

Случай синдрома Вискотта — Олдрича у ребенка грудного возраста

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-58-68>

Статья поступила 01.03.2023
Статья принята в печать 22.04.2023
УДК 616-035.1

**Конфликт интересов:**

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов. Автор входит в редакционную коллегию журнала: Чурюкина Э. В.

Чурюкина Э. В.^{1,2}, **Корева Е. В.**³, **Селезнева О. С.**⁴¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия² ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, Россия³ ГАУ РО ОКДЦ, 344000, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127, Россия⁴ ГБУ РО ОДКБ, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Россия**Чурюкина Элла Витальевна** — кандидат медицинских наук, доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.**Корева Елена Вячеславовна** — врач аллерголог-иммунолог консультативного отдела ГАУ РО ОКДЦ, г. Ростов-на-Дону, ORCID ID: 0000-0002-8808-9067, e-mail: el.koreeva@yandex.ru.**Селезнева Ольга Сергеевна** — врач аллерголог-иммунолог ГАУ РО ОДКБ, г. Ростов-на-Дону, ORCID ID: 0000-0003-1907-4168, e-mail: selezneva-doc@mail.ru.**Аннотация**

Синдром Вискотта — Олдрича (СВО) является редким, X-сцепленным комбинированным иммунодефицитом, вызываемым мутациями в гене WAS, который кодирует белок WAS (WASp). Проявления варьируются от относительно легкой формы заболевания (интермиттирующая X-сцепленная тромбоцитопения), характеризующейся тромбоцитопенией с незначительным иммунодефицитом или без него, до тяжелой формы с глубоким иммунодефицитом, эпизодами кровотечения, развития аутоиммунных реакций и повышенного риска злокачественности. Многие пациенты имеют промежуточные степени тяжести. Именно такая неоднородность в клиническом спектре затрудняет постановку первичного диагноза СВО. В статью представлен клинический случай первичного иммунодефицита, выявленного у ребенка 2 месяцев.

Ключевые слова: иммунодефицит, Синдром Вискотта — Олдрича, атопический дерматит, тромбоцитопения, экзема.**Благодарность.** Авторы выражают благодарность сотрудникам НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Дударевой М. В., Лазаревой К. И., Майоровой Е. В., Симоновой А. В., Лукьяновой Е. А. за помощь в работе.**Для цитирования:** Чурюкина ЭВ, Корева ЕВ, Селезнева ОС. Случай синдрома Вискотта — Олдрича у ребенка грудного возраста. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 3: 58–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-58-68>

A case of Wiskott — Aldrich syndrome in an infant

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-58-68>

Received 01.03.2023
The article is accepted for publication 22.04.2023

Conflict of Interest:

There is no source of funding.

The authors declare a conflict of interest. The author are member of the editorial board of the journal: Ella V. Churyukina

Ella V. Churyukina^{1,2}, **Elena V. Koreeva**³, **Olga S. Selezneva**⁴¹ Rostov State Medical University, 344022, per. Nakhichevan, 29, Rostov-on-don, Russia² Kuban State Medical University, 350063, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia³ Rostov clinical hospital, 344000, Pushkinskaya str., 127, Rostov-on-don, Russia⁴ Regional children's clinical hospital, 344015, 339 Rifle Division str., 14, Rostov-on-don, Russia**Для корреспонденции:**

Чурюкина Элла Витальевна, доцент, кандидат медицинских наук, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Адрес: Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

E-mail: echuryukina@mail.ru.

For correspondence:

Ella Vitalievna Churyukina — PhD (Medicine), Docent, Leading scientific member (Immunology/Allergology), Head of Division for Allergic and Autoimmune diseases, «Rostov State Medical University».

Address: 29, Nakhichevansky lane, 344022 Rostov on Don, Russia.

E-mail: echuryukina@mail.ru.

Ella Vitalievna Churyukina — Cand. Sci., Associate Professor, Leading scientific member (Immunology/Allergology), Head of Division for Allergic and Autoimmune diseases, «Rostov State Medical University», ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Elena Vyacheslavovna Koreeva — allergist-immunologist of the advisory department Rostov clinical hospital, Rostov-on-Don, ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-8808-9067>, e-mail: el.koreeva@yandex.ru.

Olga Sergeevna Selezneva — allergist-immunologist, Department of Pediatric Oncology and Hematology with chemotherapy Regional children's clinical hospital, Rostov-on-don, ORCID ID: 0000-0003-1907-4168, e-mail: selezneva-doc@mail.ru.

Abstract

Wiskott — Aldrich syndrome (WAS) is a rare, X-linked combined disease with immunodeficiency caused by mutations in the WAS gene that encodes the WAS protein (WASp). Manifestations range from a relatively mild form of the disease (intermittent X-linked thrombocytopenia), characterized by thrombocytopenia with or without minor immunodeficiency, to a severe form with deep immunodeficiency, episodes of bleeding, the development of autoimmunity and an increased risk of malignancy. Many patients have intermediate degrees of severity. It is precisely this heterogeneity in the clinical spectrum that makes it difficult to make a primary diagnosis of WAS. The article presents a clinical case of primary immunodeficiency detected in a 2-month-old child.

Keywords: immunodeficiency, Wiskott — Aldrich syndrome, atopic dermatitis, thrombocytopenia, eczema.

Gratitude. The authors express their gratitude to the staff «Rostov State Medical University» Dudareva M. V., Lazareva K. I., Mayorova E. V., Simonova A.V., Lukyanova E. A. for help in the work.

For citation: Churyukina EV, Koreeva EV, Selezneva OS. A case of Wiskott — Aldrich syndrome in an infant. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 58–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-58-68>

ВВЕДЕНИЕ

Редкие заболевания, также известные как орфаные заболевания, представляют собой очень разнородную группу расстройств, которые поражают ограниченное число людей в общей популяции. На сегодняшний день во всем мире известно около 7000 различных типов редких заболеваний, которые в совокупности встречаются у большого числа пациентов и приводят к значительным затратам на здравоохранение [1, 2]. Наиболее редкими заболеваниями являются генетические нарушения, которые приводят к значительной инвалидности, существенно влияют на продолжительность жизни и снижают физические и умственные способности [3].

