

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., асс. Кадричева Т.Г.

Реферат

На тему: «Синдром Вискота-Олдрича.»

Выполнила: врач-ординатор 2-го года обучения

Лапатинская Екатерина Андреевна

г. Красноярск, 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	6
КЛИНИКА.....	7
ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ВИСКОТА-ОЛДРИЧА.....	9
ЛЕЧЕНИЕ.....	11
ВЫВОДЫ.....	13
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	14

Список сокращений

СВО- синдром Вискота-Олдрича

ИТП-идиопатическую тромбоцитопению

ТГСК-трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ГТ-генная терапия стволовыми клетками

АПТ-аутоиммунного потребления тромбоцитов

ВВИГ- внутривенного иммуноглобулина

ВЭБ- Вирус Эбштейн-Барр

Введение

Яркой особенностью СВО является чрезвычайная вариабельность тяжести заболевания. Она варьируется от младенцев с тяжелым иммунодефицитом, катастрофическими кровотечениями, осложнениями и сильно сокращенной продолжительностью жизни до пациентов без симптомов, кроме тромбоцитопении и, предположительно, нормальной ожидаемой продолжительностью жизни. [1]

Определения

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) - X сцепленный комбинированный первичный иммунодефицит, для которого, помимо иммунологических нарушений, характерны тромбоцитопения с малым размером тромбоцитов и атопический дерматит. Как и для других комбинированных иммунодефицитов, для СВО также характерна высокая частота аутоиммунных и опухолевых осложнений. Синдромом Вискотта -Олдрича страдают лица мужского пола. Однако есть сообщения о единичных случаях заболевания девочек (связанные с неслучайной инактивацией здоровой X-хромосомы). В популяции СВО встречается с частотой 1 на 250 000 мальчиков. На данный момент СВО является заболеванием с поражением единственного гена WASP, располагающегося на Xp11.23. Белок WASP экспрессируется исключительно в клетках гематopoэтического ряда. WASP необходим для реорганизации клеточного цитоскелета, что играет важную роль в таких функциях клетки, как формирование иммунологических синапсов, движение клеток, а также перемещение белков внутри клетки. Мутации гена приводят к значительному снижению или полному отсутствию белка WASP. Степень выраженности проявлений варьирует между больными, и частично коррелирует с концентрацией белка в клетках, что в свою очередь, зависит от локализации и вида мутации. Имеющиеся исследования позволяют предположить, что тромбоцитопения при СВО в основном связана с повышенным разрушением тромбоцитов. [2]

Этиология и патогенез

Синдром Вискотта-Олдрича является результатом X-сцепленного гена WAS, расположенного на коротком плече X-хромосомы в положении Xp 11,22-23. Генный продукт белок Вискотта-Олдрича (WASp) представляет собой белок из 502 аминокислот, экспрессируемый в цитоплазме неэритроидных кроветворных клеток. Было выявлено более 300 генных мутаций, приводящих к нарушению конфигурации белка. Наиболее распространенными мутациями являются миссенс-мутации, за которыми следуют нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга и мутации короткой делеции. Из-за широкого спектра генетических мутаций само заболевание имеет фенотипическую изменчивость в диапазоне от тяжелой (классическая WAS) до легкой степени заболевания, X-сцепленная тромбоцитопения и X-сцепленная нейтропения. [3]

Как упоминалось ранее, белок WAS экспрессируется в неэритроидных кроветворных клетках, где он функционирует как мост между передачей сигналов и движением актиновых филаментов в цитоскелете. Этот ультраструктурный компонент клеточной архитектуры в первую очередь отвечает за внутриклеточные и клеточно-субстратные взаимодействия и передачу сигналов из-за его роли в морфологии и движении клеток. Актиновый цитоскелет участвует в различных клеточных функциях, таких как рост, цитокинез, эндоцитоз и экзоцитоз. Он также участвует в формировании иммунологического синапса, который является местом взаимодействия между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки. Взаимодействие зависит от генерации липидных рафтов, которые обеспечивают платформу для рекрутирования важнейших молекул для обеспечения стабильности иммунологических синапсов. При синдроме Вискотта-Олдрича наблюдается аномальная реорганизация цитоскелета из-за нарушения экспрессии генов, приводящая к дисфункции Т-клеток, вызывающей нарушение миграции, адгезии и недостаточное взаимодействие с другими клетками из-за аномального образования синапсов; это влияет на гомеостаз В-клеток, что приводит к избирательному истощению циркулирующих зрелых В-клеток, предшественников маргинальной зоны селезенки и В-клеток маргинальной зоны. Снижение количества лимфоцитов с течением времени происходит из-за ускоренной гибели клеток. Циркулирующие естественные клетки-киллеры нормальны или повышены, но цитотоксичность этих клеток с дефицитом белка WAS затруднена в результате нарушения формирования иммунологических синапсов. Интерлейкин-2 может помочь восстановить цитотоксичность в естественных клетках-киллерах (NK), индуцируя

