

Д.В. Мальцев

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів — імунодефіцитне захворювання, спричинене генетично детермінованою чи набутою недостатністю мікробіцидного ферменту фагоцитів мієлопероксидази, що відносять до так званих малих імунних дисфункцій людини, або мінорних імунодефіцитів. У популяції виявляють із частотою 1:2000–1:4000 населення і включають у групу найпоширеніших хвороб імунної системи людини. Дефіцит мієлопероксидази передається за автосомно-домінантним типом, водночас розподіл фенотипу в сім'ї відповідає такому у хвороб з автосомно-рецесивною передачею патологічного гена. Стаття містить вичерпний огляд даних наукової літератури щодо проблеми дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що має привернути увагу клініцистів до нагальної потреби в адекватній діагностиці цієї патології імунної системи серед населення України.

Ключові слова: мієлопероксидаза, фагоцити, імунодефіцит.

Вступ

Однією з найпоширеніших у людській популяції малих імунних дисфункцій є дефіцит мієлопероксидази фагоцитів. Це імунодефіцитна хвороба, зумовлена генетично детермінованою чи набутою недостатністю гемвмісного мікробіцидного ферменту нейтрофілів, моноцитів та їх похідних, що каталізує процеси хлорзалежної оксидації патогенів. Частота виявлення імунодефіциту коливається в межах 1:2000–1:4000 населення, однак у деяких регіонах досягає 1:500 населення. Клінічний дебют хвороби можливий у будь-якому віці, навіть у другій половині життя, що не відповідає класичним уявленням про розвиток імунодефіцитних захворювань.

У клінічній картині переважають бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і додаткових пазух носа, а також тяжкі форми інвазивного кандидозу із залученням внутрішніх органів, кісток, центральної нервової системи (ЦНС) і тенденцією до дисемінації. Серед неопластичних проявів імунодефіциту відзначають, насамперед, мієлоцитарний лейкоз, хоча описано також розвиток ряду солідних пухлин, включаючи рак легені та яєчника.

Етіологія

Мієлопероксидаза кодується одним геном, що міститься в локусі 17q22–23. Описано кілька генетичних мутацій, що можуть призводити до розвитку фенотипу первинного вибіркового дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у людей. Заміна аргініну на триптофан у кодоні 569 (R569W) є найпоширенішою причиною цієї хвороби в Західній Європі та США (Nauseef W.M. et al., 1998). Також описано мутації Y173C (DeLeo F.R., 1998), пов'язані з порушенням протеасомної деградації ферменту в ендоплазматичному ретикулімі, та M251T, зумовлені заміною тиміну на цитозин у кодоні 251 (Nauseef W.M. et al., 1994). У деяких регіонах Італії дефіцит мієлопероксидази відзначається аномально часто, досягаючи 1:500. З урахуванням зазначеного С. Marchetti та співавтори (2004)

провели спеціальне дослідження, присвячене вивченню природи мутацій, що лежать в основі цієї хвороби серед італійців. Було ідентифіковано три відомі мутації (C.752T>C, C.1705C>T і C.1566_1579del14) і 6 нових, а саме — 4 місенс-мутації (C.995C>T, C.1112A>G, C.1715T>G і C.1927T>C), делецію аденіну в 3 екзоні та мутацію 3'-сайта сплайсингу 11 інтрону (C.2031–2A>C).

Натомість в Японії виявляють несинонімічну R499C-мутацію, що призводить до субституції аргініну на цитозин у 9 кодоні регулюючого регіону, що спричинює нижчу частоту хвороби у цій країні (Persad A.S. et al., 2006). Також серед японців відзначають місенс-мутацію G501S, яка викликає порушення у гемз'язуючій кишені ферменту (Ohashi Y.Y. et al., 2004). Відмінність у етіології та поширеності імунодефіциту, найбільш імовірно, зумовлена певною закритістю японської популяції, пов'язаною з обмеженням схрещуванням із представниками інших етносів. Нещодавно К. Wang та співавтори (2013) описали в китайській популяції нову мутацію в 11 екзоні гена мієлопероксидази, що призводить до формування передчасного термінуючого кодону Р (Trp602*).

