

Л.В. Костюченко

Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскота—Олдрича

КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):66-70;doi10.15574/PP.2015.63.66

Резюме. Синдром Віскота—Олдрича (Wiskott—Aldrich syndrome, WAS) — це X-зчеплений, рецесивний первинний імунodefіцит з множинними дефектами гемопоетичних клітин. Ступінь тяжкості клінічної маніфестації хвороби корелює з типами мутацій, вираженістю експресії WAS-протеїну в клітинах крові та визначає показання щодо вибору та обсягу терапії. У статті викладено сучасні літературні дані щодо діагностики та лікування WAS і результати довготривалого спостереження за 8 хворими на WAS. У всіх випадках діагноз підтверджено генетичними методами, причому у 4 сім'ях виявлено нові мутації WAS-гену. У 4 хворих описано феномен природного хімеризму експресії WAS-протеїну, зумовлений наявністю реверсивних мутацій WAS-гену. Один пацієнт помер від ускладнень після трансплантації стовбурових клітин, інші отримують консервативну терапію. Наявні на даний час в Україні можливості діагностики та лікування WAS не відповідають існуючим у світі стандартам.

Ключові слова: синдром Віскота—Олдрича, первинний імунodefіцит, діти, трансплантація стовбурових клітин, генно-інженерна терапія.

Синдром Віскота—Олдрича (Wiskott—Aldrich syndrome, WAS; OMIM#301000) — це X-зчеплений, рецесивний первинний імунodefіцит із множинними дефектами гемопоетичних клітин, що клінічно характеризується тромбоцитопенією, екземою, рецидивними інфекціями, підвищеною схильністю до злоякісних пухлин та аутоімунних феноменів. Синдром Віскота—Олдрича зустрічається з частотою 1:250 000 живих новонароджених хлопчиків [16]. Захворювання зумовлене мутаціями гену WAS, що локалізується на Xp11.22–23 і складається з 12 екзонів, які кодують 502 амінокислоти. Описано понад 300 мутацій WAS-гену, які призводять до різних клінічних фенотипів захворювання, включаючи класичний WAS, X-зчеплену тромбоцитопенію, інтермітуючу тромбоцитопенію та нейтропенію [1, 10].

Білок Віскота—Олдрича (WAS-protein, WASP) експресується тільки в ядровмісних клітинах гемопоетичної системи і є представником родини цитоскелетрегулюючих протеїнів. Білок Віскота—Олдрича відіграє виключну роль у передачі сигналу від поверхневих рецепторів клітини до актинового цитоскелету, що динамічно ним регулюється. При WAS знижується кількість або зовсім не продукується WASP. Це призводить до дефектів формування всіх клітинних структур (мікроторсин, філоподії, фагоцитарних вакуоль, подосом тощо), утворення яких залежить від цитоскелетної реорганізації актинових філаментів і порушення багатьох функцій клітин, що в нормі експресують WASP, а саме лейкоцитів та тромбоцитів [17]. Повноцінна функція актинового цитоскелету вкрай важлива вже на стадії продукції тромбоцитів мегакаріоцитами, а також для реалізації їх адгезивних, агрегаційних та інших функцій. При WAS тромбоцитогенез страждає як кількісно, так і якісно — утворюються тромбоцити малих розмірів, неповноцінні функціонально, вони легко руйнуються в селезінці. Спільним відхиленням для всіх WASP-дефіцитних лейкоцитів є порушення їх хемотаксису. Істотно порушуються і інші функції всіх популяцій лімфоцитів: зниження проліферативної відповіді, порушення формування імунологічних синапсів Т-лімфоцитів, знижена кількість В-лімфоцитів із порушенням продукції антитіл, значно ослаблена цитолітична активність NK-клітин [2, 3, 5, 6, 14, 18, 19]. WASP-дефіцитні макрофаги та дендритні клітини не здатні до формування подосом, також погіршується IgG-опосередкований фагоцитоз та відповідно порушується презентація антигенів [3, 6].

