

Н. М. ЯРЕМА¹, О. Р. БОЯРЧУК¹, Г. В. МАКУХ^{2, 4}, Л. В. КОСТЮЧЕНКО³,
К. О. ПОЛЯКОВА⁵, В. С. КРАВЕЦЬ⁴, М. І. КІНАШ¹, Т. В. ГАРІЯН¹, І. Б. ЧОРНОМИДЗ¹

НОВІ МОЖЛИВОСТІ СКРИНІНГУ АТАКСІЇ-ТЕЛЕАНГІЕКТАЗІЇ

¹Тернопільський національний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

²ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів, Україна

³Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

⁴Науково-медичний генетичний центр «LeoGENE», м. Львів, Україна

⁵ДУ «Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології», м. Мінськ, Білорусь

Мета: встановити діагностичну значущість кількісного визначення рівнів TREC/KREC для раннього виявлення змін імунної системи у дітей з атаксією-телеангіектазією (АТ).

Матеріали і методи. Визначено рівні TREC/KREC методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу в 25 дітей з АТ віком від 3 до 14 років та 173 здорових дітей контрольної групи. У дітей з АТ також проведено аналіз клінічних даних на основі медичних карт.

Результати. Встановлено низькі показники TREC-молекул у 84 % дітей з АТ, а кількість KREC була зниженою у 48 % дітей з АТ. Показники TREC-молекул були нижчі за показники KREC і між ними спостерігалася пряма кореляційна залежність у дітей з АТ ($r=0,4743$, $p<0,05$). Окрім того, встановлено зворотний зв'язок між значеннями TREC та концентрацією альфа-фетопропротеїну ($r=-0,5507$).

Висновки. Достовірне зниження рівнів TREC/KREC у дітей з АТ свідчить про уроджені дефекти Т- і В-клітин та може бути використано для ранньої діагностики АТ. Раннє виявлення АТ у програмах масового скринінгу на тяжкі комбіновані імунodefіцити дозволяє ідентифікувати захворювання до клінічної маніфестації, провести ефективне лікування, запобігти розвитку тяжких інфекцій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атаксія-телеангіектазія; TREC/KREC; неонатальний скринінг.

Пошук доступного і надійного методу діагностики тяжких комбінованих імунodefіцитів (ТКІД) триває із 70-х років минулого століття: були апробовані скринінги новонароджених на визначення ІЛ-7, метод підрахунку формених елементів крові для визначення лімфопенії, встановлення кількості лімфоцитів за допомогою проточної цитометрії з пуповинної крові. Проте з різних причин ці методи діагностики не вдалося впровадити в популяційний скринінг [10, 11].

За останні роки в ряді країн світу впроваджено програми неонатального скринінгу Т- і В-лімфопеній для діагностики ТКІД шляхом визначення Т-рецепторних ексцизійних кілець і рекомбінаційних кілець каппа-делеційного елемента (T-cell receptor excision circle/kappa-deleting recombination excision circle, TREC/KREC) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). TREC/KREC утворюються під час V(D)J-рекомбінації генів імуноглобулінів і антигенорозпізнавальних Т-клітинних рецепторів і є побічними кільцевими ДНК-продуктами. Рекомбінація генів імуноглобулінів і антигенорозпізнавальних Т-клітинних рецепторів відбувається тільки під час диференціації лімфоцитів, тому рівні TREC/KREC відображають стан імунітету в новонароджених і допомагають діагностувати ТКІД, пер-

винні імунodefіцити (ПІД) й інші захворювання, які супроводжуються лімфопенією [2, 19].

Атаксія-телеангіектазія (АТ) – моногенний синдром, спричинений мутаціями в гені АТМ, який проявляється прогресуючою мозочковою атаксією, телеангіектазією шкіри та очей, лімфопенією та підвищеною чутливістю до іонізуючого випромінювання [6, 9]. Ген АТМ відповідає за синтез білка, що відіграє ключову роль для успішної V(D)J-рекомбінації генів імуноглобулінів і антигенорозпізнавальних Т-клітинних рецепторів. Під час V(D)J-рекомбінації АТМ-білок виявляє дво-ланцюгові розриви ДНК і зупиняє клітинний цикл до репарації розривів ДНК [9].

