

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 31.01.2025  
Принята к печати 20.02.2025



EDN: LAVYEO

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-156-166

# Иммунная тромбоцитопения как первый симптом первичного иммунодефицита с иммунной дисрегуляцией: клинический пример и обзор литературы

А.С. Батаев, Д.В. Богданова, В.И. Бурлаков, Д.Е. Першин, Е.А. Деордиева, Е.В. Сунцова, А.В. Пшонкин, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина

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

Первичные иммунодефицитные состояния – это большая группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся нарушением того или иного механизма иммунного ответа. К одной из групп первичных иммунодефицитов относят состояния с иммунной дисрегуляцией, характерной чертой которых является высокая частота аутоиммунных проявлений, в том числе развитие иммунных цитопений. Ярким примером заболеваний, относящихся к данной группе, является гаплонедостаточность CTLA4 с аутоиммунной инфильтрацией. В данной работе представлено описание собственного клинического наблюдения пациента с гаплонедостаточностью CTLA4, дебютировавшего с развития иммунной тромбоцитопении, а также рассмотрены современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии данного синдрома. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, иммунная дисрегуляция, CTLA4, иммунная тромбоцитопения

Батаев А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 156–66.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-156-166

## Immune thrombocytopenia as the first symptom of primary immunodeficiency with immune dysregulation: a clinical case report and literature review

A.S. Bataev, D.V. Bogdanova, V.I. Burlakov, D.E. Pershin, E.A. Deordieva, E.V. Suntsova, A.V. Pshonkin, Yu.A. Rodina, A.Yu. Shcherbina

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Primary immunodeficiencies constitute a large group of genetically determined disorders characterized by the impairment of mechanisms involved in the immune response. Syndromes of immune dysregulation are a group of primary immunodeficiencies that are characterized by frequent autoimmune manifestations, including immune cytopenia. CTLA4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration is a remarkable example of immune dysregulation disorders. Here, we describe a case of CTLA4 haploinsufficiency that manifested with immune thrombocytopenia. We also review the current knowledge of etiopathogenesis, clinical manifestations and treatment of CTLA4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** primary immunodeficiency, immune dysregulation, CTLA4, immune thrombocytopenia

Bataev A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 156–66.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-156-166

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.01.2025  
Accepted 20.02.2025

### Correspondence:

Ali S. Bataev,  
a hematologist of the Day Care Facility  
at the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
117997, Moscow, Russia  
E-mail: ali.bataev@dgoi.ru

Гаплонедостаточность цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4, CD152) с аутоиммунной инфильтрацией (CTLA4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration, CHAI) – аутосомно-доминантное заболевание, возникающее вследствие моноаллельных дефектов гена *CTLA4* [1–3]. С момента его первого описания в 2014 г. появилось немало научных работ, описывающих молекулярно-генетические и клинические особенности заболевания, а также возможные терапевтические подходы.

Патогенные варианты в гене *CTLA4* приводят к нарушению иммунной толерантности, чрезмерной активации Т-лимфоцитов, в том числе с аутореактивной направленностью, с последующим вовлечением В-клеточного звена и нарушением продукции антител. Все это реализуется в характерную для данной патологии фенотипическую картину: повышенная склонность к аутоиммунным и онкологическим заболеваниям [3, 4]. При этом подверженность инфекционным заболеваниям встречается не всегда и часто неочевидна в дебюте заболевания. Еще одной

особенностью CHAI является тот факт, что клинические проявления развиваются не у всех носителей патогенной мутации: по данным мировой литературы, пенетрантность дефекта составляет 67–71% [5].

### Этиопатогенез

CTLA-4 и молекула CD28 представляют собой гомологичные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах, которые опосредуют противоположные функции при активации Т-клеток. Оба рецептора имеют общую пару лигандов (CD80 и CD86), экспрессируемых на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) [6].

После связывания Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) с главным комплексом гистосовместимости (main histocompatibility complex, MHC) на поверхности АПК для адекватной активации Т-лимфоцитов требуются дополнительные костимулирующие сигналы. В этом процессе костимулирующей молекулой выступает CD28, которая всегда экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов [7].

Потребность Т-лимфоцитов в костимуляции при активации Т-клеток была обнаружена в работе R.H. Schwartz. В его исследовании Т-лимфоциты после взаимодействия своим рецептором с MHC на АПК в отсутствие «второго сигнала» (костимуляции) переходили в состояние невосприимчивости, называемое анергией Т-лимфоцитов [8]. Впоследствии было показано, что такой костимуляционный сигнал, как правило, опосредуется взаимодействием рецепторов CD28 и CD80 на АПК.

На сегодняшний день много работ показывают, что сигналы, опосредуемые CD28-рецептором, управляют критическими эффекторными функциями Т-клеток: увеличивают интенсивность ответа и усиливают дифференцировку Т-лимфоцитов, способствуют усилению выработки цитокинов, влияют на миграцию Т-клеток и ответ Т-лимфоцитов памяти на инфекции [7, 9, 10].

Однако очевидно, что эффекторные функции лимфоцитов, опосредованные костимуляцией CD28, могут быть направлены и против собственных антигенов организма, так как селекция тимуса не способна удалить все аутореактивные Т-лимфоциты, что приводит к сохранению значительного количества потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов [9]. Таким образом, необходимы дополнительные уровни контроля иммунного ответа на аутоантигены, и именно здесь рецептор CTLA4 имеет решающее значение.

CTLA4 представляет собой трансмембранный ингибирующий Т-клеточный рецептор, экспрессирующийся на Т-клетках при их активации и постоянно на регуляторных Т-клетках ( $T_{reg}$ ). При связывании с CD80/CD86 на АПК CTLA4 удаляет данные рецепторы

с мембраны АПК. Это приводит к появлению АПК, которые не способны к активации Т-лимфоцитов (*рисунки 1*) [6, 11].

Иными словами, CTLA4 является ключевым супрессирующим регулятором активации Т-лимфоцитов. Его основная функция – обеспечение физиологической иммуносупрессии, тем самым поддерживая аутоотолерантность Т-лимфоцитов к собственным антигенам организма.

Известно, что полное отсутствие CTLA4 у мышей вызывает мультисистемные аутоиммунные заболевания, приводящие к летальному исходу вскоре после рождения, демонстрируя таким образом ключевую роль CTLA4 в формировании иммунологической толерантности [12].

