

Ф.Ф. Ягофаров, Т.И. Терехова, А.А. Дюсупова, Т.М. Беляева, Р.И. Фаизова,
В.Т. Ахметова, Р.К. Кикимбаева
Государственный медицинский университет г. Семей,
кафедры инфекционных болезней и иммунологии, персонилизированной медицины,
Университетский госпиталь ГМУ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

В работе приводится редкий клинический случай первичного иммунодефицитного состояния - синдром Вискотта-Олдрича. Заболевание проявлялось разнообразными клиническими симптомами, что сопровождалось различными клиническими диагнозами. Необходима информированность врачей о первичных иммунодефицитах, скрывающихся под маской различных симптомов.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, синдром Вискотта-Олдрича

Введение.

Синдром Вискотта-Олдрича, редкое генетическое заболевание, проявляющееся комбинированной недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета. Синдром наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой, типу и проявляется триадой признаков: хроническими рецидивирующими микробными воспалительными заболеваниями, геморрагическим синдромом и экземой. Впервые синдром был описан А.Вискотт в 1937 г., Р.Олдрич (1954 г) показал, что этот синдром наследуется как X-сцепленный рецессивный признак. Частота встречаемости синдрома Вискотта-Олдрича составляет 1:250 000.

В Казахстане на январь 2018 года зарегистрировано два случая данного синдрома. Молекулярный дефект связан с отсутствием белка WASP (WiscottAldrichsyndromeprotein), кодируемого геном WASP, который расположен на коротком плече X-хромосомы. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, реже в периоде новорожденности. Обычно отмечаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, 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. Иммунодефицит приводит к развитию рецидивирующего инфекционного синдрома. С возрастом возрастает риск возникновения злокачественных заболеваний, прежде всего лимфом и лейкозов. Единственный метод лечения, который может полностью восстановить иммунологический и гематологический дефекты – пересадка аллогенного костного мозга, ее успех достигает 90% при использовании трансплантата от гистосовместимого донора. Паллиативное лечение включает в себя заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином и профилактическое назначение антимикробных и противовирусных препаратов [1].

Материалы и методы. Приводим собственное наблюдение ребенка в возрасте 1 года, находившегося на лечении в педиатрическом отделении МЦ ГМУ г.Семей.

Результаты и обсуждение: Ребенок родился от молодых и здоровых родителей. Наследственность со стороны отца не отягощена. У родственников первой линии родства – бабушек и дедушек также не выявлена патология со стороны кроветворной системы. В анамнезе у матери мальчика отмечается появление спонтанных синяков на теле. Ребенок от первой беременности, которая протекала на фоне анемии 1 степени, гестоза. В первом триместре беременности у матери острая респираторно-вирусная инфекция, розовый лишай. Срочные роды в 40 недель беременности. Родился здоровый мальчик с массой 3720 г., ростом 54 см. Первые месяцы жизни часто болел простудными заболеваниями (бронхит, бронхолит, пневмония). Первые единичные элементы геморрагической сыпи на лице ребенка родители заметили в возрасте 1 месяца, не придав этому значения.

Впервые, в возрасте 1,5 месяцев, заболел ОРЗ, получил в/м ампициллин, эффекта не было, кашель усилился, присоединилась одышка, повысилась температура тела до 38°C, ребенок был госпитализирован в стационар с диагнозом: острый бронхолит, средней степени тяжести, ДН 2 степени, где находился в течение 14 дней. При поступлении у ребенка отмечались обильные геморрагические мелкоточечные высыпания по всему телу. Причем, находясь в стационаре, отмечалось усиление геморрагического синдрома по смешанному типу – синяково-петехиальному, появление крови в стуле в виде обильных выделений. Тромбоциты при поступлении составили $195 \times 10^9/\text{л}$. Хотя по бронхолегочной патологии отмечалась положительная динамика, но учитывая усиление геморрагического синдрома (гематомы в местах инъекций, алая кровь в стуле), была предложена поздняя геморрагическая болезнь новорожденных и сделан витамин К, но эффекта не было.

