ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФІЗИЧНОГО ЗУСИЛЛЯ

О.К. Колоскова, О.О. Шахова, Н.К. Богуцька

Резюме. Результати аналізу показників гіперреактивності бронхів у 60 дітей, хворих на бронхіальну астму з бронхоконстрикцією фізичного зусилля та без бронхоспазму фізичної напруги, представлені в статті. Встановлено, що дітям, хворим на бронхіальну астму фізичного зусилля, притаманна виразніша лабільність бронхів. Показники гіперчутливості бронхів до інгаляцій гістаміну в концентрації менше 0,4 мг/мл зі специфічністю 77 %, посттестовою вірогідністю 71 % та з вірогідним співвідношенням шансів свідчать про наявність у дітей фенотипу астми фізичної напруги.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фенотипи, гіперреактивність, лабільність бронхів.

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 60-63

Надійшла до редакції 30.10.2014 року

© O.K. Koloskova, O.O. Shahova, N.K. Bogutska, 2014

УДК 612.017.11-021.3-053.2-07

Л.В.Костюченко

РАННЯ ДІАГНОСТИКА ТЯЖКИХ КОМБІНОВАНИХ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

КЗЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів

Резюме. Тяжкий комбінований імунодефіцит – велика гетерогенна група генетично детермінованих дефектів імунітету з глибоким дефіцитом кількості і/або функції Т- і В-лімфоцитів, а іноді і NK-клітин. У роботі представлено досвід роботи з хворими на тяжкі комбіновані імунодефіцити з метою встановлення ранніх клінічних та лабораторних маркерів SCID. Проведено клінічно-генеалогічний та клінічно-лабораторний аналіз 22 хворих на SCID і пацієнтів групи порівняння, визначено найбільш типові ознаки хвороби та час їх появи. Встановлено, що при SCID хворі не мають особливих специфічних клінічних симптомів до маніфестації інфекцій, а ранніми ознаками хвороби можуть бути обтяжений випадками смерті дітей у ранньому віці сімейний анамнез та лімфопенія нижче $3{,}0x10^9$/л у 77,3 % осіб, що може використовуватись як скринінгова лабораторна ознака в умовах України. Запропоновано алгоритм діагностики SCID та обговорено доцільність впровадження в практику неонатального скринінгу цієї патології.

Ключові слова: тяжкий комбінований імунодефіцит, діти, інфекційні ускладнення, рання діагностика.

Вступ. Тяжкий комбінований імунодефіцит (Severe combined immunodeficiencies, SCID) – це генетично гетерогенна група захворювань, які характеризуються глибоким порушенням функції або відсутністю Т- і В-клітин, а іноді і NK-лімфоцитів. Описано близько 20 нозологічних форм SCID, що відрізняються між собою характером успадкування, локалізацією генетичного дефекту, механізмами патогенезу, популяційним складом лімфоцитів, але мають схожі клінічні прояви [1,11].Сумарна частота всіх варіантів SCID оцінюється як 1 на 50-75 тис. живих новонароджених [3].

Всі варіанти SCID мають спільні клінічні симптоми. Як правило, захворювання дебютує у віці до трьох місяців із тяжких резистентних до лікування інфекцій: ураження дихальних шляхів, персистувальна діарея, зумовлені як патогенними, умовно-патогенними, так і опортуністичними збудниками; гепатити різної етіології, шкірно-слизовий кандидоз. Хворі значно відстають у фізичному розвитку через постійні енергетичні затрати на боротьбу з інфекціями та хронічну діарею [3, 4]. В імунологічній практиці SCID вважається «невідкладним станом», оскільки без належних імунореконструктивних втручань смертність даної категорії осіб сягає 100 % у віці до двох років, а ефект від лікування напряму залежить від своєчасності діагностики [3, 4]. Терапією першого вибору всіх форм SCID є реконституція імунної системи шляхом трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку (ТСК) [6,8]. При ранньому її проведенні, контролі інфекційного синдрому та ретельному моніторингу, рівень виживання пацієнтів становить 97 % [3, 6].