Класична клінічна триада WAS — геморагічний, інфекційний синдроми та екзема — зустрічається лише у 27%

хворих. X-зчеплена тромбоцитопенія (XLT) і нейтропенія — клінічні варіанти WAS з легким перебігом із переважанням аномалії тромбоцитів чи нейтрофілів та мінімальними імунологічними порушеннями з боку інших клітин [10, 20]. Найбільш частим та стійким симптомом WAS і XLT є тромбоцитопенія зі зменшенням розмірів тромбоцитів. Ускладнення геморагічного синдрому є частою причиною смерті при WAS (23%). Клінічна картина імунних порушень при WAS включає IgE-залежну алергію з екземою, харчовою та медикаментозною алергією та високу схильність до тяжких і рецидивних інфекцій, аутоімунних феноменів, лімфопроліферативних захворювань. Екзема при WAS може бути різного ступеня вираженості (від легкої локалізованої до тяжких генералізованих форм), спостерігається у 81% хворих, проте не завжди є на час встановлення діагнозу [10]. Стан шкіри може істотно покращуватись при системному застосуванні антибіотиків, що свідчить про значну роль бактерійних антигенів у перебігу екземи при WAS поряд із харчовими, медикаментозними та аероалергенами. Інфекційний синдром дебютує здебільшого після тримісячного віку. Рецидивують як бактерійні, так і вірусні чи опортуністичні інфекції, з переважним ураженням дихальних шляхів, ЛОР-органів, а також у вигляді менінгітів, сепсису. Інфекції є причиною смерті 44% хворих на WAS. Частота аутоімунних феноменів є виражено збільшена серед пацієнтів із WAS і коливається у межах 22–72%, за даними різних джерел. Онкопатологія розвивається у 13–23% пацієнтів із WAS [10, 20]. Серед злоякісних новоутворень переважають лімфоми та лейкемії, що є причиною смерті 26% хворих.

Тяжкість перебігу WAS Ochs et al. [10] запропонували оцінювати за спеціальною п'ятибальною шкалою: <1 балу — інтермітуюча тромбоцитопенія з малими розмірами тромбоцитів, 1 бал — мікротромбоцитопенія з наявними чи відсутніми симптомами імунodefіциту (XLP), 2 бали — мікротромбоцитопенія з помірно чи незначно вираженими симптомами екземи та імунodefіциту (XLP), 3 бали — мікротромбоцитопенія зі стійкими, але помірно вираженими симптомами екземи та імунodefіциту, 4 бали — мікротромбоцитопенія з тяжкими симптомами екземи та імунodefіциту, 5 балів — окрім повної тяжкої картини WAS, наявні аутоімунні феномени (5A) і/або онкопатологія (5M). Ступінь тяжкості, за їх оцінками, корелює з типами мутацій, вираженістю експресії WASP у клітинах крові та допомагає прийняти рішення щодо вибору терапії. Для остаточного підтвердження діагнозу проводиться молекулярно-генетичне дослідження WAS-гену,

що, на жаль, не налагоджено в Україні, у зв'язку з чим діагностика WAS у ряді випадків є проблематичною.

Середня тривалість життя пацієнтів із WAS становить 8–20 років, згідно з різними джерелами [10, 20]. Отже, незважаючи на досягнення в діагностичному та терапевтичному супроводі даної категорії хворих, пацієнти з тяжким клінічним перебігом продовжують мати песимістичний прогноз. Ці дані підкреслюють важливість радикальних методів лікування для пацієнтів із WAS.

Основним методом лікування хворих на WAS є трансплантація аlogenних стовбурових клітин (ТСК), яка має на меті ліквідацію одночасно всіх порушень гемопоезу та відновлення імунних функцій. Донорські клітини підбирають по всіх шести локусах HLA, оскільки неповна відповідність несе високий ризик ускладнень. Дані Міжнародного Реєстру трансплантації кісткового мозку щодо вивчення ефективності ТСК при WAS, проведених у 170 хворих із цим захворюванням за період з 1968–1999 рр., показали, що п'ятирічне виживання після ТСК досягнуто у 70% хворих [9]. Найкращі результати (87% виживання) — при ТСК від HLA-ідентичного сиблінга. Еквівалентні показники ефективності при трансплантації від неродинного донора вдається досягнути лише в дітей віком до 5 років. Шанси на виживання зменшуються з віком хворого [8, 9].