При відсутності АТМ-білка порушення V(D)J-рекомбінації на ранніх стадіях розвитку Т-лімфоцитів призводить до зниженої експресії поверхневого TCR у клітинах CD4⁺, CD8⁺, не-ефективного відбору тимоцитів та зменшення кількості зрілих клітин CD4 та CD8 [3]. Порушення V(D)J-рекомбінації на ранніх стадіях розвитку В-лімфоцитів призводить до втрати здатності продукувати імуноглобуліни і до порушення процесів переключення класів імуноглобулінів [3, 16].

У ряді досліджень показано, що Т-лімфопенія, виявлена за допомогою визначення TREC під час скринінгу новонароджених на ТКІД, може бути ознакою АТ [2, 8, 13].

Мета роботи: встановити діагностичну значущість кількісного визначення рівнів TREC/KREC для раннього виявлення змін імунної системи у дітей з атаксією-телеангіектазією.

Матеріали і методи. Основну групу склали 25 дітей віком від 3 до 14 років, які були скеровані в Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України з діагнозом АТ. Діагноз АТ встановлено на основі критеріїв Європейського товариства з імунodefіцитів (ESID) для клінічної діагностики АТ [18]. У цій групі проаналізовано медичні карти та досліджено зразки ДНК. Окрім того, у 173 здорових осіб групи контролю віком від 3 місяців до 7 років також проведено аналіз ДНК.

ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові методом висолювання. Концентрацію ДНК вимірювали на спектрофотометрі DS-11 DeNovix, США. Визначення TREC і KREC проводили в ДНК методом ПЛР у режимі реального часу з використанням CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System [1].

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета статистичних даних STATISTICA 10.0 та редактора таблиць Microsoft Excel 2003. Порівняння частотних параметрів здійснювали за допомогою тесту χ^2 . Для визначення статистичної залежності між двома змінними був розрахований коефіцієнт кореляції Спірмена. Відмінності між параметрами були статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Обстежено і проаналізовано історії хвороб 25 дітей з АТ – 14 хлопчиків (56 %) та 11 дівчаток (44 %). Середній вік становив $(8,45 \pm 2,74)$ року. Атаксія дебютувала у середньому в 15,7 місяця (від 9 до 36 місяців). Прояви телеангіектазії з'являлись в середньому у віці 3,5 року (від 2 до 6 років). Згідно з даними літератури, маніфестація захворювання відбувається переважно на 2–3-му році життя [5, 15, 17]. Серед обстежених дітей онкопатологію спостерігали в 5 (20 %) пацієнтів: у 4 дітей вияв-

лено лімфому, в 1 дитини – лейкемію. Відповідно до даних літератури, через відсутність АТМ-білка у дітей з АТ спостерігали підвищену схильність до виникнення онкологічних захворювань. При АТ порушується контроль клітинного циклу через дефекти репарації ДНК, геном стає нестабільним через часті спонтанні хромосомні перебудови. Із дефектами репарації ДНК пов'язують виникнення неврологічних і онкологічних проявів, порушення синтезу імуноглобулінів [19].

Запідозрити АТ часто дозволяє наявність рецидивних риносинопультмональних інфекцій та неврологічних порушень [4, 12]. Ми спостерігали у 19 (76 %) дітей рецидивні інфекції, серед яких у 4 дітей розвинулись бронхоектази.

Про порушення процесів диференціювання тканин у дітей з АТ свідчить підвищення рівня альфа-фетопротеїну (АФП) – фетального сироваткового білка печінкового походження. У 92 % наших пацієнтів рівень АФП виявився підвищеним (104,7 МО/мл, діапазон 1,7–238,6 МО/мл).

