

**СОГЛАСОВАНО:**  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН

А.Г.РУМЯНЦЕВ

«06» июня 2014



**УТВЕРЖДАЮ:**  
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО  
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ  
ГЕМАТОЛОГОВ И  
ОНКОЛОГОВ РОССИИ  
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН

«06» июня 2014



## ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С

### Х-СЦЕПЛЕННЫМ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

**Организации-разработчики:**

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

**Коллектив авторов:**

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии  
иммунологии и клеточных технологий  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия  
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ: ЩЕРБИНА АННА ЮРЬЕВНА- ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАВЕДУЮЩАЯ ОТДЕЛОМ ИММУНОЛОГИИ, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ, ОБСУЖДЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРОХОДИЛО НА САЙТЕ НОДГО, В ХОДЕ РАБОЧИХ ВСТРЕЧ ГЕМАТОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, ПЕДИАТРОВ, НА СОВЕЩАНИЯХ, СЪЕЗДАХ

## **Х-СЦЕПЛЕННЫЙ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ СИНДРОМ**

### **СИНОНИМЫ**

Синдром Дункана, болезнь Пуртильо.

### **КОД ПО МКБ-10**

D82.3. Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Заболевание встречается с частотой приблизительно 1:1 000 000 и развивается только у лиц мужского пола. Как правило, заболевание возникает в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. Но отмечены случаи манифестации X-сцепленного лимфопролиферативного заболевания — *X-linked lymphoproliferative disease* (XLP) в двадцатилетнем возрасте и старше.

### **ЭТИОЛОГИЯ**

Причиной заболевания является генетический дефект — ген SH2D1A, расположенный на длинном плече X-хромосомы, в локусе Xq25. Манифестация заболевания возникает после инфицирования вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Однако существуют данные, что инфицирование EBV не является обязательным для начала XLP.

### **ПАТОГЕНЕЗ**

При XLP происходит нарушение передачи сигнала от инфицированных EBV В-клеток Т-клеткам и НК-клеткам, цитотоксическая активность которых необходима для удаления поражённых вирусом В-лимфоцитов.

Дело в том, что у людей, не имеющих XLP, проникновение EBV в В-лимфоциты приводит к их поликлональной активации. Обычно активированные В-лимфоциты, соединяясь через SLAM (*signaling lymphocytic activation molecule*) -лиганд на собственной поверхности со SLAM-рецептором на поверхности Т-клеток и через молекулу CD48 на В-лимфоцитах с рецепторной молекулой CD244 на НК-клетках, вызывают активацию последних. В результате этих событий SLAM-рецептор своей внутриклеточной частью соединяется с белком SAP (*SLAM-associated protein*), что и ведёт к активации Т-лимфоцитов. В НК-клетках при контакте молекул CD48 на В-лимфоцитах с молекулой CD244 последняя по аналогии со SLAM-рецептором присоединяет SAP, и в конечном счёте НК-клетки активируются. Активированные Т-лимфоциты и НК-клетки элиминируют заражённые В-лимфоциты, а также продуцируют ИФН-γ. Помимо этого в организме

вырабатываются антитела к капсидным антигенам: VCA, EA, что препятствует внеклеточному распространению вируса.

У пациентов с XLP мутация поражает ген *SH2D1A*, который кодирует аминокислотную последовательность белка SAP. Дефект SAP приводит к нарушению передачи активационного сигнала на Т- и НК-клетки от В-лимфоцитов. В результате запущенная EBV поликлональная активация В-лимфоцитов нарастает.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически заболевание может манифестировать различно. Наиболее частым вариантом является fulминантный инфекционный мононуклеоз (в 60-75% случаев), приблизительно у 30% развивается лимфома, тогда как у других 30% может развиваться дисгаммаглобулинемия. XLP может манифестировать с одним, двумя или тремя перечисленными состояниями одновременно.

Инфекционный мононуклеоз проявляется в виде лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, ангины, повышения температуры тела и появления атипичных мононуклеаров в периферической крови. Часто инфекционный мононуклеоз у этих пациентов приводит к появлению обширных некрозов печени, что является одной из основных причин смерти больных XLP.

Как было указано выше, у части пациентов в результате поликлональной активации лимфоцитов развиваются лимфомы, преимущественно В-клеточные, но возможны Т-клеточные и НК-клеточные, а также другие виды злокачественных новообразований.