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это тяжелые, генетически детерминированные заболевания, вызванные дефектами различных генов, отвечающих за работу компонентов иммунной системы, и сопровождающиеся жизнеугрожающими клиническими проявлениями [4].

В последней классификации от комитета экспертов международного союза иммунологических обществ (IUIS) 2022 г. приведены более 400 различных нозологий ПИДС, тогда как еще в 2017 г. в аналогичной классификации было описано около 350 различных генетических дефектов [4]. Такие пациенты имеют повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям и неинфекционным осложнениям, включая аллергию, злокачественные новообразования и аутоиммунные проявления.

Синдром Вискотта — Олдрича (СВО) является редким, X-сцепленным первичным иммуно-

дефицитом, вызываемым мутациями в гене WAS, который кодирует белок WAS (WASp) [3, 5]. По статистике, общая заболеваемость СВО составляет 4 случая на миллион живорождений мужского пола, без этнического или географического преобладания, что составляет приблизительно 3% от всех первичных иммунодефицитов [6].

Впервые болезнь была замечена немецким педиатром доктором Альфредом Вискоттом в 1937 г., когда он наблюдал, как мальчики умирали в раннем возрасте в течение трех поколений семьи, в то время как их сестры оставались здоровыми [3, 7]. Позже, в 1954 г., Роберт Олдрич подтвердил наблюдения Вискотта, когда он отслеживал и обнаружил, что 16 из 40 мужчин в семье умерли с похожими симптомами, не затронув женщин, тем самым подтвердив X-сцепленный способ наследования заболевания [8].

Белок WAS экспрессируется почти во всех гемопоэтических клетках и принадлежит к большому семейству белков, участвующих в реорганизации актинового цитоскелета и передаче сигналов [5]. Действительно, WASp является основным эффектором полимеризации актина и участвует в реорганизации актинового цитоскелета вместе с актин-связанным белковым комплексом 2/3 (ARP2/3) в неэритроидных гемопоэтических клетках [5, 9–10].

Следовательно, дефицит WASp в клетках крови влияет на целостность актинового цитоскелета и связанные с этим клеточные процессы, включая поляризацию клеток, образование подосом, миграцию клеток, передачу сигналов, аутофагию

и воспаление, что и приводит к функциональным дефектам в различных иммунных клетках, тем самым нарушая врожденный и приобретенный иммунитет [10–14]. Несколько исследований показали, что недостаток WASp нарушает гомеостаз В-клеток, приводя к дефектному наведению и аномальному функционированию В-клеточного рецептора (BCR). Также сообщалось, что нарушение толерантности в В-клетках с дефицитом WASp из-за врожденной иммунной активации делает В-клетки склонными к выработке аутоантител и что нейтрофилы дополнительно усиливают эту аутореактивность, способствуя развитию реакций аутоиммунитета, наблюдаемых у пациентов с СВО [12, 15–17]. Опосредованные Т-клетками адаптивные иммунные функции также нарушаются в отсутствие WASp. Дефицит Т-лимфоцитов сопровождается снижением выработки цитокинов, дефектной передачей сигнала и нарушением формирования иммунологического синапса (IS) [10, 18–19]. Дефицит WASp также нарушает баланс подмножества Т-клеток, что приводит к смещению функции от Т-хелперов 1-го типа (Th1) к доминированию Т-хелперов 2-го типа (Th2) [20]. Кроме того, дефицит WASp оказывает глубокое влияние на различные функции врожденных иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги и дендритные клетки (DCs). Макрофаги, полученные от пациентов с СВО, не могут собирать подсосомы, проявляют дефект фагоцитоза из-за нарушения формирования фагоцитарных чаш, а также отменяют хемотаксис, что согласуется с ключевой ролью, которую WASp играет в актиновой организации всех вышеупомянутых процессов [10, 20–22]. Дендритные клетки также страдают от дефицита WASp, поскольку было показано, что дендритные клетки с дефицитом WASp неспособны образовывать стабильные иммунологические синапсы из-за неэффективного праймирования Т-клетками [22]. Наряду с дефектным иммунитетом, основным признаком СВО является микротромбоцитопения с низким средним объемом тромбоцитов, что приводит к частым кровотечениям и эпизодам тяжелых кровотечений, которые приводят к смерти у 4–10% пациентов [6]. Причины, лежащие в основе тромбоцитопении у пациентов с СВО, до конца не изучены, однако предполагается, что это может быть вызвано либо снижением выработки тромбоцитов из предшественников

костного мозга, либо повышенным выведением тромбоцитов с дефицитом WASp из кровотока [10].

Классическая триада (микротромбоцитопения, рецидивирующие инфекции и экзема) наблюдается только примерно у четверти пациентов.

Тромбоцитопения является одним из первых клинических признаков СВО. Она наблюдается почти у 80% пациентов на момент постановки диагноза, и около половины из них имеют тяжелую тромбоцитопению (количество тромбоцитов <20000/мкл). Тромбоцитопения возникает независимо от тяжести мутации, что объясняется нестабильностью мутировавшего WAS в тромбоцитах [7]. Нормальный средний объем тромбоцитов (MPV) составляет 7,2–11,7 фЛ, а при WAS он обычно <5 фЛ. СВО может быть ошибочно диагностирован как иммунная тромбоцитопения (ИТП), особенно когда тромбоцитопения является единственным симптомом [23]. Тромбоцитопения при СВО является многофакторной и обусловлена дефектной продукцией тромбоцитов из мегакариоцитов и разрушением в селезенке с участием как иммунных, так и неиммунных механизмов [24].