экспрессию функционально связанного белка. Инвариантные естественные Т-киллеры полностью отсутствуют у пациентов с СВО и Х-сцепленной тромбоцитопенией, что предрасполагает пациентов к повышенному риску аутоиммунных и онкологических заболеваний. Механизмы аутоиммунных заболеваний при СВО включают неадекватную функцию Treg-клеток, внутреннюю потерю толерантности В-клетками из-за положительного отбора самореактивных переходных В-клеток, экспансию аутореактивных В-клеток и продукцию аутоантител, нарушение Fas-опосредованного апоптоза самореактивных лимфоцитов и дефектный фагоцитоз апоптотических клеток, приводящий к хроническому воспалению. [3]

Клетки миелоидной линии с дефицитом WASp демонстрируют нарушение фагоцитоза и хемотаксиса. Кроме того, моноциты, макрофаги и дендритные клетки пациентов с дефицитом WASp демонстрируют почти полностью отмененную сборку богатых актином структур, ответственных за клеточную миграцию, что приводит к нарушению хемотаксиса к специфическим хемоаттрактантам. Объяснением тромбоцитопении является повышенный клиренс, неэффективный тромбоцитопоз, снижение выживаемости тромбоцитов из-за внутренних тромбоцитарных аномалий и иммуноопосредованные события. [3]

В то время как мутации с «потерей функции» в гене WAS вызывают либо XLT, либо WAS, уникальные миссенс-мутации с «усилением функции» ухудшают аутоингибиторную конформацию молекулы и приводят к усиленной полимеризации актина, что приводит к врожденной нейтропении. [3]

Клиника

Заболевание проявляется следующим образом:

Кровотечение: Тромбоцитопения присутствует при рождении. Это наиболее распространенная находка, присутствующая на момент постановки диагноза. В первые дни жизни у больных могут наблюдаться петехии и длительные кровотечения из культи пупка или после обрезания. Другие проявления могут включать пурпуру, рвоту, мелену, носовое кровотечение, гематурию и такие опасные для жизни симптомы, как ротовые, желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. У подгруппы младенцев в возрасте до 2 лет может наблюдаться «тяжелая рефрактерная тромбоцитопения», возможно, из-за антитромбоцитарных аутоантител, осложнение, связанное с неблагоприятным прогнозом. [3]

Иммунодефицит: Тяжесть иммунодефицита во многом зависит от типа мутаций и результирующей экспрессии белка. Пациенты обычно обращаются с множественными рецидивирующими инфекциями и отстают в развитии. Пациенты восприимчивы к инкапсулированным микроорганизмам, таким как *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitides* и *Haemophilus influenzae*. Проявления включают отит, синусит, пневмонию, менингит, сепсис и колит. Спленэктомия, которая иногда выполняется для снижения риска кровотечения, еще больше увеличивает риск тяжелых инфекций и сепсиса. Этот иммунодефицит также предрасполагает пациентов к оппортунистическим инфекциям, вызванным *Pneumocystis jirovecii*, *контагиозным моллюском*, а также системной ветряной оспой и цитомегаловирусной инфекцией. Грибковые инфекции относительно редки и состоят в основном из слизисто-кожной инфекции, вызванной *Candida albicans*. [3]

Экзема: Экзема различной степени тяжести развивается примерно у половины больных ВАС в течение первого года жизни и напоминает классический атопический дерматит. [3]

