частині живота при гемофагоцитарному лімфогістіоцитозі [10]



**Рисунок 3.** Шкірні прояви гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу [11]

## Клінічний випадок 1

Хвора, віком 2 роки і 5 місяців, була госпіталізована в клініку НДСЛ «ОХМАТДИТ» із діагнозом: панцитопенія, мікст-вірусна інфекція. Скарги на блідість, шкірні висипання, панцитопенію нез'ясованої етіології.

**Анамнез хвороби:** у віці одного року і 3 місяців переохворіла на ГРВІ, була госпіталізована за місцем проживання, де вперше виявлені: анемія (гемоглобін – 56 г/л), тромбоцитопенія. За результатами обстеження на маркери герпесвірусів виявлено маркери активної інфекції вірусом Епштейна – Барр (EBV): ДНК EBV (отриману методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)), IgM до капсидного антигену (VCA) вірусу Епштейна – Барр; встановлено діагноз: EBV-інфекція. Проведено курс лікування (ферум-лек, вітаміни B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub>, фолієва кислота, цефодокс, лактовіт, флавомед, преднізолон –

2 тижні). Спостерігалось поліпшення стану, пацієнтка була виписана.

Через 4 місяці (у віці один рік і 7 місяців) вміст гемоглобіну знизився до 54 г/л. Повторно госпіталізована, за даними серологічних маркерів діагностовано цитомегаловірусну (CMV) інфекцію. Призначено лікування: флавозид, актиферин, віферон, цитобіотект, преднізолон – 1 тиждень. Надалі, кожні 3 місяці спостерігалось зниження вмісту гемоглобіну до 47-54 г/л; виявлено значне збільшення печінки (на 6 см виступала з-під краю ребра) і селезінки (на 4 см); за даними клінічного аналізу крові динаміка показників була такою: еритроцити –  $1,24-2,83-2,59 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобін – 44-70-82 г/л, тромбоцити –  $31-20-70 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцити –  $4,0-1,3-2,8 \times 10^9/\text{л}$ , сегментоядерні нейтрофіли – 5,1-4%, лімфоцити – 78,7-82-52%; за даними біохімічного аналі-

зу крові: підвищення рівня сироваткового заліза (залізо – 34,2-32,6-33,2 мкмоль/л; норма – 7-18 мкмоль/л), гіперферитинемія (феритин – 569-3713-1260 мкг/л); за даними коагулограми: гіпофібриногенемія (фібриноген – 1,56 г/л).

**Результати обстеження:**

Методом ПЛР у крові виявлено ДНК EBV та герпесвірусу людини 6 типу (HHV6).

Результати кістково-мозкової пункції: помірний дисмієлопоез, дисеритропоез не виражений, мегакаріоцитів не виявлено, виявлено численні макрофаги з вираженим гемофагоцитозом!

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини – гепатоспленомегалія.

**Консультація інфекціоніста:** герпесвірусна інфекція (EBV, HHV6).

**Консультація гематолога:** у хворої дитини за даними мієлограми – імунопатологічний процес, індукований мікст-вірусною інфекцією з тенденцією до формування гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу.

**Остаточний діагноз:** гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз. Нейтропенічна лихоманка. Мікст-вірусна інфекція, спричинена EBV і HHV6.

**Діагностика в цьому випадку була пов'язана з певними труднощами. Основні клінічні ознаки, які дали змогу запідозрити у дитини захворювання крові:**

- анамнез хвороби і скарги матері (епізоди підвищення температури у дитини, тривала лихоманка);
- виражена гепатоспленомегалія;
- зміни в загальному аналізі крові (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія);
- гіперферитинемія;
- збільшення рівня сироваткового заліза;
- виявлення в мієлограмі, за даними кістково-мозкової пункції, макрофагів з вираженим гемофагоцитозом.

Лікування цього захворювання здійснюють гематологи. Проводиться комбінована терапія, яка включає антибактеріальні, протигрибкові, противірусні та імуносупресивні препарати.

**Проведене лікування:** тромбоконтрат (тричі!) – 120 мл, антибактеріальна терапія: цефтріаксон в/в – 700 мг один раз на добу внутрішньовенно, амікацин в/в – 100 мг 2 рази на день, надалі – меронем в/в 240 мг, таргоцид – 75 мг в/в 2 рази на добу, протигрибкові препарати: флуконазол – 90 мг в/в один раз на добу; метронідазол в/в – 90 мг 3 рази на добу, гептрал в/в – 200 мг один раз на добу; противірусна терапія: герпесвір в/в – 120 мг 3 рази на день; гормонотерапія: метипред – 2,5 мг/кг/добу, імуносупресивна терапія: циклоспорин – 3 мг/кг/добу.

Дитина була направлена на подальше лікування за місцем постійного проживання.