У Західній Європі та США лабораторний фенотип дефіциту мієлопероксидази характеризується автосомно-домінантним типом передачі, тобто наявний як у гомо-, так і гетерозигот, однак патерн клінічних проявів відповідає такому в автосомно-рецесивних хвороб (Kutter D., 1998). Це зумовлено, передусім, варіабельністю клінічної маніфестації хвороби, а не пенетрантністю патологічного гена, хоча Р. Cech та співавтори (1979) продемонстрували варіабельну експресивність гетерозиготного стану серед членів однієї родини. Результати детального аналізу свідчать, що парціальні форми імунодефіциту, ймовірно, передаються домінантно, в той час як тотальні — рецесивно. В Японії та Китаї виявляють класичну автосомно-рецесивну передачу хвороби, хоча в окремих сім'ях можливий автосомно-домінантний патерн трансмі-

сії (Kitahara M. et al., 1981). Деякі європейські пацієнти з доведеною первинною формою імунодефіциту виявилися складними гетерозиготами, тобто містили різні мутації у локусах, отриманих від батька й матері (Romano M. et al., 1997). Так, обстежений пацієнт мав водночас дві мутації в різних локусах гена мієлопероксидази — неконсервативну заміну M251T і делецію 14 основи в 9 екзоні, демонструючи ознаки складної гетерозиготи, в той час як його дочка успадкувала лише зазначену делецію. Нещодавно про подібний випадок повідомили турецькі спеціалісти (Patroğlu T. et al., 2013), які виявили дві мутації в одного пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (C.1705C>T; C.2031–2A>C). Також у деяких сім'ях обґрунтоване бігенне успадкування хвороби (Kutter D., 1998).

Серед відомих причин вторинного імунодефіциту слід виділити тяжке отруєння свинцем на виробництві (Queiroz M.L. et al., 1994), мієлопроліферативні пухлини і синдроми (Lip C.K. et al., 1990), тяжкі форми мегалобластної та апластичної анемії (Bizzaro N. et al., 1988), ідіопатичний мієлофіброз, лімфому Ходжкіна (Caenazzo A. et al., 1997; Wang K. et al., 2013), прелейкемію (Cech P. et al., 1983), карциному з дисемінованими метастазами (Cech P. et al., 1982), гостру обструктивну жовтяницю (Arumugan G., Rajagopal R., 2004) (табл. 1). Вторинний дефіцит мієлопероксидази збільшує частоту інфекційних ускладнень у 3,7 раза при гострому мієлолейкозі (Tishchenko L.M., Guseva S.A., 1989) і, найбільш імовірно, повністю визначає розвиток умовно-патогенних інфекцій у разі прелейкемії (Cech P. et al., 1983). Такі генетичні хвороби, як нейрональний ліпофусциноз, синдром Чедіака — Хігасі (Chediak — Higashi) і сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія, можуть супроводжуватися розвитком вторинного дефіциту мієлопероксидази (Anzil A.P. et al., 1975; Auwerx J. et al., 1985; Bhambhani V. et al., 2013). Застосування цитостатиків, дапсону, 5-аміносалицилової кислоти та сульфапіридинів часом призводить до вторинного пригнічення активності мієлопероксидази, однак

Таблиця 1 Відомі причини вторинного дефіциту мієлопероксидази у людей

Тяжке отруєння свинцем на виробництві
Отруєння фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами
Мієлопроліферативні пухлини і синдроми
Тяжкі форми мегалобластної та апластичної анемії
Ідіопатичний мієлофіброз
Лімфома Ходжкіна
Прелейкемія
Карциноми з дисемінованими метастазами
Гостра обструктивна жовтяниця
Нейрональний ліпофусциноз
Синдром Чедіака – Хігасі
Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія
Деякі лікарські засоби (цитостатики, далсон, месалазин, сульфадірини)

завичай формується більш широкий діапазон імунodefіциту, оскільки зазначені медикаменти не діють на цей фермент селективно. M.L. Queiroz та співавтори (1999) повідомили про розвиток набутого дефіциту мієлопероксидази у робітників, праця яких була пов'язана з фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами. Однак неорганічна ртуть призводить, передусім, до дефіциту НАДФ-оксидази, а не мієлопероксидази (Perlingeiro R.C. et al., 1994).