Тяжесть *иммунодефицита* во многом зависит от типа мутаций и возникающей в результате экспрессии белка. У пациентов обычно наблюдаются множественные рецидивирующие инфекции и неспособность выздороветь. Инфекции включают бактериальные (синопульмональные инфекции, абсцесс кожи, сепсис, менингит), вирусные (герпес и тяжелая геморрагическая ветряная оспа), инвазивные грибковые инфекции (кандидоз) и оппортунистические инфекции (*Pneumocystis jirovecii*). [6, 24]. Дефекты Т-клеток характеризуются как качественными, так и количественными отклонениями [4, 25]. Хотя при рождении количество Т-клеток нормальное, прогрессирующий апоптоз приводит к Т-лимфопении к 6–8 годам [26]. Почти у половины пациентов наблюдается аномальный пролиферативный ответ на митогены, свидетельствующий о качественных нарушениях Т-клеток [26]. Дефекты В-клеток проявляются аномальным профилем иммуноглобулинов, который включает низкий уровень IgM, высокий уровень IgA и высокий уровень IgE [25]. Уровни IgG обычно в норме, хотя способность вырабатывать достаточный ответ антител к полисахаридным антигенам и некоторым пептидным

антигенам, включая вакцину против дифтерии, столбняка и гемофильной палочки, снижается [25–26]. Этот аномальный антительный ответ является прямым следствием дефектного взаимодействия Т-клеток и В-клеток, что приводит к неспособности В-клеток памяти переключаться на синтез изоформа антител [25]. Также сообщалось о нарушениях функции НК-клеток и фагоцитарных клеток [27]. Цитотоксичность дефектных НК-клеток была связана с повышенным риском вирусных инфекций и злокачественных новообразований [28]. Описаны функциональные дефекты в фагоцитарных клетках из-за дефектного хемотаксиса, дегрануляции и сборки подосом, которые объясняются нарушением внутрифагосомного уничтожения микробов [9, 28]. Анализы скрининга новорожденных с аномалиями для выявления тяжелого комбинированного иммунодефицита могут выявить небольшую часть пациентов с СВО, что приводит к ранней диагностике до появления клинических симптомов [4, 13, 25]

Экзема поражает примерно три четверти пациентов с СВО, причем около половины из них страдают тяжелой рефрактерной экземой [3]. Пациенты с X-сцепленной тромбоцитопенией (XLT) имеют более легкие симптомы из-за остаточной экспрессии WASp [3]. Сопутствующие пищевая аллергия и вторичные бактериальные инфекции были связаны с тяжелыми обострениями; данные проявления, как правило, улучшаются при изменении рациона питания и приеме антибиотиков [21]. Хотя точная причина экземы у пациентов с СВО неизвестна, предполагается искаженный профиль цитокинов Th2, приводящий к повышенным уровням IgE и эктопическому расположению клеток Лангерганса в коже из-за аберрантного переноса клеток [9, 26].

Аутоиммунные проявления были описаны как неблагоприятный прогностический маркер с предрасположенностью к злокачественности [17]. Механизм аутоиммунитета взаимосвязан с нарушением функции Т-регуляторных (Treg) и В-клеток. Treg-клетки у пациентов с СВО имеют нарушенную способность подавлять активированные Т-эффektorные клетки, что приводит к потере аутоотолерантности и развитию аутоиммунных реакций [3, 17].

Злокачественные новообразования. Гематолимфоидные злокачественные новообразования

являются наиболее распространенными видами опухолей, связанными с СВО [29]. Подростки и молодые люди подвержены этим заболеваниям чаще, чем дети [29].

Лечение СВО начинается с правильной диагностики, поскольку клинические проявления весьма разнообразны. Рецидивирующие инфекции или аутоиммунные заболевания могут быть проявлениями у части пациентов [3, 4]. Наиболее постоянным проявлением СВО является тромбоцитопения со снижением объема тромбоцитов [3]. Сниженный объем тромбоцитов является практически уникальным симптомом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с другими тромбоцитопениями [27]. Проводить определение функциональных характеристик тромбоцитов в условиях клинической лаборатории не рекомендуется, так как это исследование усложнено уменьшенным объемом тромбоцитов больных СВО [27]. Исследование внутриклеточной экспрессии белка WASp позволяет не только с большой долей вероятности подтвердить диагноз, но и предположить прогноз заболевания в зависимости от его концентрации [27]. Больные с наличием экспрессии белка WASp имеют более благоприятный прогноз [3]. В анализах крови нередко выявляется анемия, возможно постгеморрагическая. Проводится биохимический анализ крови с обязательным исследованием уровня мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, глюкозы — для оценки поражения внутренних органов [27]. Иммуные нарушения при СВО включают в себя нарушения как гуморального, так и клеточного звена [25]. Нарушения Т-клеточного иммунитета включают в себя в первую очередь, лимфопению, которая отмечается у больных СВО с раннего возраста [26]. В большей степени у больных снижены CD8⁺ лимфоциты [26]. Кроме того, у больных СВО отмечаются снижение реакции на митогены, снижение пролиферации в ответ на стимуляцию аллогенными клетками и моноклональными антителами к CD3, нарушение реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на специфические антигены [25]. Реакции гиперчувствительности замедленного типа нарушены у 90 % больных [29]. В гуморальном звене отмечается умеренное снижение В-лимфоцитов, снижение уровня IgM, нормальный или сниженный уровень IgG, повы-

Таблица 1. Контроль общего анализа периферической крови до госпитализации (по месту жительства)
Table 1. Monitoring of the general analysis of peripheral blood before hospitalization (at the place of residence)

Дата	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты (* 10 ⁹ /л)	Лимфоциты, %	Абс. количество лимфоцитов
14.11.21	93	38,5	-	
24.11.21	96	77	46	1,3
29.11.21	90	28	48	0,86
02.12.21	87	45	49	0,98

шение IgA и IgE [29]. Интересной особенностью иммунного статуса больных СВО является относительное и абсолютное повышение натуральных киллеров. Существуют данные, что этот факт имеет патогенетическое значение. Для СВО также характерна неспособность больных синтезировать антитела к полисахаридным антигенам [27].