Аутоиммунные проявления: Существуют сообщения об аутоиммунных заболеваниях, включая гемолитическую анемию, нейтропению, васкулит с вовлечением как мелких, так и крупных сосудов, воспалительные заболевания кишечника и заболевания почек. Широкий спектр аутоантител наблюдался как при классическом СВО. [3]

Злокачественные новообразования: Злокачественные новообразования могут возникать в детстве, но чаще всего встречаются у подростков и молодых взрослых мужчин с классическим фенотипом СВО. В-клеточная

лимфома (часто с положительным результатом на вирус Эпштейна-Барр) и лейкоз часто встречаются при классическом СВО. [3]

Заболевание имеет три основных клинико-фенотипических проявления:

Классический (тяжелый) синдром Вискотта-Олдрича: это тяжелый фенотип СВ. У больных мальчиков в раннем детстве наблюдается геморрагический диатез, вызванный тромбоцитопенией; рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции; и обширная экзема. Лимфаденопатия часто присутствует, особенно у пациентов с хронической экземой, и часто встречается гепатоспленомегалия. Пациенты с классическим СВО склонны к развитию аутоиммунных заболеваний и лимфомы или других злокачественных новообразований, что часто приводит к ранней смерти. [3]

Х-сцепленная нейтропения (XLN): XLN проявляется в основном как врожденная нейтропения. У пациентов с XLN наблюдаются инфекции, характерные для нейтропении, но также могут развиваться инфекции, связанные с дисфункцией лимфоцитов. Эти пациенты также имеют повышенный риск развития миелодисплазии. [3]

Х-сцепленная тромбоцитопения (XLT): XLT проявляется как врожденная тромбоцитопения, иногда интермиттирующая (IXLT). Экзема обычно протекает в легкой форме. Эти пациенты, как правило, имеют доброкачественное течение заболевания и хорошую долгосрочную выживаемость. Они по-прежнему имеют повышенный риск (более низкий, чем для СВО) тяжелых событий, таких как опасные для жизни инфекции (особенно после脾эктомии), серьезные кровоизлияния, аутоиммунные осложнения и рак. Любой мужчина с тромбоцитопенией и маленькими тромбоцитами должен быть оценен на экспрессию WASp и мутации гена WAS. [3]

Диагностика синдрома Вискота- Олдрича.

Низкое количество тромбоцитов является универсальным признаком СВО, обычно проявляется на первом году жизни и обычно вызывает петехии, легкие синяки, спонтанные или длительные кровотечения. В тех случаях, когда отсутствие предыдущего семейного анамнеза повлияло на акушерскую и неонатальную помощь, цефалогематома, связанная с инструментальными родами, не является редкостью с первым проявлением или длительным кровотечением при проведении обрезания. У детей ясельного возраста синяки могут быть отличительной чертой и могут вызывать опасения по поводу несчастной травмы. Степень тромбоцитопении переменчива и может быть классифицирована на основе количества тромбоцитов как тяжелая ($<20 \times 10^9/\text{л}$), умеренная ($20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) или легкая ($>50 \times 10^9/\text{л}$). Обнаружение небольших тромбоцитов в контексте тромбоцитопении является патогномоничным для СВО и недавно описанного, но функционально связанного дефицита ARPC1B. Диагноз может быть поставлен опытным гематологом по анализу крови, который, как мы выяснили, является более надежным, чем стандартные параметры общего анализа крови, когда нормальный гемоцитометр среднего объема тромбоцитов не исключает диагноза. Иногда тромбоцитопения легкой и умеренной степени тяжести может проявляться в более позднем детстве, имитируя идиопатическую тромбоцитопению (ИТП), но без ответа на пероральные стероиды. [4]

В отличие от тромбоцитопении, экзема и/или рецидивирующие инфекции являются переменчивыми признаками, но их присутствие в сочетании с низким уровнем тромбоцитов должно побудить к рассмотрению вопроса о СВО. Аутоиммунные и гематологические злокачественные новообразования редко являются проявлениями классической СВО, но могут осложнять течение заболевания. [4]

В то время как микротромбоцитопения в значительной степени указывает на СВО, генетический анализ является золотым стандартом для подтверждения диагноза и играет важную роль в принятии управленческих решений и семейном скрининге. Опубликовано более 300 мутаций, и это число растет по мере расширения доступа к генетическому скринингу. Мутации всех типов (нонсенс, инсерции, делеции, сайт сплайсинга и миссенс) происходят по всему гену, хотя была описана кластеризация миссенс-мутаций в первых четырех экзонах гена с рядом горячих точек. [4]

