

Семейный случай легкого течения синдрома Вискотта–Олдрича

Л.Х. Андержанова, А.Л. Лаберко, И.В. Мерсиянова, С.Г. Манн,
Е.В. Райкина, Н.Б. Кузьменко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – X-сцепленное заболевание, характеризующееся микротромбоцитопенией, экземой и комбинированным первичным иммунодефицитом с инфекционными, аутоиммунными и опухолевыми проявлениями. Тяжесть течения заболевания, как правило, коррелирует с локализацией мутации в гене WAS. В большинстве случаев СВО приводит к летальному исходу в первые годы жизни, за исключением редких случаев легкого течения заболевания, основное проявление которого – тромбоцитопения. Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток – основной метод лечения СВО, однако при его легком течении возможно консервативное ведение больных. В статье представлен семейный случай легкого течения СВО, подробно описано состояние пациента 14 лет с синдромом Вискотта–Олдрича.

Ключевые слова: синдром Вискотта–Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения, генотип, фенотип, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Борисовна, зав. отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, врач аллерголог-иммунолог КДО НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5541
E-mail: plunge@list.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-97-102

Description of the familial case of Wiskott–Aldrich syndrome with mild phenotype

L.H. Anderjanova, A.L. Laberko, I.V. Mersijanov, S.G. Mann, E.V. Raykina, N.B. Kuzmenko

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Wiskott–Aldrich syndrome (WAS) is a X-linked combined immunodeficiency, characterized by thrombocytopenia, eczema, infections and predisposition to autoimmunity and tumors. The severity of the disease correlates with localization of the mutations in the WAS gene. In the most cases WAS is lethal during the first years of life, except of rare patients with the milder XLT. HSCT is a curative option for the majority of patients with WAS. In some cases conservative management is possible. This article presents a family case of the milder form of Wiskott–Aldrich syndrome. 14 y.o. patient's condition is described in details.

Key words: Wiskott–Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia, genotype, phenotype, hematopoietic stem cell transplantation.

Correspondence:

Natalia B. Kuzmenko, Head of the Department of epidemiology and monitoring of immunodeficiencies, Dmitriy Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5541
E-mail: plunge@list.ru

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) – синдромальная форма X-сцепленного первичного иммунодефицита, характеризующаяся микротромбоцитопенией, экземой, склонностью к оппортунистическим инфекциям, высоким риском развития аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований.

В основе патогенеза СВО лежат мутации гена WAS, расположенного на коротком плече X хромосомы (Xp11.22–p11.23) и кодирующего цитоплазматический белок WASP [1]. Белок WASP входит в семейство белков, участвующих в регуляции процесса полимеризации актина в гемопоэтических клетках [2, 3]. WASP экспрессируется во всех гемопоэтических клетках, кроме эритроидных, с самых ранних стадий эмбриогенеза и необходим для движения клетки, передачи сигналов, образования иммунного синапса и реорганизации цитоскелета при фагоцитозе [4, 5]. Сниженная экспрессия белка WASP приводит к нарушению формирования микроворсинок лимфоцитов, подосом макрофагов, нарушению

хемотаксиса, поляризации клеток, фагоцитоза, отсутствию постоянства размера клетки и ее формы [3]. Изменения цитоскелета приводят к нарушению дифференцировки, активации и миграции клеток, секреции цитокинов, нарушению клеточных взаимодействий [2, 3].

Классическую триаду симптомов – экзема, тромбоцитопения с маленьким объемом тромбоцитов и лабораторно подтвержденный иммунодефицит в момент постановки диагноза – обнаруживаются менее чем у трети пациентов с СВО [6]. Наиболее распространенные клинические проявления СВО – тромбоцитопения и геморрагический синдром [6, 7]. Заболевание может манифестировать в первые недели жизни кровотечениями из пупочной ранки, меленой, эпистаксисом, гематурией, петехиальной сыпью, а также жизнеугрожающими внутричерепными и желудочно-кишечными кровотечениями [6]. Экзема или атопический дерматит развиваются более чем у 80% пациентов и часто сопровождаются местным инфицированием [6, 7]. У большинства больных СВО

проявляются прогрессирующие с возрастом признаки иммунодефицита. Вследствие нарушений гуморального и клеточного иммунитета у больных со среднетяжелым и тяжелым течением СВО наблюдаются оппортунистические инфекции (например, генерализованная цитомегаловирусная инфекция), которые нередко дебютируют в первые 6 мес. жизни [6]. Злокачественные новообразования могут возникать в младенчестве [6], но чаще развиваются у нетрансплантированных детей школьного и подросткового возраста [8]. Средний возраст развития злокачественных новообразований у больных СВО – 9,5 года [8]. Большинство опухолей имеет лимфоре-тикулярное происхождение, среди них чаще встречаются неходжкинские лимфомы. Лимфомы часто имеют экстранодальную локализацию и характеризуются неблагоприятным прогнозом [6].