Помірне зниження вмісту мієлопероксидази відзначають у новонароджених (Rider E.D. et al., 1988), вагітних (El-Maallem H., Fletcher J., 1980) та в окремих жінок у ранній постменопаузальний період, однак в останніх імунна дисфункція повністю усувається на тлі замісної терапії естрогенами (Bekesi G. et al., 2001). За відсутності вказаного ефекту слід шукати іншу причину імунodefіциту. Набутий дефіцит мієлопероксидази може бути індикатором субклінічної активації системи гемостазу (d'Onofrio G. et al., 1983). Зазначимо, що розвиток вторинного імунodefіциту зумовлюють лише серйозні причини. Умовно-патогенні й опортуністичні мікроорганізми, а також банальні паразитарні інвазії не є причиною розвитку вторинного дефіциту мієлопероксидази у людей.

Епідеміологія

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів — одна з найпоширеніших хвороб імунної системи у людей. У Західній Європі та США частота імунodefіциту коливається в межах 1:2000–1:4000 (Nauseef W.M. et al., 1998), хоча R. Becker, K.H. Pflüger (1994) виявили хворобу у 0,15% випадків при обстеженні 70 тис. осіб загальної популяції. T.K. Rudolph та співавтори (2012) нещодавно ідентифікували 15 випадків первинного дефіциту мієлопероксидази серед 12 135 (0,12%) обстежених. S. Marchetti та співавтори (2004), вивчаючи дані 40 тис. італійців, виявили імунodefіцит у 15 (0,04%) пацієнтів. F. Lanza та співавтори (1987) ідентифікували дефіцит мієлопероксидази у 36 (0,02%) не пов'язаних між собою осіб серед 148 тис. представників загальної популяції Італії. A.F. Viollier та співавтори (1986) виявили 32 (0,05%) випадки хвороби серед 62 337 обстежених мешканців Німеччини. M.F. Parry та співавтори (1981) діагностували первинний дефіцит мієлопероксидази у США у 28 (0,05%) осіб серед 60 тис. пацієнтів клініки загального профілю.

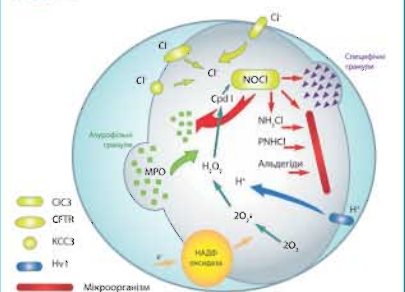
Висока частота хвороби зумовлена домінантним типом мутацій, які лежать в її основі, та варіабельністю клінічної маніфестації, що обмежує дію природного добору. Крім того, може мати вплив феномен селективної переваги, оскільки зазначений тип імунodefіциту асоційований із деякими позитивними ефектами, зокрема — пом'якшенням перебігу атеросклерозу в другій половині життя (Kutter D. et al., 2000). Не спостерігають відмінностей у характері ураження серед чоловіків і жінок. В Італії відомі окремі території, наприклад Брешія (Airo R. et al., 1985) і регіон Friuli-Venezia Giulia (Cramer R. et al., 1982), де поширеність цієї імунної дисфункції вкрай висока, що, найвірогідніше, пов'язано з високою поширеністю близькоспоріднених шлюбів. Натомість в Японії частота імунodefіциту значно нижча, ніж в Європі та США, оскільки в закритій популяції країни хвороба спричинена іншими мутаціями, що мають рецесивний характер. Так, H. Nunoi та співавтори (2003) встановили частоту тотального дефіциту мієлопероксидази до рівня 1:57 135 населення, а парціальної форми хвороби — 1:17 501 населення. На сьогодні в Україні відсутні достовірні статистичні дані щодо поширеності дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що має спонукати до проведення відповідних епідеміологічних досліджень. На відміну від людей, у собак первинний дефіцит мієлопероксидази виявляють набагато рідше, разом із тим захворювання у тварин призводить до більш тяжких клінічних наслідків — із розвитком дисемінованої парвовірусної інфекції, сепсису, пієметри, піотораксу, пневмонії, панкреатичних абсцесів, циститу (Klenner S. et al., 2010).

