
Случай из практики

УДК 616.8-008.6

СИНДРОМ ВИСКОТТА – ОЛДРИЧА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И. С. Горнаков¹, кандидат медицинских наук,

О. Б. Козлова²,

В. В. Чемоданов¹, доктор медицинских наук,

Е. Е. Краснова*¹, доктор медицинских наук

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1», 153025, Россия, г. Иваново, ул. Академика Мальцева, д. 3

РЕЗЮМЕ Особенностью данного наблюдения, помимо чрезвычайной редкости данного заболевания, является отсутствие выраженных клинических проявлений дерматита, хорошая терапевтическая эффективность плановой внутривенной иммунотерапии, отсутствие типичной эозинофилии в крови, а также отсутствие повышенного уровня IgG и IgA на фоне сниженного IgM, присоединение иммунного механизма тромбоцитопении на фоне многократных инфузий иммуностропных препаратов.

Ключевые слова: синдром Вискотта – Олдрича, первичные иммунодефициты.

* Ответственный за переписку (corresponding author): krasnova_ee@mail.ru.

Синдром Вискотта – Олдрича, характеризующийся комбинированной недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета, наследуется по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу и проявляется триадой признаков: рецидивирующими и хроническими микробно-воспалительными заболеваниями, геморрагическим синдромом и экземой.

Данный клинический синдром впервые был описан в 1937 г., когда А. Вискотт сообщил о семье, в которой трое мальчиков имели тромбоцитопению в сочетании с тяжелой экземой и повторными инфекциями, в то время как четыре их сестры были здоровыми. Через 17 лет, в 1954 г., Р. Олдрич показал, что этот синдром наследуется как X-сцепленный рецессивный признак. В 50-х и 60-х гг. XX в. были выявлены признаки иммунной недостаточности, и синдром Вискотта – Олдрича вошел в список первичных иммунодефицитов.

Частота встречаемости синдрома Вискотта – Олдрича составляет 4 : 1 000 000. Болеют почти исключительно мальчики. Молекулярный дефект, описанный в 1994 г. Derry, Ochs, Francke (США), заключается в отсутствии белка WASP (Wiscott-Aldrich syndrome protein), кодируемого геном WASP, который локализован на коротком плече X-хромосомы. Функции WASP до конца не изучены, но выявлено, что он играет критическую роль в полимеризации актина и формировании цитоскелета. Также в формировании цитоскелета (микровилли, филоподии, ламеллоподии) участвует белок моззин, концентрация которого существенно снижается в тромбоцитах при синдроме Вискотта – Олдрича [4].

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, иногда в периоде новорожденности. Классическая форма синдрома Вискотта – Олдрича представляет собой характерный комплекс нару-

WISCOTT – ALDRICH SYNDROME (A CLINICAL OBSERVATION)

Gornakov I. S., Kozlova O. B., Chemodanov V. V., Krasnova E. E.

ABSTRACT The peculiarities of this observation besides the extraordinary rarity of the disease were as follows: the absence of the expressed dermatitis clinical manifestations, good therapeutic efficacy of planned intravenous immunotherapy, the absence of typical eosinophilia in blood and the absence of IgG and IgA increased level on the background of decreased IgM level, the addition of thrombocytopenia on the background of multiple infusions of immunostrophic preparations.

Key words: Wiscott-Aldrich syndrome, primary immunodeficiencies.

шений: повышенная кровоточивость, связанная со значительным снижением числа тромбоцитов; рецидивирующие и хронические бактериальные, вирусные и грибковые инфекции; кожная экзема. Помимо классической выделена более легкая форма болезни под названием X-сцепленной тромбоцитопении.

Тромбоцитопения и уменьшение размера тромбоцитов (большинство пластинок менее 1,5 мкм в диаметре при норме 2,3 мкм), при данной патологии является постоянным симптомом. Тромбоцитопения обусловлена несколькими причинами: повышенным разрушением клеток, аномальным метаболизмом, неэффективным тромбоцитопозом. Число тромбоцитов чаще колеблется от $30 \times 10^9/\text{л}$ до $140 \times 10^9/\text{л}$, но периодически снижается до $(10-30) \times 10^9/\text{л}$ [1]. В пунктате костного мозга определяют отсутствие мегакариоцитов или наличие их дегенеративных форм. Из-за постоянных кровотечений у больного может также развиваться хроническая постгеморрагическая анемия. В большинстве случаев одним из симптомов является зудящая кожная сыпь. Геморрагический синдром усиливается на фоне инфекций.