Наиболее часто встречающиеся аутоиммунные заболевания при СВО – васкулит и аутоиммунная гемолитическая анемия [6, 8]. Нередко больные с СВО развивают иммунную тромбоцитопению, встречаются у них и другие аутоиммунные осложнения [8].

Несмотря на то что в целом СВО – крайне тяжелая форма первичного иммунодефицита (ПИД), у некоторых больных с СВО тромбоцитопения и

геморрагический синдром – это единственные и/или основные проявления заболевания. Ранее таких больных выделяли в отдельную группу с диагнозом «Х-сцепленная тромбоцитопения» (ХСТ), однако с появлением возможности молекулярного подтверждения диагноза СВО стало понятно, что это пациенты с наиболее легким течением данного заболевания [9].

Для классификации тяжести течения СВО наиболее часто используют балльную систему, предложенную *H.D. Ochs и соавт.* в 1995 году [10]: тяжесть заболевания классифицируют в зависимости от наличия тяжелой, рефрактерной тромбоцитопении с выраженным геморрагическим синдромом, экземы, инфекционных проявлений, развития аутоиммунных заболеваний и/или злокачественных новообразований. Изолированная тромбоцитопения с минимальным геморрагическим синдромом или ее сочетание с легкой, поддающейся лечению экземой и инфекциями, проходящими без осложнений, соответствует легкому течению СВО (1–2 балла) и по-прежнему именуется многими как ХСТ. Глубокая тромбоцитопения с жизнеугрожающим геморрагическим синдромом, тяжелая экзема, тяжелые инфекции оцениваются в 3–4 балла (среднетяжелое течение) и в

Рисунок 1

Семейное дерево пациента Н.

