

УДК: 616 ГРНТИ: 76.29.29

DOI: 10.32415/jscientia.2019.11-12.02

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ АТАКСИИ-ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ (СИНДРОМА ЛУИ-БАР)

О. Ю. Богачева , **В. И. Фомичев** Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

✉ Богачева Ольга Юрьевна – obogachiova@mail.ru

Атаксия-телеангиэктазия — редкое генетическое расстройство с мультисистемными проявлениями. Опорными моментами в клинической картине являются: развитие атаксии и глазодвигательных нарушений в раннем детском возрасте. Одновременно, а чаще позднее, появляются телеангиэктазии, типичная их локализация — конъюнктивы и лицо. У подавляющего большинства больных наблюдается первичный клеточно-гуморальный иммунодефицит, характерны повторные и затяжные инфекционные заболевания, формируется хроническая легочная патология, развиваются онкологические заболевания. Лабораторно — повышение альфа-фетопротеина и изменения в иммунограмме — снижение Т- и В-лимфоцитов, IgA, IgG, IgE. При нейровизуализации на МРТ головного мозга — признаки атрофии червя и полушарий мозжечка, которые становятся более заметными с возрастом. Окончательный диагноз ставится по результатам генетического тестирования, когда выявляются мутации гена ATM. Классическое течение заболевания и этапы диагностики продемонстрированы в статье на примере собственного клинического наблюдения.

Ключевые слова: атаксия, телеангиэктазия, первичный иммунодефицит, белок ATM.

ATAXIA-TELANGIECTASIA (LOUIS-BAR SYNDROME): REPORT OF A CASE

O. Y. Bogacheva , **V. I. Fomichev** Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases,
9 Prof. Popov St, 197022 Saint Petersburg, Russia

✉ Bogacheva Olga – obogachiova@mail.ru

Ataxia-telangiectasia is a rare genetic disorder with multisystem manifestations. Major symptoms include development of ataxia and oculomotor disorders in early childhood. Telangiectasias may appear at the same period of time or later that is more often. They are typically located on the conjunctiva and on the face. In the vast majority of patients, primary cell-humoral immunodeficiency is observed. Repeated and protracted infectious diseases are typical. Patients often develop chronic respiratory disorders. They also have an increased risk of malignancies. Laboratory findings usually include an increase in the level of alpha-fetoprotein and impaired immunological status: a decrease in T- and B- lymphocytes counts, and also a decrease in the levels of IgA, IgG, IgE. MRI of the brain shows signs of atrophy of the cerebellar vermis and hemispheres, which become more pronounced at a later age. The final diagnosis is made on the basis of the results of genetic testing, when mutations of the ATM gene are detected. The typical course of the disease and the steps of the diagnostic process are illustrated by our own clinical observation.

Keywords: ataxia, telangiectasia, primary immunodeficiency, ATM protein.

Атаксия-телеангиэктазия (АТ), известная также как синдром Луи-Бар, является генетическим расстройством с нейродистрофическими изменениями, прогрессирующей атаксией, первичным иммунодефицитом, респираторными проблемами, телеангиэктазией на коже и слизистых, повышением риска злокачественных заболеваний. Его развитие связано с мутацией в гене на хромосоме 11q22-q23, кодирующем ATM белок. Наследуется аутосомно-рецессивно. ATM это фермент протеинкиназа, играющий ключевую роль в репарации ДНК после действия мутагенных факторов, контролирует клеточный цикл. В его отсутствии клетки продолжают делиться с хромосомными aberrациями, что приводит к нарушению функции, дистрофии и возможно, неконтролируемому росту тканей. Развивается дегенерация клеток коры мозжечка, позднее других отделов головного и спинного мозга. Нарушается созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, снижается количество В-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, чаще IgA, IgG, IgE. Хромосомные дефекты приводят к онкопатологии лимфатической ткани, реже других органов [1, 2].

