

О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри

О.В. Шарікадзе, канд. мед. наук, доцент,

О.В. Поночевна, канд. мед. наук, доцент,

І.М. Гаврилюк, О.М. Грищенко

кафедра педіатрії № 1

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ



Д-р мед. наук, професор
О.М. Охотнікова



Канд. мед. наук, доцент
О.В. Шарікадзе



Канд. мед. наук, доцент
О.В. Поночевна

Синдром Віскотта–Олдрича – первинний комбінований імунодефіцит у практиці дитячого алерголога

Синдром Віскотта–Олдрича (WAS) – комбінований первинний імунодефіцит, який характеризується X-зчепленим рецесивним типом успадкування і у третини хворих проявляється тріадою: рецидивними мікробно-запальними захворюваннями, екземою (атопічним дерматитом) і кровотечами, що зумовлені тромбоцитопенією та дисфункцією тромбоцитів.

Даний синдром названий на честь двох лікарів, які вперше повідомили про нього. У 1937 р. доктор А. Віскотт, що працював у Мюнхені, описав 2 випадки хвороби у хлопчиків німецького походження, які мали тромбоцитопенію у поєднанні з тяжкою екземою і повторними інфекціями, тоді як четверо їх сестер були здорові. Майже через 20 років доктор Р.А. Олдрич повідомив про подібні симптоми у членів американської родини голандського походження.

Етіологія

WAS має рецесивний тип успадкування, який зчеплений з X-хромосою, отже, уражає лише чоловіків. Жінки не страждають на дану патологію, але можуть передавати дефектний ген наступним поколінням. Ген, що відповідальний за розвиток цієї хвороби, – WAS-ген, розташований на короткому плечі X-хромосоми Хр.11.22 і складається з 12 екзонів, які кодують 502 амінокислоти (рис. 1).

Починаючи з 2000 р. в гені було виявлено понад 100 різних мутацій, і на сьогодні описано понад 300 мутацій WAS-гена, які призводять до різних клінічних фенотипів захворювання, у тому числі класичний WAS, X-зчеплену тромбоцитопенію (X-linked thrombocytopenia – XLT), інтермітуючу тромбоцитопенію та нейтропенію. Навіть у межах однієї родини уражені члени сім'ї з ідентичною мутацією гена можуть мати різний ступінь тяжкості хвороби. За даними літератури, частота народження хлопчиків з WAS становить 1 на 250 тис.

Патогенез

При WAS знижується кількість або зовсім не продукується білок WAS (WAS-protein, WASP). Унікальні функції WASP до кінця ще не вивчені, однак виявлено, що він відіграє ключову роль у полімеризації білка актину та формуванні цитоскелету. В останньому процесі (у формуванні цитоскелету – мікрофібрил, філоподій, фагоцитарних вакуоль, подосом тощо) бере безпосередню участь білок міозин, концентрація якого значно знижена у тромбоцитах хворих із WAS. WASP експресується тільки в ядромісних клітинах гемопоетичної системи. WASP має виключне значення для передачі сигналу від поверхневих рецепторів клітини

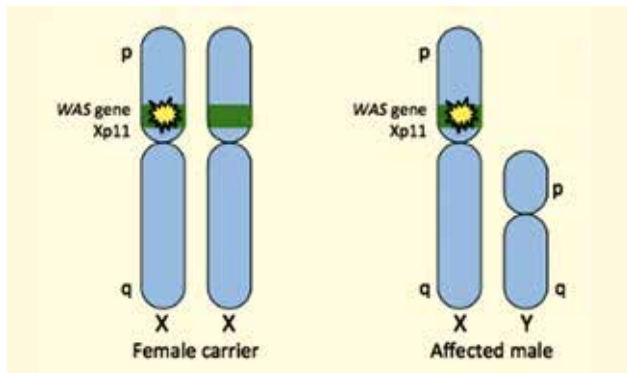


Рис. 1. Генетичні особливості синдрому Віскотта–Олдрича

до актинового цитоскелету, що динамічно ним регулюється. Це призводить до дефектів формування усіх клітинних структур, утворення яких залежить від цитоскелетної реорганізації актинових філаментів і в результаті порушення багатьох функцій клітин, які в нормі експресують WASP, а саме лейкоцитів і тромбоцитів.

