



# IPOPI

INTERNATIONAL  
PATIENT ORGANISATION  
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

**СИНДРОМ ВИСКОТТА -  
ОЛДРИЧА**

Biotherapies for Life™

**CSL Behring**

Данная публикация стала возможной благодаря щедрому образовательному гранту компании CSL Behring.

# СИНДРОМ ВИСКОТТА- ОЛДРИЧА

Данный буклет предназначен для пациентов и членов их семей и не должен заменять совета клинициста-иммунолога.



## СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

Также в наличии:

ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ХРОНИЧЕСКАЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ

СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ М

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

ТЯЖЕЛАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



# СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

Синдром Вискотта-Олдрича является первичным иммунодефицитным состоянием, поражающим как Т-лимфоциты, так и В-лимфоциты. Кроме того, поражаются тромбоциты - клетки, помогающие останавливать кровотечение. Для классической формы синдрома Вискотта-Олдрича характерен комплекс нарушений, в который входят повышенная кровоточивость в связи со снижением числа тромбоцитов, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также кожная экзема. После выявления гена, ответственного за это нарушение, мы признаем, что возможны и более легкие формы этого состояния с наличием некоторых, но не всех из перечисленных выше симптомов.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В 1937 году д-р Вискотт описал трех братьев с низким количеством тромбоцитов (тромбоцитопенией), кровавым поносом, экземой и рецидивирующими инфекциями уха. Через семнадцать лет, в 1954 году, д-р Олдрич показал, что этот синдром наследуется как X-сцепленный рецессивный признак. В 50-х и 60-х годах 20-го века были выявлены признаки иммунной недостаточности, и синдром Вискотта-Олдрича вошел в список первичных иммунодефицитов. Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) является первичным иммунодефицитным состоянием, поражающим как Т-лимфоциты, так и В-лимфоциты. Также тяжело поражаются тромбоциты - клетки, помогающие останавливать кровотечение.

Классическая форма СВО представляет из себя характерный комплекс нарушений:

1. Повышенная кровоточивость, связанная со значительным снижением числа тромбоцитов.
2. Рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции.
3. Кожная экзема.

Кроме того, длительное наблюдение пациентов с СВО выявило у многих пациентов повышенную частоту злокачественных опухолей, например,



## СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

лимфомы и лейкозов, а также повышенную частоту разных аутоиммунных заболеваний.

Причиной СВО являются мутации (ошибки) в структуре гена, отвечающего за выработку белка, название которого соответствует названию нарушения - белок синдрома Вискотта-Олдрича (Wiskott - Aldrich Syndrome Protein, WASP). Ген WASP расположен в коротком плече X-хромосомы. Большинство этих мутаций являются “уникальными”. Это означает, что почти в каждой семье есть своя характерная мутация гена WASP. Если мутация тяжелая и практически полностью устраняет способность гена вырабатывать белок СВО, у пациента развивается классическая, наиболее тяжелая форма СВО. Напротив, если сохраняется некоторая способность вырабатывать мутантный белок СВО, может развиваться более легкая форма этого нарушения.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления синдрома Вискотта-Олдрича (СВО) у разных пациентов различны. У некоторых пациентов присутствуют все три классические проявления, в том числе снижение числа тромбоцитов и кровоточивость, иммунная недостаточность и инфекции, а также экзема. У других пациентов наблюдается лишь снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения) и кровоточивость. В последние годы пациентам, имеющим лишь снижение количества тромбоцитов, ставили диагноз другого заболевания - X-сцепленной тромбоцитопении (X-СТ). После идентификации гена СВО стало ясно, что тромбоцитопения при СВО и X-СТ вызвана мутацией одного и того же гена, а эти заболевания представляют из себя разные клинические формы одного и того же нарушения. Первые клинические проявления СВО могут наступить вскоре после рождения или на первом году жизни. Эти ранние клинические признаки непосредственно связаны с любым или всеми компонентами классической клинической триады: кровоточивость из-за низкого числа тромбоцитов, зуд, шелушащаяся кожная сыпь и экзема и/или инфекции из-за нарушения иммунитета.