В Україні діагностика SCID стала можливою впродовж останніх 15 років з впровадженням у практику флоуцитометричних методів імунодіагностики. Верифікація ж нозологічного варіанта SCID можлива лише за співпраці з ведучими європейськими центрами, що спеціалізуються з питань генетичної діагностики первинних імунодефіцитів. Тож дотепер більшість хворих на SCID гине в перші місяці життя від інфекційних

© Л.В.Костюченко, 2014

ускладнень, і діагноз прижиттєво встановлюється вкрай рідко. На жаль, недоступними є також згадані вище сучасні методи терапії.

Мета дослідження. Встановлення ранніх клінічних та лабораторних маркерів SCID.

Матеріал і методи. У 1995-2013 рр. у Західноукраїнському центрі дитячої імунології діагностовано 22 випадки SCID, у семи з них діагноз підтверджено генетичними методами. Вік встановлення діагнозу – від 10 днів до двох років трьох місяців. Час спостереження за хворими становив від кількох днів до одного року. У шести дітей SCID було діагностовано посмертно. У трьох родинах було по двоє дітей, хворих на SCID. Групу порівняння утворили 17 хворих на муковісцидоз (CF) віком до двох років і наявністю мутацій у гені *CFTR*, характерних для тяжкого перебігу захворювання. Вибір такої групи порівняння підпорядкований основній меті дослідження і зумовлений схожістю клінічної картини SCID та CF. Використовувалися клінічно-анамнестичні, генеалогічні методи, лабораторні та інструментальні методи, націлені на пошук інфекційних ускладнень. Кількісна оцінка основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів проводилася методом проточної цитофлоуметрії з моноклональними антитілами («Becton Dickinson»). Рівень Ig A,M,G у сироватці крові досліджувався імуноферментним методом. Визначення активності ADA та PNP в еритроцитах і молекулярно-генетичні дослідження методом секвенування ДНК проведені в зарубіжних лабораторіях: “Erasmus” (м.Ротердам, Нідерланди) та Центрально-Східноєвропейському центрі діагностики первинних імунодефіцитів (м.Дебрецен, Угорщина).

Статистична обробка результатів виконувалась за допомогою пакета програм «STATISTICA FOR WINDOWS 5.0» (Statsoft, USA) та NCSS-PASS.

Результати дослідження та їх обговорення. Поглиблений клінічно-генеалогічний та клінічно-лабораторний аналіз, проведений у хворих на SCID і пацієнтів групи порівняння, дозволив визначити найбільш типові ознаки цієї форми під та час їх появи (табл.1).

У хворих на SCID спостерігався ранній дебют інфекційних проявів захворювання – з народження або з перших місяців життя, тяжкий прогресуючий перебіг інфекційного синдрому з ураженням нижніх дихальних шляхів (пневмонії у 95,5 % хворих), кишечнику (хронічна діарея/мальабсорбція – у 68,2 %), розвитком сепсису (у 45,5 %). Характерними були також малосимптомні поліорганні ураження (гепатити – 50 %, нефрити – 22,7 %, енцефаліти – 36,4 %), значний відсоток з яких діагностували лише патоморфологічно. Клінічний перебіг SCID схожий на тяжку форму муковісцидозу; встановлено, що за основними симптомами (прогресуюче відставання у фізичному розвитку, інфекції нижніх дихальних шляхів, хронічна діарея/мальабсорбція) ці захворювання практично не відрізняються між собою. Однак значуща різниця виявлена щодо захворюваності на гепатити ($p<0,05$), менінгоенцефаліти ($p<0,05$), сепсис ($p<0,05$) та етіологічної значущості в генезі інфекційних процесів опортуністичних збудників (у 63,6 % хворих на SCID, $p<0,001$), зокрема CMV та Pneumocystis carinii. Ускладнення БЦЖ, виявлені у 36,4 % вакцинованих хворих, також можуть бути клінічним маркером SCID. Важливою особливістю інфекційного синдрому при SCID є багатовогнищевість уражень: три і більше локусів інфекцій упродовж життя спостерігалось у 77,3 % хворих, проте у 22,7 % пацієнтів перша в житті інфекція призвела до смерті.