Повноцінна функція актинового цитоскелету вкрай важлива вже на стадії продукції тромбоцитів мегакаріоцитами у кістковому мозку, а також для реалізації їх адгезивних, агрегаційних та інших функцій. Тромбоцитопенія і зменшення розміру тромбоцитів (діаметром менше 1,5 мкм при нормі 2,3 мкм) є постійним симптомом при даній патології. Основними причинами цього є: підвищене руйнування клітин, порушений метаболізм, неефективний тромбоцитопоез. Число тромбоцитів коливається від $30 \times 10^9/\text{л}$ до $140 \times 10^9/\text{л}$, але періодично знижується до $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. У пунктаті кісткового мозку визначають відсутність мегакаріоцитів або наявність їх дегенеративних форм. У більшості випадків геморагічний синдром посилюється на фоні інфекцій. У хворого може також розвинути хронічна постгеморагічна анемія і збільшення селезінки (спленомегалія).

Імунна система пацієнтів з WAS виробляє дуже мало В- і Т-лімфоцитів, які необхідні для захисту організму від інфікування. Істотно порушується хемотаксис WASP-дефіцитних лейкоцитів, знижується проліферативна відповідь лімфоцитів, порушується формування імунних синапсів Т-лімфоцитів, значно ослаблюється цитолітична активність натуральних кілерів, також погіршується IgG-опосередкований фагоцитоз і відповідно, порушується презентація антигенів. Ось чому пацієнти з WAS страждають на повторні бактеріальні, грибкові та вірусні інфекції.

Клінічна характеристика

Протягом першого року життя можна запідозрити WAS за характерною тріадою: кровотечі, екзема та рецидивні інфекції. Дебютує хвороба кров'янистою діареєю, петехіями на шкірі (рис. 2), слизових оболонках порожнини рота, тривалим загоєнням пупкової ранки. Екзема розвивається у багатьох (рис. 3), але не у всіх хворих. Лише одна третина дітей з WAS розвивають класичну тріаду, в решти прояви можуть мати вигляд: тромбоцитопенії (майже у 90%), лише гематологічного синдрому (у 20%), тільки інфекційних проявів (у 5%), тільки екземи (у 0%). Характерні отити, синусити, тяжкі інфекції, спричинені вірусом простого герпесу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барр (EBV).

При WAS має місце підвищена частота розвитку аутоімунних захворювань, таких як гемолітична анемія, васкуліти (наприклад, пурпура Шенляйн–Геноха), поліартрит,

гломерулонефрит і коліти. Відзначається й інша аутоімунна патологія, яка зустрічається рідше: нейтропенія, дерматоміозит, уевіти і рецидивні ангіонабряки. Близько 10% хворих розвивають злоякісні новоутворення, як правило, лейкемію або пухлини лімфатичних вузлів (неходжкінська лімфома). Малігнізація зазвичай відбувається у підлітків або у дорослих пацієнтів з класичним WAS, переважно це В-клітинні лімфоми.

Діагностика

У 1999 р. експерти ESID (European Society for Immunodeficiency Diseases) і PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) систематизували накопичені клініцистами дані про найпоширеніші форми первинних імунodefіцитів (ПІД) і створили діагностичні протоколи, якими користується більшість лікарів-імунологів у всьому світі.

Для WAS діагноз достовірний за наявності таких ознак:

- пацієнти чоловічої статі;
- вроджена тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менша ніж $70 \times 10^9/\text{л}$, зменшений діаметр тромбоцитів до $1,82 \pm 0,12$ мкм (у нормі – $2,3 \pm 0,12$) і мають хоча б один з таких проявів:
- мутації гена білка WASP (WASP-позитивні пацієнти);
- відсутність WASP у лімфоцитах (WASP-негативні хворі);
- наявність у родичів чоловічої статі по лінії матері тромбоцитопенії, аномальних тромбоцитів малого розміру.