Зважаючи на неоднорідність клінічного фенотипу WAS і варіабельність наслідків ТСК (які залежать передусім від віку хворого та ступеня HLA-спорідненості з донором), рішення про проведення трансплантації в кожного окремого пацієнта є досить непростим. Комбінація оцінки тяжкості клінічних симптомів та експресії WASP дає змогу провести інформативну генотип-фенотип кореляцію зі встановленням показань для проведення ранньої трансплантації в певної когорти пацієнтів. Наявність аутоімунної патології, особливо аутоімунної гемолітичної анемії чи тромбоцитопенії (менше $20 \times 10^9/\text{л}$ після спленектомії) асоціюється з 2–3-кратним погіршенням прогнозу [8, 9, 12]. Пацієнти з оцінкою 5 за шкалою Ochs за рахунок наявності аутоімунної патології (чи онкологічних ускладнень) мають високий ризик і показання до трансплантації. Дослідження Imai et al. [4] визначають показання до проведення ТСК, оцінюючи статус пацієнтів щодо WASP-експресії. Це ретроспективне порівняння 27 WASP-позитивних і 23 WASP-негативних пацієнтів у Японії свідчить, що відсутність WASP виразно корелює з наявністю інфекцій, особливо опортуністичних. Бактеріальні інфекції спостерігалися в 4 рази частіше у WASP-негативних пацієнтів порівняно з WASP-позитивними, в той час як грибкова та пневмоцистна інфекції спостерігалися лише в WASP-негативних пацієнтів. 10-річне виживання також було значно нижчим у WASP-негативних пацієнтів (17 з 23, або 76%, проти 26 з 27, або 92,3%), навіть включаючи 11 з 12 пацієнтів, які вижили після ТСК [4]. Ці дані дають змогу припустити, що пацієнти з оцінкою 3 за шкалою Ochs (рецидивні бактеріальні інфекції) або 4 (тяжкі інфекції, у тому числі опортуністичні), ймовірно, будуть WASP-негативним, а хворим з оцінкою 4 або 5 необхідно провести ТСК від найкращого можливого донора в ранньому віці, незалежно від статусу WASP. Оскільки виживання пацієнтів після ТСК від спорідненого сиблінга чи спорідненого неродинного донора в пацієнтів до 5 років є практично однаковим, маленькі WASP-негативні пацієнти з оцінкою 1 або 2, які мають спорідненого донора, також мають показання для ранньої ТСК до досягнення ними 5-річного віку.

Показання для ТСК у пацієнтів з XLT, які в більшості випадків є WASP-позитивними і, звичайно, не мають клі-

нічних проявів на оцінку 3 та вище, розроблені мало. Проте практично всі васкуліти, артрити, аутоімунні гемолітичні анемії та IgA-нефропатії наявні у WASP-позитивних пацієнтів [4]. На сьогоднішній день немає відомих біомаркерів, які могли б прогнозувати перебіг захворювання в пацієнтів із XLT. ТСК для хворих із XLT із клінічною оцінкою 1–2 та експресією WASP показана лише тим, у кого наявний донорспоріднений сиблінг, і тим, хто страждає від тяжкої трансфузійнозалежної тромбоцитопенії.

