*А.С.СЕНАТОРОВА, М.А. ГОНЧАРЬ, А.И.СТРАШОК, И.В.МИНЬКОВ, Е.М. ПУШКАРЬ, О.Л.ЛОГВИНОВА, Е.В. ОМЕЛЬЧЕНКО, Т.Б.ИЩЕНКО, И. А. САНИНА, Е.А. ПУГАЧЕВА, Е. В. ПОДГАЛАЯ*

 СУСТАВНОЙ СИНДРОМ КАК «МАСКА» МАНИФЕСТАЦИИ БОЛЕЗНИ БРУТОНА У

ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Харьковский национальный медицинский университет, Кафедра педиатрии № 1 и неонатологии;

 КУОЗ «Областная детская клиническая больница», Харьков, Украина

AS.SENATOROVA, M.A.GONCHAR, A.I.STRASHOK, I. V.MINKOV, E.M.PUSHKAR,

О. L.LOG VINO VA, E.V OMELCHENKO, T.B.ISHENKO, I.A.SANINA, E.A.PUGACHOVA, E.V.PODGALAYA.

ARTICULAR SYNDROME AS “MASK” THE MANIFESTATION OF X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA IN CHILDREN

SUMMARY

The authors provide a clinical observation of two children from the same family with hereditary hypogammaglobulinemia Bruton, that manifest from articular syndrome; describe the stages of diagnosis, the course and treatment of arthritis.

Дифференциальная диагностика суставного синдрома у детей остается спорной и недостаточно изученной проблемой [1,2]. Сходство клинического течения ювенильного ревматоидного (ЮРА) и реактивного артритов обусловливает необходимость продолжения поиска новых эффективных критериев ранней диагностики [1,2,3]. Первичные заболевания иммунной системы также могут манифестировать суставным синдромом, обуславливая особенности течения артрита и специфику терапии [3,4,5].

Болезнь Брутона (врожденная агаммаглобулинемия, Х-сцепленная, инфантильная) — вариант первичного гуморального иммунодефицита, вызванный мутациями в гене, кодирующем тирозинкиназу Брутона; характеризуется нарушением созревания В-лимфоцитов и почти полным отсутствием плазмоцитов и иммуноглобулинов [3]. В основе патогенеза заболевания лежит мутация в гене нерецепторной тирозинкиназы [4]. Болеют мальчики и мужчины, имеющие рецессивный тип наследования X - хромосомы, с частотой 1:1000000 в популяции [5]. У 20-30% пациентов развиваются аутоиммунные заболевания, в частности, ревматоидный артрит. Особенностями такого артрита является поражение крупных суставов и отсутствие типичных для ЮРА рентгенологических признаков даже при длительном течении артрита. У больных с ББ в 100 чаще, чем в популяции, развиваются онкологические и лимфопролиферативные заболевания [5]. Лечение включает заместительную терапию препаратами в/в иммуноглобулинов [5,6,7].

Ниже приводим выписки из историй болезни двух братьев (6-и и 3-х лет) для иллюстрации особенностей дебюта болезни Брутона у детей. Пациент Александр Д., 6 лет, поступил в клинику 15.10.2013 года с жалобами на боль и припухлость коленных суставов, изменение походки. Считается больным в течение 1.5 месяцев, когда появились артралгии, а затем дефигурация коленных суставов. За неделю до появления жалоб перенес ОРВИ. С 02.10.1 Зг. по 09.10.1 Зг. получал НПВС, в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии госпитализирован в специализированное кардиоревматологическое отделение.

Мальчик от 2-й беременности с угрозой прерывания в I, II, III триместрах; 1-ых родов с массой 3200г.; на грудном вскармливании до 3-х месяцев. После 6 мес. у ребенка отмечались частые ОРВИ, острые бронхиты, пневмонии, коклюш, острый гастроэнтероколит, конъюнктивиты и стоматит). Антибактериальная терапия проводилась от 6 до 8 раз в год. В 3 года перенес стрептодермию; неоднократно имели место панариции; пищевая аллергия на клубнику, коровье молоко. Вакцинирован по индивидуальному графику, осложнений не отмечалось.

Мать - 31 год, здорова. Отец - 31 год, страдает хроническим алкоголизмом, с семьей не проживает. Брат - 3 года, страдает частыми «простудными» заболеваниями, повторными бронхитами, конъюктивитами. При сборе семейного анамнеза установлено наличие смертей 4-х детей мужского пола в возрасте от 3 мес. до 9 лет в предыдущих поколениях по материнской линии (в том числе, смерть 3-х мальчиков в одной семье) от менингита, пневмонии с легочно­плевральными осложнениями.

При осмотре состояние мальчика средней тяжести, симптомы хронической интоксикации (бледность, периорбитальные тени, вялость), микрополиадения. Коленные суставы увеличены в объеме, больше справа (окружность 25,0 см), шаровидно дефигурированы, горячие на ощупь, болезненны при пальпации, объем активных и пассивных движений резко ограничен. При ходьбе ребенок не сгибает ноги в коленях, угол пассивного сгибания менее 900. ЧД - 24 в мин. ЧСС - 88 уд. в мин. Сердечно-сосудистая и дыхательная система - без видимой патологии. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги. Физиологические оправления в норме.