Ретельний збір сімейного анамнезу дозволяє запідозрити SCID за випадками малюкової смертності в родині (виявляли у 55,6 % хворих).

Серед лабораторних показників досить чутливими щодо підозри на SCID виявилися зміни в загальному аналізі крові: лейкопенія менше $4,5x10^9$/л виявлена в 40,9 % пацієнтів, а стійка лімфопенія нижче $3,0x10^9$/л – у 77,3 %, що може використовуватись як скринінгова лабораторна ознака в умовах України. Схожі результати отримані при вивченні чутливості (86 %) та специфічності (94 %) лімфопенії <2,8 Г/л щодо ранньої діагностики SCID серед дітей перших місяців життя [13]. Максимальну діагностичну інформативність при SCID має визначення основних популяцій лімфоцитів: 100% хворих мали дефіцит абсолютної кількості $CD3^+$-лімфоцитів, а також $CD4^+$- та $CD8^+$-клітин, у 81,3 % пацієнтів – кількості В-клітин та у 62,5 % – NK-клітин. Усі показники, що стосуються Т-ланки імунітету (рівні $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$-клітин), значно нижчі, ніж у пацієнтів групи порівняння (табл.2). Відносна кількість імунокомпетентних клітин – менш чутливий лабораторний показник, оскільки в частині випадків на тлі лімфопенії і/або наявності у хворого феномену заселення материнських лімфоцитів відсоткова кількість Т-лімфоцитів істотно перевищувала межу – менше 20 %, прийняту ESID одним із критеріїв діагнозу SCID. Дослідження сироваткових Ig A, M та G встановило їх значуще зниження відносно групи порівняння (табл.2), проте в частини осіб показники не відрізнялися від норми (Ig A – у 50% пацієнтів, Ig M – у 51,25 %, Ig G – у 87,5 % осіб) або навіть перевищували її (Ig A – у 12,5 %, Ig M – у 25 % пацієнтів). Це засвідчує низьку інформативність цих показників для діагностики SCID і не дозволяє послуговуватися ними без дослідження імунофенотипу лімфоцитів.

Встановлення імунофенотипу SCID мало ключове значення не тільки для діагностики, а й для вибору напрямків генетичного обстеження і визначення нозологічного варіанта SCID. Генетична діагностика SCID проведена у 27,3 % (6/22) хворих на SCID, що у 88,3 % (5/6) випадків дозволило верифікувати такі нозологічні форми SCID: дефіцит RAG1 (синдром Омена), дефіцит IL-2RA, дефіцит Artemis, дефіцит ADA та X-