Одних только сведений о генетической мутации часто недостаточно для прогнозирования тяжести клинического фенотипа (хотя они могут быть полезны, если они описаны ранее), но комбинация информации о мутации и ее влиянии на уровни WASp позволяет проводить корреляцию между

генотипом и фенотипом. Поэтому мы проводим анализ экспрессии WASp в рамках нашей диагностической работы. Количественное определение WASp методом вестерн-блоттинга было заменено в нашей лаборатории проточной цитометрией, которая, как было показано, является надежным и быстрым тестом. Важно отметить, что экспрессия белка сама по себе не может быть абсолютно достоверной для постановки диагноза, поскольку миссенс-мутации иногда могут сохранять нормальные уровни функционально нарушенного WASp. Аналогичным образом, очевидно отсутствующая экспрессия WASp может возникать из-за нарушения эпитопа, распознаваемого обнаруживающим антителом. [4]

Носительницы мутаций женского пола также могут быть выявлены с помощью проточной цитометрии, что подтверждается генетическим секвенированием. В то время как носители WAS, как правило, протекают бессимптомно, иногда сообщалось о клинических проявлениях у девочек, где клинические проявления возникают в результате неслучайной X-инактивации и экстремальной лионизации с преимущественным использованием мутировавшей X-хромосомы. Очень редкое фенкопическое состояние, вызванное дефицитом WASp-регулирующего белка, WIP, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и может поражать как мальчиков, так и девочек.

Лечение.

Возможно, самое важное решение, которое необходимо принять, когда у ребенка диагностирована СВО, заключается в том, показана ли окончательная терапия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или генная терапия стволовыми клетками (ГТ). Независимо от исходной клинической картины, мы направляем всех детей с отсутствующей экспрессией WASp и генетической мутацией, соответствующей классическому WAS, для раннего рассмотрения вопроса об окончательном лечении, не дожидаясь появления тяжелого клинического фенотипа. Мы стремимся к трансплантации в течение первых 2 лет жизни с субмиелоаблативным кондиционированием с отличными результатами.[4]

Исходы для детей с СВО, перенесших ТГСК, также являются отличными на международном уровне: показатели выживаемости превышают 97% (европейская когорта 1979–2001 гг. – 97%, опыт Великобритании – 100%. В то время как использование субмиелоаблативных режимов кондиционирования снижает долгосрочные эффекты, ряд посттрансплантационных осложнений, по-видимому, выше при СВО, включая реакцию «трансплантат против хозяина», инфекцию в контексте предшествующей спленэктомии и аутоиммунные заболевания. Несмотря на то, что фертильность можно сохранить с помощью субмиелоаблативного кондиционирования, бесплодие остается существенным и пока не поддающимся количественной оценке риском. [4]

В настоящее время проводятся испытания генной терапии для лечения классической СВО, которая в настоящее время ограничена пациентами без полностью совместимого донора. Несмотря на то, что ранние исследования СВО были затруднены поздним началом гематологических злокачественных новообразований, связанных с инсерционным мутагенезом, связанными с гаммаретровирусными векторами, модификации дизайна векторов повысили безопасность. Недавно опубликованные исследования продемонстрировали хорошие данные об исходах, при этом не сообщалось о токсичности, связанной с переносчиками, при разрешении экземы, инфекций и улучшении аутоиммунитета. [4]

В настоящее время мы не рекомендуем окончательное лечение, поскольку медикаментозное лечение доступно, а окончательная терапия может привести к долгосрочным осложнениям, включая реакцию «трансплантат против хозяина», бесплодие, вторичные злокачественные новообразования и смерть. Вместо этого мы рекомендуем выжидательный подход с низким порогом для направления на ТГСК или ГТ в случае прогрессирования тяжести заболевания (например, развития аутоиммунных заболеваний). Если

родители заинтересованы в изучении окончательной терапии даже в контексте легкого заболевания, их направляют на обсуждение ТГСК, чтобы они имели полную информацию. В целом, мы не рекомендуем генную терапию, когда кровотечение является основным клиническим фенотипом, поскольку коррекция количества тромбоцитов в клинических исследованиях была вариабельной. [4]