### Клиническая картина

CHAI характеризуется крайне вариабельными клиническими проявлениями (*таблица 1*). Однако на первый план все же выходят аутоиммунные и инфекционные осложнения, причем тяжесть их может варьировать даже среди лиц, имеющих одинаковую мутацию. Связано это с вариабельной пенетрантностью дефекта. В систематическом обзоре, проведенном M. Jamee и соавт., 138 (62,7%) из 220 больных имелиотягощенный семейный анамнез по иммунодефицитным и аутоиммунным проявлениям заболевания. Медиана дебюта заболевания составила 6,5 лет [13]. Чаще всего первыми симптомами заболевания являются различные аутоиммунные проявления. Аутоиммунные цитопении, включая иммунную тромбоцитопению (ИТП), аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА) и аутоиммунную нейтропению, были наиболее частыми симптомами пациентов с CHAI. В работе C. Schwab и соавт. у 55 (62%) из 89 больных наблюдалась иммунная цитопения. Среди них у 41 пациента отмечалось течение ИТП, у 37 – АИГА, у 17 – аутоиммунная нейтропения. В 32 случаях иммунная цитопения затрагивала более одного ростка кроветворения [5]. К другим аутоиммунным проявлениям, нередко встречающимся у пациентов с гаплонедостаточностью CTLA4, относятся эндокринопатии (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа и др.). В целом спектр аутоиммунных заболеваний, встречающихся при дефиците CTLA4, огромен. В литературе есть данные о развитии ревматоидного артрита, миастении гравис, системной красной волчанки, рассеянного склероза у пациентов с CHAI [5, 13–15].

Частым клиническим проявлением заболевания является поражение респираторного тракта как инфекционного, так и иммунного генеза. Инфекционное поражение дыхательной системы проявляется рецидивирующими пневмониями, бронхитами, синуситами. Иммунное поражение легких представлено

**Рисунок 1**

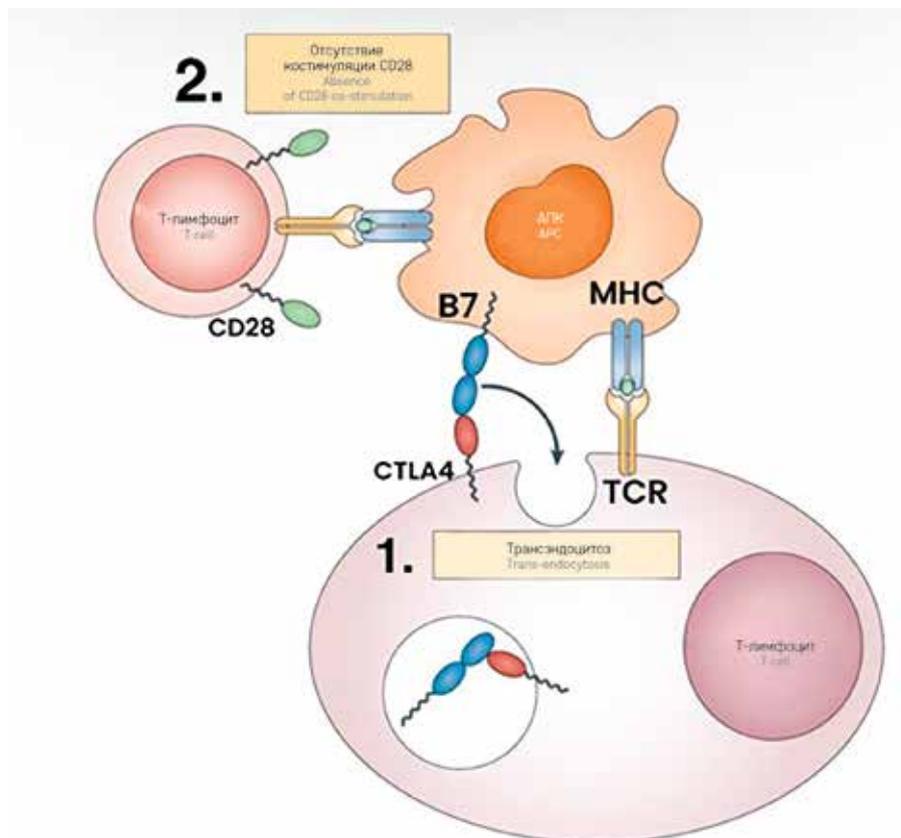
Схема супрессивного действия молекулы CTLA4 (адаптировано из [11])

1 – CTLA4 на Т-лимфоците после связывания с B7 (CD80/86) на АПК способствует трансэндоцитозу данных рецепторов;  
2 – АПК со сниженной экспрессией B7 не в состоянии активировать Т-клетки вследствие неспособности их к CD28-опосредованной коактивации

**Figure 1**

A scheme of the suppressive activity of CTLA4 (adapted from [11])

1 – CTLA4 on a T cell after binding to B7 (CD80/86) on antigen-presenting cells (APCs) mediates trans-endocytosis of these receptors;  
2 – APC with a reduced expression of B7 cannot activate T cells due to their inability to induce CD28-mediated co-stimulation



интерстициальной лимфоцитарной болезнью легких (ИЛБЛ). По данным мировой литературы, частота возникновения ИЛБЛ у пациентов с СНАI составляет 23% [13].

Незлокачественная лимфопролиферация у пациентов с дефектом *CTLA4* проявляется в виде лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, лимфоцитарной инфильтрации легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головного мозга и других органов и тканей [5, 13].

Среди поражений ЖКТ основным проявлением является диарея разной степени тяжести. Инфекционные возбудители, как правило, не идентифицируются. Гистологически в большинстве случаев выявляется Т-лимфоцитарная инфильтрация в подслизистом слое кишечника. Описаны случаи развития болезни Крона, острого и хронического панкреатита, глютеновой энтеропатии на фоне недостаточности *CTLA4* [5, 16, 17].

Хотя причина более высокой частоты развития злокачественных новообразований у пациентов с СНАI до конца неясна, предполагается, что хроническая

иммунная активация может способствовать возникновению онкологических заболеваний. Триггером к иммунной активации могут быть инфекционные агенты, такие как цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус папилломы человека, *Helicobacter pylori* или др., которые инициируют длительно текущее хроническое воспаление в условиях иммунной дисрегуляции и возможное развитие злокачественных новообразований на фоне этого [13]. Так, в работе D. Egg и соавт. у 17 из 131 пациента с СНАI развилось онкологическое заболевание: у 10 – лимфома, у 5 – рак желудка, у 1 – меланома и у 1 – множественная миелома. Причем 7 из 10 лимфом и 3 из 5 случаев рака желудка были ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр [4].