## ПОВЫШЕННАЯ КРОВОТОЧИВОСТЬ

Снижение числа мелких тромбоцитов (тромбоцитопения) - характерный



признак у всех больных СВО. Поскольку СВО является единственным нарушением, при котором обнаруживаются мелкие тромбоциты, их обнаружение в крови является ценным тестом для диагностики этого заболевания. Внутрикожное кровотечение, вызванное тромбоцитопенией, может стать причиной образования синевато-красных пятен размером с булавочную головку, называемых петехиями, или более крупных пятен, напоминающих синяки. У больных мальчиков также может быть кровь в кале (особенно на первом году жизни), кровотечение из десен и длительные носовые кровотечения. Кровоизлияние в головной мозг - опасное осложнение, и некоторые врачи рекомендуют детям раннего возраста с очень низким числом тромбоцитов (менее 15,000) носить шлем для защиты от травм головы, пока лечение не повысит число тромбоцитов в их крови.

### ИНФЕКЦИИ

Из-за значительной недостаточности функции Т- и В-лимфоцитов, при классическом СВО часты инфекции, которые могут быть вызваны любыми видами микроорганизмов. К числу таких инфекций относятся инфекции верхних дыхательных путей и бронхов, средний отит, синусит и пневмония. Более тяжелые инфекции, например, сепсис (инфекция циркулирующей крови или "заражение крови"), менингит и тяжелые вирусные инфекции встречаются реже. В нечастых случаях у больных с классическим СВО может развиваться пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (carinii). Кожа также может быть инфицирована разными бактериями в результате интенсивного расчесывания зон, пораженных экземой. При СВО также часто наблюдается вирусная инфекция кожи, именуемая контагиозным моллюском.

### ЭКЗЕМА

Экзема часто наблюдается при классическом СВО. На первом году жизни экзема может напоминать себорейный дерматит, тяжелый пеленочный дерматит или быть генерализованной и поражать кожу всего тела и/или конечностей. У мальчиков более старшего возраста экзема может ограничиваться складками кожи в локтевом сгибе, вокруг кистей рук или шеи, а также под коленными суставами, в иных случаях экзема может поражать значительную часть поверхности кожи. Поскольку экзема



## СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

сопровождается сильным зудом, больные мальчики часто наносят себе кровоточащие расчески, даже ночью. В крайне тяжелых случаях экзема может вызвать такое сильное воспаление покрасневшей кожи, что мальчики излучают тепло в окружающую среду, и у них наступают нарушения терморегуляции. У некоторых пациентов экзема может отсутствовать или иметь легкую форму.

### АУТОИММУННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У детей первого года жизни, а также у взрослых с СВО часто наблюдаются “аутоиммуноподобные” симптомы. Термин “аутоиммунные” обозначает состояния, возникающие в результате нарушения регуляции иммунной системы, в результате которого она разрушает ткани собственного организма пациента. Среди самых частых аутоиммунных проявлений у больных СВА - воспаление кровеносных сосудов (васкулит), сопровождающееся лихорадкой и сыпью на конечностях; иногда эти симптомы ухудшаются после физической нагрузки. Другим аутоиммунным нарушением является анемия, вызванная антителами, разрушающими собственные красные кровяные клетки пациента (гемолитическая анемия). Снижение количества тромбоцитов может быть усилено аутоиммунной реакцией, при которой пациент вырабатывает антитела, атакующие остальные тромбоциты (это состояние обычно называют ИТП или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой). У некоторых пациентов имеется более генерализованное нарушение, при котором возможны периоды высокой лихорадки при отсутствии инфекции, отек суставов, болезненность лимфатических узлов и желудочно-кишечные нарушения, например понос. В некоторых случаях развивается воспаление артерий (васкулит), в основном в мышцах, сердце, головном мозге и других внутренних органах, который становится причиной многих симптомов. Эти эпизоды аутоиммунных реакций могут длиться лишь несколько дней или протекать волнообразно на протяжении многих лет и с трудом поддаваться лечению.

### ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

У детей раннего возраста, подростков и взрослых больных СВО могут развиваться злокачественные опухоли. Многие из них поражают В-лимфоциты и становятся причиной лимфомы или лейкоза.



### ДИАГНОЗ

В связи с широтой спектра проявлений диагноз синдрома Вискотта-Олдрича (СВО) следует иметь в виду при обследовании любого мальчика с необычными кровотечениями и синяками, врожденной или начавшейся в раннем возрасте тромбоцитопенией и мелкими тромбоцитами. Характерные нарушения тромбоцитов, их низкое число и малый размер, почти всегда можно обнаружить уже в крови пуповины при рождении ребенка. Самым простым и полезным способом диагностики СВО является подсчет и тщательное определение размеров тромбоцитов. При СВО тромбоциты обычно мельче, чем нормальные. У детей более старшего возраста (более двух лет) можно также обнаружить различные нарушения иммунитета, которые могут подтвердить диагноз. Некоторые виды антител сыворотки крови могут иметь низкий уровень или отсутствовать у мальчиков с СВО. У них обычно низкие уровни антител к групповым антигенам крови (изогемагглютиниnam; например, антитела к А или В эритроцитам) и отсутствует выработка антител на некоторые вакцины, содержащие полисахариды или сложные сахара, например, вакцину против *Streptococcus pneumoniae* (Pneumovax). Кожные пробы, оценивающие функцию Т-лимфоцитов, могут быть отрицательными, а лабораторные исследования функции Т-лимфоцитов могут выявить отклонения от нормы. Диагноз подтверждают выявлением снижения уровня или отсутствия белка СВО в клетках крови или наличия мутации гена WASP. Эти исследования проводят в немногих очень квалифицированных лабораториях с использованием крови или других тканей.