Описаны две формы заболевания в зависимости от варианта мутации гена. У гомозигот с типичной мутацией ATM

белок отсутствует или синтезируется в неактивной форме. Фенотипически у таких людей проявления классической АТ с началом в раннем детском возрасте, полным синдромо-комплексом, быстрым прогрессированием и плохим прогнозом. Второй генетический тип — это варианты сплайс или миссенс мутации, когда синтезируется измененный ATM белок, но киназная функция его сохранена. В этом случае фенотипические проявления более мягкие, неврологические симптомы сглажены, манифестируют в возрасте 10 лет и старше, прогрессируют медленно, характерны экстрапиримидные нарушения, частых респираторных инфекций нет, но сохраняется повышенный риск онкологических заболеваний [3]. Частота заболевания от 1:40000 до 1:100000, больше в популяциях, где распространены близкородственные браки [4].

Классическая форма АТ начинается в возрасте 1-2 лет, с проявлений атаксии, неустойчивости в положении сидя, стоя, шаткости походки. Часто нарушается контроль движения глаз и зрительная фиксация, развиваются глазодвигательная апраксия, нистагм, гипометрические саккады и саккадические интрузии. Может появиться косоглазие. Позднее возникает дизартрия, дисфагия, нарушение мы-

шечного тонуса, тремор, хорей, миоклония, сенсорные и моторные невропатии, когнитивные нарушения [4].

Телеангиэктазия — это расширение мелких сосудов. Телеангиэктазии чаще появляются на конъюнктиве, коже лица, ушных раковин, но могут встречаться и на других участках тела, поэтому нужно тщательно осматривать пациента. По данным литературы, они, как правило, манифестируют не с самого раннего возраста, а после 5-6 лет, в некоторых случаях не развиваются вообще [5]. Отсутствие телеангиэктазий не исключает диагноза АТ. Следует отметить, что это стойкие изменения сосудов, в отличие, например, от конъюнктивита, и в случае телеангиэктазий нет тенденции к кровоточивости [6].

Иммунологические нарушения развиваются у 60-70% пациентов [4]. В анализах наблюдается лимфопения, в иммунограмме снижен уровень Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, низкий уровень одного или нескольких классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, недостаточная выработка иммуноглобулинов после вакцинации. Однако, у 30% повышается уровень IgM с изменением функциональной активности [1].

Клинические проявления иммунодефицитного состояния: рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синуситы, отиты, пневмонии. Хроническое заболевание легких развивается более чем у 50% пациентов и проявляется затяжным кашлем, чувством заложенности в грудной клетке. При прогрессировании осложняется интерстициальной пневмонией, бронхоэктатической болезнью, фиброзом легких. При развитии дисфагии и аспирации риск хронической легочной патологии повышается. Есть вероятность развития аутоиммунных заболеваний. Регистрировались случаи иммунной тромбоцитопении, витилиго, артрита [4, 6].

Примерно у 30-40% развивается онкопатология, чаще уже в молодом возрасте, как правило, это лимфомы или лейкозы, но могут быть и солидные опухоли, такие как астроцитомы, рак молочной железы, яичников, желудка, печени [4, 7].

У части больных развиваются эндокринные нарушения, связанные с дефицитом гормонов гипофиза, клинически это проявляется низкорослостью, гипогонадизмом. Может развиваться инсулинорезистентность и сахарный диабет, связанный с нарушением чувствительности к инсулину при отсутствии АТМ белка. Нарушения дифференцировки меланоцитов, фибробластов и кератицитов приводит к появлению гранулем, витилиго, «кофейных» пятен, ускоренному старению. Ткани больного обладают повышенной чувствительностью к мутагенным факторам, в том числе к рентгеновскому излучению [6].

Важно отметить, что АТ является сложным для диагностики заболеванием, поскольку не у всех пациентов врач видит классическую совокупность симптомов, и степень выраженности у них тоже разная.

Под нашим наблюдением находился пациент мужского пола 2017 года рождения. Впервые консультирован в поликлиническом центре ФГБУ ДНКЦИБ в возрасте 1 года 4 мес. по поводу повторных острых респираторных заболеваний с частотой один или несколько эпизодов в месяц. Из анамнеза известно, что ребенок от четвертой беременности (1-3 роды — здоровые девочки), которая протекала на фоне сахарного диабета 2 типа, инсулинотерапии, наследственной тромбофилии, варикозной болезни, миопии средней степени тяжести. В 32 недели угроза преждевременных родов. Родился доношенным, вес при рождении 4300 г,