## Гомоцистинурія

Гомоцистинурія – це генетично зумовлена ензимопатія, спадкове захворювання, що характеризується порушенням обміну метіоніну (незамінної амінокислоти, яка входить до складу білків і є основою для багатьох речовин, необхідних організму). Гомоцистеїн є проміжним продуктом при розпаді метіоніну, в нормі не міститься в плазмі і сечі, а перетворюється на інші необхідні амінокислоти. Внаслідок його накопичення в плазмі крові у організмі вини-

кають різні негативні ефекти – пошкодження стінок судин і ураження центральної нервової системи (ЦНС). Частота гомоцистинурії в популяції становить 1 випадок на 200 000 новонароджених.

Клінічні прояви гомоцистинурії різні, критеріями діагностики є:

- наявність характерних клінічних проявів (табл. 2, рис. 4, 5);
- виявлення гомоцистеїну в сечі.



**Рисунк 4.** Арахнодактилія у хворого на гомоцистинурію



**Рисунк 5.** Черепно-лицеві та кістково-м'язові дисморфії при гомоцистинурії

**Таблиця 2. Основні клінічні прояви гомоцистинурії**

Очні прояви	Патологія кісток і скелета	Інші прояви
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підвищих кришталика</li> <li>• Зниження гостроти зору</li> <li>• Відшарування сітківки</li> <li>• Глаукома</li> <li>• Катаракта</li> <li>• Атрофія зорового нерва</li> <li>• Ектопія кришталіків</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Деформація грудної клітки (стиснута з боків)</li> <li>• Вкорочений тулуб і подовжені кінцівки</li> <li>• Арахнодактилія (довгі й тонкі пальці)</li> <li>• Викривлення хребта</li> <li>• Остеопороз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розумова відсталість</li> <li>• Судоми</li> <li>• Серцево-судинні порушення (ішемічна хвороба серця атеросклероз, тромбоемболії)</li> <li>• Мегалобластна анемія</li> <li>• Зазвичай такі люди високі, худорляві, зі світлим волоссям і блакитними очима</li> </ul>

## Клінічний випадок 2

Хворий М., віком 10 місяців, госпіталізований до відділення реанімації з діагнозом: гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), двостороння бронхопневмонія з обструктивним синдромом, дихальна недостатність (ДН) II-III ступеня, гіпоксична енцефалопатія, зі скаргами матері на підвищення температури тіла, задишку, хрипле дихання, слабкість, загальмованість.

**Анамнез хвороби:** захворів гостро 07.07.2007 р. з підвищенням температури тіла до 38,5°C, після жарознижувальних препаратів (парацетамол) температура нормалізувалася. 08.07.07: температура – 37,8°C, призначено жарознижувальні засоби (німесулід). 09.07.07: температура – 38,5°C, отримав німесулід, температура нормалізувалася, з'явився апетит, того ж дня пацієнта оглянув дільничний педіатр, діагноз не встановлено, рекомендовано продовжити прийом жарознижувальних препаратів. Увечері з'явилася слабкість, пітливість, відмова від їжі, звернулися по допомогу в приватну клініку, діагноз не встановлено, після повернення з консультації дитина дуже млява, з'явилася задишка, хрипле дихання, став «закочувати» очі, була викликана карета швидкої допомоги. Дитина госпіталізована до Київської міської дитячої клінічної інфекційної лікарні (КМДКІЛ).

**При госпіталізації:** стан дитини дуже **тяжкий**, тяжкість зумовлена дихальною недостатністю на фоні бронхопневмонії з обструктивним синдромом, загально-мозковою симптоматикою, інтоксикаційним синдромом. Температура – 37,2°C, шкіра бліда, акроціаноз, ціаноз носогубного трикутника, слизові оболонки бліді, з ціанотичним відтінком. Дитина при свідомості, млява, адинамічна; вогнищевої неврологічної симптоматики та менінгеальних симптомів немає. Виражена задишка змішаного характеру, частота дихання (ЧД) – 66 за хвилину. Аускультативно: дихання жорстке, послаблене в нижніх

відділах легенів, вислуховуються поширені середньо- та дрібнопухирчасті хрипи. Після інтубації з трахеї евакуюється гнійне мокротиння. Тони серця значно приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 160 уд/хв. Артеріальний тиск (АТ) – 110/60 мм рт. ст. Живіт помірно здутий, доступний пальпації, печінка +2 см, селезінка не пальпується, петлі кишківника без особливостей. При госпіталізації виставлено діагноз: ГРВІ, двостороння бронхопневмонія з обструктивним синдромом, ДН II-III ст., енцефалічна реакція. З моменту надходження в стаціонар, з урахуванням явищ дихальної недостатності, дитина була переведена на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) в режимі FiO<sub>2</sub> – 0,5.