### НАСЛЕДОВАНИЕ

СВО наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Им страдают только мальчики. Поскольку это заболевание является наследственным и передается как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, аналогичные проявления могут быть обнаружены у братьев пациента или братьев матери пациента. Семейный анамнез может быть полностью отрицательным в связи с небольшим размером семьи или в связи с появлением новой мутации. Считается, что примерно у 1/3 пациентов с вновь диагностированным СВО причиной заболевания является новая мутация, происходящая во время оплодотворения





## СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

яйцеклетки. Если точный характер мутации WASP в данной семье не известен, возможно выполнить дородовое исследование ДНК в клетках, полученных путем амниоцентеза, или в ворсинках хориона.

### ЛЕЧЕНИЕ

Все дети с тяжелыми хроническими заболеваниями нуждаются в поддержке родителей и членов семьи. Требования, предъявляемые к родителям мальчиков с СВО, и решения, которые им необходимо принять, могут быть чрезвычайно серьезными. Прогресс в области лечебного питания и противомикробной терапии, профилактическое применение замещающего введения иммуноглобулинов и трансплантация костного мозга значительно улучшили прогноз СВО в отношении жизни пациентов. Из-за повышенной потери крови часто встречается железодефицитная анемия, требующая введения добавочных количеств железа.

При наличии симптомов инфекции необходимо тщательное обследование для обнаружения бактериальной, вирусной или грибковой инфекции и определения наиболее эффективной противомикробной терапии. Поскольку при СВО нарушены реакции организма на вакцинацию и вторжение микроорганизмов, пациентам, страдающим от частых бактериальных инфекций, может быть показано профилактическое заместительное введение иммуноглобулинов. Следует отметить, что при низком количестве тромбоцитов большинство врачей назначают внутривенное введение иммуноглобулинов, так как подкожное введение иммуноглобулинов может вызвать внутрикожное или подкожное кровоизлияние. Заместительное введение иммуноглобулинов особенно важно, если пациент перенес лечебную спленэктомию.

Экзема может быть тяжелой и постоянной, в связи с чем пациент может нуждаться в постоянной помощи. Следует избегать чрезмерного мытья кожи, так как частое мытье может вызвать сухость кожи и ухудшить течение экземы. При купании следует использовать банные масла, а после мытья и несколько раз в день следует наносить увлажняющий крем. Кремы со стероидными препаратами часто помогают при ограниченном нанесении на хронически воспаленные участки, однако их излишнего применения следует избегать. Не наносите сильнодействующие стероидные кремы, например, с фторированными стероидами, на лицо.



Если какие-нибудь пищевые вещества приводят к ухудшению экземы или выявляются пищевые аллергии, следует по мере возможности исключить опасные пищевые продукты из диеты.

В некоторых случаях для лечения низкого содержания тромбоцитов и кровотечений может потребоваться переливание тромбоцитов. Например, если сильное кровотечение не удается остановить консервативными мерами, показано переливание тромбоцитов. При внутримозговых кровоизлияниях обычно требуется немедленное переливание тромбоцитов. У больных СВО выполнялось хирургическое удаление селезенки (лимфоидного органа брюшной полости, который “фильтрует” кровь); показано, что эта операция устраняет снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопению) более чем в 90% случаев. Хирургическое удаление селезенки не излечивает другие нарушения, характерные для СВО, и ее следует применять только для устранения тромбоцитопении у больных с особенно низким числом тромбоцитов. После удаления селезенки значительно возрастает эффективность заместительного введения высоких доз иммуноглобулинов для повышения числа тромбоцитов у мальчиков, больных СВО. Удаление селезенки повышает чувствительность больных СВО к некоторым инфекциям, в частности, инфекциям циркулирующей крови и менингиту, вызванному инкапсулированными бактериями, например, *S pneumoniae* или *H influenzae*. Если выполняется удаление селезенки, чрезвычайно важно назначать ребенку профилактическое введение антибиотиков и желательно заместительное введение иммуноглобулинов, иногда на протяжении всей жизни для предупреждения этих тяжелых инфекций.