Вивчаючи ДНК за допомогою ПЛР у реальному часі, ми розраховували кількість копій TREC/KREC у зразках на 1 млн (10^6) лімфоцитів і аналізували ΔC_t для TREC та KREC.

У дітей з АТ середній рівень TREC на 1 млн (10^6) клітин становив 542,84 у діапазоні від 4 до 4720, тоді як середній рівень KREC на 1 млн (10^6) клітин становив 1317,64 у діапазоні від 146 до 9300. Рівні TREC і KREC у дітей з АТ відображають основні зміни, що лежать в основі імунodefіциту. У лімфоцитах з дефіцитом АТМ-білка не відбувається відновлення двониткових розривів ДНК, що утворилися в процесі соматичної рекомбінації генів імуноглобулінів і Т-клітинного рецептора [14, 20]. На тлі зниження рівнів TREC/KREC у 16 (64 % дітей) ми виявили лімфопенію. Зв'язок TREC з рівнем лімфоцитів був слабким та недостовірним, проте встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили (рис. 1) між рівнем TREC та АФП ($r = -0,5507$; $p < 0,05$).

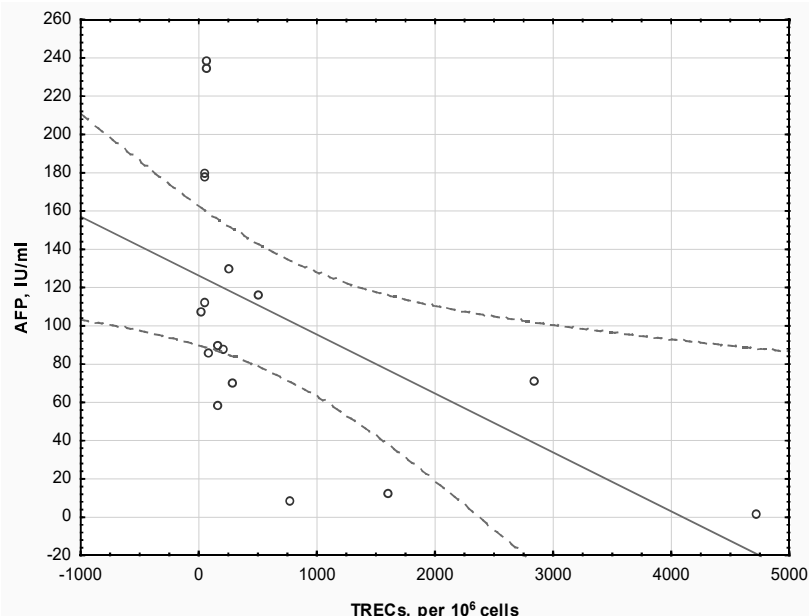


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем TREC та АФП.

За нашими даними, у 16 % дітей з АТ концентрація молекул TREC була вищою тисячі, тоді як кількість дітей з кількістю KREC-молекул, вищою тисячі, становила 40 %. У цій вибірці не було дітей з концентрацією KREC, меншою 100. Рівень TREC, менший 100, у дітей з АТ спостерігали час-

тише, ніж аналогічний рівень KREC ($\chi^2=15,789$, $p<0,0001$). Таким чином, кількість TREC-молекул була значно нижча, ніж KREC, але встановлено пряму кореляційну залежність між рівнями TREC і KREC у пацієнтів з АТ ($r=0,4743$, $p<0,05$), що відображено на рисунку 2.