**Диагностика**

Диагностика данного синдрома затруднена в связи с крайне варибельным клиническим фенотипом. Пациенты поначалу могут обращаться в гематологическое отделение по поводу аутоиммунной цитопении, в гастроэнтерологическое отделение по

поводу воспалительного заболевания кишечника, в ревматологическое отделение по поводу артрита или васкулита или в неврологическое отделение с нейропсихиатрическими симптомами.

Отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным и инфекционным осложнениям может помочь заподозрить у пациента течение иммунодефицита/иммунной дисрегуляции. Результаты дополнительных методов исследования, таких как иммунофенотипирование (ИФТ) лимфоцитов, исследование иммуноглобулинов крови, также характеризуются вариабельностью. Изменения, наблюдаемые при исследовании иммунологического фенотипа лиц с гаплонедостаточностью CTLA4, неспецифичны, схожие проявления могут иметь место и при других иммунодефицитах.

При ИФТ лимфоцитов у пациентов с CHAI могут наблюдаться следующие изменения:

- сниженные или нормальные значения общего числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>);
- снижение NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), наивных Т-лимфоцитов (CD45RA<sup>+</sup>);
- повышение транзиторных активированных В-лимфоцитов (CD21<sup>low</sup>), наивных В-лимфоцитов (IgD<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>);
- повышенные или нормальные значения регуляторных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>) [5, 13, 14, 18].

При исследовании иммуноглобулинов снижение как минимум одного из их классов описано более чем в 80% случаев (таблица 2) [13].

В качестве диагностики дефицита CTLA4 или валидации новых генетических вариантов неясного значения возможно использование функциональных тестов, а именно анализ трансэндоцитоза и/или поверхностного окрашивания на экспрессию CTLA4 на T<sub>reg</sub>-лимфоцитах. Стоит отметить, что анализ трансэндоцитоза обладает большей чувствительностью в сравнении с поверхностным окрашиванием на экспрессию CTLA4. Связано это с тем, что при миссенс-вариантах в лиганд-связывающем домене CTLA4 возможна экспрессия полноразмерного белка, но мутантный белок может быть функционально неактивным. Однако использование данных методов требует наличия высокотехнологичного оборудования, обученного персонала, поэтому их применение ограничено специализированными научными центрами [19].

Основным методом диагностики CHAI является генетическое исследование [18]. При подозрении на CHAI, особенно при снижении экспрессии CTLA4 по данным ИФТ, возможно проведение секвенирования по Сэнгеру гена *CTLA4*. Однако, учитывая генетическое разнообразие синдромов иммунной дисрегуляции и отсутствие патогномичных

**Таблица 1**

Спектр клинических проявлений CHAI в когорте пациентов М. Jamee и соавт. (адаптировано из [13])

**Table 1**

Clinical manifestations of CHAI in a cohort of patients studied by M. Jamee et al (adapted from [13])

Осложнение Complication	Частота проявлений, % Frequency, %
Пневмония Pneumonia	26,2
Интерстициальное заболевание легких Interstitial lung disease	23
Бронхоэктатическая болезнь Bronchiectasis	11
Синуситы Sinusitis	9
Аутоиммунные цитопении Autoimmune cytopenias	43
Незлокачественная лимфопролиферация Non-malignant lymphoproliferative disorders	43
Поражения кожи Skin disorders	38
Энтеропатии Enteropathies	29
Эндокринопатии Endocrine disorders	24
Поражения нервной системы Nervous system involvement	24
Злокачественные новообразования Malignancy	17

**Таблица 2**

Доля пациентов, имеющих сниженное количество того или иного класса иммуноглобулинов в когорте больных М. Jamee и соавт ( $n = 143$ )

**Table 2**

The percentage of patients with reduced immunoglobulin levels in the cohort studied by M. Jamee et al ( $n = 143$ )

Класс иммуноглобулинов Immunoglobulin class	Доля пациентов, % Percentage of patients, %
IgG	47
IgM	55
IgA	49
IgE	6

признаков отдельных заболеваний, клинически и экономически эффективнее использование опций секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) – кастомные NGS-панели или полноэкзомное секвенирование с последующим определением найденного варианта по Сэнгеру не только у самого пациента, но и у членов его семьи. В целях семейного консультирования необходимо еще раз заметить, что члены семьи, несущие идентичные патогенные варианты, могут демонстрировать совершенно разные клинические особенности. Неполная пенетрантность также подразумевает, что факторы, выходящие за рамки генетического кода, будь то эпигенетические, микробиологические или экологические триггеры, влияют на клинический фенотип недостаточности CTLA4. Поэтому зачастую невозможно предсказать риск возникновения симптомов и возраст их потенциальных проявлений у носителей патогенной мутации [20].

### Подходы к терапии

Основными проблемами у пациентов с СНАI, как уже было отмечено ранее, являются аутоиммунные осложнения и рецидивирующие инфекции. Учитывая наличие гипогаммаглобулинемии у большинства пациентов, основой профилактики инфекций является заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов человека, при необходимости в дополнение к профилактическому назначению противинфекционной терапии [18].

Ввиду variability аутоиммунных проявлений заболевания в лечении применяется широкий спектр иммуносупрессивной терапии.

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в ряде случаев позволяет достичь как минимум краткосрочной ремиссии аутоиммунных заболеваний, однако ввиду большого спектра побочных действий на фоне их длительного применения необходимо рассматривать другие подходы к лечению [13, 20].

При наличии осложнений, связанных с В-клеточной инфильтрацией или антителоопосредованным аутоиммунным поражением, резонным является проведение CD20-деплетизирующей терапии ритуксимабом. Описаны единичные случаи успешного лечения ритуксимабом пациентов с иммунными цитопениями, а также с ИЛБЛ [20, 21].

Применение ведолизумаба, адалимумаба и инфликсимаба может быть эффективно в качестве терапии тяжелой энтеропатии и иммунного колита [22–24].

Описаны отдельные клинические случаи и небольшие когорты больных, ответивших на терапию аутоиммунных осложнений одним из следующих иммуносупрессивных препаратов: микофенолата мофетил, сиролимус, циклоспорин, азатиоприн, циклофосфамид [5, 13, 20].