Состояние ребенка ухудшалось, осмотрен гематологом, которым сделано заключение: симптоматическая коагулопатия, анемия I степени, нормохромная, смешанной этиологии. Состояние ребенка оставалось без положительной динамики. Тромбоциты в общем анализе крови (ОАК) снизились до $128 \times 10^9/\text{л}$. Поэтому ребенок был переведен для дообследования и лечения в ЦМР (центр матери и ребенка) г.Усть-Каменогорска с предварительным диагнозом: геморрагический диатез. Наследственная тромбоцитопатия (Болезнь Бернара-Сулье?). Состояние было оценено, как тяжелое за счет выраженного геморрагического синдрома. Тромбоциты в ОАК резко упали до $39 \times 10^9/\text{л}$, по поводу чего получил переливание плазмы, преднизолон, тромбомассу. Состояние оставалось без улучшения. Учитывая тяжесть состояния ребенка, выраженный интоксикационный синдром, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, анемию, гепаспленомегалию, выраженный геморрагический синдром, кожный (обильная по всему телу петехиальная сыпь, местами гематомы), тромбоцитопению в анализах крови, по жизненным показаниям, с клиническим диагнозом: Первичный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, ребенок был направлен в онкогематологическое отделение «ННЦМД» (национальный научный центр матери и ребенка) г.Астаны для продолжения лечения.

Ребенок продолжил лечение в АО «ННЦМД» с диагнозом: врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения. Тромбоциты при поступлении составляли $73 \times 10^9/\text{л}$. Проведен забор костного мозга. Миелограмма: пунктат косного мозга обильноклеточный, полиморфный. Гранулоцитарный росток гиперплазирован, идет задержка созревания нейтрофилов, отмечается токсигенная зернистость нейтрофилов, увеличено количество моноцитов. Эритроидный росток сужен с задержкой созревания.

Мегакариоциты единичные, представлены в основном зрелыми формами, с единичной отшнуровкой тромбоцитов. Кал на скрытую кровь – положительный. Сдан анализ на ДНК диагностику врожденной тромбоцитопении – поиск мутации в гене MPL.

По данным результатов анализов периферической крови количество тромбоцитов, на фоне лечения, оставалось довольно низким, пределы колебаний были от $18 \times 10^9/\text{л}$, $22 \times 10^9/\text{л}$ до $59,8 \times 10^9/\text{л}$, $66,7 \times 10^9/\text{л}$. Как видно из результатов наблюдения, эффект от лечения был временным.

Лейкоциты, в течение всего периода болезни, на фоне проведения антибактериальной терапии, колебались в пределах от $8,7 \times 10^9/\text{л}$, $10,4 \times 10^9/\text{л}$ до $15,9 \times 10^9/\text{л}$, $19,1 \times 10^9/\text{л}$. СОЭ составляла 45 - 57 мм/час.

Показатели красной крови, также, несмотря на проводимое лечение, оставались на низком уровне, так, содержание гемоглобина колебалось в пределах от 70 г/л, 85 г/л до 96 г/л, 99 г/л, содержание эритроцитов составляло от $2,96 \times 10^{12}/\text{л}$ до $3,15 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно. Время свертывания не изменялось: 3 мин.20 сек. – 3 мин. 40 сек. Коагулограмма: МНО – 0,93, ПО- 0,94, ПВ – 12,7, фибриноген – 4,44 г/л, тромботест VI, АПТВ – 35,7, тромбиновое время 14,4, РФМК – 4,0.

ПЦР (полимеразная цепная реакция) на ЦМВИ (цитомегаловирусную инфекцию) дала положительный результат. УЗИ органов брюшной полости, почек: эхопризнаки невыраженной гепатоспленомегалии. Из зева высеяны грибы – *Candida albicans*, из носа – высеян *Citrobacter*.

Кровь на иммунный статус –лимфоциты: 3,15x10⁹/л, Т-лимфоциты: CD3-33% (1,03x10⁹/л) , CD4-26% (0,81), CD8-9% (0,28), CD4/CD8-2,8, CD20- 10% (0,31), CD16-15% (0,7), ИТМЛ (ФГА) -6%, фагоцитоз 36%, фаг. число 2,2, ИЗФ 1,4, ЦИК 83,6, гетерофильные антитела 1:2. Заключение: снижение относительного числа Т-общих лимфоцитов и ответа в РТМЛ. Осмотрен инфекционистом – острая генерализованная ЦМВИ, репликативная фаза, дерматологом – атопический дерматит, иммунологом - синдром Вискотта-Олдрича.

В Астане ребенок регулярно лечился в течение 7-ми месяцев. Там же неоднократно, по жизненным показаниям, получал гемотрансфузии: эритроцитарной массы, тромбоконцентрата (тромбоциты аферезные). Гормональное лечение: преднизолон по схеме: 2мг/кг/сутки с постепенным снижением каждые 5 дней по 1 мг.