Окончательная терапия для взрослых с СВО остается проблемой в лечении. На практике лишь немногие пациенты с некорригированным классическим СВО достигают зрелого возраста, и ТГСК редко назначается при первичных иммунодефицитах у взрослых, поскольку исходы исторически были неблагоприятными. Тем не менее, недавно мы опубликовали отличные результаты (85% долгосрочная выживаемость через 10 лет после ТГСК) для когорты взрослых с различными типами первичных иммунодефицитов, что делает этот вариант лечения жизнеспособным вариантом лечения для тщательно отобранных пациентов в специализированных центрах. [4]

Мы также успешно вылечили одного взрослого с классическим СВО с ГТ, что привело к значительному клиническому улучшению и обеспечило принципиальное доказательство того, что ГТ является жизнеспособным вариантом даже для взрослых. Учитывая преимущество использования аутологичных стволовых клеток, что позволяет избежать РТПХ, мы рассматриваем ГТ как хороший вариант для взрослых с классическим СВО и накопленными сопутствующими заболеваниями. [4]

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия пациентов с классической ВАС заключается в профилактике инфекции, купировании тромбоцитопении, аутоиммунных и аутовоспалительных симптомов до окончательного лечения. В нашей практике пациенты нуждаются в небольшом количестве поддерживающей терапии, за исключением лечения тромбоцитопении. [4]

Неаутоиммунная тромбоцитопения

Несмотря на то, что опасные для жизни эпизоды кровотечений, особенно желудочно-кишечные или внутричерепные, отмечались у 10–30% пациентов, в нашей собственной когорте эпизоды тяжелых кровотечений, требующие медицинского вмешательства, были значительно ниже, возможно, из-за более раннего доступа к определенному лечению классического СВО и специфических критериев для постановки диагноза. По нашему опыту, тяжелое кровотечение при классическом СВО почти всегда связано с началом потребления аутоиммунных тромбоцитов в дополнение к внутреннему дефекту. [4]

В результате, основой лечения тромбоцитопении при классической СВО является ранняя дефинитивная терапия, как правило, в течение первых 2 лет жизни, для коррекции количества тромбоцитов и предотвращения возникновения аутоиммунных заболеваний. При отсутствии активного кровотечения или значительного увеличения петехий/кровоподтеков мы не поддерживаем количество тромбоцитов при переливании тромбоцитов (даже если тромбоциты $<10 \times 10^9/l$) и намеренно свести к минимуму переливание тромбоцитов, чтобы ограничить выработку антитромбоцитарных и античеловеческих лейкоцитарных антител, которые могут осложнить ТГСК. [4]

Лечение тромбоцитопении при СВО является пожизненным процессом при отсутствии окончательной терапии. Родителям даются общие рекомендации о том, как избегать видов деятельности с высоким риском, таких как контактные виды спорта, и обращаться за немедленным медицинским обследованием при любых серьезных травмах головы. Несмотря на то, что мы рекомендуем использовать шлемы для таких видов деятельности, как катание на лыжах и езда на велосипеде, мы, как правило, не рекомендуем использовать защитные головные уборы для повседневной деятельности или для малышей, обучающихся ходьбе, отчасти из-за соблюдения требований и стигмы, а отчасти потому, что мы считаем этот риск низким. Тревога, связанная с тромбоцитопенией, обычно приводит к значительному ограничению деятельности, что может оказать существенное влияние на качество жизни ребенка. По этой причине в последние годы мы выступаем за спленэктомию для пациентов с СВО, которые не имеют значительного инфекционного анамнеза и находятся в возрасте, когда можно делать полисахаридные прививки. Все пациенты получают бустерную вакцинацию против пневмококка, менингококка (ACWY и B) и гемофильной инфекции типа B перед спленэктомией, при этом перед началом вакцинации обеспечивается защитный ответ на вакцину. Несмотря на то, что повышенная частота сепсиса у пациентов, подвергшихся спленэктомии, описана в СВО, этот риск может быть значительно снижен при строгом соблюдении профилактического приема антибиотиков. Мы не видим значительного риска инфекции после спленэктомии в нашей когорте (все получают антибиотикопрофилактику). [4]