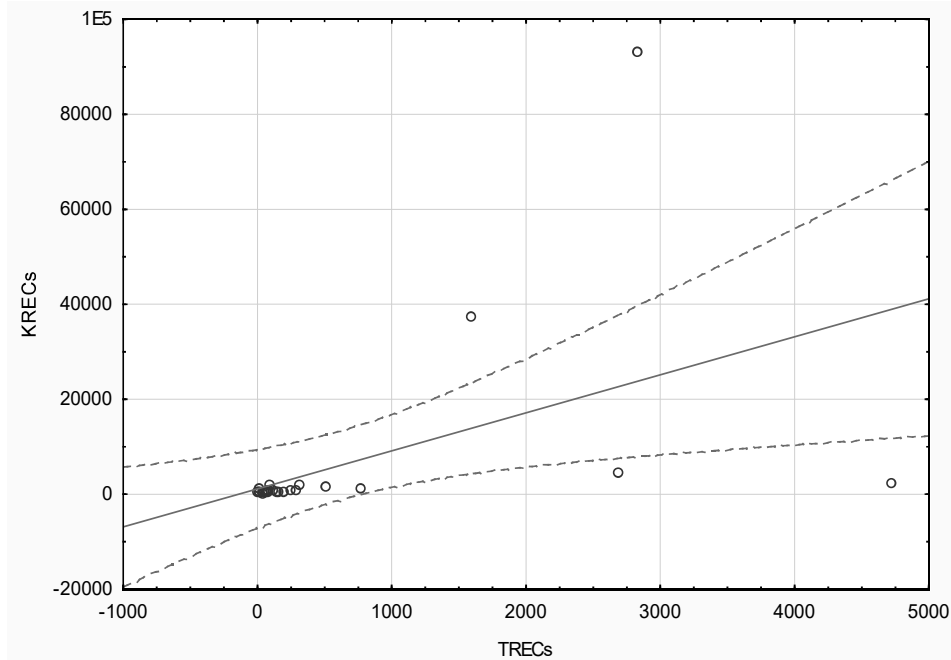


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнями TREC і KREC у дітей з атаксією-телеангіектазією.

Середнє значення кількості TREC-молекул в осіб контрольної групи становило 166 000 копій на 10^6 клітин. Серед обстежених осіб контрольної групи не було жодного пацієнта з кількістю TREC-молекул, меншою 10^4 на 10^6 клітин. Визначення кількості KREC серед осіб контрольної групи показали, що середнє значення даного показника становило 268 000 на 10^6 клітин.

Основна частина результатів TREC у дітей з АТ визначена в межах між 10^1 – 10^2 , у той час

як значення TREC в осіб контрольної групи визначали в проміжку 10^4 – 10^6 . У жодної особи контрольної групи не спостерігали значення TREC нижче 10^4 . Лише в одного пацієнта з АТ значення TREC становило 4720 копій на 10^6 ядерних клітин крові, а в контрольній групі усі значення були понад 10^4 .

Порівняння середніх показників кількості копій TRECs та KRECs у дітей з АТ, порівняно з контролем, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Середні значення TREC та KREC у дітей з атаксією-телеангіектазією та контролем

Показники	Пацієнти з АТ, n=25	Контрольна група, n=173	p
TRECs на 1 млн (10^6) клітин, діапазон	542,84 (4–4720)	166 000 (10 000–800 000)	<0,001
KRECs на 1 млн (10^6) клітин, діапазон	1317,64 (146–9300)	268 000 (800–26 900 000)	<0,001

У досліджуваній вибірці, на відміну від визначеної кількості TREC-молекул, не виявили зразки ДНК з кількістю KREC-молекул, меншою 100. У більшості дітей з АТ значення KREC були в межах 500–1000 копій на 10^6 клітин.

Значуща відмінність між дослідною та контрольною групами свідчить про високу чутливість та інформативність методу визначення кількості молекул TREC/KREC для ранньої діагностики АТ у дітей, тому впровадження цього методу діагностики дозволить значно розширити діагностичні можливості й запідозрити проблеми

клітинного імунітету до проведення більш дороговартісного фенотипування лімфоцитів методом проточної цитометрії [7].