Первым выбором в лечении СВО является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [4]. Выживаемость больных СВО после ТГСК от HLA-идентичных доноров достигает 80%. Хорошо себя зарекомендовала терапия агонистом тромбопоэтиновых рецепторов ромипластином, что является хорошей альтернативой коррекции тромбоцитопении трансфузиями. Препарат используется в дозе 9–10 мг/кг 1 раз в неделю. Переливания тромбоцитов следует избегать, если у больного нет серьезной угрозы для жизни, и кровотечение может быть остановлено консервативными способами [27]. В недавних исследованиях показана высокая эффективность генной терапии с использованием лентивирусов при отсутствии HLA-совместимого донора [28], однако ее применение на сегодняшний день ограничено рамками клинических исследований в нескольких центрах в мире. Поддерживающая терапия включает заместительное введение внутривенных иммуноглобулинов, а также профилактическое применение антимикробных и противовирусных средств [28, 29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент З., 2021 г. р., поступил в отделение детской онкологии и гематологии с химиотерапией 06.12.2021 г. На момент поступления в стационар ребенку было 2 месяца.

Анамнез заболевания: изменения в анализах крови с рождения, в виде тромбоцитопении, лимфопении. В связи с развитием неонатальной желтухи, изменениями в анализах крови (тромбоцитопения до $58 \cdot 10^9$ /л, билирубинемия до 215

мкмоль/л, гемоглобин — 185 г/л) на третьи сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных, где получал комбинированную терапию (викасол, этамзилат, переливание свежезамороженной плазмы однократно). После стабилизации состояния ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра по месту жительства (табл. 1).

В динамике в общем анализе крови (ОАК) мы наблюдаем стойкое снижение гемоглобина, выраженную тромбоцитопению, лимфопению. В связи с прогрессированием тромбоцитопении 21.11.2021 ребенок консультирован гематологом — установлен предварительный диагноз: тромбоцитопеническая пурпура, неуточненная. Рекомендована госпитализация в гематологическое отделение с целью дообследования и уточнения диагноза.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности (с угрозой прерывания в 6–8 недель, наличием у мамы во время беременности тромбоцитопении до 120–140 тыс., без геморрагических проявлений), первых оперативных родов в 40 недель, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, вес при рождении — 3400 г, длина тела — 52 см. Со слов мамы, ранних смертей мальчиков в семье и у родственников по материнской линии — не отмечалось.

Данные объективного осмотра. На момент осмотра состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, с иктеричным оттенком. На коже лица, шеи и в области коленных складок — гиперемия и сухость кожи, геморрагический синдром представлен мелкоточечными петехиальными элементами на лице. Лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. Слизистые бледно-розовые, катаральных явлений нет. Большой родничок — на уровне костей черепа, до 3*4 см. В легких — пуэрильное дыхание, хрипы не выслушиваются.

Тоны сердца ясные ритмичные. Живот мягкий, не вздут. Отмечается водянка яичек, больше справа. Стул кашицей, желтого цвета с прожилками крови до 3–4 раз в день. Жалоб на дизурию нет.

Лабораторно-инструментальные данные. За время госпитализации в ОАК отмечается тромбоцитопения, анемия, увеличение СОЭ (07.12.2021: гемоглобин: от 85 до 90 г/л, тромбоциты: от 27 до $64 \cdot 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови наличие воспалительной активности в виде повышения СРБ до 10–15 мг/л, без повышения температуры.

При исследовании иммунного статуса отмечается тенденция к гипогаммаглобулинемии: иммуноглобулины сыворотки крови. IgG — 4,4 г/л, IgM — 0,25 г/л, IgA — 0,3 г/л. Обращал на себя внимание высокий уровень фекального кальпротектина — до 1800 мкг/г.

Нейросонография с доплерографией сосудов головного мозга: незначительные постгипоксические изменения головного мозга. УЗ признаки нарушения венозного оттока, что может быть признаком внутричерепной гипертензии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени и увеличение размеров ее правой доли. Патологии почек не выявлено.

Компьютерная томография органов грудной полости. В нижней доле правого легкого (в S10) определяется участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», с нечеткими контурами, на фоне неравномерной пневматизации легких (исследование выполнено без задержки дыхания пациента). Легочный рисунок за счет сосудистого компонента обогащен и несколько усилен на всем протяжении. Внутригрудные лимфоузлы четко не дифференцируются. В плевральных полостях жидкость не визуализируется. Патологических изменений в средостении не определяется. В передневерхнем средостении визуализируется вилочковая железа, гомогенной структуры, размером 26,0*42,6 мм. КТТИ 0,45. Органы и структуры средостения дифференцированы.

Ультразвуковое исследование органов мошонки: УЗ признаки двустороннего гидроцеле.

Пациент обсужден со специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», даны рекомендации по терапии и обследованию. Проводилась вся рекомендованная терапия. Введение ВВИГ («Интрафект») 07.12.2021 в дозе 5 г. Иммуноглобулины до введения ВВИГ от 07.12.2021: IgG 4,4 г/л, IgM 0,25 г/л, IgA 0,3 г/л. По данным контрольного обследования: в гемограмме от 20.12.2021 гемоглобин 97 г/л, лейкоциты 15 тыс.

в мкл, тромбоциты 66 тыс. в мкл. В б/х анализе крови: СРБ 10 мг/л, АЛТ 31, АСТ 52 Ед/л. Кальпротектин от 18.12.2021 (лаборатория INVITRO) — более 1800 мкг/г.

С целью дальнейшего обследования и подбора терапии в январе 2022 г. пациент госпитализирован в отделение иммунологии ГБУ РО «Областная детская клиническая больница». При поступлении обращал на себя внимание кожный геморрагический синдром, проявления атопического дерматита. Назначена профилактическая противогрибковая и местная терапия. По результатам лабораторного обследования: в гемограмме — тромбоциты 49 тыс./мкл, по Фонио 62 тыс./мкл.

Учитывая риск развития жизнеугрожающих кровотечений, пациенту инициирована терапия агонистом рецептора тромбопоэтина — ромиплостимом («Энплейт») в дозе 10 мкг/кг/нед. (80 мкг). 14.01.2022 — первое введение. На фоне проводимой терапии — купирование кожного геморрагического синдрома. По данным гемограммы от 22.01.2022 — тромбоциты 80 тыс. в мкл.