Тяжелое кровотечение при СВО требует неотложной медицинской помощи и требует срочного обследования с инфузионной реанимацией и поддержкой продуктами крови по мере необходимости. При незначительных продолжительных носовых кровотечениях может быть полезно внутривенное введение транексамовой кислоты местно, чтобы избежать прижигания или

тампона. Сообщалось, что агонисты тромбоцитов, такие как Элтромбопаг, оказывают некоторое влияние на повышение количества тромбоцитов при СВО, но на сегодняшний день мы не обнаружили, что они эффективны у детей, и не использовали их у пациентов, которым была назначена окончательная терапия. [4]

Аутоиммунная тромбоцитопения

Распознать развитие аутоиммунного потребления тромбоцитов (АПТ) в дополнение к исходной тромбоцитопении при СВО может быть сложно, особенно из-за плохой корреляции с антитромбоцитарными антителами, но это имеет особое значение, поскольку начало АПТ связано с самым высоким риском значительного кровотечения. Подозрение на АПТ наблюдается при значительном увеличении кровоподтеков/петехий или спонтанных кровотечений и резком снижении количества тромбоцитов (обычно до $<10 \times 10^9/l$) от исходного уровня. Для подтверждения АПТ мы рекомендуем переливание тромбоцитов с оценкой приращения через 1 час и 24 часа. В тех случаях, когда количество тромбоцитов существенно не увеличивалось через 1 ч или значительно снижалось через 24 ч после трансфузии, мы считаем, что это свидетельствует о начале АПТ, и рекомендуем лечение высокими дозами внутривенного иммуноглобулина (ВВИг) и преднизолона. При оценке ответа на терапию мы считаем, что улучшение клинических симптомов отдельно от увеличения количества тромбоцитов является значимым фактором в назначении терапии, поскольку медикаментозное лечение АПТ вряд ли приведет к устойчивому повышению уровня пациента до АПТ. У нас низкий порог для лечения ритуксимабом второй линии при отсутствии тромбоцитарного контроля после ВВИГ и преднизолона, или при рецидиве тромбоцитопении. Мы рассматриваем спленэктомию при АПТ только у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией, рефрактерной к лечению первой и второй линии, и там, где вероятна задержка с окончательным лечением. [4]

Профилактика заражения

Тяжелые или рецидивирующие инфекции часто наблюдаются при классическом СВО, включая бактериальные, вирусные, грибковые и условно-патогенные микроорганизмы, что отражает широкий функциональный иммунный дефект. [4]

Всем пациентам с классической СВО при постановке диагноза начинается заместительная терапия иммуноглобулинами, даже если уровни общего иммуноглобулина и реакция на вакцину находятся в пределах нормы. Почти все без исключения иммуноглобулины вводят подкожно для достижения общей месячной дозы примерно 0,4 г/кг. Родители обучены проводить его

дома на еженедельной основе, и, несмотря на тяжелую тромбоцитопению, мы не сталкивались со значительными трудностями с синяками или гематомами. После введения иммуноглобулина дальнейшие прививки не делаются, за исключением ежегодной инактивированной вакцины против гриппа. Все живые прививки противопоказаны, поскольку существует риск заражения вакцинным штаммом. Кроме того, пациентам с классическим СВО начинают профилактический прием антибиотиков, как правило, ко-тримоксазола, для обеспечения антибиотикотерапии широкого спектра действия и защиты от *Pneumocystis jiroveci*. Профилактическое противогрибковое или противовирусное лечение рассматривается в каждом конкретном случае при рецидивирующем кандидозе, предшествующей цитомегаловирусной виремии или рецидивирующем заболевании, вызванном вирусом простого герпеса. [4]

Экзема и атопия

Экзема чрезвычайно распространена при проявлении при классическом СВО и часто бывает обширной и трудно поддающейся лечению. Атопия и пищевая аллергия тесно связаны, при этом аллергия на белок коровьего молока встречается почти повсеместно у младенцев с экземой. Мы рекомендуем стандартное лечение смягчающими средствами и топическими стероидами. Топический такролимус является вариантом в качестве стероидосберегающего средства. В тяжелых случаях следует обратиться к специалисту дерматолога и рассмотреть возможность более интенсивного лечения, такого как влажные обертывания или даже пероральные стероиды. При выраженной или ранней экземе мы рекомендуем раннее обращение к диетологу и испытание гидролизованной смеси/диеты с исключением коровьего молока.[4]