Тяжесть иммунного дефекта при синдроме Вискотта – Олдрича переменна. В большинстве случаев поражается и клеточный, и гуморальный иммунитет, к 6–8 годам развивается лимфоцитопения за счет дефицита Т-клеток. Уровень сывороточного IgG не изменен, IgM – умеренно снижен, а концентрации IgA и IgE – повышены [2]. Следствием иммунодефицита являются упорные, часто повторяющиеся бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Кожа может быть инфицирована разными бактериями в результате интенсивного расчесывания зон, пораженных экземой. У таких детей существенно повышен риск возникновения злокачественных заболеваний, прежде всего лимфом и лейкозов, и с возрастом этот риск возрастает. В ряде случаев развиваются такие аутоиммунные нарушения, как васкулит, гломерулонефрит и др. Может возникнуть и иммунная тромбоцитопения, значительно увеличивающая риск развития и тяжесть кровотечений [2, 3].

На первом году жизни экзема может напоминать себорейный дерматит, тяжелый пеленочный дерматит или быть генерализованной, поражая кожу всего тела или только конечностей. У мальчиков более старшего возраста экзема может ограничиваться складками кожи в локтевом сгибе, локализоваться вокруг кистей рук или шеи, а также под коленными суставами, в иных случаях она может поражать значительную часть поверхности кожи. У некоторых пациентов экзема отсутствует или имеет легкую форму. Характерными

признаками болезни являются рецидивирующий неспецифический артрит, бронхиальная астма, нефрит и воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся кровотечениями.

Единственный метод лечения, который может полностью восстановить иммунологический и гематологический дефекты, – пересадка аллогенного костного мозга, а ее успех достигает 90% при использовании трансплантата от гистосовместимого донора. До применения трансплантации костного мозга большинство пациентов погибали в раннем возрасте (в среднем в 6,5 года). Паллиативное лечение включает в себя заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином и профилактическое назначение антимикробных и противовирусных препаратов. Выраженность геморрагического синдрома уменьшается после спленэктомии, когда у больных увеличивается не только количество тромбоцитов, но и их размер. Спленэктомию желательнее проводить в ранние сроки.

При остром течении инфекций проводится терапия антибиотиками широкого спектра действия, как правило в виде комбинации цефалоспоринов (100 мг/кг/сут) с аминогликозидами (в максимальной возрастной дозе) внутривенно. Вне обострения инфекций больные нуждаются в постоянном приеме триметоприма/сульфаметоксазола (в дозе 5 мг/кг/сут) для профилактики пневмоцистной пневмонии, противогрибковых (флуконазол) и противовирусных (ацикловир) препаратов.

Обязательным компонентом лечения является регулярная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином ($0,4 \text{ г/кг}$ на введение), которое проводится в связи с нарушенной продукцией специфических антител, несмотря на нормальную концентрацию сывороточных иммуноглобулинов.

Приводим собственное наблюдение мальчика У. с синдромом Вискотта – Олдрича, рожденного 11.12.2008. Из анамнеза жизни выяснено, что он рожден от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза, угрозы прерывания беременности и анемии. Рожден в первых срочных родах с массой 3660 г, длиной 53 см. Приложен к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находился один месяц. Вакцинация БЦЖ и против гепатита В выполнена в роддоме. В дальнейшем профилактические прививки не проводились.

Основные отклонения в генеалогическом анамнезе ребенка отмечены по материнской линии. В частности, у прабабушки были дети, которые страдали кровоточивостью (синяки, носовые кровотечения), у бабушки – 2 мальчика из двойни умерли в младенческом возрасте: один – на пер-

вом месяце жизни при неизвестной причине, второй – на первом году жизни от пневмонии. Установлено, что у двоюродного брата (сибса) имеют место частые простудные заболевания.

С двухмесячного возраста у ребенка на фоне искусственного вскармливания дебютировал атопический дерматит в сочетании с кожными геморрагическими высыпаниями. В возрасте 5 месяцев находился на лечении в ОДКБ г. Иванова. При поступлении в клинику отмечены выраженные геморрагии на коже головы, туловища, конечностей, сочетавшиеся с проявлениями атопического дерматита. В гемограмме обращала на себя внимание тромбоцитопения – до $31 \times 10^9/\text{л}$. Эти изменения были расценены как острая форма идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Сопутствующими заболеваниями являлись атопический дерматит и перинатальное поражение ЦНС, манифестировавшее как синдром двигательных нарушений.

Проведенная дважды заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином в дозе 2,5 г не привела к ожидаемому нарастанию количества тромбоцитов. На фоне курса лечения преднизолоном из расчета 2 мг/кг массы тела внутрь прослежено кратковременное повышение содержания тромбоцитов до $93 \times 10^9/\text{л}$, которое после отмены препарата снизилось до $8 \times 10^9/\text{л}$ с нарастанием выраженности кожного геморрагического синдрома.

Упорно сохраняющийся геморрагический синдром, наличие атопического дерматита и тромбоцитопении позволили предположить у ребенка синдром Вискотта – Олдрича. Для верификации диагноза и лечения мальчик был направлен в отделение иммунологии РДКБ г. Москвы.