Таблиця 1

Прояви інфекційного синдрому у хворих на тяжкі комбіновані імунодефіцити

Локалізація	Клінічні прояви	Кількість хворих				Вік появи, роки, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]	
		SCID (n=22)		CF (n=17)			
		Абс. число	%	Абс. число	%	SCID (n=22)	CF (n=17)
Гострі інфекції дихальних шляхів та ЛОР-органів	PPI	3	13,6	–	–	0,5 (0,23-0,75)	–
	Рецидивний бронхіт	6	27,3	15	88,2	0,45 (0,13-1) [0,2-0,75]*	0,2 (0-0,4)[0,1-0,3]
	Пневмонії	21	95,5	11	64,7	0,3 (0-1,2) [0,2-0,5]	0,2 (0,04-1,1)[0,1-0,3]
	Отити	4	18,2	2	11,8	0,38 (0,2-1) [0,23-0,75]	1,2 (0,7-1,7)
Сумарна частота гострих інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів		21	95,5	16	94,1	0,2 (0-0,75)[0,13-0,33]	0,2 (0-0,4)[0,1-0,25]
Хронічні інфекції дихальних шляхів	Хронічний бронхіт	6	27,3	5	29,4	0,5 (0,3-2,3) [0,5-0,75]	0,7 (0,4-1,8)[0,5-1,4]
	Пневмонії > 3 епізодів	2	9,1	2	11,8	0,68 (0,6-0,75)	0,65 (0,3-1)
	Хронічні отити	2	9,1	–	–	1,05 (1-1,1)	–
Сумарна частота хронічних інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів		6	27,3	5	29,4	0,68 (0,5-2,3)	1 (0,5-1,8)[0,7-1,4]
Очі	Рецидивний гнійний кон'юнктивіт	2	9,1	2	11,8	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0-0,2)
Шкіра, підшкірна клітковина	Рецидивні піодермії	5	22,7	2	11,8	0,2 (0,1-0,5) [0,2-0,25]	0,1 (0-0,2)
	Абсцеси та флегмони	2	9,1	–	–	0,6 (0,5-0,75)	–
Органи травлення	Стоматити	9	40,9	–	–	0,3 (0-0,8) [0,25-0,75]	–
	Хронічна діарея/мальабсорбція	12	54,6	17	100	0,5 (0-1) [0,2-0,68]**	0,1 (0-0,5)[0-0,2]
	Гепатити	11	50*	3	17,6	0,25 (0-1,2) [0,2-0,75]*	1,7 (0,7-1,8)
Центральна нервова система	Гнійні менінгіти та менінгоенцефаліти	8	36,4*	–	–	0,4 (0,1-1,2) [0,2-1]	–
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів*	Нефрити	4	18,2	–	–	0,58 (0,2-1,2) [0,23-1,05]	–
	Пієлонефрити	1	4,6	–	–	0,1	–
Інші тяжкі інвазивні інфекції	Сепсис	10	45,5*	–	–	0,6 (0-1,2) [0,2-0,8]	–
	Остеомієліт	1	4,6	–	–	0,8	–

Примітка.* – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; **- $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою; PPI – рецидивні респіраторні інфекції з ураженням верхніх дихальних шляхів

Таблиця 2

Імунологічні показники у хворих на тяжкі комбіновані імунодефіцити

№ п/п	Показники	Медіана (min-max) [нижній-верхній квартилі]		p	Відсоток хворих на SCID, у яких виявлено		
		SCID	CF		зниження	норма	підвищення
	Leu, Г/л	4,75 (1,3-13,7) [2,5-8,7]	11,3 (6-11,3) [8,3-14,2]	<0,0001	40,9	54,5	4,5
	Lym, Г/л	1,31 (0,28-3,86) [0,8-1,9]	5 (1,9-11,7) [3,1-6,2]	<0,00005	77,3	22,7	0
	$CD3^+$, %	24,5 (0-74) [3,55-53]	58 (50-78) [55-65]	<0,005	75	25	0
	$CD3^+$, Г/л	0,13 (0-0,70) [0,04-0,44]	2,17 (1,29-5,4) [1,61-3,5]	<0,000005	100	0	0
	$CD4^+$, %	9,5 (0-50) [1,78-28,5]	34 (22-63) [29-42]	<0,005	93,8	6,2	0
	$CD4^+$, Г/л	0,065 (0-0,47) [0,01-0,18]	1,5(0,74-4,37) [0,91-2]	<0,000005	100	0	0
	$CD8^+$, %	6,5 (0-51) [0,92-18,5]	18 (15-25) [17-21]	<0,05	68,8	31,2	0
	$CD8^+$, Г/л,	0,046 (0-0,53) [0,015-0,144]	0,68 (0,4-2,03) [0,47-1,1]	<0,000005	100	0	0
	$CD19^+$, %	18,5 (0-97,3) [1-40,25]	19,5(8-33) [17-28]	>0,1	50	18,8	31,2
	$CD19^+$, Г/л	0,14 (0-2,03) [0,01-0,36]	0,99 (0,3-2,37) [0,58-1.12]	<0,01	81,3	6,2	12,5
	$CD16/56^+$, %	15,5 (0-52) [4-40,15]	12 (4-20) [10-15]	>0,1	43,8	6,2	50
	$CD16/56^+$, Г/л	0,19 (0-0,703) [0,03-0,489]	0,49(0,17-1,04) [0,28-0,81]	>0,05	62,5	37,5	0
	$CD4^+/ CD8^+$	1,45 (0-35,1) [0,2-2,15]	1,87(1,2-3,3) [1,6-2,1]	>0,05	31,3	62,5	6,2
	Ig A, мг/дл	18,5 (0-177) [0-50]	137(20-265) [65-176]	<0,0005	37,5	50	12,5
	Ig M, мг/дл	46,5 (0-270) [20,9-142]	123(40-215) [96-148]	<0,05	43,8	31,3	25
	Ig G, мг/дл	404,5 (105-1053) [262,8-648]	966(368-1688) [807-1105]	<0,0001	37,5	62,5	0