На фоні гіпоксії спостерігалось прогресуюче погіршення неврологічного статусу з розвитком глибокої коми (оцінка за шкалою Глазго – 3 бали) та стійкої дихальної недостатності (ДН III ст.) на фоні відсутності кашльового та біфуркаційного рефлексів. Увесь час, з моменту надходження і протягом дворічного перебування в стаціонарі, дитина перебувала на ШВЛ (в режимі FiO<sub>2</sub> – 0,4), при повній відсутності спроб самостійного дихання та кашльового рефлексу, показники гемодинаміки стабільні в межах: пульс (PS) – 110-136 на хв, АТ – 90/55-120/75 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> – 94-98%. Гемоглобін – 108 г/л (за час лікування тричі проведено трансфузію еритроцитарної маси), біохімічні показники крові в межах норми. З метою забезпечення прохідності бронхів періодично проводилася санаційна бронхоскопія.

**Проведені обстеження:** загальний аналіз крові в динаміці; загальний аналіз сечі; коагулограма; біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, аланінамінотрансфераза (АЛТ), креатинін, білірубін, загальний білок, цукор); дослідження ліквору; посів крові на стерильність, бактеріологічний посів ліквора, бакпосів калу, бакпосів слизу з носоглотки, аспірату з трахеї; комп'ютерна

томографія (КТ) головного мозку; магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку; визначення гормонального статусу; консультації офтальмолога, невролога, генетика.

**Загальний аналіз крові:** гемоглобін – 121 г/л, еритроцити –  $3,6 \times 10^{12}$ , ШОЕ – 12 мм/год, лейкоцити –  $13,0 \times 10^9$ , еозинофіли – 1%, палочкоядерні нейтрофіли – 30%, сегментоядерні нейтрофіли – 47%, лімфоцити – 10%, моноцити – 3%, тромбоцити –  $280 \times 10^9$ /л.

**Коагулограма:** протромбіновий індекс – 80%,  $\beta$ -нафтоловий тест – позитивний, етаноловий тест – негативний, фібриноген – 2,8 г/л, час згортання – 4,00–5,00 хв.

**Загальний аналіз сечі:** питома вага – 1015, рН – 7,0, цукор – немає, ацетон – 0,5 ммоль/л, білок – немає, епітелій – в незначній кількості, лейкоцити – 1–2 в полі зору, еритроцити – немає.

**Біохімічне дослідження крові:** білірубін (загальний/непрямий/прямий) – 14,6/14,6/0 мкмоль/л, сечовина – 5,3 ммоль/л, креатинін – 0,044 ммоль/л, загальний білок – 60 г/л, співвідношення «альбумін/глобулін» (А/Г) – 2,0, цукор – 6,0 ммоль/л, АЛТ – 24 Од.

**Бактеріологічне дослідження:** бакпосів крові на стерильність, ліквора та калу – у всіх трьох дослідженнях росту патогенної флори не виявлено; бакпосів слизу з носоглотки –  $\beta$ -гемолітичний стрептокок, помірний ріст; бакпосів аспірату з трахеї – *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

**КТ головного мозку:** ознаки гідроцефалічного розширення шлуночків.

#### **Консультації спеціалістів:**

**Офтальмолог** (27.07.07): передні відділи очей без особливостей; оптичні середовища прозорі; диски зорових нервів з чіткими межами, блідо-рожеві; судини звужені.

13.08.07 – дистрофічні зміни рогівки обох очей.

21.09.07 – рогівка набрякла, каламутна, поверхня ерозована, очне дно не проглядається, гнійні виділення з очних щілин.

10.10.07 – лінійне розплавлення рогівки з обох сторін з перфорацією зліва.

**Невролог** (17.07.07): метаболічна енцефалопатія, кома II, двобічна пневмонія, респіраторний дистрес-синдром.

04.10.07 – повний апалічний синдром з формуванням пози денортикаційної ригідності як наслідок тяжкої метаболічної енцефалопатії гіпоксично-інфекційного генезу.

**Генетик** (29.08.07): Аналізуючи дані динамічного спостереження за дитиною, дані соматичного та неврологічного статусу, слід вважати, що попереднє уявлення

про механізм розвитку захворювання дитини підтверджується – у дитини з сім'ї, що обтяжена носійством генів, які схиляють до дефіциту фолатного циклу та порушення обміну жирних кислот, інфекція та аліментарні порушення спровокували роботу поліморфних генів (660 A/B MTRR Htzg) фолатного циклу, що призвело до гіпометилування та активації генетичного дефекту транспорту карнітину. Такий генетичний компаунд став причиною тяжкого стану дитини та складної клінічної симптоматики.