Тяжкість перебігу WAS запропоновано оцінювати за спеціальною 5-бальною шкалою:

- менше 1 бала – інтермітуюча тромбоцитопенія з малими розмірами тромбоцитів;
- 1 бал – мікротромбоцитопенія з наявними чи відсутніми симптомами імунodefіциту (XLP);
- 2 бали – мікротромбоцитопенія з помірно чи незначно вираженими симптомами екземи та імунodefіциту (XLP);
- 3 бали – мікротромбоцитопенія зі стійкими, але помірно вираженими симптомами екземи та імунodefіциту (XLP);
- 4 бали – мікротромбоцитопенія з тяжкими симптомами екземи та імунodefіциту;
- 5 балів – окрім повної тяжкої картини WAS наявні аутоімунні феномени (5A) і/або онкопатологія (5M).

Ступінь тяжкості, за їх оцінками, корелює з типами мутацій, експресією WASP у клітинах крові та допомагає прийняти рішення щодо вибору терапії. Для остаточного підтвердження діагнозу проводиться молекулярно-генетичне дослідження щодо WAS-гена.



Рис. 2. Геморагічно-екзематозний висип у хлопчика першого півроку життя на типових місцях



Рис. 3. Стька, резистентна до терапії, екзема у старшого брата у різні вікові періоди (а, б); стька до терапії екзема в молодшого брата (в)

Лікування

Основним методом терапії хворих на WAS є трансплантація алогенних стовбурових клітин (ТСК), яка має на меті ліквідацію одночасно усіх порушень гемопоезу та відновлення імунних функцій. Донорські клітини підбирають за всіма 6 локусами HLA, оскільки неповна відповідність несе в собі високий ризик ускладнень. Дані Міжнародного реєстру трансплантації кісткового мозку щодо вивчення ефективності ТСК при WAS, що проведені у 170 хворих з цим захворюванням за період 1968–1999 рр., показали, що п'ятирічної виживаності після ТСК досягнуто у 70% хворих. Найкращі результати (87% виживаність) спостерігалися після проведення

ТСК від HLA-ідентичного сиблінга. Еквівалентні показники ефективності при трансплантації від неродинного донора вдається досягти лише у дітей віком до 5 років. Шанси на виживання зменшуються з віком хворого.

Альтернативним методом терапії, який проходить клінічні випробування у Медичній школі м. Ганновер (Hannover Medical School, Німеччина), є генно-інженерна терапія WAS. Доклінічна оцінка цього методу лікування проведена багатьма лабораторіями. Показано, що ретровірусний перенос гена відновлює нормальний клітинний фенотип у WASP-дефіцитних клітинах, нормалізує проліферативну відповідь В- і Т-лімфоцитів і їхню здатність до синтезу інтерлейкіну-2 (IL-2), відбувається корекція функції фагоцитозу з відновленням хемотаксису та здатності до формування подосом. Загалом генно-інженерна корекція WAS відбулася у 9 з 10 дітей, залучених у дане клінічне дослідження. Клінічний стан пацієнтів значно покращився: зникли геморагічний синдром, симптоми екземи, ознаки аутоімунної патології та схильності до тяжких інфекцій. Проте наступне спостереження показало, що у деяких пацієнтів розвинулась лейкемія. Отже, дослідження показало принципову можливість проведення генної терапії WAS, проте використання вірусних векторів пов'язане з високим ризиком розвитку лейкемії.

Консервативна терапія WAS полягає у негайному агресивному лікуванні інфекцій, замісній терапії довеним імуноглобуліном (IVIg) при дефіциті антитілопродукції, імуносупресивному лікуванні аутоімунної патології, призначенні препаратів анти-CD20-моноклональних антитіл при розвитку EBV-лімфопроліферативної хвороби, трансфузії тромбоконцентрату і свіжозамороженої плазми тощо.