Примітка. p – вірогідність порівняно з даними групи порівняння (хворі на CF)

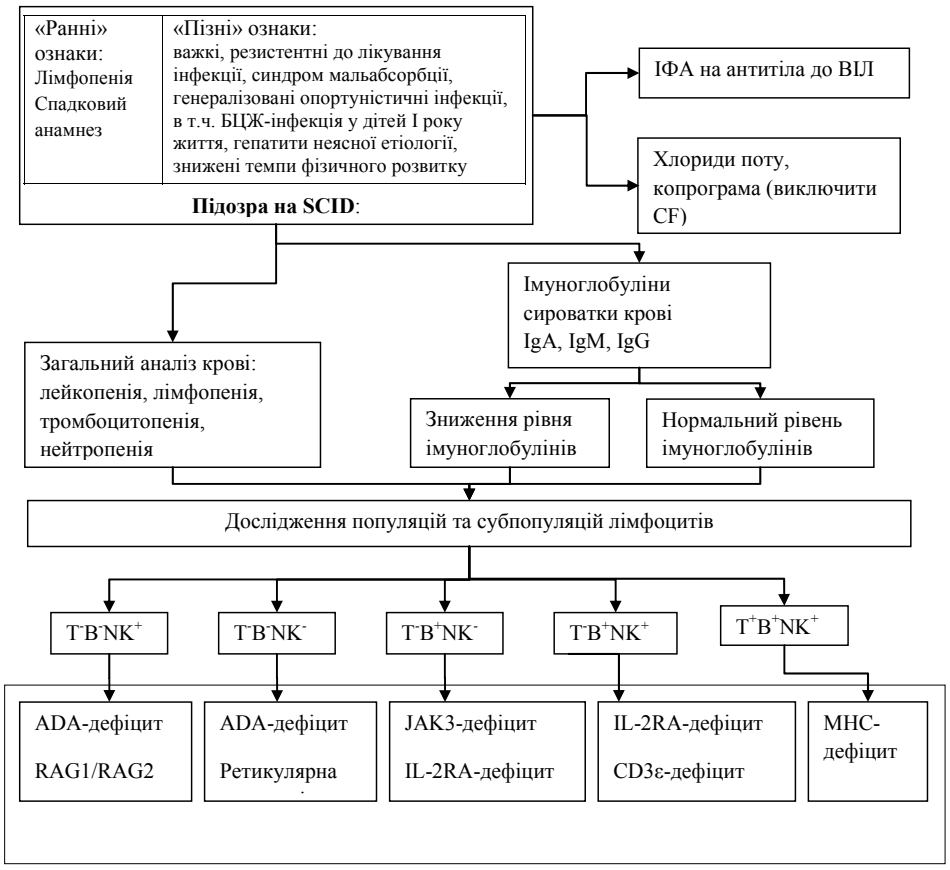

Рис. Алгоритм обстеження хворих з підозрою на SCID

зчеплений SCID (дефіцит IL-2RG, gc-chain deficiency) і в останньому випадку дозволило вважати аналогічним діагноз ще у двох померлих хлопчиків з цієї сім'ї. У сім'ї з підвищеним ризиком відтворення синдрому Омена (дефіцитом RAG1) при наступній вагітності проведена пренатальна діагностика і народилася здорова дитина.