Альтернативним методом терапії, що проходить клінічні дослідження в Hannover Medical School (Німеччина), є генно-інженерна терапія WAS. Доклінічна оцінка цього методу лікування при WAS проведена багатьма лабораторіями [11]. Показано, що ретровірусний перенос гену відновлює нормальний клітинний фенотип у WASP-дефіцитних клітинах, нормалізує проліферативну відповідь В- і Т-клітин, їх здатність до синтезу IL-2, відбувається корекція функції фагоцитозу з відновленням хемотаксису та здатності до формування подосом. Клінічний етап досліджень повинен оцінити реальність, безпеку та клінічну ефективність генної терапії для лікування хворих на WAS. У листопаді 2010 р. опубліковані перші результати цього дослідження [13]. Після проведеної генної терапії спостерігалася задовільна експресія WASP на лімфоїдних, міелоїдних клітинах і тромбоцитах. Відновлена функція Т-, В-лімфоцитів, NK-клітин та моноцитів. Клінічний стан пацієнтів значно покращився зі зникненням геморагічного синдрому, екземи, аутоімунної патології та предрисповищеності до тяжких інфекцій. Загалом, генно-інженерна корекція WAS відбулася у 9 з 10 дітей, залучених у дане клінічне дослідження. Проте подальше спостереження показало, що у 7 пацієнтів розвинулись лейкемії: в 1 — гостра міелоїдна лейкемія (AML), у 4 — Т-клітинна гостра лімфобластна лейкемія (Т-ALL), у 2 — первинна Т-ALL з вторинною AML, асоційовані з домінуванням клону з інтеграцією вірусу. Отже, дослідження показало принципову можливість виконання генотерапії при WAS, проте використання вірусних векторів пов'язане з високим ризиком розвитку лейкемії [7].

Консервативна терапія WAS включає негайне та агресивне лікування інфекцій, замісну терапію IVIG при дефіциті антитілопродукції, імуносупресивне лікування аутоімунної патології, анти-CD20 моноклональні антитіла при EBV-лімфопроліферативному захворюванні, трансфузії тромбоконцентрату та свіжозамороженої плазми тощо [11].

Власний досвід спостереження за хворими на WAS налічує 8 випадків: хлопці віком від 0,6 до 20 років, діагноз у яких встановлений на підставі типової клінічної картини хвороби та підтверджений генетичним дослідженням. Провідні клінічні ознаки WAS (тромбоцитопенія, екзема, імунодефіцит) спостерігалися у всіх обстежених хворих, причому ступінь вираженості кожної з ознак давав підстави класифікувати перебіг хвороби як тяжкий у 100% випадків (4 — 5А балів за шкалою Ochs). Інфекційний синдром у них манифестував рано (медіана 0,1 року) і характеризувався високою частотою інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів із раннім формуванням хронічних вогнищ ураження (у 87,5% хворих), тяжкими інвазивними та опортуністичними інфекціями (у 50% хворих), а також багатогогнищевістю уражень: три і більше локусів хронічних інфекцій мали усі хворі (рис. 1). У всіх хворих відмічалась не лише глибока тромбоцитопенія (медіана $9,5 \text{ Г/л}$, від 1 до 140 Г/л), але й малі розміри тромбоцитів (MPV від 4,5 до $8,0 \text{ L}$), що має кардинальне значення для диференціальної діагностики з іншими гематологічними

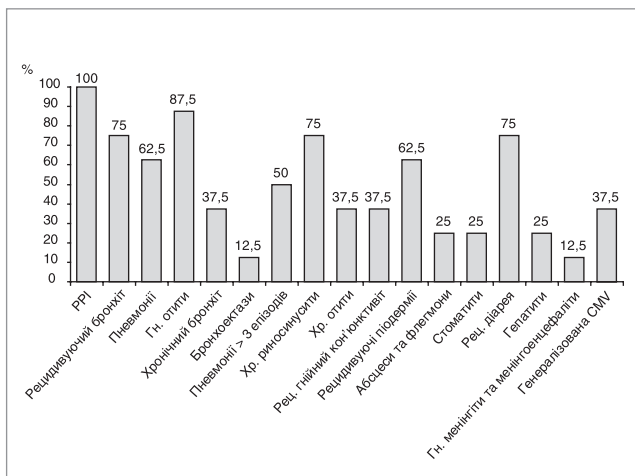


Рис. 1. Прояви інфекційного синдрому у хворих на синдром Віскота—Олдрича (n=8)