Многообещающим методом терапии любых аутоиммунных проявлений СНАI, независимо от их органной локализации, является применение абатацепта. Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого CTLA4, сцепленного с модифицированным Fc (области CH2 и CH3) фрагментом человеческого IgG1. Абатацепт специфически связывается с CD80/CD86, ингибируя этот костимуляторный путь, что блокирует активацию Т-клеток (рисунки 2). Иными словами, абатацепт выполняет функцию CTLA4. Изначально этот препарат был одобрен для лечения ревматоидного артрита [25]. Используя абатацепт, M.G. Danieli и соавт. достигли ремиссии у пациента с тяжелой энтеропатией, возникшей на фоне дефицита CTLA4. Они описали эффективность и безопасность данного метода лечения [24]. Группа ученых из Канады описала пациента с СНАI с течением рефрак-

терной к ГКС и высокодозному внутривенному иммуноглобулину (ВВИГ) ИТП, ответившего на терапию абатацептом [21]. В наблюдении D. Egg и соавт. 19 пациентов полностью ответили на терапию абатацептом (по поводу воспалительных заболеваний ЖКТ – 7/9, ИЛБЛ – 5/10, поражений центральной нервной системы – 4/6, и по одному пациенту с АИГА, ИТП и парциальной красноклеточной аплазией) [20]. В когорте пациентов Д.В. Богдановой и соавт. 9/11 имели полный или частичный ответ на терапию абатацептом, причем наиболее быстрого клинического эффекта и полной ремиссии удалось достичь при использовании высоких доз препарата (20 мг/кг 1 раз/2 нед) [26]. Таким образом, в настоящее время применение абатацепта в качестве монотерапии или в комбинации с другими таргетными препаратами является «золотым стандартом» лечения пациентов с СНАI.

Наконец, куративной опцией для пациентов с СНАI, как и другими формами первичных иммунодефицитов, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В работе C. Schwab и соавт. сообщалось о 12 пациентах в возрасте от 10 до 50 лет с СНАI, которым проводилась ТГСК. Показаниями для трансплантации были рефрактерная цитопения, энтеропатия и лимфома. На момент публикации 9/12 (75%) пациентов живы, у 3 из них с момента трансплантации прошло более 5 лет [5]. M.A. Slatter и соавт. описали 8 пациентов с гаплонедостаточностью CTLA4, перенесших ТГСК. Все реципиенты получили трансплантаты от 10/10 HLA-совместимых неродственных доноров после режима кондиционирования сниженной интенсивности. Общая выживаемость составила 75% при медиане наблюдения 2,25 года (от 3,5 мес до 10,2 года) [27].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, насколько эффективна и безопасна ТГСК при СНАI в сравнении с длительной иммуносупрессией. Однако, по имеющимся данным, можно предположить, что ТГСК является возможной терапевтической опцией и должна рассматриваться при неконтролируемом течении заболевания.

---

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

---

Пациент Ш., мужского пола, рожден от неотягощенных беременностей и родов, раннее развитие и инфекционный анамнез без особенностей. Семейный анамнез по гематологическим и иммунологическим заболеваниям неотягощен, родители и старшая сестра здоровы. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

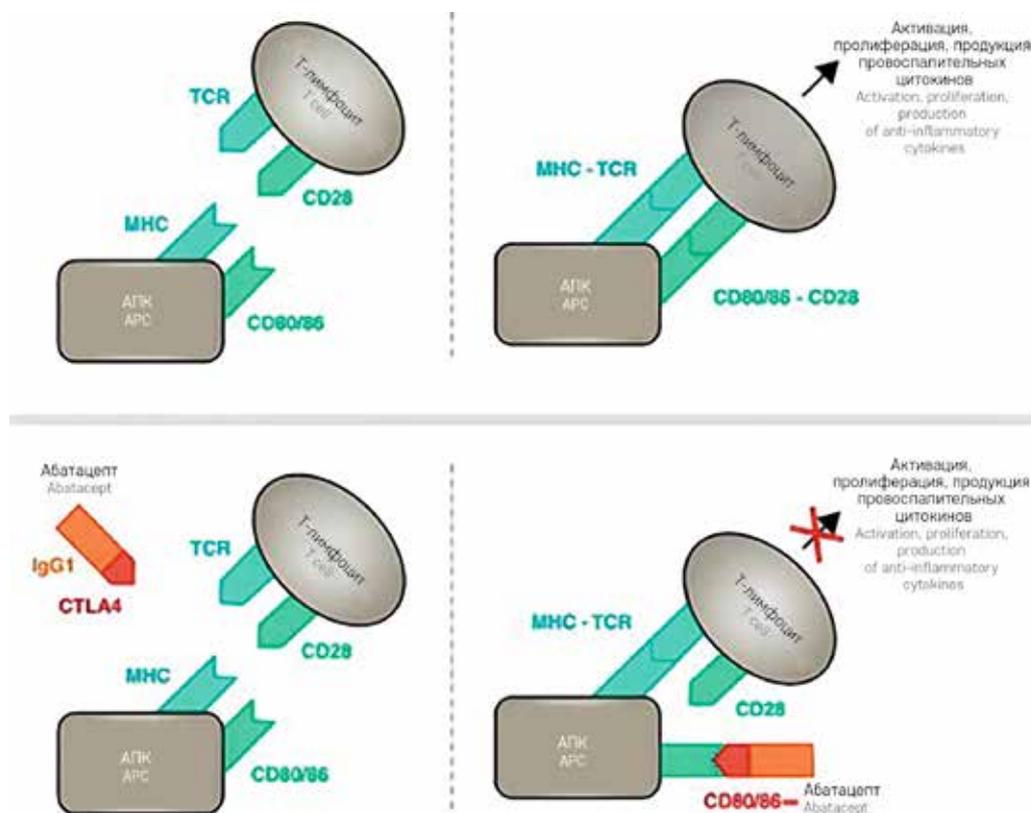
## Рисунок 2

## Механизм действия абатацепта

Связываясь с CD80/CD86 на поверхности АПК, абатацепт препятствует взаимодействию данных лигандов с CD28 на Т-лимфоцитах и тем самым блокирует активацию Т-клеток (адаптировано из [28])

## Figure 2

Abatacept mechanism of action  
By binding to CD80/CD86 on the surface of APC, abatacept hinders the interaction of these ligands with CD28 on T cells, thus blocking T cell activation (adapted from [28])