Отже, для хворих на SCID не вдалося встановити чітко окреслених клінічних маркерів, але наявність у крові дитини перших місяців життя стійкої лімфопенії може слугувати лабораторним індикатором цього стану та бути причиною для дообстеження – визначення показників клітинного імунітету, а надалі – генетичного дослідження з визначенням мутацій генів, відповідальних за розвиток тої чи іншої форми SCID, відповідно до встановленого імунофенотипу.

На підставі проведеного дослідження клінічних, імунологічних та генетичних характеристик SCID та з урахуванням досвіду інших країн був розроблений алгоритм обстеження дітей при підозрі на SCID (рис.).

Загальна смертність у підгрупі хворих на SCID за час спостереження становила 90,9 %, усі діти помирали від інфекцій. Медіана виживання – 0,73 року, від 0,01 до 4 років, нижній і верхній квартилі – 0,2 та 1,2 року відповідно.

Радикальні методи лікування, а саме трансплантація стовбурових клітин, за існуючим світовим досвідом, показана усім хворим на SCID. Десять наших хворих (45,4 %) отримували лікування внутрішньовенними імуноглобулінами (IVIG), з них шість дітей отримували регулярну замісну терапію з часу встановлення діагнозу в дозі 600-800 мг/кг, а також адекватну супровідну терапію антибіотиками, протигрибковими та противірусними середниками. Двоє з них були скеровані на ТСК і вижили (діти з дефіцитом ADA та Х-зчепленим SCID), а інші 4 – померли. Отже, ТСК є високоефективним методом корекції SCID. Проте умовою успіху таких втручань є рання діагностика захворювання, швидкий підбір донора і агресивна протиінфекційна терапія на етапі підготовки до ТСК та після трансплантації.

Недостатня інформативність доступних у рутинній клінічній практиці методів діагностики та великий ризик для життя, пов'язаний із можливістю інфекційних ускладнень SCID вже в перші місяці після народження, зумовили наступні дослідження в цьому напрямку та впровадження в практику неонатального скринінгу в США визначення специфічного для наївних Т-клітин показника TRECs (T-cell receptor excision circles) [5, 7, 9, 10, 12, 13]. З січня 2008 р. така програма неонатального скринінгу стартувала у штаті Вісконсін, а з 2009 р. – в штаті Масачусетс, і на теперішній час визнана успішною і рекомендована до впровадження Наглядовим комітетом над спадковими розладами в новонароджених і дітей на всій території США [5, 13]. Обговорюється доцільність впровадження цього методу раннього виявлення SCID і в країнах Європи, проте це потребує

значних фінансових затрат та додаткового оснащення лабораторій, що займаються програмами неонатального скринінгу [2, 7]. На теперішній час, окрім США, метод впроваджено в Швеції і планується до впровадження в Німеччині та інших країнах Західної Європи. Також визначення TRECs використовують у багатьох клініках світу з метою селективного скринінгу (у дітей перших місяців життя, які поступають для стаціонарного лікування інфекцій, інших станів, що можуть вказувати на імовірність імунодефіцитів), як більш дешевий метод, порівняно з дослідженнями популяційного складу лімфоцитів [2, 9]. Цей досвід слід враховувати для покращення раннього та більш повного виявлення SCID в Україні.

Висновки

1. У хворих на тяжкий комбінований імунодефіцит спостерігається важкий, швидко прогресуючий перебіг інфекційного синдрому у вигляді ураження нижніх дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), кишечнику (хронічна діарея/ мальабсорбція), розвитку сепсису, що переважають у клінічній картині, а також малосимптомних поліорганних уражень (гепатити, нефрити, енцефаліти), в етіології яких важливе місце посідають опортуністичні збудники, включно з БЦЖ-інфекцією.