Висновки

Достовірно зниження рівнів TREC/KREC у дітей з АТ свідчить про уроджені дефекти Т- і В-клітин та може бути використано для ранньої діагностики АТ. Раннє виявлення АТ у програмах масового скринінгу на ТКІД дозволяє ідентифікувати захворювання до клінічної маніфестації, провести ефективне лікування і медико-генетичне консультування, запобігти розвитку тяжких інфекцій.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливості впровадження визначення рівнів TREC/KREC для раннього виявлення АТ й інших імунodefіцитів у масовий скринінг новонароджених дітей в Україні.

Подяки. Дослідження було підтримане Міністерством охорони здоров'я України (науковий проект «Пілотне дослідження з неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs та KRECs визначення Т- та В-лімфопеній»).

Список літератури

1. Макух Г. В. Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01) Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Г. В. Макух, Д. В. Заставна, М. Я. Тиркус [та ін.], заявник ДУ «Інститут спадкової патології АМНУ». № u200801896 ; заявл. 14.02.2008 ; опубл. 25.04.2008, Бюл. № 8.
2. Ataxia Telangiectasia Diagnosed on Newborn Screening – Case Cohort of 5 Years' Experience / A. B. Mandola, B. Reid, R. Sirror [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–7. doi:10.3389/fimmu.2019.02940
3. Ataxia telangiectasia syndrome: moonlighting / M. Zaki-Dizaji, S. M. Akrami, H. Abolhassani, N. Rezaei, A. Aghamohammadi // *ATM. Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 13 (12). – P. 1155–1172. doi: 10.1080/1744666X.2017.139285
4. Bobba N. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia / N. Bobba, M. S. Kaplan // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 116 (2). – P. 568–568.
5. Boyarchuk O. Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center / O. Boyarchuk, L. Dmytrash // *Turkish Journal of Immunology*. – 2019. – Vol. 7 (3). – P. 113–119.
6. *Clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia* / O. Boyarchuk, L. Kostyuchenko, A. Volokha [et al.] // *Arch. Balk. Med. Union*. – 2020. – Vol. 55 (4). – P. 573–581. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.4.03>
7. *Defining combined immunodeficiency* / C. M. Roifman, R. Somech, F. Kavadas [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2012. – Vol. 130 (1). – P. 177–183.
8. *Disturbed B and T cell homeostasis and neogenesis in patients with ataxia telangiectasia* / M. Kraus, A. Lev, A. J. Simon [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 34 (5). – P. 561–572. doi:10.1007/s10875-014-0044-1
9. *Immune competence and respiratory symptoms in patients with ataxia telangiectasia: A prospective follow-up study* / S. Wölke, H. Donath, S. Bakhtiar [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 217. – P. 108491. doi: 10.1016/j.clim.2020.108491.
10. *King J. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice* / J. King, L. Hammarström // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 56–66.
11. *Kwan A. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency* / A. Kwan, J. M. Puck // *Semin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 194–205.
12. *Lung disease in ataxia-telangiectasia* / L. Bott, J. P. Lebreton, C. Thumerelle [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2007. – Vol. 96 (7).
13. *Newborn Screening for SCID Identifies Patients with Ataxia Telangiectasia* / J. Mallott, A. Kwan, J. Church [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 33 (3). – P. 540–549. doi:10.1007/s10875-012-9846-1
14. *PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders* / M. C. van Zelm, M. van der Burg, A. W. Langerak, J. J. van Dongen // *Front. Immunol.* – 2011. – Vol. 4 (2). – P. 12. doi: 10.3389/fimmu.2011.00012
15. *Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis* / M. Kinash, O. Boyarchuk, O. Shulhai [et al.] // *Archives of the Balkan Medical Union*. – 2020. – Vol. 55 (3). – P. 11–18.
16. *Shiloh Y. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more.* / Y. Shiloh, Y. Ziv // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2013. – Vol. 14 (4). – P. 197–210. doi: 10.1038/nrm3546
17. *The European internet based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004–06* / A. Eades Perner, B. Gathmann, V. Knerr [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2007. – Vol. 147. – P. 306–312. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03292.x
18. *The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity* / M. G. Seidel, G. Kindle, B. Gathmann [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7 (6). – P. 1763–1770. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.004
19. *The molecular genetic analysis of common ATM gene mutations among patients with Ataxia-telangiectasia suspicion* / B. Tretyak, H. Makukh, N. Kitsera [et al.] // *Factors of experimental evolution of organisms*. – 2015. – Vol. 16. – P. 251–255.
20. *Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies* / F. Serana, M. Chiarini, C. Zanotti [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2013, May 9. – Vol. 11. – P. 119. doi: 10.1186/1479-5876-11-119.