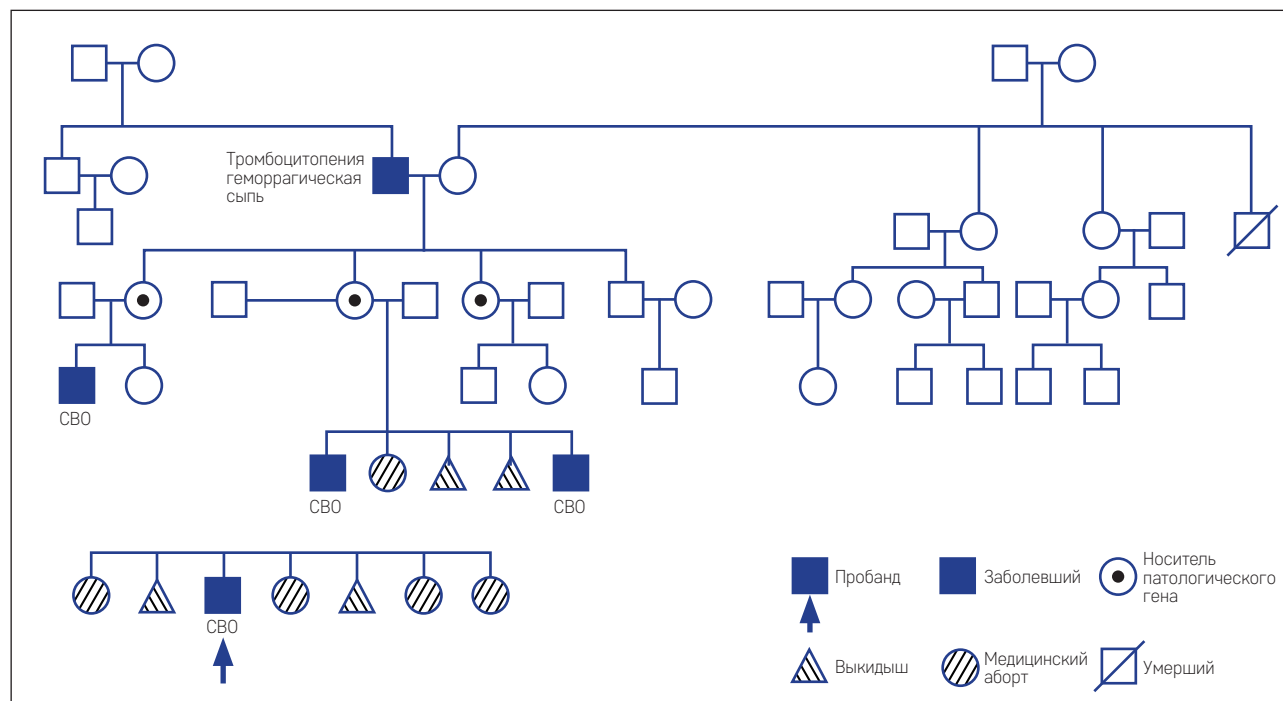


Таблица 1

Общий анализ крови у пациента Н. с легким течением синдрома Вискотта–Олдрича

WBC $\times 10^9/\text{л}$	RBC $\times 10^{12}/\text{л}$	HGB г/л	PLT $\times 10^9/\text{л}$	MPV фл	NEUT $\times 10^9/\text{л}$	LYMP $\times 10^9/\text{л}$	BASO $\times 10^9/\text{л}$	MONO $\times 10^9/\text{л}$	Ret %
10,6	5,28	143	31	8,2 (норма 9–13)	4,98	3,47	0,05	0,76	0,82

5 баллов (тяжелое течение) – СВО с аутоиммунными и/или онкологическими проявлениями.

Терапия выбора для пациентов с СВО – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [11, 12], выживание при которой достигает 90–95%. Генная терапия является альтернативой ТГСК при лечении пациентов с СВО [13], однако ее применение на сегодняшний день ограничено рамками клинических исследований в нескольких центрах в мире.

Поддерживающая терапия включает в себя профилактическую противомикробную терапию и заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами. При аутоиммунных и онкологических осложнениях лечение проводится по соответствующим протоколам [12].

Представляем клиническое наблюдение семейного случая легкого течения синдрома Вискотта–Олдрича (ХСТ) с поздней постановкой диагноза у большинства членов семьи.

Клинический случай

В феврале 2017 года в отделение иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России поступил ребенок Н., 14 лет (2002 г. р.), у которого отмечались длительно существующие кожный геморрагический синдром и тромбоцитопения.

Из семейного анамнеза известно, что двоюродному брату пациента, 2003 г. р., имевшему аналогичную симптоматику, в 2015 году был установлен диагноз СВО, подтвержденный выявлением миссенс-мутации 1 экзона гена WAS: с.4А > Т р. (Ser2Cys) в гомозиготном состоянии, классифицированной как патогенная (рис. 1).

Кроме того, у пациента есть сводные братья от одной матери, 2006 и 2016 г. р., с симптомами тромбоцитопении и кожного геморрагического синдрома. При тщательном опросе удалось выяснить, что у вышеописанных 4 пациентов по линии их матерей есть общий дедушка в возрасте 80 лет, у которого в течение жизни отмечаются кожный геморрагический синдром и тромбоцитопения (рис. 1).

Из анамнеза жизни пациента Н. известно, что он рожден от 4-й благополучной беременности, неотягощенных срочных родов, с нормальными массо-ростовыми показателями. С рождения у пациента отмечалась кровоточивость пупочной раны, в дальнейшем – кожный геморрагический синдром в виде экхимозов, петехиальных высыпаний; с 2 мес. – периодические проявления гемоколита, носовые кровотечения. По данным гемограммы, определялась тромбоцитопения – до $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. В связи с подозрением на течение иммунной тромбоцитопении при выраженном геморрагическом синдроме по месту жительства 1–2 раза в год проводили терапию глю-

кокортикостероидами (ГКС) в дозе 1–2 мг/кг/сут или внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) с курсовой дозой 1 г/кг с кратковременным положительным эффектом в виде повышения числа тромбоцитов до $50\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$ с последующим их снижением. В возрасте 7 лет у ребенка отмечали некупирующееся носовое кровотечение, рвоту кровью, коллапс. Проводилась тампонада носовых ходов, гемотрансфузионная терапия эритроцитарной массой, тромбоконцентратом, свежезамороженной плазмой, терапия ГКС и ВВИГ с положительным эффектом в виде купирования геморрагического синдрома, кратковременного повышения количества тромбоцитов до $130 \times 10^9/\text{л}$. В том же возрасте ребенка консультировали в отделении общей гематологии Детской городской больницы № 1 г. Санкт-Петербурга, где впервые заподозрили течение первичного иммунодефицитного состояния (ПИДС): синдрома Вискотта–Олдрича. Была рекомендована госпитализация для дообследования, однако мать с ребенком на госпитализацию не явились.