Дебют заболевания отмечен в возрасте 4,5 лет, когда после перенесенной вирусной инфекции (энтеровирус Коксаки) в общем анализе крови обнаружена тромбоцитопения до  $25 \times 10^9/\text{л}$ . Пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. При осмотре: кожно-геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на нижних конечностях и туловище, гепатоспленомегалия. В гемограмме отмечалась тромбоцитопения до  $20 \times 10^9/\text{л}$ . Была проведена терапия высокодозным ВВИГ 1 г/кг с эффектом в виде подъема уровня тромбоцитов до  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Спустя 2 мес отмечено повторное снижение уровня тромбоцитов с частичным ответом на терапию ВВИГ. Пациент консультирован аллергологом-иммунологом в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Учитывая наличие у пациента лимфопролиферативного синдрома, течение рефрактерной к первой линии терапии ИТП, у ребенка был заподозрен первичный иммунодефицит, в связи с чем проведено генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование). По результатам генетического обследования в гене *CTLA4* выявлена делеция одного нуклеотида с.529 delT, приводящая к сдвигу рамки считывания и стоп-кодону p.Tyr177IlefsTer10,

ранее не описанная, расцененная как патогенная. Для проведения дальнейшей терапии ребенок госпитализирован в отделение иммунологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При госпитализации обращало на себя внимание наличие множественных экхимозов по всему телу, увеличение шейных лимфоузлов до +5 см, подчелюстной группы до +3 см, при пальпации безболезненные, не спаянные.

В гемограмме отмечались глубокая тромбоцитопения до  $3 \times 10^9/\text{л}$  и нейтропения до  $0,18 \times 10^9/\text{л}$ , при ИФТ лимфоцитов периферической крови отмечалось умеренное снижение CD19+ В-лимфоцитов до  $400 \times 10^6/\text{мл}$ , Т-хелперов CD4+ до  $300 \times 10^6/\text{мл}$ , Т-цитотоксических лимфоцитов CD8+ до  $210 \times 10^6/\text{мл}$  (таблица 3). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) – изменения интерстиция легких (рисунок 3). В целях предотвращения жизнеугрожающих кровотечений пациенту проведена пульс-терапия ГКС в дозе 5 мг/кг по преднизолону 4 дня с последующей полной отменой, на которую был отмечен ответ в виде повышения числа тромбоцитов до  $146 \times 10^9/\text{л}$ . Параллельно пациенту была инициирована терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>/нед и абатацептом в дозе

Рисунок 3

МСКТ ОГК пациента с СНАИ

А – признаки ИЛБЛ до начала иммуносупрессивной терапии; Б – нивелирование очагов ИЛБЛ через 18 мес специфической терапии

Figure 3

Multislice computed tomography of the chest of the patient with CHAI

A – signs of lymphocytic interstitial lung disease (LILD) before immunosuppressive therapy; Б – the disappearance of LILD foci 18 months after specific therapy

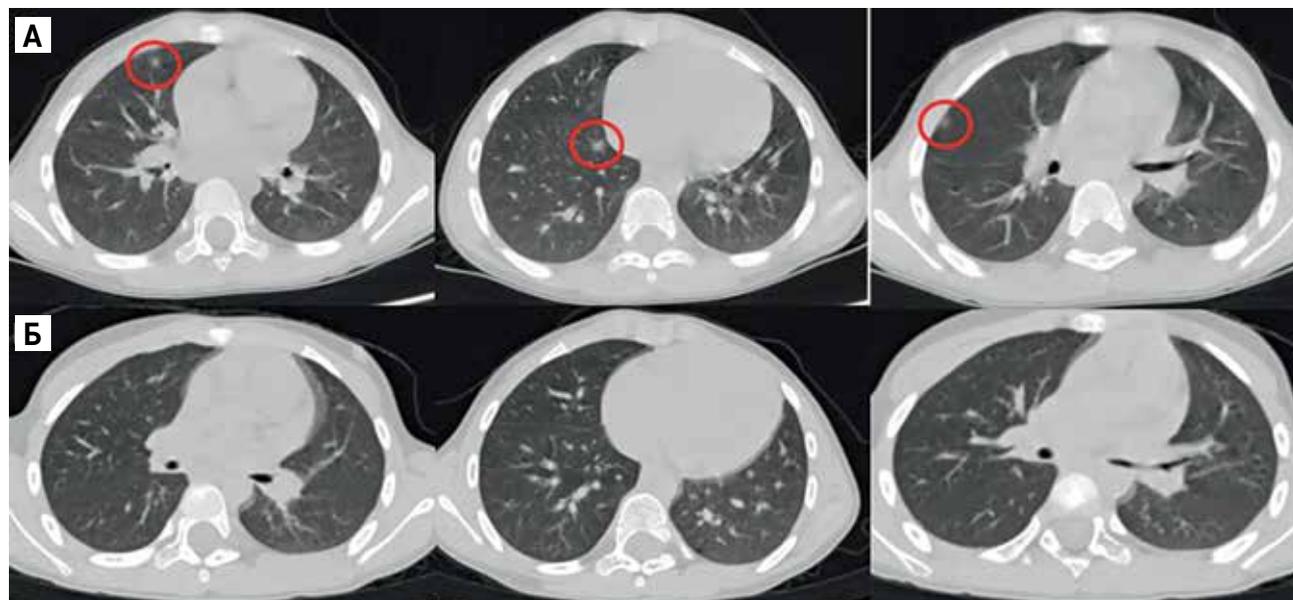


Таблица 3

Гемограмма пациента с СНАИ в дебюте заболевания

Table 3

Blood test results of the patient with CHAI at disease onset

Показатель Parameter	Значение Value
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Red blood cells, $\times 10^{12}/L$	4,7
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	125
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	3
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ White blood cells, $\times 10^9/L$	2,1
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/L$	0,18

25 мг/кг 1 раз/2 нед. Спустя неделю после пульс-терапии ГКС и однократных введений абатацепта и ритуксимаба в контрольной гемограмме наблюдалось снижение показателя тромбоцитов до  $52 \times 10^9/л$ . Инициирована стимуляция тромбоцитопоеза ромиплостимом в дозе 9 мкг/кг 1 раз/нед, возобновлена терапия преднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут. Положительной динамики по ИТП в течение 2 нед достигнуто не было, в связи с чем к терапии был добавлен микофенолата мофетил в дозе 40 мг/кг/сут.