References

1. Makukh, H., Zastavna, D., Tyrkus, M., Tretjak, B., & Chorna, L. (2008). Sposib vydilennya DNK z leykotsytiv peryferiynoyi krovi [The manner of DNA extaction from blood leucocytes]. Patent of serviceable model. Ukraine, 32044, UA. МПК (2006) G01N33/49. Zayavnyk DU «Instytut spadkovoyi patolohiyi AMNU» – State institution “Institute of Hereditary Pathology”. U200801896, 14.02.2008, 25.04.2008, bulletin No.8.
2. Mandola, A.B., Reid, B., & Sirror, R. (2019). Ataxia Telangiectasia Diagnosed on Newborn Screening–Case Cohort of 5 Years' Experience. *Frontiers in Immunology*, 10, 1-7. doi:10.3389/fimmu.2019.02940
3. Zaki-Dizaji, M., Akrami, S.M., Abolhassani, H., Rezaei, N., & Aghamohammadi, A. (2017). Ataxia telangiectasia syndrome: moonlighting. *ATM. Expert. Rev. Clin. Immunol.* 13(12), 1155-1172. doi: 10.1080/1744666X.2017.139285
4. Bobba, N., Kaplan, M.S. (2005). Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *Pediatrics.*, 116(2), 568-568.

5. Boyarchuk, O. & Dmytrash, L. (2019). Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology*, 7(3), 113-119.
6. Boyarchuk, O., Kostyuchenko, L., Volokha, A., Bondarenko, A., Hilfanova, A., Boyko, Y., & Kinash, M. (2020). Clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia. *Arch. Balk. Med. Union*, 55(4), 573-581. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.4.03>
7. Roifman, C.M., Somech, R., & Kavadas, F. (2012). Defining combined immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(1), 177-183.
8. Kraus, M., Lev, A., & Simon, A.J. (2014). Disturbed B and T cell homeostasis and neogenesis in patients with ataxia telangiectasia. *Journal of Clinical Immunology*, 34(5), 561-572. doi:10.1007/s10875-014-0044-1
9. Wölke, S., Donath, H., Bakhtiar, S., Trischler, J., Schubert, R., & Zielen, S. (2020). Immune competence and respiratory symptoms in patients with ataxia telangiectasia: A prospective follow-up study. *Clin. Immunol. Aug*, 217, 108491. doi: 10.1016/j.clim.2020.108491.
10. King, J., & Hammarström, L. (2018). Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J. Clin. Immunol.*, 38, 56-66.
11. Kwan, A. & Puck, J.M. (2015). History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin. Perinatol.*, 39 (3), 194-205.
12. Bott, L., Lebreton, J.P., & Thumerelle, C. (2007). Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr.*, 96(7), 1021-1024. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00338.x
13. Mallott, J., Kwan, A., & Church, J. (2012). Newborn Screening for SCID Identifies Patients with Ataxia Telangiectasia. *Journal of Clinical Immunology*, 33(3), 540-549. doi:10.1007/s10875-012-9846-1
14. van Zelm, M.C., van der Burg, M., Langerak, A.W., van Dongen, J.J. (2011). PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. *Front. Immunol.*, 2, 12. doi: 10.3389/fimmu.2011.00012.
15. Kinash, M., Boyarchuk, O., Shulhai, O., Boyko, Y., & Hariyan, T. (2020). Primary immunodeficiencies associated with DNA damage response: complexities of the diagnosis. *Archives of the Balkan Medical Union*, 55(3), 11-18.
16. Shiloh, Y. & Ziv, Y. (2013). The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 14(4), 197-210. doi: 10.1038/nrm3546.
17. Eades Perner, A., Gathmann, B., Knerr, V., Guzman, D., Veit, D., Kindle, G., & Grimbacher, B. (2007). The European internet based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004–06. *Clinical & Experimental Immunology*, 147, 306-312. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03292.x
18. Seidel, M.G., Kindle, G., Gathmann, B., Quinti, I., Buckland, M., & van Montfrans, J. (2019). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 7(6), 1763-1770. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.004
19. Tretyak, B., Makukh, H., & Kitsera, N. (2015). The molecular genetic analysis of common ATM gene mutations among patients with Ataxia-telangiectasia suspicion. *Factors of Experimental Evolution of Organisms*, 16, 251-255.
20. Serana, F., Chiarini, M., Zanotti, C., Sottini, A., Bertoli, D., Bosio, A., & Caimi, L. (2013). Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies. *J. Transl Med.*, 11, 119. doi: 10.1186/1479-5876-11-119