рост 55 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Гистологическое исследование плаценты — без патологии. Период новорожденности с признаками диабетической фетопатии, через 1 час после рождения — гипогликемия (глюкоза крови 1,8 ммоль/л), в гемограмме — полицитемия. Для коррекции получал раствор глюкозы, инсулин, трентал. Выписан на 6-й день. Пуповинный остаток отпал на 4-й день жизни, пупочная ранка долго не заживала, использовали банеоцин. На 21-й день жизни макрогематурия, не лихорадил. В общем анализе мочи — эритроцитурия, в общем анализе крови — лейкопения. В моче высева *Escherichia coli* 10⁶, по УЗИ пиелозектазия с двух сторон. Выставлен диагноз: Инфекция мочевыводящих путей. Получил антибактериальную терапию аугментин, затем фурадонин. При контрольном исследовании: общий анализ мочи — норма, но сохранялся высев *Escherichia coli* 10⁵ в моче. Наблюдался нефрологом, в анализах мочи периодическая лейкоцитурия на фоне острых заболеваний.

Впервые острая респираторная инфекция (ОРИ) в 2 месяца: ринофарингит с фебрильной лихорадкой, в гемограмме лейкоциты — 5,2x10⁹/л, лимфоциты — 27,8%, моноциты — 23,2%, нейтрофилы — 29%. Проведена терапия аугментин с положительным эффектом. Эпизоды ринофарингита повторялись ежемесячно, в клиническом анализе крови сохранялась тенденция к лейкопении, лимфопении, моноцитозу. В возрасте 7 месяцев болел с фебрильной лихорадкой, в терапии супракс. В 9 месяцев острый бронхит, в терапии аугментин. В 10 месяцев аденовирусная инфекция, в гемограмме лейкоциты — 3,7 x10⁹/л, нейтрофилы — 50%, лимфоциты — 30%, моноциты — 11%, эозинофилы — 8%, базофилы — 1%. В терапии супракс и рекомбинантные интерфероны. Также перенес нетяжелые ринофарингиты в 11 месяцев и 1 год.

На первом году профилактические прививки делались по индивидуальному графику по причине множественных заболеваний и медицинских отводов. В 1-й день жизни вакцинирован против гепатита В, в 5-й день жизни БЦЖ-М, в 3 месяца V2 против гепатита В, в 5 месяцев V1 Превенар 13. Осложнений вакцинации не было. Реакция Манту с 2 ТЕ отрицательная.

Психомоторное развитие ребенка на первом году соответствовало возрасту. В 3 месяца начал переворачиваться, в 5 — ползать, в 6 — сидеть, но в кресле или у опоры, в 9 — вставать у опоры. Ходит самостоятельно с 1 года и 2 месяцев, очень неуверенно. С момента начала ходьбы заметили неустойчивость и частые падения. Консультирован неврологом. По данным нейросонографии: гипорезорбтивные изменения, умеренное расширение боковых желудочков мозга. Поставлен диагноз: Перинатальная энцефалопатия, восстановительный период. Синдром атаксии.

В 1 г 4 мес консультирован амбулаторно в клинике ФГБУ ДНКЦИБ с жалобами на повторные заболевания и для решения вопроса о дальнейшей вакцинации.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, в контакт вступает легко. Нарушение равновесия, координации движений, шаткость при ходьбе, запрокидывание туловища назад, сидит с опорой на руку. Телосложение правильное. Кожные покровы обычной окраски, пятна кофейного цвета. Видимые слизистые чистые. Температура тела: 36,6°C. Зев чистый. Гипоплазия миндалин. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Костная система развита

удовлетворительно, движения в суставах в полном объеме. Пульс: 104 в минуту, ритмичный. ЧСС: 104 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, чистые. Число дыханий — 22 в минуту. Грудная клетка правильной формы. Вспомогательные мышцы в акте дыхания не участвуют. Дыхание везикулярное, шумов нет. Язык чистый, влажный. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Стул оформленный. Отеки не определяются. Диурез сохранен.