Для ілюстрації вищевикладеного наводимо *клінічний випадок* з власної практики.

Хлопчик Б.В.А. віком 3 роки 11 міс госпіталізований в інфекційно-боксоване відділення для дітей молодшого віку НДСЛ «ОХМАТДИТ» з Рівненської обласної дитячої лікарні у тяжкому стані, який обумовлений панцитопенією, гепатоспленомегалією, генералізованою лімфоаденопатією.

Анамнез захворювання

Хворіє з народження: в ділянці волосистої частини голови – гнейс, з 1,5 міс – прояви atopічного дерматиту. У вересні 2014 р. вперше при проявах геморагічного висипу зафіксовано тромбоцитопенію (рівень тромбоцитів дорівнював $62 \times 10^9/\text{л}$). З раннього віку в дитині спостерігаються рецидивні вірусні інфекції у вигляді повторних епізодів гострих стенозівних ларинготрахеїтів, хронічний перебіг інфекційних захворювань з ускладненнями (у віці 3 і 8 міс – пневмонії), стоматити, кон'юнктивіт, середній отит.

У березні 2015 р. встановлено діагноз WAS, підтверджений результатами молекулярно-генетичного дослідження, – виявлено мутацію 3 екзону гена WAS у положенні: с. 342–343 ins TTC C > T (гомозиготний генотип).

Анамнез життя

Дитина від 3-ї вагітності, 3-х фізіологічних пологів у терміні 37 тиж гестації, народився з масою тіла 5000 г, довжиною тіла 50 см, за шкалою Апгар – 7–9 балів. Вагітність та пологи без ускладнень. Виписаний на 5-ту добу. На грудному вигодовуванні до 1-місячного віку. Щеплений у пологовому будинку БЦЖ-вакциною і проти гепатиту В.

Спадковий анамнез

Мати, 32 роки – здорова; батько, 35 років – здоровий; рідний брат, 5,5 року – хворий на WAS; рідна сестра, 9 років – практично здорова.

Клінічне обстеження

Загальний стан дитини середньої тяжкості. Свідомість ясна. Вік на момент огляду 3 роки 11 міс (02.03.2014 р.). Зріст 103 см (+2 сигми), маса тіла 18 кг (індекс маси тіла – 17 кг/м², що відповідає 50-му перцентилію). Будова тіла нормостенічна. Стигм дизембріогенезу не виявлено. Шкірні покриви блідо-рожеві. На шкірі тулуба і кінцівок виражені геморагії.

Інструментальне обстеження

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: гепатоспленомегалія без порушення ехогенності печінки і селезінки. Підшлункова залоза не збільшена з однорідною паренхімою, жовчний міхур S-подібної форми з чистим просвітом. Нирки типового розташування, чашково-мискові комплекси не змінені.

Лабораторне обстеження

Висновок за даними **гемограми** (табл. 1): виражена панцитопенія, підвищення ШОЕ, еозинофілія. Виражена тромбоцитопенія (9–48 × 10⁹/л), малі розміри тромбоцитів (MPV від 3 до 7,5 fl) дають змогу диференціювати WAS з іншими гематологічними захворюваннями.

Імунограма: рівень сироваткових імуноглобулінів: IgA – 0,95 (віковий норматив – 0,27–1,95 г/л), IgM – 0,69 (віковий норматив – 0,24–2,1 г/л), IgG – 41,63 (вікова норма – 5,04–14,64 г/л). Висновок: має місце підвищення IgG при нормальних рівнях IgA, IgM, що не відповідає класичній картині WAS.

Висновок за даними вмісту субпопуляцій лімфоцитів (табл. 2): загальний вміст лімфоцитів незначно підвищений за рахунок збільшення кількості Т-лімфоцитів. Зниження рівня В-лімфоцитів (CD19+/CD20+) (1,6 нижче граничної норми). Різке зменшення співвідношення CD4+/CD8+ (до 0,2 при нормі від 1,0) за рахунок зниження кількості CD4+-лімфоцитів, які становлять 760 клітин/мкл.