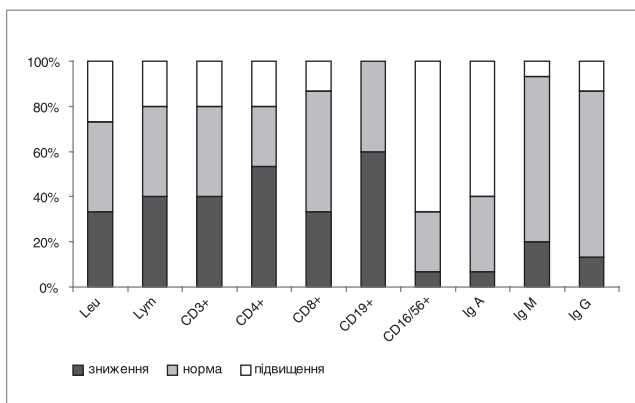


Рис. 2. Відсоток хворих на синдром Віскота—Олдрича, в яких виявлено в показниках зниження, норму та підвищення

захворюваннями. На це вказують й інші дослідники WAS [10, 20], а ми пропонуємо мікротромбоцитопенію вважати раннім лабораторним маркером цього захворювання. Проте більшість хворим початково виставлявся хибний діагноз — імунна тромбоцитопенія і призначалася імуносупресивна терапія, що значно відтермінувало встановлення діагнозу WAS.

Проведений аналіз відхилень у показниках клітинного і гуморального імунітету вказує на те, що ці дослідження не завжди інформативні у хворих на WAS (рис. 2). Зниження кількості Т- і В-лімфоцитів виявлено відповідно у 60 та 80% обстежених хворих, у 73,3% також спостерігався феномен експансії NK-клітин. У частини хворих (60%) виявлено значне підвищення рівня IgA при нормальних чи близьких до норми рівнях IgM та IgG. Отримані нами результати в пацієнтів із тяжким перебігом WAS показують, що відсутність змін у показниках клітинного і гуморального імунітету не заперечує діагноз WAS.

Вирішальне значення для діагнозу має визначення експресії WASP на поверхні клітин і/або проведення молекулярно-генетичної діагностики, що є обов'язковою умовою встановлення достеменного діагнозу WAS за критеріями ESID. Наявність мутацій WAS-гену доведена у всіх хворих. У 5 хворих із 4 сімей (у 62,5% хворих) знайдені нові, раніше неописані мутації WAS-гену: делеція с.1223–1222 del AT в 10 екзоні, делеція с.361-1_11del 11bp+c.361–371del11bp в локусі IVS3+E4, нонсенс-мутація с.С58Т в 1 екзоні та інсерція с.645–648 ins C в 7 екзо-

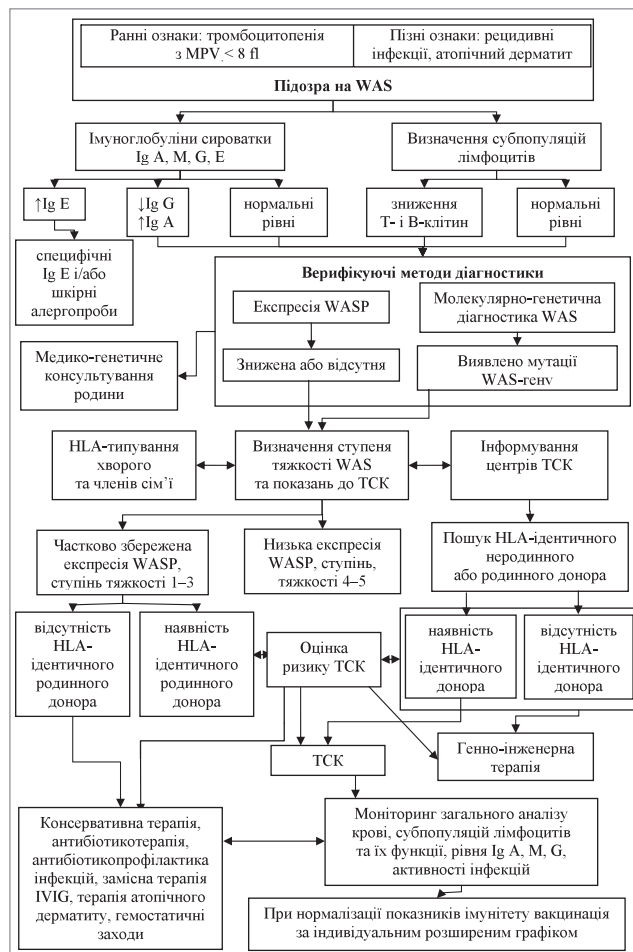


Рис. 3. Алгоритм діагностики та медичного супроводу хворих на синдром Віскота—Олдрича

ні. Також виявлено істотно більшу частку пацієнтів із феноменом природного химеризму експресії WASP (у 50% хворих проти 11%, описаних у країнах Західної Європи).