Назначено дополнительное исследование с целью уточнения генеза артрита и оценки состояния иммунной системы. Результаты исследования:

Клинические анализы: клинический анализ крови- умеренный лимфоцитоз (44%); клинический анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко - без патологии;

-исследование кала на яйца глист - результат отрицательный.

Биохимические исследования: микроальбумины мочи - 16,49мг/сут (норма до 20 мг/ сут); гаптоглобин, СРБ, печеночные пробы - в пределах нормы; креатинин и мочевина крови, СКФ - в пределах нормы; АСЛ-О, РФ, LE-клетки, цитруллиновый виментин, антиген АНА, антитела к ДНК - результат отрицательный; HLA В-27 - не выявлено. В протеинограмме -резкого снижен уровень г-глобулинов: общий белок - 55,0 г/л, альбумины - 76,8 г/л (норма 65-85 г/л), глобулины: 61- 3,9% (норма 3-6%), 62 - 7,7% (норма 6-12%), в - 7,7% (норма 8- 12%), г - 3,8% (норма 15-20%).

Иммунологическое исследование: гуморальное звено - снижение IgG и А: Ig А -0.67 г/ л (норма 1,24+0,45 г/л), Ig М-1,12 г/л (норма 0,65+0,25 г/л ), IgG-2,3 5 г/л (норма 9,23+2,56 г/л), IgE - 4,7 МЕ/мл (норма до 60,0 МЕ/мл); показатели клеточного звена иммунитета - без отклонений от нормы.

РИГА на иерсиниоз - результат отрицательный. ИФА: антитела классов IgM и IgG к вирусам герпеса 1,2 и 6 типов, ЦМВ, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, антитела к гельминтам (лямблии, трихинеллы, описторхоз, эхинококк); исследование на боррелиоз, ВИЧ, сифилис - результаты отрицательны.

ДЭХОКГ, ЭКГ, УЗИ внутренних органов: в норме.

Ro-графия коленных суставов: данные в пользу артрита (отек мягких тканей правого коленного сустава). .

Консультации специалистов: ЛОР: аденоидные вегетации П-Ш степени, туботит; Сурдолог: функция слуха в норме, данные в пользу туботита; ортопед-травматолог: реактивный артрит правого коленного сустава; офтальмолог: патологии не выявлено; фтизиатр: данных в пользу туберкулезного процесса нет.

Таким образом, развитие суставного синдрома после предшествовавшей респираторной инфекции у часто болеющего ребенка с хронической патологией носоглотки, характер течения артрита с вовлечением коленных суставов и отсутствие лабораторной активности дали основание думать о наличии у ребенка реактивного артрита, обосновывали необходимость исключения ювенильного ревматоидного артрита. Однако выявленные гипогаммаглобулинемия, гипоиммунногобулинемия (IgG и А) не укладывались в типичную картину РеА или ЮРА. Диагностический поиск был сосредоточен на выявлении первичных иммунодефицитных состояний, связанных дефицитом гуморального иммунитета; по поводу чего назначено исследование CD 19 методом проточной цитофлюорометрии.

С учетом неэффективности терапии НПВС (диклофенак), был назначен преднизолон (0,4мг/кг/сут); подозрение на наличие дефекта антителоообразования обосновывало целесообразность антибактериальной терапии (цефуроксим, цефтазидим). На фоне проводимого лечения состояние несколько улучшилось - уменьшились проявления суставного синдрома, но в последующем артрит приобрел волнообразное течение: вновь усиливалась боль, увеличивались в объеме коленные суставы, имела место болезненность при пальпации, ограничение объема движений и нарушение походки (хромота). Тогда же при исследовании было выявлено повышение уровня СРБ до 3+. При повторном иммунологическом исследовании отмечено стойкое снижение уровня г -глобулинов - до 3,5% (при норме 15-20%).

Ребенку проведено КТ коленных суставов (с целью исключения гнойно­воспалительного процесса) и брюшной полости (новообразования не выявлены).

В это же время, через 1 месяц после манифестации артрита у нашего пациента, Александра Д., в клинику поступил его младший брат, Денис Д., 3-х лет, с жалобами на боли и дефигурацию правого коленного сустава и нарушение походки, появившиеся за 1 неделю до поступления в стационар. Результаты клинического и биохимических исследований крови в пределах нормы. При иммунологическом исследовании также выявлена патология в гуморальном звене: выраженная дисиммуноглобулинемия за счет снижения IgG и IgA: Ig А - 0.42 г/л (норма 0.93+ 0,27 г/л), Ig М-0,52 г/л (норма 0,56+0,18 г/л), IgG -2,98 г/л (норма 9,29+2,28 г/л); показатели клеточного звена иммунитета - без отклонений от нормы.

В дальнейшем характер течения артрита у братьев в целом был идентичен. Возраст старшего ребенка и наличие эквивалентных изменений в протеинограмме и иммунограмме у обоих братьев, сходные анамнестические и клинические данные, склонность к частым ОРВИ и острым бронхолегочным заболеваниям, конъюнктивитам, отитам, а также принимая во внимание, что оба ребенка мальчики, было высказано предположение, что у пациентов имеет место наследственная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона), одним из проявлений которой является аутоиммунный артрит.