Аутоиммунные/аутовоспалительные признаки

Аутоиммунные заболевания часто встречаются при классическом СВО. В дополнение к АПТ распространены другие цитопении (гемолитическая анемия и нейтропения), которые лечатся с помощью поддерживающей терапии и иммуносупрессии. Артрит, васкулит и воспалительные заболевания кишечника являются другими признанными, но менее распространенными аутоиммунными признаками, обнаруженными при СВО, и лечатся с помощью других специалистов. Васкулит крупных сосудов иногда может приводить к аневризмам аорты, которые обычно обнаруживаются случайно при рентгенологической визуализации с другой целью. В нашей собственной практике мы обычно не проводим скрининг на наличие васкулита крупных сосудов, потому что раннее окончательное лечение должно значительно снизить восприимчивость. [4]

IgA-нефропатия представляет особый интерес, поскольку она является одним из наиболее распространенных аутоиммунных признаков, связанных с мутациями WAS, по-видимому, имеет более высокую распространенность у пациентов с остаточной экспрессией WASp и может проявляться позже у пациентов. Повышение уровня креатинина и протеинурия в сыворотке крови или эпизоды гематурии при острых вспышках характеризуются признаками. Диагноз подтверждается при биопсии почки, и лечение может потребовать использования иммуносупрессии в первую очередь. Прогрессирование варьируется и может происходить в течение многих лет, но там, где необходима трансплантация почки, необходимо тщательное обсуждение целесообразности и сроков проведения ТГСК, чтобы сбалансировать риски нефротоксичности от кондиционирующих агентов. Мы рекомендуем проводить скрининг на уровень креатинина в сыворотке крови, артериальное давление и протеинурию на плановых контрольных приемах для всех пациентов с СВО и при необходимости обращаться за консультацией к нефрологу. [4]

В дополнение к классическим аутоиммунным заболеваниям могут наблюдаться и другие воспалительные осложнения, которые напоминают те, которые наблюдаются при других аутовоспалительных заболеваниях, включая перемежающуюся сыпь и артралгию. Мы постулируем, что они связаны с активацией инфламмасом, и в некоторых случаях использовали колхицин и антагонист рецепторов интерлейкина-1, анакинру, с заметной пользой. [4]

Злокачественные новообразования

Гематологические злокачественные новообразования, в частности лимфомы и лейкозы, по оценкам, возникают примерно у 10–20% пациентов с классической ВАС в течение длительного времени при отсутствии излечивающей терапии. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), связана с развитием лимфопролиферативного заболевания, и у нас низкий порог для исследования новых лимфаденопатий, особенно там, где была задокументирована вирусемия ВЭБ. Ультразвуковое исследование полезно в качестве исследования первой линии, при биопсии при обнаружении аномальной архитектуры. В контексте нормальной архитектуры лимфатических узлов и отсутствия симптомов В (лихорадка, ночная потливость или потеря веса) мы рекомендуем двухнедельное испытание Ко-Амоксиклава в случае скрытой бактериальной инфекции и повторно рассмотреть возможность проведения биопсии, если улучшения не наблюдается. При СВО наблюдаются необычные инфекции, в том числе микобактерии, поэтому образцы биопсии должны быть отправлены для

полной микробиологической оценки, а также для гистологии. Для лечения злокачественных новообразований используются обычные онкологические протоколы, с планом перехода к окончательной терапии в ранней стадии ремиссии. [4]

Профилактическое применение антибиотиков

1-я линия	Триметоприм/сульфаметоксазол	Дети <1 год: 30 мг/кг один раз в сутки; Дети >1 год: 450 мг/м ² , округленный до ближайшего диапазона доз; взрослые: 960 мг перорально один раз в сутки (в пересчете на компонент триметоприма)
2-я линия	Азитромицин	Дети и взрослые: 10 мг/кг перорально один раз в сутки в течение 3 дней подряд каждые 14 дней или 3 дня в неделю (максимум 500 мг/сут)