Вирусологическое исследование крови методом ПЦР: вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса 6-го типа — отрицательно. По данным МСКТ органов грудной клетки — очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

По результатам иммунологического обследования у пациента выявлено снижение внутриклеточной экспрессии WASp лимфоцитами (WI 0,7), в иммунофенотипировании лимфоцитов CD3⁺ $2,45 \cdot 10^6$ /мл, CD4⁺ $2,05 \cdot 10^6$ /мл, CD8⁺ $0,28 \cdot 10^6$ /мл, CD19⁺ $0,71 \cdot 10^6$ /мл; сывороточные иммуноглобулины IgA 0,278 г/л, IgM 0,214 г/л, IgG 5,79 г/л (на фоне трансфузии ВВИГ). Учитывая нарушение специфического антителообразования, в отделении продолжена заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином. 14.01.2022 — очередное введение ВВИГ («Привиджен») в дозе 5 г.

В связи с течением колита (кальпротектин 1800 мкг/г, лаборатория НМИЦ ДГОИ 859 мкг/г), ребенок консультирован гастроэнтерологом, назначено искусственное вскармливание смесью на основе полного гидролиза белка.

Единственным куративным методом терапии основного заболевания является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. С мамой ребенка проведена

беседа о возможных рисках, сопряженных с данным методом лечения. Подписано информированное согласие на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. У пациента нет совместимых сиблингов. Планируется проведение ТГСК от гаплоидентичного донора — отца.

До проведения ТГСК пациенту с комбинированным иммунодефицитным состоянием, нарушением специфического антителообразования показано продолжение регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человеческого нормального в одной из двух форм введения:

- ВВИГ в дозе 0,5 г/кг ежемесячно в/в 5 г;
- иммуноглобулин для подкожного введения (ПКИГ) в ежемесячной дозе 0,5 г/кг по схеме 1 раз в 7 дней 1 г, суммарная доза 4 г.

В обоих случаях целевой претрансфузионный уровень IgG — не менее 7 г/л. Отсутствие заместительной терапии чревато развитием жизнеугрожающих осложнений.

В связи с наличием тромбоцитопении, ассоциированной с высокими рисками развития жизнеугрожающих кровотечений, пациенту показано продолжение терапии агонистом рецептора тромбопоэтина — ромиплостимом («Энплейт») в дозе 10 мкг/кг/нед. (80 мкг).

В течение месяца уровень тромбоцитов на фоне «Энплейта»: 04.02.2022 49 тыс./мкл, 18.02.2022 22 тыс./мкл, 25.02.2022 17 тыс./мкл, 04.03.22 9 тыс./мкл. Жалобы на усиление петехиальной сыпи. Геморрагический синдром при этом не выражен. В связи с чем после проведения телемедицинская консультация (ТМК) с НМИЦ ДГОИ. Учитывая отсутствие тромбоцитарного ответа на терапию аТПО-р («Энплейт»), рекомендована модификация терапии на «Револейд» в дозе 2–3 мг/кг в сутки per os. На фоне терапии «Револейдом» в течение 2 месяцев значимого гематологического ответа со стороны количества тромбоцитов не отмечалось, и было принято решение вернуться к терапии «Энплейтом», так как на этой терапии уровень тромбоцитов достигал 20–28 тыс.

Поскольку единственным куративным методом терапии основного заболевания является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, было принято это решение и мамой ребенка было подписано информирован-

ное согласие на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время, ввиду изменения протокола ТГСК, проведение ТГСК от гаплоидентичного донора, отца, не является первой опцией выбора. Планируется проведение ТГСК от неродственного донора.

До проведения ТГСК пациенту в связи с наличием тромбоцитопении, ассоциированной с высокими рисками развития жизнеугрожающих кровотечений, пациенту показано продолжение терапии агонистом рецептора тромбопоэтина — ромиплостимом («Энплейт») в дозе 10 мкг/кг/нед.

В гемограмме от 20.06.2022 — тромбоциты 12 тыс./мкл.

22.06.2022 — падение с кровати дома, госпитализирован в отделение нейрохирургии ГБУ РО «Областная детская клиническая больница». У пациента диагностирована субдуральная гематома правой теменной области, линейный перелом теменной кости справа, подпапневротическая гематома теменной области справа. Проводилась МСКТ головы (документы не предоставлены), хирургического вмешательства не проводилось.

28.06.2022 — фебрилитет, проводилась амбулаторно терапия препаратом «Зиннат». Несмотря на проводимую терапию, сохранялась лихорадка. С целью дообследования и лечения пациент госпитализирован в инфекционное отделение. В гемограмме: гемоглобин — 90 г/л, тромбоциты — 85 тыс./мкл, в б/х анализе крови — повышение СРБ до 32,5 г/л. Проводилась комбинированная антибактериальная терапия с эффектом, введен ВВИГ 5 г. Проводилась антибактериальная терапия (не указаны АБ), терапия ВВИГ.

В августе, сентябре проводилась плановая терапия, количество тромбоцитов на фоне терапии «Энплейтом» 30–50 тыс./мкл (от 26.09), в б/х анализе крови сохранялось повышение ЛДГ до 1175 Ед/л, СРБ 25,7 мг/л. Вирусологическое исследование крови методом ПЦР — отрицательно.

03.10.2022 плановая госпитализация в стационар по месту жительства. В гемограмме от 03.10.2022: гемоглобин 103 г/л, тромбоциты 54 тыс./мкл, лейкоциты 10 тыс./мкл, в б/х анализе крови — мочевины 6,15 ммоль/л, АСТ 51 Ед/л, АЛТ 24 Ед/л, креатинин 46 мкмоль/л, ЩФ 619 Ед/л, ЛДГ 1387 Ед/л, СРБ 33 мг/л.

По данным МСКТ от 04.10.2022 — КТ-признаки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла.