Симптомы аутоиммунных нарушений могут потребовать применения лекарственных средств, которые еще более подавляют иммунную систему пациента. В этом случае могут помочь заместительное введение высоких доз иммуноглобулинов и системное введение стероидов, и очень важно как можно скорее снизить дозу стероидов до самого низкого уровня, обеспечивающего контроль над симптомами.

Мальчики с СВО, как и другие дети с первичными иммунодефицитами с поражением Т- и/или В-лимфоцитов, не должны подвергаться вакцинации живыми вирусами, поскольку существует вероятность того, что



## СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

вакцинный штамм вируса может вызвать заболевание. Иногда возникают осложнения после ветряночной инфекции. Их можно предупредить назначением (немедленно после контакта с больным) противовирусных препаратов, заместительного введения высоких доз иммуноглобулинов или гипериммунной сыворотки против опоясывающего лишая.

Единственным средством, обеспечивающим “постоянное излечение” от СВО, является трансплантация костного мозга или стволовых клеток пуповинной крови, а поиск HLA-совместимого донора следует начать немедленно после постановки диагноза СВО. Поскольку у больных СВО сохраняется некоторая остаточная функция Т-лимфоцитов, несмотря на иммунодефицит, перед трансплантацией необходима подготовка пациента с помощью лекарственных препаратов, подавляющих иммунитет, и/или общего облучения. Если у больного мальчика есть здоровые братья или сестры от тех же родителей, у всей семьи следует выполнить типирование тканей с целью выявления HLA-идентичного сиблинга (с хорошей тканевой совместимостью), который может стать донором для трансплантации костного мозга. Трансплантация костного мозга от HLA-идентичного сиблинга дает превосходные результаты при СВО с общей частотой успеха (излечения) 80-90%. Эта процедура является предпочтительной для мальчиков с выраженными клиническими проявлениями СВО. Вопрос о трансплантации костного мозга от HLA-совместимого сиблинга у больных с более легкими клиническими формами, например, при изолированной тромбоцитопении, более сложен и требует обсуждения с опытным иммунологом. Успешность трансплантации от совместимого донора-неродственника значительно повысилась за последние два десятилетия. Трансплантация от полностью совместимого донора-неродственника в настоящее время так же успешна, как и трансплантация от совместимого сиблинга, если ее выполнять в возрасте пациента до 5-6 лет и до возникновения значительных осложнений, например, тяжелой вирусной инфекции или рака. Частота успеха пересадки от полностью совместимого донора-неродственника снижается с возрастом, что затрудняет принятие решения о такой трансплантации подросткам или взрослым больным СВО. Полностью или частично совместимые стволовые клетки крови пуповины успешно применялись для восстановления иммунитета и коррекции нарушения тромбоцитов у нескольких больных СВО; можно рассмотреть возможность



применения этого метода при отсутствии совместимого сиблинга или полностью совместимого донора-неродственника. В противоположность очень хорошим результатам пересадки от HLA-совместимых доноров, гаплоидентичная трансплантация костного мозга (в качестве донора используется один из родителей) гораздо менее успешна, чем пересадка от HLA-совместимых доноров.

### ПРОГНОЗ

Тридцать лет назад классический синдром Вискотта-Олдрича был одним из тяжелейших первичных нарушений иммунитета с ожидаемой продолжительностью жизни всего 2-3 года. Несмотря на то, что он остается тяжелым заболеванием, при котором возможны угрожающие жизни осложнения, многие больные мужского пола доживают до подросткового или даже взрослого возраста, ведут продуктивную жизнь и имеют собственные семьи. Самым старшим из больных, получивших трансплантацию костного мозга, сейчас больше двадцати или тридцати лет, и они кажутся выздоровевшими без развития злокачественных опухолей или аутоиммунных заболеваний.

# NOTES

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Всемирная организация, работающая для  
повышения качества жизни людей с  
первичным иммунодефицитом

[info@ipopi.org](mailto:info@ipopi.org)



[www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Авторские права 2007® принадлежат фонду Immune Deficiency Foundation, США.  
"Руководство по первичным иммунодефицитным заболеваниям для больных и членов их семей",  
из которого этот материал взят по лицензии,  
было разработано Фондом иммунодефицитных состояний (Immune Deficiency Foundation)  
при поддержке компании Baxter Healthcare Corporation.