Типовий тяжкий перебіг WAS, діагностичні труднощі та проблеми лікування ілюструє наступний випадок.

Хлопчик Я.Л. народився від I вагітності, яка перебігла із загрозою викидня від 7-го тижня гестації та пре-еклампсією, і фізіологічних пологів із масою тіла 2900 г. Дебют захворювання відмічався в періоді новонародженості: у віці 5 днів госпіталізований з приводу гемоколіту та гострого респіраторного захворювання. З 4 місяців з'явився і персистував шкірно-геморагічний синдром. У 5 місяців переніс «рожисте» запалення обличчя. З 6-місячного віку з'явилися і наростали прояви atopічного дерматиту. У цей період був обстежений у гематологічному відділенні ЛОДСКЛ, де на підставі панцитопенії в аналізах крові та типових змін при дослідженні кісткового мозку (редукція еритроїдного паростка, відсутність мегакаріоцитів) була діагностована гіпопластична анемія. Отримував терапію преднізолоном 2 мг/кг/добу без ефекту, без досягнення поліпшення гематологічних показників. У подальшому спостерігалися рецидивні інфекції різної локалізації: обструктивні бронхіти, гнійні риніти, кератокон'юнктивіти, стоматити, періодонтити, реактивні лімфаденіти, з приводу чого отримував численні курси антибіотиків з досягненням нетривалих, здебільшого нестійких ремісій, значно відставав у фізичному розвитку. Відмічалася підвищена кровоточивість слизових оболо-

нок рота та носа з постійною наявністю кров'янистих домішок у слині, носовому секреті, а також періодичні тяжкі кровотечі зі слизових носа, з місць мінімальних травм слизових і шкіри, із падінням рівня гемоглобіну до 30–50 Г/л, необхідністю госпіталізації та інтенсивного гемостатичного лікування (тромбоконцентрат, свіжозаморожена плазма, неодноразові замісні гемотрансфузії).

В однорічному віці повторне гістологічне дослідження кісткового мозку показало нормалізацію еритроїдного паростка кровотворення і виявило лише ознаки дизмегакаріоцитогенезу. Негативна динаміка показників клітинного імунітету з прогресуючим зниженням кількості Т-клітин, стійка тромбоцитопенія з низьким MPV, інші типові клінічні ознаки дали підстави клінічно діагностувати WAS. IgE 21,9 МО/л, специфічних IgE до поширених харчових алергенів в RAST-тестах не виявлено.

Молекулярно-генетичне дослідження проведене у 3-річному віці, виявлена делеція WAS-гену c.1257–1258delAT в 10 екзоні (ефект N403X494). WASP-експресія на лімфоцитах: CD3 16%, CD4 3,5%, CD8 22%, CD16 84%, CD19 2%, тобто частково збережена на NK-клітинах і різко знижена — на Т- і В-лімфоцитах.

У 3,5 року був скерований для проведення ТСК у м. Брешиа (Італія). На етапі підготовки до ТСК і пошуку донора хворий отримувал антибактеріальну та противірусну профілактичну терапію, преднізолон 2 мг/кг/добу (оскільки тяжку довготривалу, резистентну до терапії анемію трактовано як гемолітичну), замісну терапію IVIG, еритромасою і тромбоконцентратом. Трансплантація була виконана у віці 4 років від неродинного HLA-ідентичного донора, проте ускладнилася реакцією трансплантат проти

господаря, у зв'язку з чим отримувал агресивну імуносупресивну терапію в посттрансплантаційному періоді. Через 3 місяці після проведення ТСК хлопчик помер від генералізованої CMV-інфекції.