За время наблюдения перенес острый бронхит, двустороннюю внебольничную пневмонию с затяжным течением и при неполном разрешении, ДН (дыхательной недостаточности) 1-2 степени, острый левосторонний отит. Поэтому, параллельно основной терапии, получил серетид, ацикловир, амбробене, вентолин, нецитотект, пульмикорт, бисептол, эргоферон, антибиотики (амоксиклав, цефтриаксон, гентамицин, ципрофлоксацин, меропенем). На УЗИ органов брюшной полости признаки гепатомегалии, получал гепатопротекторы, креон. Кроме того, в лечении была использована антигеморрагическая и гемостатическая терапия, метилурациловые свечи, дицинон. Противовирусные препараты назначались по применяемым схемам (цимевен, протефлазин, виферон). Антигистаминные средства (зодак, фенистил, супрастин).

В настоящее время: общее состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Имеет место анемический, интоксикационный, геморрагический синдромы. Кожные покровы бледной окраски, кожа на ощупь сухая, обильные геморрагические мелкоочаговые петехиальные высыпания по всему телу, местами гематомы, элементы шелушения и микротрещины в местах складок, экхимозы, кровь в стуле. Самочувствие нарушено. Обильное слюнотечение. Редкий кашель за счет пневмофиброза легких. Выраженные периорбитальные тени. Слезотечение. Покраснение век с обеих сторон. Сознание ясное. Аппетит снижен. На грудном вскармливании. Температура тела в пределах 37-38°С. ЧСС 110-112 в мин. ЧДД 38-39 в минуту (на фоне приема серетиды). Правильного телосложения, пониженного питания. Фактическая масса - 8.300г., должная масса - 10.520г., дефицит массы тела составляет - 19%. Имеет место выраженная гипотония мышц, ребенок не переворачивается самостоятельно, не сидит, не опирается на ножки. Костно-суставная система: суставы при осмотре не изменены. Периферические лимфоузлы - не увеличены, не спаяны с окружающими тканями, безболезненные. В зеве гиперемия. Аускультативно: в легких дыхание жесткое. Перкуторно: ясный легочный звук. Патологической пульсации со стороны сердца и крупных сосудов нет. Тоны сердца громкие, умеренная тахикардия. Перкуторно: границы относительной тупости сердца: верхняя - на уровне 2 ребра, правая - по правой парастернальной линии, левая - на 1 см снаружи от левой среднеключичной линии. Печень по краю реберной дуги, селезенка не увечена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул кашицеобразный, желтого цвета. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа в г. Москве, РФ, выявлена делеция гена WASP. Выставлен окончательный клинический диагноз: Первичный иммунодефицит. Синдром Вискотта-Олдрича.

Сопутствующий: Острая цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением ЖКТ, генерализованная форма. Атопический дерматит.

Осложнение: Пневмофиброз верхней и нижней доли обеих легких. Анемия I степени, нормохромная, смешанного генеза.

Заключение. В данном клиническом случае, описывается редкое генетическое заболевание, с наличием выраженных клинических проявлений дерматита, тромбоцитопении и инфекционного синдрома. Отдаленный прогноз у данного больного сомнительный, определенный эффект может быть от трансплантации костного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Горчаков И.С., Козлова О.Б., Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Синдром Вискотта-Олдрича (Клиническое наблюдение) // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2015. - №1. - С. 45-48.

**Ф.Ф. Ягофаров, Т.И. Терехова, А.А. Дюсупова, Т.М. Беляева, Р.И. Фаизова,
В.Т. Ахметова, Р.К. Кикимбаева**

ВИСКОТТ-ОЛДРИЧ СИНДРОМЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Түйін: Бұл жұмыста Вискотт-Олдрич синдромының біріншілік иммунтапшылық жағдайының сирек кездесетін клиникалық жағдайы көрсетілген. Ауру әртүрлі клиникалық симптомдар мен көрініс береді, бұл әртүрлі клиникалық диагноздармен жүреді. Әртүрлі симптомдардың бетпердесімен жүретін біріншілік иммунтапшылық жайлы дәрігерлерді ақпараттандыру қажет.

Түйінді сөздер: біріншілік иммунтапшылық жағдай, Вискотт-Олдрич синдромы

**F.F. Yagofarov, T.I. Terekhova, A.A. Dusupova, T.M. Belyaeva, R.I. Faizova,
V.T. Akhmetova, R.K. Kikimbayeva**

CLINICAL CASE OF WISKOTT-ALDRICH SYNDROME

Resume: The paper presents a rare clinical case of primary immunodeficiency-Wiskott-Aldrich syndrome. The disease was manifested by a variety of clinical symptoms, which was accompanied by various clinical diagnoses. It is necessary to inform doctors about primary immunodeficiency, hiding under the mask of various symptoms.

Keywords: primary immunodeficiency States, Wiskott-Aldrich syndrome