2. Клінічна картина тяжкого комбінованого імунодефіциту в дебюті хвороби неспецифічна і потребує диференціації насамперед з муковісцидозом та ВІЛ-інфекцією.

3. Ранніми ознаками тяжкого комбінованого імунодефіциту, що можна виявити до маніфестації інфекційного синдрому, є вказівки на обтяжений сімейний анамнез та лімфопенія в аналізі крові, які притаманні лише частині хворих.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку з відсутністю ранніх клінічних «маркерних» ознак перспективним та ефективним методом виявлення SCID на теперішній час є неонатальний скринінг: визначення наївних Т-лімфоцитів за допомогою показника TRECs. Впровадження тотального неонатального скринінгу на SCID в Україні на даний час неможливе через високу вартість у масштабах країни, проте варта уваги ідея щодо селективного скринінгу на SCID серед дітей перших місяців життя, що поступають в обласні стаціонари з інфекціями різноманітної локалізації. Це сприятиме ранньому та більш повному виявленню SCID, розвитку радикальних методів їх терапії.

Література

1. Buckley R.H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution / R.Y. Buckley //Ann Rev Immunol. – 2004. – Vol. 22. – P. 625-655.
2. Defining combined immunodeficiency / C.M. Roifman, R. Somech, F. Kavadas [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130 (1). – P. 177-183.
3. European Society for Immunodeficiencies [електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.esid.org
4. Fischer A. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy / A. Fischer, F. Le Deist, S. Hacein-Bey-Abina // Immunol. Rev. – 2005. – Vol. 203. – P. 98-109.
5. Immune Deficiency Foundation [електронний ресурс]. – Режим доступу: http://primaryimmune.org/idf-advocacy-center/idf-scid-newborn-screening-campaign.
6. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T- cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients / E. Haddad, P. Landais, W. Friedrich [et al.] // Blood. – 1998. – Vol. 91 (10). – P. 3646-3653.
7. McGhee S.A. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency / S.A. McGhee, E.R. Stiehm, E.R. McCabe // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 147 (5). – P. 603-608.
8. Muench M.O. In utero transplantation: baby steps towards an effective therapy / M.O. Muench // Bone Marrow Transplant. – 2005. – Vol. 35(6). – P. 537-547.
9. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study / R. Somech, A. Lev, A.J. Simon [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2013. – Vol. 15 (8). – P. 404-409.
10. Pediatric Severe Combined Immunodeficiency [електронний ресурс]. – Режим доступу: http:// emedicine.medscape.com/article/888072-overview
11. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee / R.S. Geha, L.D. Notarangelo, J.L. Casanova [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 776-794.
12. Puck J.M. Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) / J.M. Puck // Curr. Opin. Pediatr. – 2011. – Vol. 23 (6). – P. 667-673.
13. Puck J.M. SCID Newborn Screening Working Group. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation / J.M. Puck // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 760-768.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕЛЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Л.В. Костюченко

Резюме. Тяжелый комбинированный иммунодефицит – большая гетерогенная группа генетически детерминированных дефектов иммунитета с глубоким дефицитом количества и/или функции Т- и В-лимфоцитов, а иногда и NK-клеток. В работе представлен опыт работы с больными тяжелыми комбинированными иммунодефицитами с целью определения ранних клинических и лабораторных маркеров SCID. Проведен клинико-генеалогический и клинико-лабораторный анализ 22 больных SCID и пациентов группы сравнения, определены наиболее типичные признаки болезни и время их появления. Установлено, что при SCID больные не имеют специфических клинических симптомов вплоть до манифестации инфекций, а ранними признаками болезни могут быть указания в семейном анамнезе на случаи смерти детей в раннем возрасте и лимфопения ниже $3,0x10^9$/л у 77,3% больных, что можно использовать в

качестве скринингового лабораторного признака в условиях Украины. Предложен алгоритм диагностики SCID. Обсуждается целесообразность внедрения в практику неонатального скрининга SCID.