Патогенез

Мієлопероксидаза — гемвісний мікробіцидний фермент, що локалізується в азурофільних гранулах нейтрофілів і лізосомах моноцитів/макрофагів крові (Shiohara M., Kotiyama A., 2000). Зазначений фермент складається з двох субодиниць і становить 5% сухої маси нейтрофіла. Моноцити містять лише 1/3 усього пулу мієлопероксидази тіла людини. Синтез ферменту рестриктований фазою промієлоцитів і складається з кількох фаз: формування пептидів-попередників, N-зв'язаного глікозилювання, вставки гема, протеолітичного процесингу, димеризації субодиниць і надходження їх до азурофільних

гранул (Nauseef W.M., 1999). Функціональне призначення мієлопероксидази полягає у потенціюванні кисневого вибуху під час фази перетравлення фагоцитованого об'єкта в нейтрофілах і моноцитах. Зазначений процес здійснюється шляхом каталізування ферментом синтезу гіпохлорної кислоти і гіпохлорит-аніону (HClO⁻) з перекису водню (рис. 1), що виділяється внаслідок функціонування НАДФ-залежної мікробіцидної системи (рис. 2). Встановлено, що отримана гіпохлорна кислота у 50 разів токсичніша щодо мікроорганізмів порівняно з перекисом водню, що також проявляє певні мікробіцидні властивості (McKeppa S.M., Davies K.J., 1988). Мієлопероксидаза забезпечує також пряме хлорування фагоцитованих бактерій, що призводить до їх подальшої загибелі. Відомі й імунорегуляторні функції цього ферменту, зокрема — здатність модулювати функцію хемотаксису фагоцитів, яка може бути пригніченою у пацієнтів з первинним імунodefіцитом (Robertson C.F. et al., 1979). V. Parraapporoulos та співавтори (2010) встановили, що мієлопероксидаза бере участь у регуляції формування екстрацелюлярних плазматичних пасток нейтрофілами, що забезпечують позаклітинне руйнування патогенів. Хоча мієлопероксидаза є прозапальним агентом, у мишей з його дефіцитом розвивається значне нейтрофільне запалення у легенях після додавання зимозану (Takeuchi K. et al., 2012), що свідчить про важливі імунорегуляторні властивості

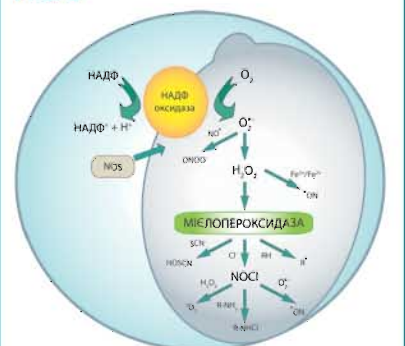
Рис. 1



Мікробіцидна хлорзалежна система мієлопероксидази

CFTR (cystic fibrosis conductance) — регулятор провідності муковісцидозу; ClC3 (chloro channel 3) — канал хлору 3; KCC3 (potassium-chloride channel 3) — калієво-хлорний канал 3; Hv1 — воднева помпа

Рис. 2



Зв'язок НАДФ-оксидазної та мієлопероксидазної мікробіцидних систем фагоцитів (за: Nauseef W., 2014)

мієлопероксидази. У пацієнтів із дефіцитом цього ферменту виявляється пригніченою індукована нейтрофілами цитотоксичність щодо пухлинних клітин (Lanza F. et al., 1988), чим можна пояснити неопластичні ускладнення хвороби.

Як зазначено вище, при дефіциті мієлопероксидази порушується фаза перетравлення під час фагоцитозу. Мієлопероксидазонегативні лейкоцити характеризуються посиленням респіраторним вибухом і послабленою мікробіцидністю у ранню фазу постфагоцитарного періоду, хоча етап захоплення патогенів не порушений (Cramer R. et al., 1982). За даними досліджень, фагоцити пацієнтів із первинним імунодефіцитом сповільнено руйнують клітини *Staphylococcus aureus*, *Serratia species* (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969) та *Escherichia coli* (Bos A.J. et al., 1982) при збереженні знешкодження *S. faecalis* (Lanza F. et al., 1987). Фагоцитовані бактерії аномально тривало зберігаються у фаголізосомах (рис. 3), у зв'язку з цим до них утруднений доступ антибіотиків, зокрема — пеніциліну і стрептоміцину (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), що може ускладнювати проведення антибіотикотерапії. Експерименти *in vitro* демонструють неможливість знешкодження *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida stellatoidea* та *Candida tropicalis* зі збереженням нормального перетравлення *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* і *Candida pseudotropicalis* (рис. 4). Гіфи *Aspergillus fumigatus* і клітини *Candida albicans* не зазнають належного руйнування, в той час як спори *Aspergillus fumigatus* і дріжджова фаза