Складывалось впечатление о возможном иммунодефицитном состоянии. Проведено лабораторное обследование: клинический анализ крови: лейкоциты — $3,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 42%, лимфоциты — 37%, моноциты — 14%, эозинофилы — 5%, базофилы — 1%. В мазке из зева на флору высеив *Streptococcus pneumoniae* 10^5 . Методом ПЦР выявлена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в крови. Иммуноглобулины: IgA — 0,2 г/л (0,7-4,0), IgG — 2,3 г/л (7,0-16,0), IgM — 1,4 г/л (0,4-2,3). Поставлен диагноз: Цитомегаловирусная инфекция с пролиферацией вируса в крови. На этом фоне возможно развитие лейкопении, моноцитоза, но не характерна лимфопения. Снижение уровня IgA, IgG возможно на фоне преходящей гипогаммаглобулинемии детского возраста.

Проведена терапия: ацикловир, кипферон, амоксициллин, начат курс бронхо-мунала без видимого клинического эффекта. Ребенок продолжал повторно болеть. В 1 г 5 мес — ОРИ: острый бронхит. В гемограмме лейкоциты — $4,98 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 60,7%, лимфоциты — 17,3%, моноциты — 14,7%, эозинофилы — 6,9%. В 1 г 6 мес — ОРИ: острый правосторонний гнойный средний отит, острый левосторонний катаральный средний отит. В терапии амоксицикла. В 1 г 7 мес повторно ОРИ: острый двусторонний гнойный отит. Антибактериальная терапия — вильпрафен. При повторном обследовании у инфекциониста по данным ПЦР крови сохранялась ДНК ЦМВ. Антитела IgM, IgG к ЦМВ — отрицательные. В гемограмме сохранялась лейкопения, лимфопения, выраженный моноцитоз (лейкоциты — $3,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 39%, лимфоциты — 24%, моноциты — 33%, эозинофилы — 4%). В повторном анализе на иммуноглобулины: IgA — 0,1 г/л (0,7-4,0), IgG — 0,4 г/л (7,0-16,0), IgM — 1,1 г/л (0,4-2,3). С учетом лейкопении и лимфопении, отсутствия IgG к ЦМВ, стойкого снижения уровня общих IgA, IgG в повторных анализах можно было подозревать наличие серьезного первичного иммунодефицита (тяжелой комбинированной иммунной недостаточности?). Решение вопроса об использовании живых вакцин было отложено до полного иммунологического обследования. Ребенок был направлен на консультацию иммунолога и генетика.

Одновременно прогрессировала неустойчивость при ходьбе, отмечались частые падения стоя и сидя, нарушение мелкой моторики и речевого развития. Поступил для обследования в неврологическое отделение ДГБ№1. Выполнены инструментальные исследования: 1) Нейросонография: неровный контур сосудистых сплетений, киста цистерны пластинки четверохолмия. 2) МРТ головного мозга: данных за демиелинизирующий процесс и патологические образования не получено. Расширенные периваскулярные пространства. Расширение ретроцеребеллярного пространства. 3) ЭЭГ: легкие диффузные изменения фонового ритма с акцентом ирритативных изменений правой височной области. Эпилептиформная активность не выявлена. 4) ЭКГ — синусовый ритм, неполная блокада правой ножки п. Гиса.

Там же проведено повторное исследование на ЦМВ: ДНК не обнаружена, IgM — отрицательно, IgG — положительно. Иммуноглобулины: IgA — 0,13 г/л (0,2-1,5), IgG — 2,56 г/л (4,5-11,0), IgM — 1,22 г/л (0,5-2,0). Заключение невропатолога: Органическое поражение головного мозга? Туловищная атаксия.

В 1 г 10 мес обратились в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, центр диагностики и изучения первичных иммунодефицитов. По результатам иммунограммы: клеточное звено иммунитета: снижение абсолютного числа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+. Снижение иммунорегуляторного индекса. Гуморальное звено: значительное снижение абсолютного числа CD19+. Отсутствие IgA, снижение IgG, нормальная концентрация IgM. НСТ тест — норма. Компоненты комплимента: норма. УЗИ тимуса: умеренные диффузные изменения уменьшенной в объеме вилочковой железы. Общий объем — 10,6 см³ (норма 11-33 см³). Общая масса тимуса — 14,2 г (расчетный вес — 39 г).