Кількість натуральних кілерів підвищена (удвічі вище граничної норми). Результати даної імунограми підтверджують наявність у дитини WAS.

Висновок молекулярно-генетичного дослідження (табл. 3): згідно з HLA-типіванням, у хлопчика доведено наявність WAS. Дитина має абсолютні показання до аlogenної ТСК від родинного HLA-донора (рідної сестри, яка є здоровою).

Рекомендована терапія: аlogenна ТСК від родинного HLA-донора.

Висновки

Діагноз у хворого хлопчика встановлений на підставі типової клінічної картини і підтверджений за допомогою сучасного методу діагностики – молекулярно-генетичного дослідження. Ступінь вираженості провідних клінічних ознак (екзема, тромбоцитопенія, імунодефіцит) дає підстави класифікувати перебіг хвороби як тяжкий (4–5 балів за шкалою Ochs).

Особливості випадку полягають у труднощах діагностики, що обумовлено пізньою маніфестацією повної клінічної картини захворювання. До того ж хвороба має різні **фенотипи** і широкий спектр клінічних проявів. Тому слід проводити диференційну діагностику WAS у кожного хлопчика з кровотечами, які пов'язані з вродженою або рано маніфестною тромбоцитопенією і малими розмірами тромбоцитів. Наявність екземи підтверджує діагноз.

Комбінована посиндромна терапія інфекційних проявів даного комбінованого первинного імунодефіциту, проявів екземи, замісна терапія довенним імуноглобуліном дають лише тимчасовий позитивний ефект. Тому єдиним ефективним методом лікування є аlogenна ТСК чи кісткового мозку. Вживаність пацієнтів є найвищою тоді, коли донором такої трансплантації виступає родич першої лінії споріднення за HLA-типіванням

Таблиця 1. Гемограма хлопчика Б.В.А.

Дата	Лейк., 10х 10 ⁹ /л	Еритр., 10х 10 ¹² /л	Нв, г/л	Тромб., 10х 10 ⁹ /л	MPV fl (N 6–11)	ШОЕ, мм/год	Еоз., %	П/ ядер., %	Сегм/ ядерн., %	Лімф., %	Мон., %
18.08	12,69	3,43	87	48	4	54	22	1	3	52	21
28.08	–	–	75	9	3,5	79	32	3	7	45	12
07.09	5,5	2,83	65	18	7,5	71	2	5	6	58	23
13.09	10,13	3,29	74	39	3	67	5	2	9	49	30
18.09	5,44	3,19	71	44	3,2	69	3	2	2	59	30

Таблиця 2. Субпопуляція лімфоцитів периферійної крові хворої дитини (при лейкоцитозі – 12,8х10⁹/л)

Показники	%	Норма, %, 1–6 років	Абсолютні значення, 10х10 ⁹ /л	Норма, 10х10 ⁹ /л
Лімфоцити	44	38–53	5,632	2,9–5,1
В-лімфоцити (CD19+/ CD20+)	8	21–28	0,45	0,7–1,3
Т-лімфоцити (CD3+)	72	62–69	4,05	1,8–3,0
Т-хелпери (CD4+)	12	30–40	0,67	1,0–1,8
Т-супресори (CD3+/ CD8+)	58	25–32	3,26	0,8–1,5
Натуральні кілери	20,0	8–15	1,12	0,2–0,6
Співвідношення CD4+/ CD8+			0,2	1,0–1,6

Примітка: лейкоцити – 12,8х10⁹/л.

Таблиця 3. Результати молекулярно-генетичного HLA-типуювання (SSP-методом) хворого хлопчика та його здорової рідної сестри

Хлопчик Б.В.А. Хворий: WAS		Дівчинка Б.А.А. Рідна сестра: здорова	
Типування генів HLA I класу			
HLA-A	24; 26	HLA-A	24; 26
HLA-B	07; 38	HLA-B	07; 38
HLA-Cw	07; 12	HLA-Cw	07; 12
Типування генів HLA II класу			
HLA-DRB1	04; 08	HLA-DRB1	04; 08
HLA-DRB3-5	DRB4; blank	HLA-DRB3-5	DRB4; blank
HLA-CQB1	03; 04	HLA-CQB1	03; 04

і вік пацієнта до 5 років. У зв'язку з цим прийнято рішення, що у відділенні онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «ОХМАТДИТ» даному пацієнту буде проведено таку операцію. Прогнози на виживання і клінічне одужання високі.