Иницирована терапия препаратом Cutaquig в дозе 1 г — 03.10.2022, 07.10.2022. В гемограмме от 07.10.2022: гемоглобин 95 г/л, тромбоциты 16 тыс./мкл, лейкоциты 9,7 тыс./мкл. Проба Кумбса отрицательная.

Госпитализирован 07.11.2022 в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева для повторного планового проведения контрольного обследования. При поступлении отмечается спленомегалия (+4–5 см от края реберной дуги).

Проведено контрольное обследование:

1. По данным лабораторного обследования при поступлении: в гемограмме на фоне длительной терапии «Энплейтом» тромбоциты 60–70 тыс./мкл. В динамике отмечено снижение тромбоцитов, максимально до 24 тыс./мкл.

2. В биохимическом анализе крови: отмечено повышение, максимально до ЛДГ до 683 Ед/л (по месту жительства до 1300 Ед/л), выявлено повышение СРБ до 19 мг/л со снижением в динамике до 11,2 мг/л.

3. По результатам иммунологического обследования: по данным иммунофенотипирования лимфоцитов, отмечено снижение CD8⁺ лимфоцитов до 0,13*10⁹/мл, остальные субпопуляции без значимых отклонений. По данным иммунограммы, отмечено снижение IgM до 0,202 г/л; IgE 13,4 Ед/мл, IgA 0,926 — в норме, IgG 10,1 г/л в норме на фоне регулярного введения ПККИГ 1 раз в 7 дней.

4. С диагностической целью выполнена МСКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием, по данным которой — спленомегалия, выявлены многочисленные л/узлы, активно накапливающие контраст, размером до 23*16 мм паратрахеально, 57*38*64 мм в области переднего средостения, 15*9 мм подключично справа, также увеличены л/узлы забрюшинного пространства живота и паховой области.

Учитывая наличие лимфопролиферативного синдрома (спленомегалия, лимфаденопатия), также данные лабораторного обследования (стойкое

повышение ЛДГ), пациенту проведено дообследование для исключения лимфопролиферативного заболевания.

По данным ПЭТ/КТ всего тела, определяется повышенное накопление РФЛП в л/у выше и ниже диафрагмы, а также конгломерат л/у в средостении размерами до 40*54 мм.

17.11.2022 выполнено оперативное вмешательство в объеме: удаление конгломерата лимфатических узлов (нижней трети шеи справа), материал отправлен на морфологическое и микробиологическое исследование (в работе). По данным гистологического исследования, выявлена фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани.

По данным микробиологического исследования удаленного лимфатического узла, детектирован *Rhizomucorpusillus miehei*, иницирована терапия амбизомом 50 мг в сутки (4,5 мг/кг в сутки), в дальнейшем со сменой терапии на вориконазол и антибиотик широкого спектра действия, с положительной динамикой.

Молекулярно-генетическое исследование проведено — выявлена мутация в гене WASc.563del, p.Pro188LeufsTer73 в гемизиготном состоянии. Тем самым доказано наличие генетического дефекта — ПИД — синдрома Вискотта — Олдрича у пациента.

Таким образом, несмотря на трудоемкий диагностический поиск, своевременная верификация диагноза с выявленным снижением экспрессии гена WASp и дальнейшая правильно подобранная тактика ведения пациента позволяют надеяться на благоприятный прогноз заболевания у данного ребенка.

Несмотря на то что синдром Вискотта — Олдрича является крайне редким заболеванием, его следует рассматривать как отличительный признак у всех детей мужского пола с выявленной тромбоцитопенией и рецидивирующими инфекциями, в связи с тем, что длительная диагностика может привести к неблагоприятному исходу заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Папасавва П, Клеантус М, Ледерер СВ. Редкие возможности: разработка терапии на основе CRISPR/Cas для редких генетических заболеваний. *Диагноз Mol.* 2019 апрель; 23 (2): 201–222. [Papasavva P, Kleanthous M, Lederer CW. Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases. *Mol Diagn Ther.* 2019 Apr; 23 (2): 201–222.] <http://doi.org/10.1007/s40291-019-00392-3>.
2. Зайнер П, Юсуфзай Т. Представляем редкие заболевания. *Редкие заболевания.* 2013 январь; 1 (1): e24735. [Szajner P, Yusufzai T. Introducing Rare Diseases. *Rare Diseases.* 2013 Jan; 1 (1): e24735.] <http://doi.org/10.4161/rdis.24735>.