#### **Генетик** (4.11.07):

Дані анамнезу – випадки раптової дитячої смертності в ранньому віці по материнській і батьківській лініях (13 дітей), наявність тромбофлебіту, інсульту у родичів; наявність у дитини *стигм дизембріогенезу*, а саме: деформація голови, клинодактилія пальців рук, запале перенісся і деформовані вушні раковини, що, швидше за все, є результатом аутогератогенезу (внутрішньоутробної дії метаболітів), – свідчать на користь спадкового порушення обміну речовин, яке маніфестувало під впливом провокуючих факторів (вірусна інфекція);

Раннє введення в режим харчування тваринних жирів і м'яса, перенесена вірусна інфекція без адекватного лікування – ці фактори стали ініціаторами у розвитку тяжкого метаболічного кризу, який проявився ураженням мозку і розвитком респіраторного дистрес-синдрому, що надалі призвело до розвитку коми. Оцінка фенотипу батьків наводить на думку про їхнє облігатне носійство. Виконані аналізи свідчать про зниження рівня карнітину (на фоні введення екзогенного карнітину), що може бути підтвердженням його недостатності. В біохімічному профілі – підвищення рівня сечовини (як ознака підвищеного катаболізму білка).

На підставі отриманих даних можна вважати, що розвиток коми у дитини є результатом спадкового порушення обміну речовин. Диференціальна діагностика проводиться між порушенням окисації жирних кислот (наддовгих ланцюгів) і органічної ацидурії. Один із варіантів гомоцистинурії, судячи з родоводу, наявний у вигляді поліморфних генів і впливає на реалізацію фенотипу хвороби.

**Висновок генетика:** гомоцистинурія; генетичний компаунд недостатності транспорту карнітину та дефіциту фолатного циклу.

**Клінічний діагноз:** гомоцистинурія, хронічний вегетативний стан, системний васкуліт. Синдром поліорганної недостатності, ожиріння, тетрапарез, анемія II–III ст. Гнійний ендобронхіт.

Цей клінічний випадок був досить складним для постановки остаточного діагнозу, і завдяки правильно зібраному генеалогічному анамнезу, проведенню молекулярно-генетичних досліджень був встановлений діагноз гомоцистинурії.

**Проведене лікування:** антибактеріальна терапія: за весь період лікування – цефтріаксон, амікацин, меронем, ванкоміцин, тісам, абактал, коломіцин, тобраміцин, ципрофлоксацин, метронідазол, цефтазидим, протисиньогнійний бактеріофаг. Протигрибкова тера-

пія: флуконазол (весь час перебування у відділенні). Інфузійна терапія з використанням глюкозо-сольових та колоїдних розчинів, реосорбілакт, реамберин. З замісною метою: трансфузії свіжозамороженої плазми, альбуміну, еритроцитарної маси та відмитих еритроцитів. З імунозамісною метою проводилося введення нормального імуноглобуліну в/в, антистафілококового імуноглобуліну внутрішньом'язово. Для корекції метаболічних процесів призначали L-карнітин, цитохром С, вітаміни.

## Природжена вірилізуюча гіперплазія наднирників, або адреногенітальний синдром

Природжена вірилізуюча гіперплазія наднирників, або адреногенітальний синдром, – одне із метаболічних захворювань, яке може бути причиною критичної ситуації в неонатальному періоді. Ця проблема є потенційно небезпечною для новонароджених через відсутність тотального скринінгу на вроджену дисфункцію кори наднирників і настороженості лікарів щодо цього захворювання. Адреногенітальний синдром – це вроджена гіперплазія надниркових залоз, зумовлена дефектом ферментів, які беруть участь в утворенні гормонів надниркових залоз. Цій патології властива тріада: низький рівень кортизолу; зростання рівня кортикотропіну в крові; двобічна гіперплазія надниркових залоз. Характерним є підвищення секреції надниркових андрогенів під впливом кортикотропіну [2, 7]. Клінічні прояви адреногенітального синдрому наведені на **рисунках 6-8**.

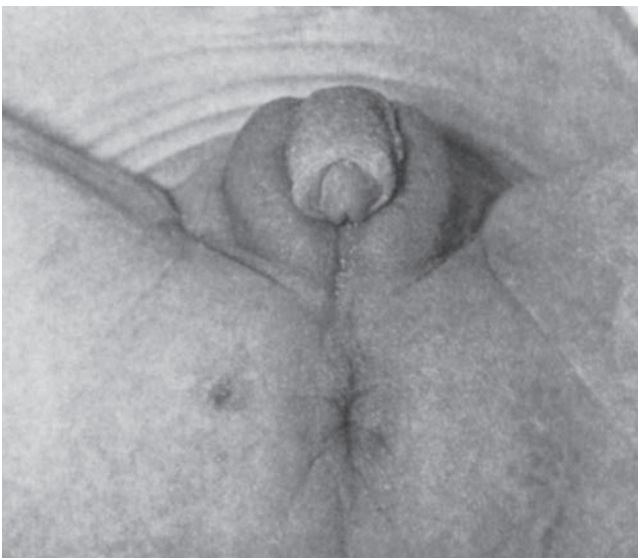
*Форми адреногенітального синдрому:*

- солевтратна;
- проста вірильна форма;
- гіпертонічна форма.