При поступлении в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в феврале 2017 года, по данным объективного осмотра, обращали на себя внимание акне на кожных покровах лица, единичные петехии и экхимозы на ногах и руках, увеличенные лимфатические узлы (подчелюстные, шейные – до 1 см; паховые слева – до 2 см; подмышечные – до 1,5 см).

По данным лабораторного обследования, у пациента была выявлена тромбоцитопения – до $31 \times 10^9/\text{л}$ со сниженным объемом тромбоцитов (табл. 1), повышение концентрации IgA, снижение содержания IgM (табл. 2) с частично сохраненным специфическим гуморальным ответом (табл. 3). По данным иммунофенотипирования лейкоцитов, значимых отклонений от нормы не выявлено. При проведении других лабораторных и инструментальных видов исследований, в том числе в миелограмме, значимых отклонений не отмечено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) лимфатических узлов, их дифференцировка не нарушена, лимфопролиферация расценена как доброкачественная.

Таблица 2

Содержание сывороточных иммуноглобулинов у пациента Н. с легким течением синдрома Вискотта–Олдрича

Показатель	Результат	Ед. измер.	Норма
Иммуноглобулин А	3,44	г/л	1–2,3
Иммуноглобулин М	0,54	г/л	0,6–2,6
Иммуноглобулин G	12,8	г/л	8,7–20,0
Иммуноглобулин Е	80,1	Ед/мл	0–100

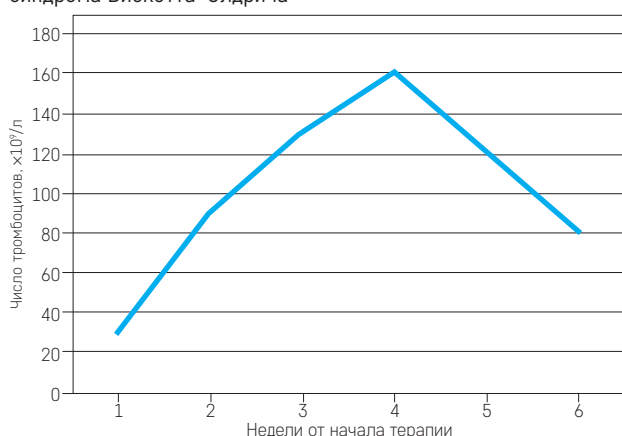
Таблица 3

Специфичность поствакцинального ответа у пациента Н. с легким течением синдрома Вискотта–Олдрича

Вид исследования	Результат	Референсные значения	Интерпретация
Коклюшный токсин (IgG)	5 МЕ/мл	< 40 МЕ/мл – отрицательный 40 МЕ/мл – 100 МЕ/мл – сомнительный > 100 МЕ/мл – положительный	Отр.
Столбнячный анатоксин (IgG)	0,44 МЕ/мл		0,1–0,5 МЕ/мл – кратковременная поствакцинальная защита; рекомендуется ревакцинация
Вирius кори (IgG)	50 ОЕд/мл	< 200 ОЕд/мл – отрицательный 200 ОЕд/мл – 275 ОЕд/мл – сомнительный > 275 ОЕд/мл – положительный	Отр.
Вирius паротита (IgG)	2 ОЕд/мл	< 16 ОЕд/мл – отрицательный 16 ОЕд/мл – 22 ОЕд/мл – сомнительный > 22 ОЕд/мл – положительный	Отр.
Вирius краснухи (IgG)	61,3 МЕ/мл	< 8 МЕ/мл – отрицательный 8 МЕ/мл – 11 МЕ/мл – сомнительный > 11 МЕ/мл – положительный	Пол.
Дифтерийный анатоксин (IgG)	0,02 МЕ/мл		< 0,1 МЕ/мл – первичная вакцинация или ревакцинация в зависимости от анамнеза, серологический контроль через 4–8 нед.