Candida albicans знешкоджуються за мієлопероксидазонезалежним шляхом. Лізис *Candida albicans* порушується сильніше, ніж золотистого стафілококу (Parry M.F. et al., 1981), що є особливістю імунодефіциту. Продемонстровано також опосередковані гіпохлорит-аніоном віруцидні властивості мієлопероксидази щодо вірусу імунодефіциту I типу (Klebanoff S.J., Coombs R.W., 1996). Останнім часом дедалі більшу увагу приділяють альтернативним функціям мієлопероксидази, в тому числі пероксидації ліпопротеїнів у сироватці крові (El-Bejjani D. et al., 2008) і регуляції судинного тонуусу за посередництвом системи оксиду азоту (NO) (Rudolph T.K. et al., 2012), які можуть бути порушеними при дефіциті цього ферменту.

В імуноскомпрометованих пацієнтів реалізуються компенсаторні механізми, спрямовані на зменшення вираженості фагоцитарної недостатності. Відомий альтернативний шлях метаболізму перекису водню, який реалізується у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази і завершується продукцією ОН-радикалів, а не гіпохлорит-аніону (Gerber C.E. et al., 1996). Ще одним механізмом компенсації імунодефіциту є вторинне посилення НАДФ-залежної мікробіцидної системи і потенціювання продукції супероксиду (Ohashi Y.Y. et al., 2004). Пероксидаза мікропероксисом також може певною мірою компенсувати нестачу мієлопероксидази азурофільних гранул (Breton-Gorius J. et al., 1975). Еозинофільна пероксидаза — біохімічно більш активний фермент порівняно з мієлопероксидазою, оскільки еозинофіли містять, принаймні, вдесятеро більше ферменту, ніж нейтрофіли, тому компенсаторне посилення зазначеної системи може частково компенсувати наявну фагоцитарну недостатність (Nauseef W. et al., 1998). Успішна компенсація імунодефіциту за рахунок альтернативних мікробіцидних механізмів пояснює безсимптомний перебіг хвороби у багатьох осіб із дефіцитом мієлопероксидази.

Загалом первинний дефіцит мієлопероксидази може бути зумовлений:

- а) порушенням синтезом пептиду попередника;
- б) аномальною регуляцією синтезу обох пептидів; або
- в) аберациями у постсинтетичному процесингу чи упаковці ферменту в азурофільні гранули (Nauseef W.M. et al., 1983).

Механізм вторинного імунодефіциту зумовлений пригніченням синтезу мієлопероксидази — як при виробничій інтоксикації свинцем (Queiroz M.L. et al., 1994) — або порушенням дозрівання клітин мієлоцитарного ряду, що виявляють при неоплазії та мієлофіброзі (Caenazzo A. et al., 1997). Зважаючи на велику поширеність первинних форм хвороби, при діагностуванні вторинного імунодефіциту має бути доведено, що імунна дисфункція була відсутня до моменту дії несприятливого чинника, так само, як і показано усунення імунної недостатності після припинення дії причинного агента чи компенсації хвороби. Відомий двобічний зв'язок з імунодефіци-

том у разі багатьох захворювань. Так, первинний дефіцит мієлопероксидази може бути причиною мієлоцитарного лейкозу (Weil S.C. et al., 1988), в той час як мієлоцитарний лейкоз, що розвинувся з інших причин, здатен призводити до вторинного зниження вмісту ферменту у нейтрофілах (Lin C.K. et al., 1990).

Класифікація

Розрізняють первинні, або генетично детерміновані, та вторинні, або набуті, форми хвороби. Крім того, описано тотальні й парціальні варіанти імунодефіциту за його глибиною. Межа між ними досі не уточнена.

Первинна імунна дисфункція може бути як тотальною, так і парціальною, в той час як вторинний імунодефіцит носить майже виключно парціальний характер. При генетичній патології парціальні форми дефіциту виявляють частіше за тотальні. У Західній Європі та США частковий імунодефіцит виявляють у середньому в 2 рази частіше за повний (частота 1:4000 і 1:2000 населення відповідно).