**Солевтратна форма.** Шлях успадкування – аутосомно-рецесивний. Порушення біосинтезу починається у внутрішньоутробному періоді. Дефект низки ферментів призводить до порушення синтезу всіх гормонів кори надниркових залоз – глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів, андрогенів. Внаслідок цього відбувається посилене виведення натрію і хлоридів та затримка калію. Це найбільш тяжка форма, основні й найбільш виражені симптоми якої зумовлені порушенням обміну води й електролітів.

Критерії діагностики:

- із перших днів життя чи на 3-4-й тиждень з'являються: часте блювання, не пов'язане зі вживанням їжі; затримка збільшення маси тіла; діарея; ознаки ексікозу (зниження маси тіла, сухість та сірий колір шкіри і слизових оболонок, зниження АТ);
- у дівчаток – збільшення клітора і великих соромітних губ; у хлопчиків – збільшення статевого члена;



**Рисунок 6.** Видгляд статевих органів у хворих на адреногенітальний синдром [12]



**Рисунок 7.** Гермафродитизм при адреногенітальному синдромі [13]

- потемніння шкіри, особливо виражене в ділянці пупка, анального отвору, зовнішніх статевих губ у дівчаток і калитки у хлопчиків;
- підтверджена гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія;
- високий рівень 17-гідроксипрогестерону в крові;
- збільшення вмісту 17-кетостероїдів в сечі;
- підвищення концентрації тестостерону в крові.

**Проста вірильна форма.** Виникає внаслідок помірному чи легкого дефекту ферменту 21-гідроксилази. Гіперпродукція андрогенів призводить до андрогенізації вторинних статевих ознак плоду і народження дівчаток з ознаками жіночого гермафродитизму.

Критерії діагностики:

- невизначеність статі при народженні;
- ознаки вірилізації зовнішніх статевих органів;
- несправжній жіночий гермафродитизм;
- випередження темпів росту, статеве розгальмування;
- концентрація калію, натрію, хлору в нормі;
- підвищення концентрації тестостерону в крові;
- збільшення рівня 17-гідроксипрогестерону в крові;
- збільшення вмісту 17-кетостероїдів в сечі.

**Гіпертонічна форма.** Виникає внаслідок дефекту 11 $\beta$ -гідроксилази.

Критерії діагностики:

- значна вірилізація зовнішніх статевих органів;
- артеріальна гіпертензія після першого року життя;
- характерні зміни очного дна, нирок, серця, даних ЕКГ (гіпертрофія лівого шлуночка) як ускладнення артеріальної гіпертензії;
- прискорений фізичний розвиток;
- зменшення концентрації калію, збільшення – натрію та хлору;
- збільшення рівня 17-кетостероїдів в сечі;



**Рисунок 8. Дитина з адреногенітальним синдромом [16]**

- збільшення вмісту 17-гідроксипрогестерону в крові;
- нормальний рівень тестостерону [7].

## Клінічний випадок 3

Хворий, віком 10 днів, госпіталізований до КМДКІЛ з діагнозом: гостра кишкова інфекція – гострий ентероколіт, токсико-ексикоз II-III ст., сепсис (?).

На момент госпіталізації: скарги на діарею, часте повторне блювання, кишкові коліки, здуття живота, підвищення температури тіла до 37,5°C та судом, сірий колір шкірних покривів.

**Анамнез хвороби:** захворів гостро, з підвищення температури тіла до 37,5°C, діареєю – 11 епізодів (випорожнення рідкі, зеленого кольору), відмовою від їжі, блюванням. Хворого оглянув педіатр, призначено: смекта, регідрон, ентерол, хілак. Ввечері стан хлопчика погіршився, він постійно спав, при спробі годування – еквіваленти судом, блювання. Каретою швидкої медич-

ної допомоги доставлений в реанімаційне відділення КМДКІЛ.

**Анамнез життя:** дитина від 1-ї вагітності 1-х пологів. Під час вагітності – загроза переривання; призначено – гініпрал.

**Проведені обстеження:** загальний аналіз крові + бактеріологічний посів на стерильність; загальний аналіз сечі + бакпосів на стерильність; коагулограма; біохімічний аналіз крові (білок і фракції, електроліти, білірубін, аспартатамінотрансфераза (АСТ), АЛТ); мазок із зіву на флору; дослідження грудного молока, виділень з вух та з очей на флору; бакпосів калу.

*Дослідження грудного молока на флору:* права молочна залоза: *Staphylococcus aureus* – 10 КУО в 1 мл; ліва: *S. aureus* – 12 КУО в 1 мл.



Дослідження виділень з вух на флору: праве: *S. aureus* –  $10^4$ .

Дослідження виділень з очей на флору: *Staphylococcus epidermidis* –  $10^4$ .

Бакпосів калу: *S. aureus* –  $10^4$ .

Посів сечі на стерильність: *Escherichia coli* –  $10^6$ , *Streptococcus faecalis* –  $10^3$ .

Мазок з зів'язки на флору: *Streptococcus viridans* –  $10^3$ , *Candida* –  $10^6$ .