В результате возможного вытеснения В-клетками других ростков кроветворения костного мозга, развивается так называемый гемофагоцитарный синдром, который приводит к цитопении, появлению кровотечений и инфекционных осложнений. Также встречаются явления васкулита.

После манифестации XLP может отмечаться гипогаммаглобулинемия со снижением продукции специфических антител и инвертированным соотношением D4 /CD8. Также отмечают снижение пролиферативного ответа Т-клеток на активацию митогенами и антигенами *in vitro*. Часто отмечают снижение НК-клеточной цитотоксичности.

В настоящее время стало очевидным, что у некоторых пациентов инфицирование EBV не является необходимым для начала, этого прогрессирующего, тяжёлого заболевания. У таких пациентов отмечают изменения в иммунологических показателях: явления дисгаммаглобулинемии (снижение одного или нескольких классов IgG или повышение IgA и IgM).

## ДИАГНОСТИКА

Диагностировать данное заболевание, в виду полиморфности его проявлений, часто бывает затруднительно. Более того, части пациентов с XLP был поставлен диагноз ОВИН. Среди пациентов мужского пола с ОВИН у 10% была обнаружена мутация в гене *SH2D1A*, что является характерным признаком болезни Дункана. Диагностика XLP основывается на:

- Наследственном анамнезе, указывающем на наличие в семье лиц мужского пола по материнской линии, умерших от тяжёлой формы заболевания, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, или имевших ходжкинские и неходжкинские лимфомы, апластические анемии, лимфогистиоцитоз, иммунодефицит, развившиеся после перенесения данной инфекции.
- Обнаружении мутаций в гене *SH2D1A* (обнаружены у 60-70% больных XLP).
- Отсутствии или снижении экспрессии SAP.

Как видно из вышеизложенного, мутации в гене *SH2D1A* находят далеко не у всех пациентов с XLP, в связи с этим целесообразно также исследовать экспрессию HP.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение ХЛР зависит от формы манифестации ХЛР. Пациентам с клиникой фульминантного инфекционного мононуклеоза показано введение ВВИГ (внутри-; венного иммуноглобулина), ацикловира 500 мг/м и метилпреднизолона 5-6 мг/кг в сутки, интерферона альфа.

При возникновении гипогаммаглобулинемии проводят терапию антибактериальными средствами и ВВИГ. Есть сторонники тактики назначения ВВИГ пациентам с ХГР до манифестации заболевания. С одной стороны, профилактическое назначение ВВИГ может обеспечить некую защиту от инфекций, и, как указывалось выше, у части пациентов отмечаются явления дисгаммаглобулинемии, даже до инфицирования EBV. С другой стороны, пока нет данных о контролируемых исследованиях, подтвердивших эффективность такой тактики. Помимо этого, известны случаи инфицирования пациентов EBV, получавших ВВИГ.

Пациентам с синдромом Дункана, у которых развились лимфопролиферативные заболевания, необходимо проводить химиотерапию по протоколу HLH-94, включающему этопозид, глюкокортикоиды, циклоспорин А, а также у некоторых пациентов возможно интратекальное введение метотрексата.

Радикальным методом лечения пациентов с ХГР безусловно является трансплантация костного мозга от HGA-идентичных доноров. Такое лечение показано любому пациенту, у которого был, по крайней мере, один эпизод жизнеугрожающей манифестации этого синдрома. Приблизительно у половины пациентов, которым была произведена пересадка костного мозга, не возникало отдалённых негативных последствий.

Тактика проведения ТКМ до появления клинических признаков синдрома считается спорной.

## **ПРОГНОЗ**

Прогноз заболевания неблагоприятен. Фульминантный инфекционный мононуклеоз более чем в половине случаев заканчивается летально от обширных некрозов печени. Также возможен летальный исход по причине злокачественных заболеваний и гемофагоцитарного синдрома. При благополучной трансплантации костного мозга прогноз для жизни пациентов благоприятный.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Иммунология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанова. Медпрактика, М., 2006, 431 стр.
2. Smith C.L.E., Satterthwaite A.B., Witte O.N. X-Linked Agammaglobulinemia: A Disease of Btk Tyrosine Kinase // Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach/ Edited by Ochs H.D., Smith C.I., Edward P.J.M. - 2007. - 744 p.
3. Rigaud S., Fondaneche M.-C, Lambert N. et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome // Nature. — 2006. —N444. —P. 110-114