NEW POSSIBILITIES OF ATAXIA-TELANGIECTASIA SCREENING

N. M. Yarema¹, O. R. Boyarchuk¹, H. B. Makukh^{2,4}, L. V. Kostyuchenko³, K. O. Polyakova⁵, V. S. Kravets⁴, M. I. Kinash¹, T. V. Hariyan¹, I. B. Chornomydz¹

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²SI "Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences", Lviv, Ukraine

³Western-Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

⁴Scientific Medical Genetic Center LeoGENE, LTD, Lviv, Ukraine

⁵SI "Belarus Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology", Minsk Region, Republic of Belarus

Purpose: to establish the diagnostic value of TREC/KREC levels quantification for early detection of changes of the immune system in children with ataxia-telangiectasia (AT).

Materials and Methods. TREC/KREC levels were determined by the method of polymerase chain reaction in real time in 25 children with AT aged 3 to 14 years and 173 healthy children of the control group. Clinical data analysis on the basis of medical records was also performed in children with AT.

Results. Low values of TREC molecules were found in 84 % of children with AT, and the number of KREC ones was reduced – in 48 % of children with AT. TREC molecules indicators were lower than KREC ones and there was a direct correlation dependence in children with AT ($r = 0.4743$, $p < 0.05$). In addition, an inverse relationship was found between TREC values and alpha-fetoprotein concentration ($r = -0.5507$).

Conclusions. Significant reduction of TREC/KREC levels in children with AT indicates congenital T- and B-cell defects and can be used for early diagnostics of AT. Early detection of AT in mass screening programs for severe combined immunodeficiencies allows to identify the disease before the clinical manifestation, to conduct effective treatment, to prevent the development of severe infections.

KEY WORDS: ataxia-telangiectasia; TREC/KREC; neonatal screening.

Рукопис надійшов до редакції 31.08.2021 р.

Відомості про авторів:

Ярема Наталя Михайлівна – доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 26-90-61.

Боярчук Оксана Романівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: +38(0352) 26-90-61.

Макух Галина Василівна – завідувач лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», Науково-медичний генетичний центр «LeoGENE».

Костюченко Лариса Василівна – доктор медичних наук, завідувач педіатричного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру.

Полякова Катерина Олександрівна – молодший науковий співробітник ДУ «Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології».

Кравець Володимир Степанович – біолог Науково-медичного генетичного центру «LeoGENE».

Кінаш Марія Ігорівна – доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Гаріян Тетяна Вікторівна – доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Чорномидз Ірина Богданівна – доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.