Біохімічний аналіз крові: калій – 4,96 ммоль/л (норма – 4,0-5,0 ммоль/л), **гіпонатріємія** (натрій – 93,5 ммоль/л (!); норма – 128-145 ммоль/л), **гіпохлоремія** (хлор – 65,7 ммоль/л (!), норма – 95-110 ммоль/л), загальний білірубін в динаміці – 114,93-46,8 мкмоль/л; непрямий білірубін – 114,93-46,8 мкмоль/л; прямий білірубін – слідова концентрація; АЛТ – 44,5-42,8 ммоль/л; АСТ – 40-44,1 ммоль/л; загальний білок – 45%, альбуміни – 55-45-50-56%, глобуліни – 45-55-50-44%.

**Клінічний діагноз:** Адреногенітальний синдром, солевтратна форма. Стафілококова інфекція. Кон'югаційна жовтяниця.

У цьому клінічному випадку захворювання мало гострий перебіг і за клінічною картиною було подібне до проявів гострої кишкової інфекції (часте блювання, рідкі часті випорожнення, ознаки зневоднення), але вже при госпіталізації до стаціонару

дані клініко-лабораторного обстеження, зокрема виявлені електролітні порушення (гіпонатріємія та гіпохлоремія), дали змогу встановити діагноз адреногенітального синдрому, солевтратної форми.

Лікування солевтратної форми вродженої гіперплазії надниркових залоз починають із введення внутрішньовенно струменево гідрокортизону в дозі 10-20 мг/кг (за його відсутності – преднізолон у дозі 2-4 мг/кг), надалі протягом доби до стабілізації стану – кожні 4 години вводять внутрішньовенно гідрокортизон по 2-4 мг/кг, проводиться регідраційна терапія – внутрішньовенне введення 5% глюкози, 0,9% розчину хлориду натрію під контролем показників електролітів (калію, натрію, хлору) [7].

**Хворому проведено лікування:** гідрокортизон внутрішньовенно – 50 мг, внутрішньовенна інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами (5% розчин глюкози, 0,9% розчин хлориду натрію), антибактеріальна терапія: меронем – 120 мг 3 рази на добу, ванкомицин – 45 мг/кг на добу, протигрибкова терапія: флуконазол – 10 мг/кг, корекція водно-електролітного балансу.

З позитивною динамікою дитина була переведена в Клінічну міську лікарню № 6 до відділення патології новонароджених для подальшого лікування.

## Муковісцидоз

Муковісцидоз (кістозний фіброз) у дітей є найбільш частою спадковою поліорганною патологією, що характеризується вираженою генетичною гетерогенністю та клінічним поліморфізмом. На сьогодні в Україні це захворювання залишається медико-соціальною проблемою, пов'язаною зі значними моральними, фізичними й матеріальними затратами сім'ї, органів охорони здоров'я і суспільства в цілому.

Клінічна картина муковісцидозу різноманітна і залежить від віку дитини, тяжкості ураження окремих органів і систем. Для більшості дітей грудного віку характерна наявність тріади симптомів:

- респіраторний;
- кишковий (діарея зі стеатореєю);
- відставання у фізичному розвитку (виражена гіпотрофія) [5, 8].

### Критерії діагностики:

1. У клінічній картині домінують бронхолегеневі зміни, які визначають перебіг і прогноз хвороби, а саме:

- повторні і рецидивуючі пневмонії з затяжним перебігом;
- абсцедуючі пневмонії, особливо у дітей раннього віку;
- бронхоектази, особливо двосторонні;
- бронхіальна астма, рефрактерна до традиційної терапії;

- рецидивуючі бронхіти, бронхіоліти, особливо з висівом *Pseudomonas aeruginosa*;
  - персистуючі зміни на рентгенограмі органів грудної клітки (наприклад, бронхоектази, ателектази, інфільтрати);
  - обструкція дихальних шляхів, яка проявляється свистячими хрипами та переривчастим диханням;
  - носові поліпи, синусит або рентгенологічні зміни в параназальних синусах;
  - деформація дистальних фаланг пальців у вигляді «барабаних паличок».
2. Зміни в травній системі та харчовому статусі, а саме:
- меконіальний ілеус, синдром обструкції дистальних відділів тонкої кишки (еквівалент меконіального ілеусу),
  - випадіння прямої кишки;
  - в підшлунковій залозі – панкреатична недостатність з типовими змінами випорожнень, рекурентний панкреатит, цукровий діабет;
  - в печінці – клінічні або гістологічні прояви фокального біліарного цирозу чи мультилобулярного цирозу печінки;
  - порушення харчового статусу: прояви недостатнього засвоєння компонентів їжі (дефіцит маси та довжини тіла, якщо порівняти із належними