Уровень альфа-фетопротеина повышен до 112 МЕ/мл. Проконсультирован аллергологом-иммунологом: Первичный иммунодефицит? Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность? Недифференцированный генетический синдром Луи-Бар?

Обратились в СПб ГКУЗ МГЦ за консультацией генетика. Наследственность: явного кровного родства между родителями нет. Прадед по отцовской линии умер в 45 лет от сливной пневмонии, прабабушка по отцовской линии умерла в 59 лет от миеломной болезни. Ребенок был направлен на молекулярно-генетическое исследование с заключением: Первичный иммунодефицит. Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)? Нельзя исключить другие генетические заболевания, проявляющиеся атаксией.

Проведено молекулярно-генетическое исследование отдельных участков гена ATM больному ребенку (пробанду), его трем сестрам (сибсам) и родителям. У пробанда обнаружены мутации ATM в транс-положении. Мутация c.1564_1565delGA имеет отцовское происхождение, мутация c.5188C>T унаследована от матери. Одна сестра пробанда является носителем мутации c.5188C>T; у других сестер пробанда мутации не выявлены.

Таким образом, диагноз АТ был верифицирован.

В представленном клиническом примере у ребенка заболевание протекало в типичной классической форме, манифестировавшей в раннем детском возрасте. Основным синдром атаксии появился на первом и прогрессировал на втором году жизни. Глазодвигательных нарушений у ребенка выявлено не было, но они, как правило, становятся заметными позже, в дошкольном и младшем школьном возрасте.

Одновременно развивался синдром иммунодефицита, критерии которого — это частые инфекционные заболевания, лейкопения, лимфопения в гемограмме, гипоплазия лимфатических узлов, миндалин, тимуса, иммунологические показатели: Т-и В-лимфопения, гипогаммаглобулинемия за счет снижения концентрации IgA и IgG.

Симптома телеангиэктазии у ребенка не выявлено, но, как уже указывалось ранее, этот признак может появиться позднее, в возрасте старше 6 лет. При проведении МРТ-исследования данных за наличие мозжечковой атрофии не получено. Согласно национальному руководству по неврологии, критерием диагностики являются признаки атрофии полушарий и червя мозжечка на МРТ головного мозга [8]. Однако, по данным литературы, они могут отсутствовать на

ранних стадиях заболевания и становятся заметными с возрастом, когда дистрофические процессы более выражены, происходят сосудистые изменения, появляются изменения в стволе и белом веществе головного мозга [5].

Повышение уровня альфа-фетопротеина укрепило подозрение на синдром Луи-Бар. Окончательно диагноз был подтвержден после генетической диагностики. Тип наследования аутосомно-рецессивный, оба родителя — носители мутантных генов белка АТМ, и вероятность рождения ребенка с синдромом Луи-Бар у них составляла 25%. В нашем случае семья с четырьмя детьми оказалась репрезентативной выборкой, один ребенок в семье болен, трое здоровы.

В данном случае ребенок наблюдался неврологами, и у них было подозрение на органическое поражение головного мозга и атактическую форму детского церебрального паралича. Но такие дети, как правило, имеют отягощенный перинатальный анамнез, задержку психомоторного развития на первом году жизни, дистонию, спастичность разных групп мышц, поздно начинают ходить. Подобная симптоматика возможна при наследственной аутосомно-рецессивной атаксии Фридрейха. Но начало заболевания более позднее, с 10-15 лет, иногда с 5 лет, прогрессирует атаксия в сочетании со снижением сухожильных рефлексов, деформация стопы и кисти, миокардиодистрофия с изменениями на ЭКГ [5, с. 483]. При этих заболеваниях не характерны системные проявления иммунодефицита, поражения легких, эндокринные расстройства и повышение уровня альфа-фетопротеина [6].

Существуют редкие расстройства со сходными клиническими проявлениями и некоторыми лабораторными признаками. К ним относится глазовидительная апраксия с атаксией типа АОА1 и АОА2, во втором случае повышен альфа-фетопротеин, атаксия-телеангиэктазия-подобное расстройство (ATLD), синдром Неймегера (NBS), когда вместе с атаксией имеется иммунодефицит [4, 6].