Загалом повний дефіцит частіше має симптомний перебіг і проявляється більш тяжкими формами порівняно з парціальними формами, разом із тим відмінність не є облігатною. Відомо, що мутації *G501S* і *R499C* зумовлюють тотальний дефіцит мієлопероксидази, а *R569W* — як тотальну, так і парціальну форму хвороби (Nauseef W.M. et al., 1998). Окрім того, можна виділити кількісний і якісний дефіцит, причому в першому випадку виявляють знижений вміст мієлопероксидази, а в іншому — порушення функціональної активності молекули за її нормальної концентрації у фагоциті. Так, мутація *M251T* призводить до якісного порушення, тоді як *R569W* — здебільшого до кількісного (Romano M. et al., 1997). Також можна виділити симптомні та асимптомні форми хвороби, хоча відмінностей у генетичній природі інапаратних і клінічно маніфестних варіантів імунодефіциту не продемонстровано.

Клінічні прояви

Клінічний дебют первинного дефіциту мієлопероксидази можливий у будь-якому віці, що відрізняє цей тип імунної дисфункції від класичних імунодефіцитів, для яких характерний початок симптомів із раннього дитячого віку. Описаний безсимптомний перебіг хвороби протягом усього життя. Епідеміологічні дослідження демонструють, що наведені асимптомні варіанти імунодефіциту виявляють у 50% випадків хвороби. Однак щонайменше у половини пацієнтів розвиваються прояви рецидивного інфекційного синдрому, що погіршують якість життя, хоча A.F. Viollier та співавтори (1986) вказують лише на 1/3 симптомних форм імунодефіциту. У 5–10% випадків відзначають розвиток тяжкого клінічного фенотипу із життєзагрозливими симптомами, завдяки чому створюється подібність до хронічної гранулематозної хвороби. Можна виділити інфекційні та неінфекційні прояви дефіциту мієлопероксидази.

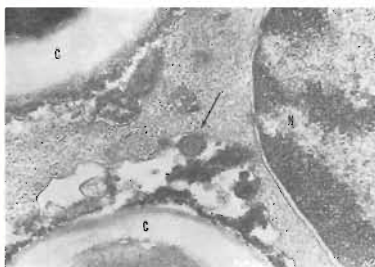
Рис. 3



Накопичення неперетравлених кишкових паличок у фагоциті хворого з дефіцитом мієлопероксидази (за: Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

N (nucleus) — ядро; B (bacteria) — бактерія

Рис. 4



Неперетравлена *C. albicans* всередині фагоцита з дефіцитом мієлопероксидази (за: Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

C (candida) — кандиди; N (nucleus) — ядро

Інфекційний синдром

Найтипівшими клінічними проявами є рецидивні бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух носа, зумовлені умовно-патогенною слабковірулентною мікрофлорою, хоча описані й тяжкі, інвазивні бактеріальні інфекції. Згідно з нашими спостереженнями, полісинусит та пансинусит є своєрідними візитівками зазначеного варіанта імунodefіциту. Відомі випадки розвитку ринофарингіту, тонзиліту, зовнішнього і середнього отиту, кон'юнктивіту (Robertson C.F. et al., 1979), бронхіту (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), дерматиту (Kusenbach G., Rister M., 1985), ураження промежини (Robertson C.F. et al., 1979), флегмони, менінгіту (Kitahara M. et al., 1981), мікробемії (Parry M.F. et al., 1981) та сепсису (Grossi N.A. et al., 1993) бактеріального походження. Найпоширенішими збудниками є стафілококи, стрептококи, кишкова паличка, клебсієла. P. Soscini та співавтори (1973) продемонстрували, що стрептококова інфекція найтісніше асоційована із зазначеним імунodefіцитом, що пояснює ризик розвитку гострої ревматичної лихоманки. C.F. Robertson та співавтори (1979) повідомили про випадок рецидивної піогенної інфекції шкіри і слизових оболонок, зумовленої *Haemophilus influenzae* типу b, у немовляти з первинним дефіцитом мієлопероксидази. Можливий розвиток тяжкої форми інфекції сечовивідних шляхів, викликаної *E. coli* (Nguyen C., Katner H.P., 1997). A. Saepazzo та співавтори (1997) описали летальний сепсис, зумовлений *Pseudomonas aeruginosa*, після тривалого періоду персистенції орального кандидозу. В.Є. Казмірчук (2005) повідомила про бактеріальну септицемію з ознаками резистентності до антибіотикотерапії у пацієнтки із парціальним дефіцитом мієлопероксидази.