В течение месяца на фоне проведенной терапии абатацептом, ритуксимабом (4 введения), ГКС 0,5 г/кг/сут и микофенолата мофетилом, стимуляции тромбоцитарного ростка ромиплостимом наблюдались стабилизация уровня нейтрофилов выше  $1 \times 10^9/л$ , повышение уровня тромбоцитов (максимально до  $603 \times 10^9/л$ ), после чего отмечено резкое

Таблица 4

Иммунологические показатели пациента с СНАИ в дебюте заболевания

Table 4

Immunological profile of the patient with CHAI at disease onset

Показатель Parameter	Значение Value	Референсный диапазон Reference range
Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> ), $\times 10^6/мл$ T cells (CD3 <sup>+</sup> ), $\times 10^6/mL$	0,62	1,61–4,23
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), $\times 10^6/мл$ Helper T cells (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), $\times 10^6/mL$	0,3	0,9–2,86
Наивные Т-лимфоциты (CD45RA <sup>+</sup> CD197 <sup>+</sup> ) от CD4 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> naive T cells (CD45RA <sup>+</sup> CD197 <sup>+</sup> )	37%	65–78%
	$113 \times 10^6/мл$ $113 \times 10^6/mL$	$901–2039 \times 10^6/мл$ $901–2039 \times 10^6/mL$
Т-цитотоксические (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), $10^6/мл$ T cytotoxic cells (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), $10^6/mL$	0,23	0,63–1,91
Наивные Т-лимфоциты (CD45RA <sup>+</sup> CD197 <sup>+</sup> ) от CD8 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> naive T cells (CD45RA <sup>+</sup> CD197 <sup>+</sup> )	61%	37–81%
	$138 \times 10^6/мл$ $138 \times 10^6/mL$	$402–1059 \times 10^6/мл$ $402–1059 \times 10^6/mL$
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), $10^6/мл$ B cells (CD19 <sup>+</sup> ), $10^6/mL$	0,38	0,7–1,3
Переключенные В-лимфоциты памяти (IgD <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup> ) Switched memory B cells (IgD <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup> )	1,73%	4,9–12,3%
	$0,007 \times 10^6/мл$ $0,007 \times 10^6/mL$	$0,029–0,125 \times 10^6/мл$ $0,029–0,125 \times 10^6/mL$
IgG, г/л IgG, g/L	7,9*	6,8–15,4
IgM, г/л IgM, g/L	0,225	0,8–1,6
IgA, г/л IgA, g/L	0,352	0,3–2,5

Примечание. \* – на фоне заместительной терапии иммуноглобулином.  
Note. \* – during immunoglobulin replacement therapy.

снижение тромбоцитов до  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Проведена повторная пульс-терапия преднизолоном в течение 3 дней с переходом на прежнюю дозу ГКС (преднизолон 0,5 мг/кг/сут), однако ответ на пульс-терапию ГКС не получен. Далее было принято решение о модификации терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостим заменен на элтромбопаг (2,7 мг/кг/сут) – на этом фоне достигнута стабилизация числа тромбоцитов –  $250 \times 10^9/\text{л}$  (рисунок 4). Проводимая терапия позволила провести снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены. Со стороны ИЛБЛ по контрольной МСКТ ОГК наблюдалась положительная динамика в виде нивелирования очагов в обоих легких, уменьшения размеров внутригрудных и аксиллярных лимфатических узлов.

В целях поддержания клинико-лабораторной ремиссии ребенок в течение года продолжал получать рекомендованную терапию микофенолата мофетилем, абатацептом, элтромбопагом и в связи с высоким риском инфекционных заболеваний на фоне нарушения специфического антителообразования – заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов (для внутривенного, а позже – подкожного введения) в дозе 0,5 г/кг/мес. В связи со стабильными показателями гемограммы полностью отменена

терапия микофенолата мофетилем, элтромбопагом. Пациент продолжает получать рекомендованное лечение абатацептом по месту жительства.

На момент написания статьи у пациента сохраняется ремиссия со стороны ИЛБЛ, лимфопролиферативного синдрома, тромбоцитопении и нейтропении.

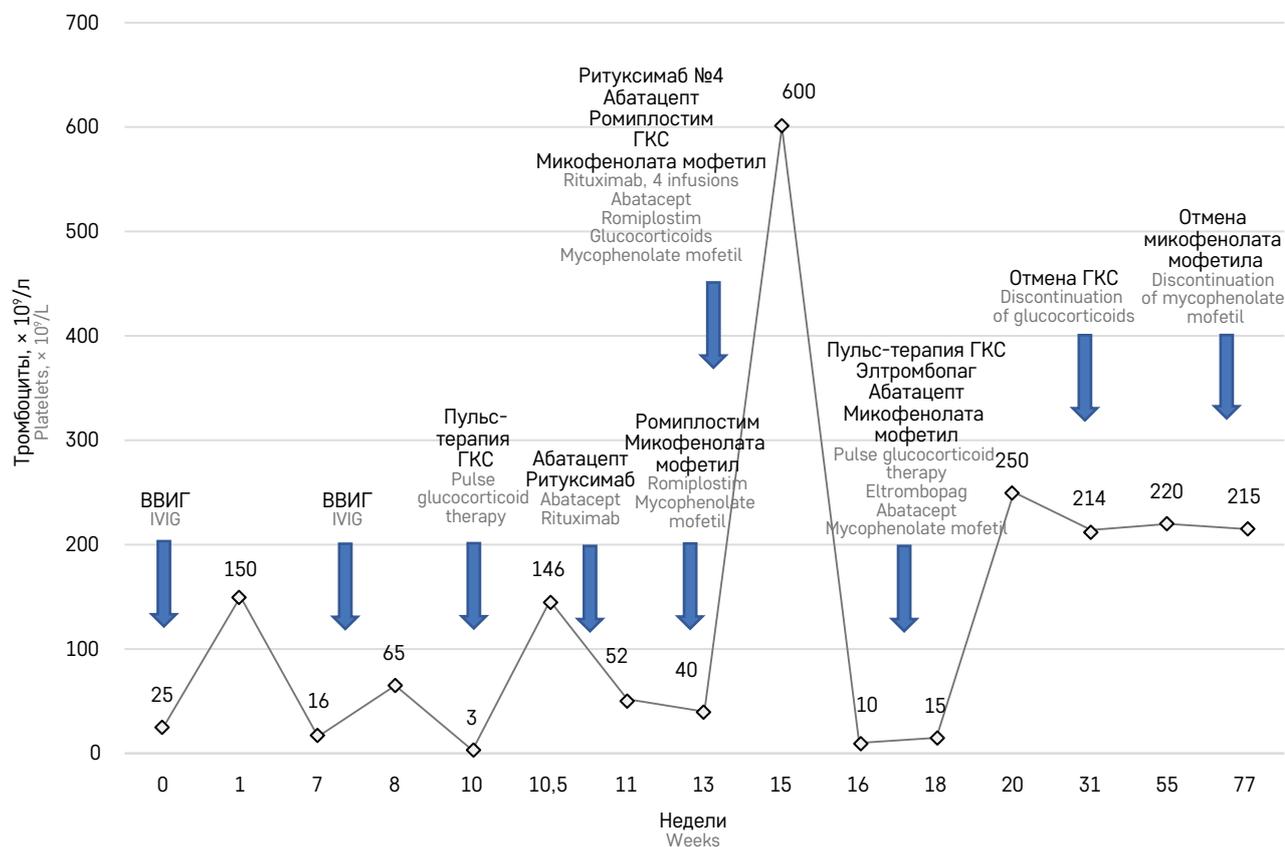
## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленном клиническом примере пациента с генетически подтвержденным СНА1 заболевание дебютировало с развития классической клинической картины ИТП: кожно-геморрагический синдром и тромбоцитопения в общем анализе крови после перенесенной вирусной инфекции. Однако клиницисты обратили внимание на наличие нетипичных для ИТП признаков, а именно – увеличение периферических лимфатических узлов, гепатоспленомегалию, что позволило заподозрить наличие первичного иммунодефицита и направить ребенка на проведение генетического исследования.