Генно-інженерна терапія WAS проходить доклінічні випробування, тому у даному випадку не можна використовувати цей метод лікування. Коли ефективність застосування генно-інженерних біологічних препаратів у хворих на цю патологію буде доведено, доцільнішим буде використання найбільш ефективного варіанту лікування для таких пацієнтів. Адже не завжди можна знайти ідентичного за HLA-типуюванням родинного донора для пересадки кісткового мозку при WAS.

Список літератури

1. Драннік Г. М. Клінічна імунологія та алергологія. Підручник для студентів, лікарів-інтернів, алергологів, клінічних імунологів, лікарів інших спеціальностей. Київ: Здоров'я, 2006. 888 с.
2. Імунологія. Національний підручник за загальною редакцією проф. Л. В. Кузнецової, проф. В. Д. Бабаджана, член – кор. НАМН України, проф. Н. В. Харченко. Київ, 2013. 563 с.
3. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом Віскотта-Олдріча. Затверджено Наказом МОЗ України від 08.10.2007. № 626.
4. Костюченко Л. В. Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскотта-Олдріча. Перинатологія і педіатрія. 2015. № 3. С. 66–70.
5. Чернишова Л. І., Мароді Л., Самарін Д. В. Сучасний стан проблеми діагностики та лікування синдрому Віскотта-Олдріча у дітей. Современная педіатрія. 2007. № 1. С. 121–125.
6. Синдром Віскотта-Олдріча: особливості клінічних проявлень і консервативної терапії / І. В. Кондратенко і др. Педіатрія. 2001. № 4. С. 29–34.
7. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Front. Immunol. 2014. Vol. 5. 39 p.
8. Prenatal diagnosis of the WAS R86H sequence variation in heterozygous twins / K. Alapi, M. Erdos, O. Torök, L. Maródi. Clin. Chem. 2006. № 52. P. 901–903.
9. Anciloff P. J. et al. 2006.
10. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott–Aldrich syndrome / M. Bosticardo, F. Marangoni, A. Aiuti, A. M. Villa et al. Blood. 2009. № 113. P. 6288–6295.

11–22: список літератури – у редакції

СИНДРОМ ВИСКОТТА–ОЛДРИЧА – ПЕРВИЧНИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІМУНОДЕФИЦИТ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА

Е. Н. Охотникова, О. В. Шарикадзе, Е. В. Поночевна, І. М. Гаврилюк, О. М. Грищенко
 Национальная медицинская академия последилового образования имени П. Л. Шупика
 Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев

Резюме

В статье приведены данные литературы относительно этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, современной диагностики и возможностей лечения синдрома Вискотта–Олдріча и описание клинического случая данного заболевания у мальчика, родители которого обратились в НДСБ «ОХМАТДЕТ» для пересадки костного мозга.

Ключевые слова: дети, синдром Вискотта–Олдріча, причины, патогенез, диагностика и лечение.

SYNDROME WISKOTT–ALDRICH – PRIMARY COMBINED IMMUNODEFICIENCY IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC ALLERGIST

О. М. Okhotnikova, О. В. Sharikadze, О. В. Ponochevna, І. М. Havryliuk, О. М. Grischenko
 Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education,
 National Children's Specialized Hospital «OKHMATDIT», Kyiv

Abstract

The article presents the literature on the etiology, diagnostics of Wiskott – Aldrich syndrome and a description of the clinical case of this syndrome for boy who approached the «OKHMATDIT» hospital for bone marrow transplantation.

Key words: children, Wiskott–Aldrich syndrome, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.