При определении экспрессии WAS-протеина в клетках периферической крови отмечено резкое ее снижение на лимфоцитах пациента по сравнению с лимфоцитами донора (2,5% против 87%), что было одним из аргументов в пользу предположения о синдроме Вискотта – Олдрича. Изменения в иммунограмме больного характеризовались умеренным снижением уровня IgM до 30,5 мг% (норма 43–239 мг%), при нормальных показателях IgA, составивших 20 мг% (норма 14–108 мг%) и IgG – 496 мг% (норма 500–1200 мг%).

Проведенные исследования и наблюдение в динамике позволили диагностировать синдром Вискотта – Олдрича, по поводу которого назначена регулярная заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения в дозе 0,4 г/кг массы тела один раз в 3–4 недели. На протяжении 4 лет ребенок систематически получал это лечение.

С учетом того, что радикальным методом лечения данного заболевания является трансплантация костного мозга, проведено HLA-типирование для дальнейшего поиска донорской пуповинной крови. Однако идентичной по HLA пуповинной донорской крови не найдено, а от дальнейшего поиска возможных доноров родители отказались.

В межгоспитальном периоде мальчик получал противомикробную терапию бисептолом, микромаксом, заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Его рост и развитие соответствовали возрасту, болел нечасто вирусными заболеваниями, протекавшими достаточно легко в виде назофарингита.

При повторной госпитализации и углубленном обследовании в РДКБ было установлен пятикратный рост уровня антител к тромбоцитам на фоне выраженной тромбоцитопении, что позволило диагностировать аутоиммунный ее характер. В связи с этим была рекомендована спленэктомия, однако от данного оперативного вмешательства родители также отказались. В план лечения ребенка добавлен преднизолон и азатиоприн.

Из последних заболеваний, перенесенных ребенком, следует назвать нетяжелую внебольничную правостороннюю нижнедолевую пневмонию, которая характеризовалась медленным регрессом основных симптомов.

Мальчик осмотрен 24.10.2013 в детской клинике во время внутривенного введения иммуноглобулина. Его возраст на момент осмотра составлял 4 года 10 месяцев, вес – 19 кг, рост – 110 см. Физическое развитие расценено как среднее, гармоничное. Гиперактивен, двигательльно расторможен.

Самочувствие удовлетворительное. Кожные покровы бледные, сухие. На коже туловища, конечностей (голень, предплечья, поясница) определяются отдельные экхимозы, в области ягодичной складки – петехиальные элементы. Периферические лимфатические узлы единичные, не увеличены, безболезненные. Суставы не изменены, движения в конечностях в полном объеме, выявлена плоско-вальгусная стопа. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Имеется правосторонняя паховая грыжа. Физиологические отправления не нарушены.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение печени без нарушения ее эхогенности, поджелудочная железа также умеренно увеличена с однородной паренхимой, желчный пузырь S-образной формы с чистым просветом. Брыжеечные лимфатические узлы

множественные размером до 5 × 9 мм. Почки имеют обычное расположение, умеренно увеличены, чашечно-лоханочные комплексы не изменены.

На ЭКГ отмечены изменения метаболического характера. Какой-либо четкой зависимости между количеством тромбоцитов и наличием интеркуррентных заболеваний не выявлено. Количество тромбоцитов никогда не достигало величины $140 \times 10^9/\text{л}$. В периферической крови содержание гемоглобина было в пределах нормы, лейкоцитарная формула соответствовала возрастным значениям.

В настоящее время наряду с внутривенным иммуноглобулином получает бисептол, микомакс, ацикловир (постоянно), длительно – азатиоприн, преднизолон. Уровень тромбоцитов в крови на фоне лечения остается достаточно низким, сохраняется кожный геморрагический синдром, выраженность которого зависит, помимо прочего, от подвижности ребенка. При обследовании в кли-

нике выявлен эрозивный гастродуоденит, сопровождавшийся кровотечением, расцененный как осложнение гормональной терапии.

Особенностью данного наблюдения, помимо чрезвычайной редкости данного заболевания, является отсутствие выраженных клинических проявлений дерматита, хорошая терапевтическая эффективность плановой внутривенной иммунотерапии, отсутствие типичной эозинофилии в крови, а также отсутствие повышенного уровня IgG и IgA на фоне сниженного IgM, присоединение иммунного механизма тромбоцитопении на фоне многократных инфузий иммуностропных препаратов. Отдаленный прогноз у данного больного сомнительный, поскольку возможности консервативной терапии могут быть исчерпаны в связи с неизбежным формированием толерантности и появлением побочных эффектов лечения (аллергические реакции, синдром отмены).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Синдром Вискотта – Олдрича: особенности клинических проявлений и консервативной терапии / И. В. Кондратенко [и др.] // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 29–34.
3. Синдром Вискотта – Олдрича / Ф. Г. Сибгатуллина [и др.] // Педиатрия. – 1998. – № 2. – С. 103–106.
4. Снижение концентрации белка цитоскелета моззина в тромбоцитах больных с синдромом Вискотта – Олдрича / А. Ю. Щербина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1999. – № 4. – С. 17–22.