Как видно из истории болезни, у мальчика наблюдалось течение рефрактерной ИТП. В целях достижения ответа проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия, смена агониста тромбопоэтиновых рецепторов. Верификация иммуно-

**Рисунок 4**  
Динамика количества тромбоцитов у пациента с момента дебюта заболевания

**Figure 4**  
Changes in platelet counts in the patient, from disease onset  
IVIg – intravenous immunoglobulins; GCs – glucocorticoids



логического диагноза открыла дополнительные терапевтические опции – назначение таргетной терапии абатацептом, которая со временем позволила дезэскалировать другие иммуносупрессивные препараты, в первую очередь стероиды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай является очередным примером того, что у пациентов с течением рефрактерной ИТП следует искать возможные дефекты иммунной системы. Постановка диагноза первичного иммунодефицита будет определять другую тактику терапии, в том числе и возможное проведение ТГСК.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**А.А. Мухина, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

Группа синдромов иммунной дисрегуляции появилась в классификации первичных иммунодефицитов относительно недавно [29], и это событие обозначило новую эру изучения врожденных дефектов иммунитета. Понимание того, что дефекты иммунной системы могут проявляться в виде аутоиммунных состояний и необязательно сопровождаться инфекционным фенотипом или значимыми изменениями в «стандартном» иммунном статусе, привело к диагностике целого ряда новых первичных иммунодефицитов с аутоиммунными проявлениями. Кроме того, врожденные дефекты иммунитета концептуально превратились в состояния, лежащие в основе самой сложной соматической патологии у детей и взрослых, что, в свою очередь, привело к пониманию необходимости ранней диагностики этих дефектов для формирования персонализированных, таргетных подходов к терапии тех или иных состояний [30].

Ранее нами были описаны 2 пациента с синдромами дисрегуляции, которые дебютировали с инфекционных проявлений, однако в дальнейшем их основной проблемой стало иммунное поражение легких [31].

Клинический пример данной публикации описывает пациента с неотягощенным инфекционным анамнезом, дебютировавшего, казалось бы, с нередкого состояния детского возраста – ИТП. Однако резистентность ИТП к первой линии терапии в сово-

купности с наличием лимфопрлиферации позволила заподозрить и подтвердить диагноз врожденного дефекта иммунитета в очень короткие сроки. В постановке правильного диагноза немалую роль сыграли настороженность врачей, наблюдавших пациента, и доступность генетических методов обследования.

В свою очередь, подтверждение диагноза синдрома иммунной дисрегуляции должно вести за собой немедленное комплексное обследование пациента с определением возможного поражения систем и органов даже в отсутствие ярких симптомов. Так, в случае описанного пациента помимо ИТП было выявлено иммунное поражение легких.

Данный случай является также примером тех сложностей, с которыми сталкиваются иммунологи при ведении пациентов с первичными иммунодефицитами и развившимися жизнеугрожающими проявлениями, даже при наличии у них верифицированного диагноза. Таргетные препараты, в данном случае абатацепт, нередко требуют времени для начала терапевтического эффекта. Таким образом, по-прежнему актуальной остается ранняя диагностика пациентов с врожденными дефектами иммунитета. Частично эта цель достигнута внедрением в России скрининга на наиболее тяжелые формы Т- и В-клеточных первичных иммунодефицитов [32]. Однако необходимо помнить, что многие формы первичных иммунодефицитов не могут быть выявлены в ходе скрининга, и поэтому по-прежнему остается актуальной настороженность врачей различных специальностей в отношении первичных иммунодефицитов и быстрое дообследование подозрительных пациентов, включающее современные методы генетической диагностики [33].

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Bataev A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8166-1158>  
**Bogdanova D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2897-5208>  
**Burlakov V.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>  
**Pershin D.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>  
**Deordieva E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>  
**Suntsova E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>  
**Pshonkin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>  
**Rodina Yu.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>  
**Shcherbina A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