При атипичных, мягких формах АТ со сглаженной атаксией, отсутствием клиники или лабораторных маркеров иммунодефицита, отсутствием телеангиэктазии идет длительный дифференциальный поиск причин атаксии. Реша-

ющей является генетическая диагностика.

Наблюдение за такими пациентами требует привлечения разных специалистов в зависимости от клинических проявлений. Лечение в основном симптоматическое и поддерживающее. Не существует методов лечения, которые замедляют или останавливают нейродегенерацию. Неврологом назначаются противопаркинсонические препараты (тригесифенидил, амантадин), миорелаксанты центрального действия (баклафен). При дисфагии важно научить правильному кормлению, при необходимости начинают зондовое питание. При развитии инфекции требуется своевременное назначение антибиотиков, по показаниям — внутривенных иммуноглобулинов. Необходимо вакцинировать таких детей инактивированными вакцинами. Учитывая недостаточную выработку антител, показаны дополнительные дозы пневмококковой вакцины раз в 5 лет, ежегодная вакцинация против гриппа. При контакте с больными корью показано введение иммуноглобулина [1]. Введение живых вакцин при АТ противопоказано [9]. В зарубежной литературе и в описании клинических случаев есть данные о том, что больные АТ, вакцинированные против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы, переносят вакцинацию без осложнений [4, 10]. При эндокринопатиях проводится заместительная гормональная терапия. Рекомендуется избегать по возможности рентгенологических методов обследования, использовать низкодозную КТ. Важно проводить регулярный скрининг на онкологические заболевания.

Создан международный единый реестр пациентов с АТ, который контролируется научным советом клинических экспертов. В нем фиксируются клинические, лабораторные, инструментальные данные и терапия больных, что важно с практической и научной точки зрения. Существует также глобальная платформа для семей с АТ, с помощью которой пациенты и их родители обмениваются информацией (www.atsociety.org.uk/about-a-t, www.atfamilies.org). Таким образом международное сообщество специалистов старается донести до пациентов и их родственников актуальную информацию и вселить надежду в страдающих этим нелегким недугом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2009. 656 с. [Khaitov RM, Il'ina NI. *Allergologiya i immunologiya*. Moscow: GOETAR-Media. 2009. (In Russ)].
2. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты // Медицинская иммунология. 2005. Том 7. № 5-6 с. 467-476. [Kondratenko IV. *Primary immunodeficiencies*. Medical Immunology (Russia). 2005;7(5-6):467-476. (In Russ)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476
3. Schon K, Ocroft N, et al. *Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia*. // *Annals of Neurol*. 2019;85(2):170-180. DOI: 10.1002/ana.25394.
4. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, et al. *Ataxia telangiectasia: a review*. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;(11);159. DOI:10.1186/s13023-016-0543-7
5. Riboldi GM, Frucht S. *Ataxia Telangiectasia (Louis-Bar Syndrome)*. StatPearls Publishing. 2019.
6. Schaffer JV, Paller AS. *Primary Immunodeficiencies*. *Dermatology*. Book chapter 60. 2018.
7. Кондратенко И.В., Кузнецова М.А., Тогоев О.О. и др. Злокачественные новообразования у больных с атаксией-телеангиэктазией // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2002. Том 1. № 1. с. 44-47. [Kondratenko IV, Kuznetsova MA, Togojev OO, et al. *Malignant neoplasms in patients with ataxia-telangiectasia*. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2002;1(1):44-47. (In Russ)].
8. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. *Неврология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 688 с. [Gusev EI, Konovalov AN, Gekht AB. *Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie*. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. (In Russ)].
9. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018. Справочник*, 13-е издание расширенное. М.: Богрес. 2018. 272 с. [Tatochenko VK, Ozeretkovskii NA. *Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik*, 13th edition extended. Moscow: Bogres. 2018. (In Russ)].
10. Хакимова Р.Ф., Камашева Г.Р. *Клинико-иммунологические особенности атаксии-телеангиэктазии при динамическом наблюдении // Практическая медицина*. 2013. Том 1. № 1-2(69) с. 124-126. [Khakimova RF, Kamasheva GR. *Clinical and immunological features of ataxia-telangiectasia at case follow-up*. *Practical medicine*. 2013;1(1-2):124-126. (In Russ)].

Поступила в редакцию 21.11.2019