3. Массаад МДж, Рамеш Н, Геха РС. Синдром Вискотта — Олдрича: всесторонний обзор. *Ann NY Acad Sci.* 2013 май; 1285 (1): 26–43. [Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott–Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann NY Acad Sci.* 2013 May; 1285 (1): 26–43.] <http://doi.org/10.1111/nyas.12049>.
4. Чурюкина ЭВ, Кудлай ДА. Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (2): 98–104. [Churyukina EV, Kudlay DA. Skin manifestations of primary immune deficiency diseases. *Russian Medical Inquiry.* 2022; 6 (2): 98–104. (In Russ.)] <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104>.
5. Назим А, Стейнберг З, Кавацца А. Редактирование генома при первичных иммунодефицитах: терапевтический взгляд на синдром Вискотта — Олдрича. *Фронт Иммунол.* 2022, 18 августа; 13. [Naseem A, Steinberg Z, Cavazza A. Genome editing for primary immunodeficiencies: A therapeutic perspective on Wiskott–Aldrich syndrome. *Front Immunol.* 2022 Aug 18; 13.] <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.966084>.
6. Имаи К, Морио Т, Чжу У, Джин У, Ито С, Кадзивара М и др. Клиническое течение пациентов с мутациями гена WASP. *Кровь.* 2004, 15 января; 103 (2): 456–464. [Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwara M, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004 Jan 15; 103 (2): 456–464.] <http://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1480>.
7. Бостикардо М, Марангони Ф, Айути А, Вилла А, Грация Ронкароло М. Последние достижения в понимании патофизиологии синдрома Вискотта — Олдрича. *Кровь.* 2009, 18 июня; 113 (25): 6288–6295. [Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia Roncarolo M. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott–Aldrich syndrome. *Blood.* 2009 Jun 18; 113 (25): 6288–6295.] <http://doi.org/10.1182/blood-2008-12-115253>.
8. Олдрич РА, Стейнберг АГ, Кэмпбелл ДК. Родословная, демонстрирующая рецессивное заболевание, связанное с полом, характеризующееся дренированием ушей, экзематоидным дерматитом и кровавой диареей. *Педиатрия.* 1954, февраль 1; 13 (2): 133–139. [Aldrich RA, Steineberg AG, Campbell DC. Pedigree Demonstrating A Sex-Linked Recessive Condition Characterized By Draining Ears, Eczematoid Dermatitis And Bloody Diarrhea. *Pediatrics.* 1954 Feb 1; 13 (2): 133–139.] <http://doi.org/10.1542/peds.13.2>.
9. Окс Х, Трэшер А. Синдром Вискотта — Олдрича. *Журнал аллергологии и клинической иммунологии.* Апрель 2006 года; 117 (4): 725–738. [Ochs H, Thrasher A. The Wiskott–Aldrich syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006 Apr; 117 (4): 725–738.] <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.005>.
10. Трэшер АДж, Бернс СО. WASP: ключевая иммунологическая многозадачность. *Nat Rev Immunol.* 2010 Мар; 10 (3): 182–192. [Thrasher AJ, Burns SO. WASP: a key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol.* 2010 Mar; 10 (3): 182–192.] <http://doi.org/10.1038/nri2724>.
11. Ли ПП, Лобато-Маркес Д, Праманик Н, Сирианни А, Даза-Каджигал В, Риверс Е и др. Белок синдрома Вискотта — Олдрича регулирует аутофагию и активность инфламасом во врожденных иммунных клетках. *Nat Commun.* 2017, 17 ноября; 8 (1). [Lee PP, Lobato-Márquez D, Pramanik N, Sirianni A, Daza-Cajigal V, Rivers E, et al. Wiskott–Aldrich syndrome protein regulates autophagy and inflammasome activity in innate immune cells. *Nat Commun.* 2017 Nov 17; 8 (1).] <http://doi.org/10.1038/s41467-017-01676-0>.
12. Сервантес-Луэвано КЕ, Каронни Н, Кастиелло МК, Фонтана Е, Пиперно ГМ, Назим А. и др. Нейтрофилы стимулируют выработку интерферона I типа и аутоантител у пациентов с синдромом Вискотта — Олдрича. *Журнал аллергологии и клинической иммунологии.* Ноябрь 2018; 142 (5): 1605–1617.e4. [Cervantes-Luevano KE, Caronni N, Castiello MC, Fontana E, Piperno GM, Naseem A, et al. Neutrophils drive type I interferon production and autoantibodies in patients with Wiskott–Aldrich syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018 Nov; 142 (5): 1605–1617.e4.] <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.063>.
13. Чигаева ЕВ, Чурюкина ЭВ, Кузьминская ЕВ. Первичные иммунодефициты. Трудности ведения больных с наследственным ангионевротическим отеком. Цитокины и воспаление. 2012; 3 (11): 103. [Chigaeva E.V., Churyukina E.V., Kuzminskaya E.V. Primary immunodeficiency. Difficulties in managing patients with hereditary angioedema. *Cytokines and inflammation.* 2012; 3 (11): 103. (In Russ.)]
14. Риверс Е, Рай Р, Лотшер Дж, Холлинсхед М, Маркел Дж, Тавентиран Дж и др. Белок синдрома Вискотта — Олдрича регулирует неселективную аутофагию и митохондриальный гомеостаз в миелоидных клетках человека. *eLife.* 2020; 9: 1–23. [Rivers E, Rai R, Lötscher J, Hollinshead M, Markelj G, Thaventhiran J, et al. Wiskott–Aldrich syndrome protein regulates non-selective autophagy and mitochondrial homeostasis in human myeloid cells. *eLife.* 2020; 9: 1–23.] <http://doi.org/10.7554/eLife.55547>.
15. Мейер-Бальбург А, Беккер-Герман С, Хамблет-Барон С, Хим С, Вебер М, Боума Г и др. Дефицит белка при синдроме Вискотта — Олдрича в В-клетках приводит к нарушению периферического гомеостаза. *Кровь.* 15 ноября 2008 года; 112