## Литература / References

- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
- Delmonte O.M., Castagnoli R., Calzoni E., Notarangelo L.D. Inborn Errors of Immunity with Immune Dysregulation: From Bench to Bedside. *Front Pediatr* 2019; 7: 353. DOI: 10.3389/fped.2019.00353
- Kuehn H.S., Ouyang W., Lo B., Deenick E.K., Niemela J.E., Avery D.T., et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*. *Science* 2014; 345: 1623–7. DOI: 10.1126/science.1255904
- Egg D., Schwab C., Gabrysch A., Arkwright P.D., Cheesman E., Giulino-Roth L., et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected *CTLA4* Mutation Carriers. *Front Immunol* 2018; 9: 2012. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02012
- Schwab C., Gabrysch A., Olbrich P., Patino V., Warnatz K., Wolff D., et al. Phenotype, Penetrance, and Treatment of 133 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4-Insufficient Subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (6): 1932–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.055
- Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131: 58–67.
- Esensten J.H., Helou Y.A., Chopra G., Weiss A., Bluestone J.A. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity* 2016; 44 (5): 973–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020
- Schwartz R.H. T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 305–34.
- Malhotra D., Linehan J.L., Dileepan T., Lee Y.J., Purtha W.E., Lu J.V., et al. Tolerance is established in polyclonal CD4(1) T cells by distinct mechanisms, according to self-peptide expression patterns. *Nat Immunol* 2016; 17: 187–95.
- Hogquist K.A., Jameson S.C. The self-obsession of T cells: how TCR signaling thresholds affect fate 'decisions' and effector function. *Nat Immunol* 2014; 15: 815–23.
- Walker L.S.K., Sansom D.M. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 852–63.
- Waterhouse P., Penninger J.M., Timms E., Wakeham A., Shahinian A., Lee K.P., et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science* 1995; 270 (5238): 985–8. DOI: 10.1126/science.270.5238.985
- Jamee M., Hosseinzadeh S., Sharifinejad N., Zaki-Dizaji M., Matloubi M., Hasani M., et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2021; 205 (1): 28–43. DOI: 10.1111/cei.13600
- Verma N., Burns S.O., Walker L.S.K., Sansom D.M. Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. *Clin Exp Immunol* 2017; 190 (1): 1–7. DOI: 10.1111/cei.12997
- Hossen M.M., Ma Y., Yin Z., Xia Y., Du J., Huang J.Y., et al. Current understanding of CTLA-4: from mechanism to autoimmune diseases. *Front Immunol* 2023; 14: 1198365. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1198365
- Collen L.V., Salgado C.A., Bao B., Janssen E., Weir D., Goldsmith J., et al. Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 Haploinsufficiency Presenting As Refractory Celiac-Like Disease: Case Report. *Front Immunol* 2022; 13: 894648. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894648
- Tran N.N., Setty M., Cham E., Chan Y., Ali S. CTLA-4 Haploinsufficiency Presenting as Extensive Enteropathy in a Patient with Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *JPGN Rep* 2021; 2 (3): e099. DOI: 10.1097/PJG9.0000000000000099
- Богданова Д.В., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Синдром иммунной дисрегуляции с гаплонедостаточностью CTLA4: особенности клинического и иммунологического фенотипа, подходы к лечению. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101 (2): 56–64. [Bogdanova D.V., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu. Immune dysregulation syndrome with CTLA4 haploinsufficiency: clinical and immunological phenotype and therapeutic approaches. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2022; 101 (2): 56–64. (In Russ.)].
- Westermann-Clark E., Ballou M., Walter J.E. The new quest in CTLA-4 insufficiency: How to immune modulate effectively? *J Allergy Clin Immunol* 202; 149 (2): 543–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.11.020
- Egg D., Rump I.C., Mitsui N., Rojas-Restrepo J., Maccari M.E., Schwab C., et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (2): 736–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.04.039
- Lai C.M.B., Setiadi A., Barlas A., Kanani A., Pourshahnazari P., Leitch H.A., et al. Targeted treatment of immune thrombocytopenia in CTLA-4 insufficiency: a case report. *Br J Haematol* 2022; 196 (3): e42–5. DOI: 10.1111/bjh.17866
- Lanz A.L., Riester M., Peters P., Schwerdt T., Lurz E., Hajji M.S., et al. Abatacept for treatment-refractory pediatric CTLA-4-haploinsufficiency. *Clin Immunol* 2021; 229: 108779. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108779
- Navarini A.A., Hruz P., Berger C.T., Hou T.Z., Schwab C., Gabrysch A., et al. Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (3): 1043–6. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.042
- Danieli M.G., Pedini V., Menghini D., Mezzanotte C., Verga J.U., Manurita S.C., et al. A Case of CVID-As-

- sociated Inflammatory Bowel Disease with CTLA-4 Mutation Treated with Abatacept. *Arch Clin Med Case Rep* 2018; 3: 481–8.
25. Cagnotto G., Willim M., Nilsson J.-Å., Compagno M., Jacobsson L.T., Saevarsdottir S., et al. Abatacept in rheumatoid arthritis: survival on drug, clinical outcomes, and their predictors – data from a large national quality register. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 15.
  26. Богданова Д.В., Родина Ю.А., Райкина Е.В., Алексенко М.Ю., Киева А.М., Роппельт А.А., и др. Клиническая характеристика группы пациентов с синдромом гаплонедостаточности CTLA4: опыт одного Центра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (2): 22–30. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-22-30 [Bogdanova D.V., Rodina Yu.A., Raykina E.V., Alexenko M.Yu., Kievа A.M., Roppelt A.A., et al. Clinical characteristics of a group of patients with CTLA4 haploinsufficiency syndrome: experience of one center. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2021; 100 (2): 22–30. (In Russ.)].
  27. Herrero-Beaumont G., Martínez Calatrava M.J., Castañeda S. Abatacept Mechanism of Action: Concordance with Its Clinical Profile. *Rheumatol Clin* 2012; 8 (2): 78–83.
  28. Slatter M.A., Engelhardt K.R., Burroughs L.M., Arkwright P.D., Nademi Z., Skoda-Smith S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA-4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (2): 615–9.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.045
  29. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A., et al.; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (4): 776–94. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.053
  30. Щербина А.Ю., Мухина А.А., Румянцев А.Г. Врожденные дефекты иммунитета как модель для изучения патологии человека. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2023; 102 (2): 8–10. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-8-10 [Shcherbina A.Yu., Mukhina A.A., Rummyantsev A.G. Congenital immunity defects as a human pathology studying pattern. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2023; 102 (2): 8–10. (In Russ.)].
  31. Родина Ю.А., Хорева А.Л., Абрамова И.Н., Швец О.А., Бурлаков В.И., Терещенко Г.В. и др. Особенности лечения интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции: клинический пример. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 103–10. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110 [Rodina Yu.A., Horeva A.L., Abramova I.N., Shvets O.A., Burlakov V.I., Tereshenko G.V., et al. Therapy features of interstitial lymphocytic lung disease in patients with immune dysregulation syndromes: case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (3): 103–10. (In Russ.)].
  32. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Марахонов А.В., Щагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024; 103 (1): 16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29 [Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V., Marakhonov A.V., Shchagina O.A., Ryzhkova O.P., et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speransky* 2024; 103 (1): 16–29. (In Russ.)].
  33. Кузьменко Н.Б., Алексенко М.А., Мухина А.А., Родина Ю.А., Фадеева М.С., Першин Д.Е. и др. Особенности генетического разнообразия у пациентов детского возраста с врожденными дефектами иммунитета в России. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; 23 (4): 131–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-131-137 [Kuzmenko N.B., Alexenko M.A., Mukhina A.A., Rodina Yu.A., Fadeeva M.S., Pershin D.E., et al. Genetic diversity in pediatric patients with inborn errors of immunity in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (4): 131–7. (In Russ.)].