Диагноз подтвержден результатами исследований уровней иммуноглобулинов в крови, отсутствием CD 19 по данным проточной цитофлюорометрии.

Таким образом, аутоиммунные проявления течения основного заболевания у наших пациентов реализовались развитием ювенильного хронического артрита коленных суставов, идентичного по клиническим проявлениям с ювенильным ревматоидным артритом, что обосновывало необходимость коррекции лечения с назначением пожизненной заместительной иммунотерапии .

В настоящее время у ведущих исследователей нет единодушия по поводу трактовки диагноза артритов такого генеза. Так, Американская коллегия ревматологов (ACR), как и Российские детские ревматологи, используют термин ЮРА; Европейская лига против ревматизма (EULAR) - ювенильный хронический артрит (ЮХА), а Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR, DURBAN 1997) - ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) [15, 16, 17]. Проанализировав имеющиеся у пациентов проявления, мы остановились на определении артрита у больных как ЮХА, так как под этим термином подразумевается серонегативный артрит неустановленной этиологии, что соответствовало состоянию процесса на текущий момент.

Диагнозы обоих пациентов были сформулированы следующим образом: основной: первичный иммунодефицит - наследственная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона); осложнение основного: ювенильный хронический артрит; сопутствующий: аденоидные вегетации П-Ш степени; туботит.

К собенностям течения артрита у можно отнести тот факт, что за несколько месяцев его непрерывно рецидивирующего течения у братьев не развились костные или хрящевые изменения. В тоже время отсутствие клинико-лабораторной ремиссии требовало коррекции терапии. Согласно протоколу лечения ЮХА/ЮРА нами обсуждалась целесообразность включения в терапию цитостатиков (метотрексата) [7, 8]. Но, как известно, одним из противопоказаний к их назначению являются выраженные нарушения в иммунной системе. В доступной литературе мы не нашли указаний на возможность применения цитостатиков при лечения артрита у детей с первичным иммунодефицитом, ББ. На консилиуме с участием областного и республиканского иммунологов было принято решение о назначении метотрексата.

Пациенты выписаны домой с рекомендациями продолжения терапии в составе преднизолона (0,4мг/кг), метотрексата (10 мг/кв.м/нед.), фолиевой кислоты, аспаркама и бициллина-5. Назначена ежемесячная иммуннозамещающая терапия биовеном моно.

При госпитализации через 4, 6,9 месяцев от начала заболевания пациенты жалоб не предъявляли. Сохранялась минимальная дефигурация коленных суставов, движения в них безболезненны, не ограничены. Лабораторной активности выявлено не было, что дало основание для снижения дозы преднизолона с последующей его отменой, а через 11 месяцев на фоне полной клинико-лабораторной ремиссии был отменен метотрексат; продолжена заместительная иммунотерапия.

Таким образом, у наблюдаемых нами двух братьев разного возраста болезнь Брутона манифестировала практически одновременно артритом коленных суставов, резистентным к проводимой терапии, что, наряду с особенностями семейного анамнеза и данными иммунологического исследования, стало одним из важных критериев диагностики наследственной гипогаммаглобулинемии. Клинико-лабораторная ремиссия в течении хронического артрита достигнута после включения в комплексную терапию иммунозаместительного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлишин Г.А., Ковальчук Т.А. - Клиническая характеристика суставного синдрома у детей с ревматоидным и реактивным артритами. // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии, 2012, 39"44.
2. Калинина Н.М. - Фенотипы ювенильного идиопатического артрита [Электронный ресурс]//Лечащий врач, 2014, №8. Режим удаленного доступа: <http://www.lvrach.ru/2014/08/15436029/>
3. Conley М. - X-linked agammaglobulinemia// NCBI, 2011. Режим удаленного доступа: <http://www>. ncbi.nlm.nDi.gov/books/NBK1453/
4. Kareva L., Mironska К., Stavric К. - Joint disease in children with x-linked agammaglobulinemia// J. IMAB, Ann. Proc. (Scientific Papers), 2013, vl9,3-9.
5. Sukumaran S. - A child with X-linked agammaglobulinemia and enthesitis-related arthritis// Inter. J. Rheumatology, 2011, vl2, Режим удаленного доступа: <http://dx.doi>. org/10.1155/2011/175973
6. Kumar m. et al. - Bruton’s X-linked agammaglobulinemia presenting as chronic monoarticular arthritis// J. Nepal Paediatric Society, 2012, v32(3). Режим удаленного доступа: <http://www>. nepjol.info/index.php/JNPS/article/ view/6 П83

7.2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features//Arthritis Care & Research, 2011, v63(4), 465-482.

8. Бойко Я.С., Омельченко Л.1., Чернишов В.П. - Прогнозування ризику формування рефрактерного перюду ювенильного ревматоидного артриту// Український ревматологічнй журнал, 2014, №58. Режим удаленного доступа: <http://www.rheumatology.Kiev.ua/article/7463/>.