- (10): 4158–4169. [Meyer-Bahlburg A, Becker-Herman S, Humblet-Baron S, Khim S, Weber M, Bouma G, et al. Wiskott–Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis. *Blood*. 2008 Nov 15; 112 (10): 4158–4169.] <http://doi.org/10.1182/blood-2008-02-140814>.
16. Беккер-Герман С, Мейер-Бальбург А, Шварц МА, Джексон СВ, Хадкинс КЛ, Лю К и др. В-клетки с дефицитом WASp играют важную, присущую клеткам роль в запуске аутоиммунитета. *Журнал экспериментальной медицины*. 26 сентября 2011; 208 (10): 2033–2042. [Becker-Herman S, Meyer-Bahlburg A, Schwartz MA, Jackson SW, Hudkins KL, Liu C, et al. WASp-deficient B cells play a critical, cell-intrinsic role in triggering autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*. 2011 Sep 26; 208 (10): 2033–2042.] <http://doi.org/10.1084/jem.20110200>.
17. Кастиелло МК, Бостикардо М, Пала Ф, Катуччи М, Чемберлен Н, ванн Зелм МК и др. Дефицит белка при синдроме Вискотта — Олдрича нарушает гомеостаз В-клеточного компартмента у людей. *Журнал аутоиммунитета*. Май 2014 года; 50: 42–50. [Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, van Zelm MC, et al. Wiskott–Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *Journal of Autoimmunity*. 2014 May; 50: 42–50.] <http://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.006>.
18. Кальвез Р, Лафуресс Ф, Мистер ДеДж, Галли А, Валитутти С, Дюпре Л. Белок синдрома Вискотта — Олдрича позволяет собирать сфокусированный иммунологический синапс, обеспечивающий устойчивую передачу сигналов Т-клеточным рецепторам. *Гематология*. 2011. 96 (10): 1415–1423. [Calvez R, Lafouresse F, De Meester J, Galy A, Valitutti S, Dupre L. The Wiskott–Aldrich syndrome protein permits assembly of a focused immunological synapse enabling sustained T-cell receptor signaling. *Haematologica*. 2011. 1; 96 (10): 1415–1423.] <http://doi.org/10.3324/haematol.2011.040204>.
19. Котта-де-Алмейда В, Дюпре Л, Гипуи Д, Васконселос З. Интеграция сигналов во время активации и функционирования Т-лимфоцитов: уроки синдрома Вискотта — Олдрича. *Front Immunol*. 2015 9 февраля; 6. [Cotta-de-Almeida V, Dupré L, Guipouy D, Vasconcelos Z. Signal Integration during T Lymphocyte Activation and Function: Lessons from the Wiskott–Aldrich Syndrome. *Front Immunol*. 2015 Feb 9; 6.] <http://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00047>.
20. Риверс Э, Трэшер АДж. Белок синдрома Вискотта — Олдрича: новые механизмы иммунитета. *Eur J Immunol*. 2017 Ноябрь; 47 (11): 1857–1866. [Rivers E, Thrasher AJ. Wiskott–Aldrich syndrome protein: Emerging mechanisms in immunity. *Eur J Immunol*. 2017 Nov; 47 (11): 1857–1866.] <http://doi.org/10.1002/eji.201646715>.
21. Фролова ЭВ, Гмошинский ИВ, Лысиков ЮА и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2001; 2: 19–22. [Frolova EV, Gmoshinsky IV, Lysikov YA, et al. Diagnosis of allergic enteropathy in children. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2001; 2: 19–22. (In Russ.)]
22. Пулесию Дж, Тальяни Э, Шолер А, Прете Ф, Фетлер Л, Бурроне ОР и др. Экспрессия белка синдрома Вискотта — Олдрича в дендритных клетках регулирует образование синапсов и активацию наивных CD8⁺ Т-клеток. *Журнал иммунологии*. 15 июля 2008 года; 181 (2): 1135–1142. [Pulecio J, Tagliani E, Scholer A, Prete F, Fetler L, Burrone OR, et al. Expression of Wiskott–Aldrich Syndrome Protein in Dendritic Cells Regulates Synapse Formation and Activation of Naive CD8⁺ T Cells. *The Journal of Immunology*. 2008 Jul 15; 181 (2): 1135–1142.] <http://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1135>.
23. Бадер-Менье В, Проулль В, Трише К, Дебре Д, Габольде М, Иварт Дж и др. Ошибочный диагноз хронической тромбоцитопении в детском возрасте. *Журнал детской гематологии/онкологии*. 2003 июль; 25 (7): 548–552. [Bader-Munier V, Proulle V, Trichet C, Debray D, Gabolde M, Yvart J, et al. Misdiagnosis of Chronic Thrombocytopenia in Childhood. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2003 Jul; 25 (7): 548–552.] <http://doi.org/10.1097/00043426-200307000-00010>.
24. Сури Д, Рихи Р, Джиндал АК, Рават А, Судхакар М, Виньеш П и др. Синдром Вискотта — Олдрича: опыт многих учреждений Индии. *Фронт Иммунол*. 2021, 16 апреля; 12. [Suri D, Rikhi R, Jindal AK, Rawat A, Sudhakar M, Vignesh P, et al. Wiskott–Aldrich Syndrome: A Multi-Institutional Experience From India. *Front Immunol*. 2021 Apr 16; 12.] <http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627651>.
25. Бортэ С, Фаст А, фон Дебельн У, Винярски Дж, Хаммарстрем Л. Скрининг новорожденных на тяжелую Т- и В-клеточную лимфопению выявляет часть пациентов с синдромом Вискотта — Олдрича. *Клиническая иммунология*. Ноябрь 2014; 155 (1): 74–78. [Borte S, Fasth A, von Döbeln U, Winiarski J, Hammarström L. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia identifies a fraction of patients with Wiskott–Aldrich syndrome. *Clinical Immunology*. 2014 Nov; 155 (1): 74–78.] <http://doi.org/10.1016/J.CLIM.2014.09.003>.
26. Трифари С, Сития Г, Айути А и др. Дефектная транскрипция гена цитокина Th1 в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетках у пациентов с синдромом Вискотта — Олдрича. *Журнал иммунологии*. 2006, 15 ноября; 177 (10): 7451–7461. [Trifari S, Sitia G, Aiuti A, Scaramuzza S, Marangoni F, Guidotti LG, et al. Defective Th1 Cytokine Gene Transcription in CD4⁺ and CD8⁺ T Cells from

- Wiskott–Aldrich Syndrome Patients. *The Journal of Immunology*. 2006 Nov 15; 177 (10): 7451–7461.] <http://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7451>.
27. Румянцев АГ, Масчан АА, Щербина АЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с синдромом Вискотта — Олдрича. 2015 г. С. 8–9. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Shcherbina AYU. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of children with Wiskott–Aldrich syndrome. 2015. P. 8–9. (In Russ.)]
28. Бостикардо М, Марангони Ф, Айүти А, Вилла А, Грация Ронкароло М. Последние достижения в понимании патофизиологии синдрома Вискотта — Олдрича. *Кровь*. 18 июня 2009 года; 113 (25): 6288–6295. [Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia Roncarolo M. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott–Aldrich syndrome. *Blood*. 2009 Jun 18; 113 (25): 6288–6295.] <http://doi.org/10.1182/blood-2008-12-115253>.
29. Трэшер АДж, Бернс СО. WASP: ключевая иммунологическая многозадачность. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar; 10 (3): 182–192. [Thrasher AJ, Burns SO. WASP: a key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar; 10 (3): 182–192.] <http://doi.org/10.1038/nri2724>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Чурюкина Э. В., Кореева Е. В. — концепция публикации, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование.

Кореева Е. В. — концепция публикации, написание текста, сбор и обработка материала.

Селезнева О. С. — сбор и обработка материала.