Отже, незважаючи на наявність вичерпної інформації щодо клінічних проявів WAS, раннє виявлення пацієнтів із WAS викликає труднощі, пов'язані з відтермінуванням у часі появи повної клінічної картини хвороби. А пізнє встановлення діагнозу погіршує прогноз при проведенні єдино ефективної терапії — ТСК. На теперішній час немає однозначних рекомендацій і продовжуються дослідження щодо показань і протипоказань до радикальних методів терапії при WAS. На підставі наявних світових рекомендацій та власного досвіду спостереження та лікування хворих на WAS, нами розроблено алгоритм діагностики і терапевтичного супроводу пацієнтів, важливий для повного і своєчасного виявлення хворих на WAS і врятування їхнього життя (рис. 3). Лікування хворих на WAS в Україні є вкрай проблематичним, адже аlogenна трансплантація стовбурових клітин може бути проведена лише за наявності HLA-ідентичного донора. Навіть консервативні методи лікування, зокрема, замісна терапія IVIG, посиндромна терапія екземи та інфекційних проявів імунodefіциту потребує значних безперервних зусиль з боку лікаря та пацієнта і зазвичай дає лише тимчасовий ефект. Радикальне лікування WAS потребує кооперації України з країнами Євросоюзу, індивідуальної оцінки тяжкості перебігу хвороби та інших факторів (вік, наявність родинного донора, ступінь експресії WASP) для прогнозування ризиків трансплантації та природного перебігу хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. A large kindred with X-linked neutropenia with an I294T mutation of the Wiskott-Aldrich syndrome gene / K. Beel, M.M. Cotter, J. Blatny [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Jan. — Vol. 144 (1). — P. 120–126.
2. Astrakhan A. Wiskott–Aldrich syndrome protein is required for homeostasis and function of invariant NKT cells / A. Astrakhan, H.D. Ochs, D.J. Rawlings // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182 (12). — P. 7370–7380.
3. Bouma G. Impaired T-cell priming in vivo resulting from dysfunction of WASp-deficient dendritic cells / G. Bouma, S. Burns, A. Thrasher // *J. Blood.* — 2007. — Vol. 110 (13). — P. 4278–4284.
4. Clinical course of patients with WASP gene mutations / K. Imai, T. Morio, Y. Zhu [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol. 103 (2). — P. 456–464.
5. Defective Th1 cytokine gene transcription in CD4+ and CD8+ T cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients / S. Trifari, G. Sitia, A. Aiuti [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177 (10). — P. 7451–7461.
6. Expression of Wiskott–Aldrich syndrome protein in dendritic cells regulates synapse formation and activation of naive CD8+ T cells / J. Pulecio, E. Tagliani, A. Scholer [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181 (2). — P. 1135–1142.
7. Gene therapy for Wiskott–Aldrich syndrome — long-term efficacy and genotoxicity / C.J. Braun, K. Boztug, A. Paruzynski [et al.] // *Sci Transl. Med.* — 2014. — Vol. 6 (227). — P. 227–233.
8. Long-term outcome following hematopoietic stem cell transplantation in Wiskott–Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and the European Group for Blood and Marrow Transplantation / H. Ozsahin, M. Cavazzana—Calvo, L.D. Notarangelo [et al.] // *Blood.* — 2008. — Vol. 111 (1). — P. 439–445.
9. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99 / C. Antoine, S. M?ller, A. Cant [et al.] // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361 (9357). — P. 553–560.
10. Ochs H.D. The Wiskott–Aldrich syndrome / H.D. Ochs, A.J. Thrasher // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117 (4). — P. 725–738.
11. Pai S-Y. Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott–Aldrich Syndrome: Advances in Biology and Future Directions for Treatment / S-Y. Pai, L.D. Notarangelo // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* — 2010. — Vol. 30 (2). — P. 179–194.
12. Results and long-term outcome in 39 patients with Wiskott-Aldrich syndrome transplanted from HLA-matched and -mismatched donors / W. Friedrich, C. Sch?tz, A. Schulz [et al.] // *Immunol. Res.* — 2009. — Vol. 44 (1–3). — P. 18–24.
13. Stem-cell gene therapy for the Wiskott–Aldrich syndrome / K. Boztug, M. Schmidt, A. Schwarzer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363 (20). — P. 1918–1927.
14. The Wiskott–Aldrich syndrome protein is required for the function of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells / M.H. Maillard, V. Cotta—de—Almeida, F. Takeshima [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204 (2). — P. 381–391.
15. Unrelated bone marrow transplantation with a reduced toxicity myeloablative conditioning regimen in Wiskott–Aldrich syndrome / H.J. Kang, H.Y. Shin, S.H. Ko [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 146–148.
16. Wiskott–Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia [Electronic resource]. — Access mode : <http://bioinf.uta.fi/xml/idr/ff/FF71.xml?style=MB> (10.09.2011). — Title from screen.