Заместительная терапия иммуноглобулинами

1-я линия	Подкожный иммуноглобулин	Как правило, еженедельно для достижения общей дозы 300–500 мг/кг в течение 3 недель
2-я линия	Внутривенный иммуноглобулин	300-500 мг/кг внутривенно один раз в 3 недели

Экзема

1-я линия	Смягчающее средство для местного применения	Наносите не реже двух раз в день
-----------	---	----------------------------------

2-я линия	Топический 1% гидрокортизон	Наносите в небольших количествах на пораженные участки два раза в день
или	Валерат бетаметазона для местного применения (0,1%)	Наносите в небольших количествах на пораженные участки два раза в день
или	Флуоцинолон для местного применения (0,025%)	Наносите умеренно на пораженные участки два раза в день (в возрасте >3 месяцев)
или	Клобетазол для местного применения (0,05%)	Наносите умеренно на пораженные участки два раза в день (>12 лет)
3-я линия	Пероральный преднизолон	1 мг/кг/сут перорально в 2 приема в течение 2–3 недель, затем постепенно снижают, максимум 60 мг
или	Такролимус для местного применения (0,03%)	Наносите умеренно на пораженные участки один или два раза в день (детям >2 года; детям >15 лет можно использовать 0,1%)
Активное кровотечение		
1-я линия	Переливание тромбоцитов	Дети до 10 кг: 10–15 мл/кг; Дети > 15 кг и взрослые: 1 бассейн, повторять в зависимости от клинического ответа

+/-	Аминокапроновая кислота	Дети: 100–200 мг/кг перорально в качестве нагрузочной дозы с последующим введением 100 мг/кг каждые 4–6 ч; взрослые: 4–5 г перорально в качестве нагрузочной дозы, затем 1 г/ч в течение 8 ч (максимум 30 г/сут)
Незначительное кровотечение из носа	Транексамовая кислота	Внутривенный препарат используется местно
ИТП		
1-я линия	Пероральный преднизолон	Дети и взрослые: 2 мг/кг/сут перорально в течение 1–2 недель, затем постепенное снижение, максимум 60 мг/сут
или	Метилпреднизолон	Дети и взрослые: 4 мг/кг/сут внутривенно в течение 4 дней, затем постепенное снижение, максимум 60 мг/сут
1-я/2-я линия*	Внутривенный иммуноглобулин	Детям и взрослым: 1 г/кг внутривенно в виде разовой дозы; проконсультируйтесь со специалистом по подкожной дозе * Внутривенный иммуноглобулин и стероиды, назначаемые

3-я линия

Ритуксимаб

вместе в качестве
первой линии у детей

375 мг/м² еженедельно
в течение 4 недель

Выводы.

Как поддерживающая терапия, так и окончательное лечение синдрома Вискотта-Олдрича значительно улучшились за последние два десятилетия. Результаты ТГСК отличные, и генная терапия становится привлекательным альтернативным вариантом. Ключевым решением для ведения пациента является то, указывает ли комбинированный генетический, белковый и клинический фенотип на классическую WAS или XLT. В то время как поддерживающая терапия остается основной для пациентов с XLT, все пациенты с классическим WAS должны быть направлены на раннюю терапию для окончательной терапии до установления значительных сопутствующих заболеваний. Повышение осведомленности об этом редком заболевании является основной проблемой для улучшения диагностики, при этом сохраняется потребность в обучении педиатров и гематологов, к которым пациенты чаще всего обращаются в первую очередь. [4]

Список использованной литературы

1. «Синдром Вискотта-Олдрича и признак дефицита цитокинеза 8-(DOCK8)». Майкл Х. Альберт и Александра Ф. Фримен, Рабочая группа по врожденным ошибкам (IEWP) Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (EBMT). «Передний педиатр» 2019; 7: 451. Опубликовано онлайн 5 ноября 2019 г.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с синдромом Вискотта-Олдрича, 2015 год. РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Щербина А.Ю.
3. Книга «StatPearls». Раздел: Синдром Вискотта-Олдрича. Авторы: Мухаммад Ахмед Малик; Мухаммад Масаб. Публикация: 26 июня 2023 г.
4. «Как я веду пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича». Элизабет Риверс, Остин Уорт, Адриан Дж., и Шивон О. БернсАвтор. «Евгоре РМС» 1 мая 2019 г.; 185(4): 647–655.