Ключевые слова: тяжелый комбинированный иммунодефицит, дети, инфекционные осложнения, ранняя диагностика.

EARLY DIAGNOSTICS OF SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCIES

L.V. Kostiuchenko

Abstract. Severe combined immunodeficiency is a big group of genetically determined immunological defects with a profound quantitative and/or functional deficiency of T- and B-cells, and sometimes NK-cells. The article contains our own experience of observation of patients with severe combined immunodeficiencies to establish early clinical and laboratory markers of SCID. A clinical, genealogical and laboratory analysis of 22 SCID patients and a comparison group was performed, the most common symptoms of this kind of PID and the time of their appearance were identified. It was found that the SCID patients do not have specific sings up to the manifestation of clinical symptoms of infections, and as early signs of the disease can be considered an eventful family history with children deaths at early age and lymphopenia below 3.0 x10^9 / l in 77,3 % of patients that can be used as screening laboratory finding in our country. An algorithm for diagnosis of SCID was proposed and the feasibility of practical implementation of neonatal screening for this disease was discussed.

Key words: severe combined immunodeficiency, children, infectious complications, early diagnostics.

Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center (Lviv)

Рецензент – доц. Г.Д. Коваль

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 63-69

Надійшла до редакції 14.10.2014 року

© Л.В.Костюченко, 2014

УДК 618.19-006.6-02:575.224]-036.8(477.85)

[1]Т.В. Крук, [1]О.П. Пересунько, [2]Р.А. Волков

МУТАЦІЇ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ БЛИЗЬКИХ РОДИЧІВ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

[1]Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
[2]Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича

Резюме. На основі проведеного дослідження генотипування двох варіантів (GSTP1 та GSTT1) мутацій гена глутатіон-S-трансферази у плазмі крові хворих на рак молочної залози, родичів I ступеня спорідненості та практично здорових жінок Чернівецької області, робиться висновок про доцільність використання цього дослідження як додаткового молекулярно-генетичного маркеру визначення групи високого ризику захворювання, як прогностичного фактору для подальшого нагляду та уточнюючої діагностики.

Ключові слова: глутатіон-S-трансфераза, генотипування мутацій, рак молочної залози, родичі, прогноз.

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) – гетерогенне за етіологією захворювання, від 5 % до 18 % випадків якого є генетично детермінованими [1, 8, 10]. За даними молекулярно-генетичних досліджень, мутації таких генів, як p53, BRCA1 та BRCA2, GST, PTEN та інші, пов'язані з високим ризиком розвитку раку молочної залози.

Відомо, що однією з груп генів, які асоціюються з розвитком різних захворювань, у тому числі й онкологічних, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків [3, 4, 9].

Глутатіон-S-трансфераз (GST) (фермент II фази детоксикації ксенобіотиків) відіграє суттєву роль у забезпеченні захисту клітин від вільних радикалів, регуляції процесів перекисного окиснення ліпідів, алкілуванні білків, метаболізмі великої групи ксенобіотиків, у тому числі хіміотерапевтичних препаратів [1, 4]. Гени GST характеризуються вираженим природним поліморфізмом, зумовленим відмінностями в послідовності нуклеотидів. Нині найбільш вивченим є поліморфізм генів GSTT1, GSTM1 та GSTP1. Приблизно половина осіб європеоїдної раси − гомозиготи за делецією гена GSTM1, близько 15 % − за делецією гена GSTT1 [7, 6].

Поліморфізм гена GSTP1 пов'язаний зі зміною нуклеотиду аденіну (А) на гуанін (G), що призводить до заміни амінокислоти в пептидного ланцюга молекули ферменту, викликаючи зниження його активності і, отже, збільшення накопичення в організмі токсичних речовин. За рахунок цього носії генотипу G/G мають підвищений ризик розвитку різних форм раку. В осіб, що мають варіант G, може бути підвищена чутливість до

© Т.В. Крук, О.П. Пересунько, Р.А. Волков, 2014