17. Wiskott—Aldrich syndrome protein and the cytoskeletal dynamics of dendritic cells / Y. Calle, H.C. Chou, A.J. Thrasher [et al.] // J. Pathol. — 2004. — Vol. 204 (4). — P. 460—469.
18. Wiskott—Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis / A. Meyer—Bahlburg, S. Becker—Herman, S. Humblet—Baron [et al.] // Blood. — 2008. — Vol. 112 (10). — P. 4158—4169.
19. Wiskott—Aldrich syndrome protein is required for regulatory T cell homeostasis / S. Humblet—Baron, B. Sather, S. Anover [et al.] // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (2). — P. 407—418.
20. Wiskott—Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment / H.D. Ochs, A.H. Filipovich, P. Veys [et al.] // Biol. Blood. Marrow. Transplant. — 2008. — Vol. 15 (1 Suppl.). — P. 84—90.

**Алгоритм диагностики и медицинская помощь
больным синдромом Вискотта—Олдрича**

Л.В. Костюченко

КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

Резюме. Синдром Вискотта—Олдрича (Wiskott—Aldrich syndrome, WAS) — это X-сцепленный первичный иммунодефицит с множественными дефектами гемопоэтических клеток. Степень тяжести клинической манифестации WAS коррелирует с типами мутаций, уровнем экспрессии WAS-протеина в клетках крови и определяет показания к выбору и объему терапии. В статье изложены современные данные о диагностике и лечении WAS, а также представлены результаты долгосрочного наблюдения 8 детей с WAS. Во всех случаях диагноз подтвержден генетическими методами, при этом в 4 семьях определены новые мутации WAS-гена. У 4 больных определен феномен природного химеризма экспрессии WAS-протеина, обусловленный наличием реверсивных мутаций WAS-гена. Один пациент умер от осложнений после трансплантации стволовых клеток, остальные получают консервативную терапию. Имеющиеся в данное время в Украине возможности диагностики и лечения WAS не отвечают мировым стандартам.

Ключевые слова: синдром Вискотта—Олдрича, первичный иммунодефицит, дети, трансплантация стволовых клеток, генно-инженерная терапия.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.3(63):66-70;doi10.15574/PP.2015.63.66

**Diagnostic algorithm and medical support
of patients with Wiskott—Aldrich syndrome**

L.V. Kostyuchenko

West Ukrainian specialized children's medical center, Lviv

Summary. Wiskott—Aldrich syndrome (WAS) is a X-linked primary immunodeficiency characterized by multiple defects in hematopoietic cells. Severity of clinical manifestations in such patients correlates with types of mutations, degree of WAS-protein expression in the blood cells and determines the choice of therapy.

The article contains the results of long-term follow-up after children with WAS. Molecular-genetic confirmation of the diagnosis was obtained in all of the cases, at that two new types of WAS-gene mutations found in 4 of the families. In four patients the phenomenon of natural chimerism of WAS protein was detected, which is due to the presence of reverse mutations of WAS-gene. One of the patients died from complications after stem cell transplantation. The others receive conservative treatment. Currently available diagnostic and therapeutic options for WAS patients in Ukraine do not meet the international standards.

Key words: Wiskott—Aldrich syndrome, primary immunodeficiency, children, stem cell transplantation, gene therapy.

Сведения об авторах:

Костюченко Лариса Васильевна — д.мед.н., руководитель Иммунологического центра ЗУСДМЦ, КУ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270-21-91; e-mail: lkostyuchenko@ukr.net.

Статья поступила в редакцию 26.06.2015 г.