**Рисунок 9. Прояви вторинної легеневої гіпертензії у хворих на муковісцидоз [14]**

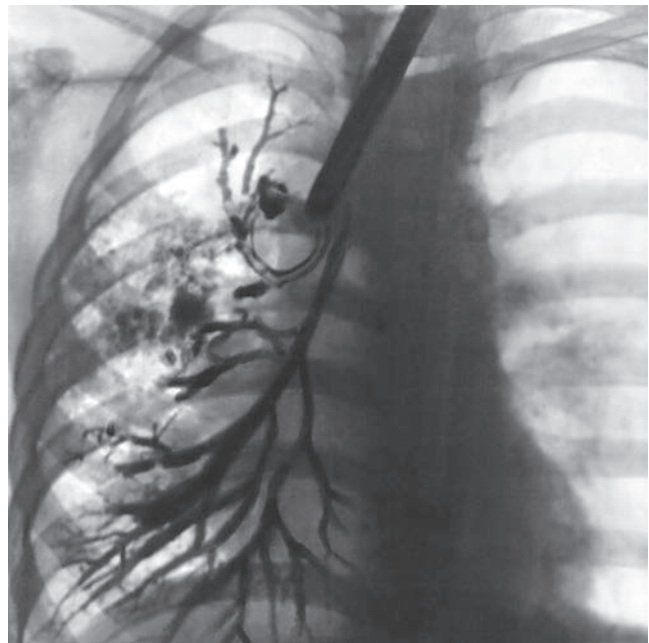
за віком); гіпопротеїнемія з набряками та анемією, вторинний дефіцит жиророзчинних вітамінів [8];

- гіпоелектролітемія і метаболічний алкалоз;
- захворювання на муковісцидоз братів чи сестер (сімейний анамнез).

На **рисунках 9 і 10** наведені клінічні та рентгенологічні прояви муковісцидозу.

Для підтвердження діагнозу муковісцидозу обов'язковими є спеціальні дослідження:

- потова проба: підвищена концентрація хлоридів поту за результатами 2 чи більше досліджень за допомогою пілокарпінового іонофорезу (класичний метод Гібсона – Кука, 1959 р.). У немовлят до 3 міс: до 25 ммоль/л – норма; 25-40 ммоль/л – сумнівний результат; більше 40 ммоль/л – позитивний; у старших дітей: до 40 ммоль/л – норма; 40-60 ммоль/л – сумнівний (пограничний)



**Рисунок 10. Рентгенографічна картина при муковісцидозі [14]**

результат; більше 60 ммоль/л – позитивний. Діагностично значущим для встановлення діагнозу муковісцидозу є хлориди поту – 60 ммоль/л.

- підвищена кількість нейтрального жиру за результатами копрологічного дослідження;
- молекулярно-генетичне дослідження: ідентифікація двох мутацій гена муковісцидозного трансмембранного регулятора (МВТР) [8].

## Клінічний випадок 4

Хворий, віком 5 місяців, переведений із Закарпатської обласної лікарні в клініку НДСЛ «ОХМАТДИТ» для обстеження, верифікації діагнозу і визначення тактики лікування з **попереднім діагнозом: рецидивуючий бронхіт, період загострення (?), муковісцидоз (?),** зі скаргами матері на частий нав'язливий кашель з двомісячного віку, періодичне поперхування під час годування, торпідність маси тіла.

**З анамнезу життя і захворювання** відомо, що до 2-місячного віку хлопчик не хворів, а з 2 місяців з'явився кашель при нормальній температурі. Запідозрено пневмонію, хворий госпіталізований в стаціонар за місцем проживання, отримував антибактеріальну терапію, виписаний додому з позитивною динамікою.

Надалі кашель наростав, з'явилися рідкі випорожнення. Госпіталізований в реанімаційне відділення, у хворого спостерігалися набряки, дихальна недостатність, ентеритичні випорожнення. Призначено

антибактеріальну та інфузійну терапію, стан дитини дещо поліпшився, але посилювався кашель з відходженням великої кількості в'язкої мокроти. Запідозрено муковісцидоз. Для подальшого обстеження та верифікації діагнозу переведений в клініку НДСЛ «ОХМАТДИТ». При госпіталізації стан близький до тяжкого: блідість, гіпотрофія, тургор тканин знижений, помірно виражена задишка, кашель нав'язливий частий, малопродуктивний, мокрота в'язка, періодично поперхується при годуванні.

У легенях перкуторно коробковий відтінок звука, аускультативно – жорстке дихання, значна кількість різнокаліберних сухих хрипів. Живіт незначно збільшений в розмірах, м'який, безболісний, печінка на 2 см виступає з-під краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

**Диференціальна діагностика** проводилася між: зтяжним перебігом бронхообструктивного синдрому (БОС), трахео-стра-

вохідною норицею (виключена за даними фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС) і бронхоскопії – велика кількість гнійної мокроти) та муковісцидозом.