Рисунок 2

Ответ на терапию агонистом рецепторов тромбопоэтина – ромиплостимом (Энплейт) у пациента Н. с легким течением синдрома Вискотта–Олдрича



При проведении молекулярно-генетического обследования у пациента подтверждено наличие ранее описанной мутации в 1 экзоне гена WAS (с.4А > Т р.Ser2Cys). Эта же мутация была выявлена у его сиблингов, а также у бабушки пробанда. Таким образом, по данным молекулярно-генетического исследования, у ребенка был подтвержден синдром Вискотта–Олдрича. В связи с тем, что данная миссенс-мутация расположена в 1 экзоне и является прогностически благоприятной, а также учитывая нетяжелое течение заболевания пациента и его родственников, данное состояние может классифицироваться как легкое течение СВО (или ХСТ). Тем не менее семье было предложено куративное лечение – ТГСК, от которой мать пациента отказалась. В связи с высоким риском развития жизнеугрожающих кровотечений ребенку была начата терапия агонистом рецепторов тромбопоэтина – ромиплостимом (Энплейт, Патеон, Италия С.п.А., упаковано Амджен, Европа, Б.В.) в дозе 9 мкг/кг каждые 7 дней, на которую был полу-

чен хороший лабораторный ответ (рис. 2). В связи с наличием данных о сохранном специфическом анти-телообразовании (наличие поствакцинальных IgG антител к вирусу краснухи IgG, дифтерийному и столбнячному анатоксинам), об отсутствии инфекционных проявлений в анамнезе от проведения заместительной терапии ВВИГ было решено воздержаться; пациенту рекомендовано продолжить вакцинацию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

В данном клиническом примере описана семья, у нескольких членов которой имеется легкое течение СВО, включая самого старшего пациента 80 лет. Тем не менее течение заболевания у описанного нами пациента Н. сопровождалось жизнеугрожающим кровотечением. В связи с этим, несмотря на отсутствие инфекционных и аутоиммунных осложнений у пациентов из этой семьи, вопрос о проведении у них ТГСК по-прежнему актуален. Кроме того, данный пример демонстрирует эффективность у пациентов с СВО терапии агонистом тромбопоэтиновых рецепторов ромиплостимом, что необходимо учитывать при подготовке пациентов к ТГСК или при отказе от ее проведения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.Л. Лаберко <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
И.В. Мерсиянова <http://orcid.org/0000-0003-0471-2956>
С.Г. Манн <http://orcid.org/0000-0002-1014-5196>
Е.В. Райкина <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Н.Б. Кузьменко <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
А.Ю. Щербина <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

1. Derry J.M., Ochs H.D., Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994;78:635–44.
2. Silvin C., Belisle B., Abo A. A role for Wiskott-Aldrich syndrome protein in T-cell receptor-mediated transcriptional activation independent of actin polymerization. *J Biol Chem* 2001; 276: 21450–7.
3. Blundell M.P., Worth A., Bouma G., Thrasher A.J. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function. *Disease Markers* 2010; 29 (3–4): 157–75.
4. Shcherbina A., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. Pathological events in platelets of Wiskott-Aldrich syndrome patients. *Br J Hematol* 1999; 106: 875–83.
5. Snapper S.B., Rosen F.S. The Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): roles in signaling and cytoskeletal organization. *Annual Reviews in Immunology*, 1999; 17: 907–31.
6. Sullivan K.E., Mullen C.A., Blaese R.M., Winkelstein J.A. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876–85.
7. Imai K., Morio T., Zhu Y., et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456–64.
8. Schurman S.H., Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2003; 15 (4): 446–53.
9. Zhu Q., Watanabe C., Liu T., et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood* 1997; 90: 2680–9.
10. Zhu Q., Zhang M., Blaese R.M., Derry J.M., Junker A., Francke U., Chen S.H., Ochs H.D. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood* 1995; 86 (10): 3797–804.
11. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118 (6): 1675–84.
12. Worth A.J.J., Thrasher A.J. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev. Clin Immunol* 2015; 33 (8): 118–22.
13. Braun C.J., Boztug K., Paruzynski A., et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome – long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med* 2014; 6 (227): 227–33.
14. Wiskott A. Familiärer. angeborener morbus Werlhofii: *Monatschrift Kinderheil* 1936; 68, 212–6.
15. Gerrits A.J., Leven E.A., Frelinger A.L., et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia. *Blood* 2015; 126 (11): 1367–78.
16. Bousfiha A., Jeddane L., Al-Herz W., Ailal F., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E., et al. Tang ML The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015; 35 (8): 727–38.
17. Notarangelo L.D., Mazza C., Giliani S., D'Aria C., Gandellini F., Ravelli C., Locatelli M.G., et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood* 2002; 99 (6): 2268–9.
18. Devriendt K., Kim A.S., Mathijs G., Frints S.G., Schwartz M., Van Den Oord J.J., Verhoef G.E., et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nature Genetics* 2001; 27: 313.
19. Joshi A.Y., Iyer V.N., Hagan J.B., Sauver J.L.S., Boyce T.G. Incidence and Temporal Trends of Primary Immunodeficiency: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clinic Proceedings* 2009; 84 (1): 16–22.
20. Imai K., Nonoyama S., Ochs H.D. WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 427–36.
21. Jin Y., Mazza C., Christie J.R., et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104: 4010–19.
22. Shcherbina A., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome patients correlate with cell dysfunction. *J Immunol* 1999; 163: 6314–20.
23. Луцкий М.И., Ремолд-О'Доннелл А., Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. Корреляция клинических и молекулярно-генетических дефектов при синдроме Вискотта-Олдрича. *Russian Journal of Immunology* 2001; 6 (3): 257–64.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Синдром Вискотта–Олдрича – уникальный первичный иммунодефицит, для которого характерны несколько позиций.