**Проведені обстеження:**

*УЗД органів черевної порожнини:* виражений метеоризм. Печінка збільшена, передньо-задній розмір правої частки 74 мм, структура однорідна, підвищеної ехогенності. Селезінка збільшена – 55 × 21 мм, звичайної ехоструктури. Нирки вікових розмірів і ехоструктури.

*Рентгенографія органів грудної порожнини:* рисунок посилений за рахунок перибронхіальних змін, набряк інтерстицію.

*Трахеобронхоскопія:* Дифузний гнійний ендобронхіт.

*ФЕГДС:* катаральний езофагіт (рефлюкс?).

*Панкреатична еластаза калу* – 52,7 мкг/г (норма > 200 мкг/г).

*Потова проба* – 100 ммоль/л (норма – до 40 ммоль/л).

*Копрограма:* нейтральний жир у великій кількості.

**Остаточний діагноз:** муковісцидоз з панкреатичною недостатністю.

Обов'язковими складовими лікування хворих на муковісцидоз є:

- муколітична терапія;

- антибактеріальна терапія;
- ферментотерапія препаратами підшлункової залози;
- дієтотерапія;
- вітамінотерапія.

**Проведене лікування:** антибактеріальна терапія: тіenam, з подальшою заміною на цефтріаксон і коломіцин (з урахуванням висіяної з мокротиння *Ps. aerogenosa*); протигрибкова терапія: флуконазол; муколітична терапія – муколван; гепатопротектори: гептрал в/в, урсофальк в суспензії; ферментотерапія препаратами підшлункової залози – креон 10 000 Од, початкова доза становила 5000 МО активності ліпази на кг маси тіла на добу – 20 000 Од/добу; масаж грудної клітки, інгаляції з флуїмуцилом.

**Таким чином, цей клінічний приклад показує випадок муковісцидозу, який «ховався під маскою» рецидивуючого перебігу респіраторної патології з порушенням функції підшлункової залози.**

**У клінічній картині цього захворювання важливими ознаками, які дали змогу встановити діагноз муковісцидозу, були: стійкий кашель з виділенням гнійного мокротиння, задишка, набряки, відставання в набиранні маси тіла.**

**Висновки**

Орфанні захворювання часто перебігають «під маскою» інших, більш поширених нозологій, що не дає змоги лікарю вчасно запідозрити у хворого рідкісну патологію. Відсутність у теперішній час в Україні реальних статистичних даних, методів ранньої діагностики, які можливо застосувати в повсякденній практиці, та якісної наукової інформації про захворювання, відомої широкому колу фахівців більшості медичних закладів та населенню, а також важкодоступність отримання якісного тривалого лікування призводять до тяжких соціальних наслідків захворювання. Слід пам'ятати, що більшість з наведених груп захворювань здатні «ховатися під маскою» інфекційних, тому настороженість лікаря щодо можливої наявності у дитини рідкісної патології та її раннє виявлення, діагностика і своєчасне лікування можуть зберегти людині життя.

**Список літератури**

1. Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15.04.2014 р. № 1213-VII.

2. Павлишин Г.А., Фурдела В.Б., Філюк А.П., Гарбуз Ю.А. Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у практиці неонатолога // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т II. – 1 (3).

3. Поліщук Д.С., Поліщук С.Й., Комарніцька В.С. Орфанні захворювання в дерматології // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – №4 (55).

4. Кожемяка А.И., Клименко В.А., Кандыба В.П. и др. Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз у новорожденного ребенка // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5. – С. 105-108.

5. Шадрін О.Г. Муковісцидоз у дітей раннього віку // Новости медицины и фармации. Тематический номер «Гастроэнтерология». – 2009. – № 279.

6. Кузьменко І.І., Черкашина А.В Орфанні захворювання в Україні: здобутки та напрямки вирішення основних проблем у забезпеченні хворих // II Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи»: м. Харків, 2015 р.

7. Педіатрія. Національний підручник За редакцією професора В.В. Бережного. – 2013 р. – Том 2.

8. Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Муратов Г.Р., Башкирова Н.В., Яновская А.А. Типичные и атипичные формы муковисцидоза у детей // Дитячий лікар. – 2014. – № 2 (31). – С. 10-18.

9. Шкробанець І.Д., Ластівка І.В., Поліщук М.І., Годованець Ю.Д. Проблеми орфанних хвороб // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III. – № 2 (8).

10. Herman T.E., Siegel M.J. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Perinatol. 2010; 30 (5): 363-5.

11. Morrell D.S., Pepping M.A., Scott J.P., et al. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Arch Dermatol. 2002 Sep; 138 (9): 1208-12.

12. <http://80.36.73.149/almacen/medicina/ofthalmologia/enciclopedias/duane/pages/v9/v9c054a.html>

13. Hamilton W., Brush M.G. Four clinical variants of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child. 1964 Feb; 39 (203): 66-72.

14. Knipe H., Gaillard F. et al. Cystic fibrosis. (<http://radiopaedia.org/articles/cystic-fibrosis>)