1. Впервые пациенты с этим заболеванием были описаны в 1936 году [14]; ген WAS, дефект которого приводит к развитию СВО, также был открыт одним из первых [1], однако до сего дня патогенез его не полностью расшифрован. Например, до сих пор нет четкого понимания генеза тромбоцитопении при СВО, а также унифицированных подходов к терапии тромбоцитопении при СВО. Интересно новое направление терапии тромбоцитопении – применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов TPO [15].

2. Иммунологи знают, что одинаковый фенотип при каком-либо первичном иммунодефиците может быть вызван мутациями в различных, подчас множественных генах. Например, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность обусловлена, по современным данным, мутациями в 17 генах [16]. Но синдром Вискотта–Олдрича – преимущественно моногенное заболевание, в 99% случаев вызванное мутацией в единственном гене WAS [1]. С другой стороны, мутации в гене WAS приводят к развитию трех разных фенотипов: классическому синдрому Вискотта–Олдрича с тяжелой тромбоцитопенией и комбинированным ПИДС [6], изолированной, подчас даже интермиттирующей тромбоцитопенией [9, 17] и тяжелой врожденной нейтропенией без признаков поражения тромбоцитарного ростка и лишь минимальными признаками иммунодефицита [18].

Ранняя диагностика и раннее начало патогенетической терапии существенно улучшают прогноз пациентов с ПИДС [19]. Однако постановка диагноза в первые месяцы жизни пациента – то, к чему стремятся все иммунологи, – приводит к необходимости поиска лабораторных прогностических критериев заболевания для раннего определения «агрессивности» тактики ведения пациента, так как клинические критерии тяжести в первые месяцы жизни недостоверны. Для СВО было показано, что, несмотря на отсутствие четкой корреляции генотип–фенотип, у пациентов, имеющих миссенс-мутации в первом и втором экзонах гена WAS, наблюдается более легкое течение заболевания в отличие от больных с другими мутациями [20, 21]. Это объясняется тем, что большинство мутаций (помимо миссенс-мутаций 1–2 экзона) приводит к снижению или полному отсутствию экспрессии белка WASP. В связи с этим исследование

внутриклеточной экспрессии белка WASP в периферической крови – быстрый и эффективный скрининговый метод диагностики СВО [22]. Многие авторы отмечают и его более точную прогностическую значимость для определения фенотипа заболевания: при отсутствии экспрессии белка WASP развивается типичный СВО; при наличии некоторой экспрессии белка WASP течение более легкое [22, 23]. В описанной семье легкое течение синдрома Вискотта–Олдрича (ХСТ) обусловлено миссенс-мутацией первого экзона гена WAS.

Вопрос о выборе терапии у пациентов с ХСТ остается дискуссионным. При применении консервативных методов лечения сохраняются риски жизнеугрожающих кровотечений. Кроме того, при ХСТ риск развития аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований или жизнеугрожающих инфекционных процессов сохраняется на протяжении всей жизни пациента [20]. Учитывая отличные результаты [11], ТГСК все чаще применяют у пациентов с ХСТ.

Важно помнить, что пациенты с ХСТ представляют собой наиболее диагностически сложные случаи, они нередко наблюдаются гематологами с диагнозом «иммунная тромбоцитопения» (ИТП). Поэтому крайне важна настороженность гематологов и педиатров в отношении мальчиков с ранним дебютом ИТП, с ее резистентным к стандартной терапии течением, особенно при наличии соответствующего семейного анамнеза. В данном случае, несмотря на наличие обширного семейного анамнеза, диагноз пациенту был поставлен крайне поздно, что лишний раз подчеркивает необходимость взаимодействия гематологов и иммунологов и важность тщательного сбора семейного анамнеза.