Відомі публікації про розвиток рецидивних фебрильних епізодів нез'ясованої етіології (Saepazzo A. et al., 1997) та випадків швидкого нагноєння ран (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969) у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази.

Зловживання антибіотиками, зокрема цефалоспоринами, може спричинити розвиток тяжких грибкових ускладнень (Nguyen C., Katner H.P., 1997). Описані також випадки спонтанного розвитку тяжких грибкових інфекцій. Особливо низька резистентність до інфекції, зумовленої *Candida albicans* (Moosmann K., Vojanovsky A., 1975). Описані випадки розвитку кандидозного дисемінованого пустулярного дерматиту (Nguyen C., Katner H.P., 1997) (рис. 5), стоматиту (Saepazzo A. et al., 1997; Edgerton M., 1999), вульвовагініту (Okuda T. et al., 1991), езофагіту і пневмонії (Kalinski T. et al., 2007), остеомієліту трубчастих кісток (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), ребер (Nauseef W. et al., 1998) і черепа (Weber M.L. et al., 1987), абсцесів внутрішніх органів, зокрема печінки (Sach P. et al., 1979) і м'язів (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969), артриту (Казмірчук В.Є., 2005), менінгіту (Ludviksson B.R. et al., 1993), системної (дисемінованої) інфекції та сепсису (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Kalinski T. et al., 2007).

Рис. 5



Дисемінований пустулярний кандидозний дерматит у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (за: Nguyen C., Katner H.P., 1997)

Дисемінована інфекція проявляється кандидемією і множинними метастатичними ураженнями в органах без ознак системного запального процесу. Ускладненнями кандидозного сепсису у цих пацієнтів можуть бути розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та гострої ниркової недостатності (Kalinski T. et al., 2007). Кандидоз часто має атипичний перебіг (Edgerton M., 1999), з персистуючим рецидивуванням (Moosmann K., Vojanovsky A., 1975) і потребує проведення інвазивних втручань (Nauseef W. et al., 1998). Бактеріальні інфекції мають здебільшого поверхневий характер, а грибкові ураження тяжіють до глибокої локалізації. Ми повідомляли про випадок інвазивного аспергільозного етмоїдиту з проникненням в очницю у пацієнтки з парціальною формою імунodefіциту (Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011). Дефіцит мієлопероксидази віднесений до переліку імунodefіцитів, при яких часто виявляють інвазивні грибкові інфекції (Antachopoulos C., 2010). Тяжкі прояви глибокого кандидозу є певною мірою специфічною ознакою імунodefіциту, що відрізняє його від інших подібних імунних дисфункцій.

В окремих випадках у цих пацієнтів виявляють бактеріально-грибкові асоціації. Так, Z. Erbagci (2003) описав тяжкий нoma-подібний хейліт, зумовлений мікстинфекцією *Klebsiella pneumoniae* і *Candida albicans* у пацієнта із зазначеним імунodefіцитом. M. Domingues-Ferreira та співавтори (2009) доповіли про розвиток дисемінованого паракокцидіомікозу і туберкульозу при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів. Бактеріальні ускладнення, що потребують антибіотикотерапії, можуть бути наслідком частого застосування антифунгальних лікарських засобів, що підтверджують W. Nauseef та співавтори (1998) на прикладі випадку рецидивного кандидозного остеомієліту.

S.J. Klebanoff, R.W. Coombs у 1996 р. продемонстрували віруцидні властивості еозинофільної пероксидази щодо вірусу імунodefіциту людини. J. Chochola та співавтори (1994) продемонстрували, що мієлопероксидаза у низькій дозі (1,4–14,3 мОд/мл) призводить до пригнічення вірусу імунodefіциту, а у високій (143 мОд/мл) — проявляє цитотоксичну дію щодо інфікованих клітин. Нами повідомлялося про випадок лімбічного енцефаліту, спричиненого вірусом герпесу 7-го типу

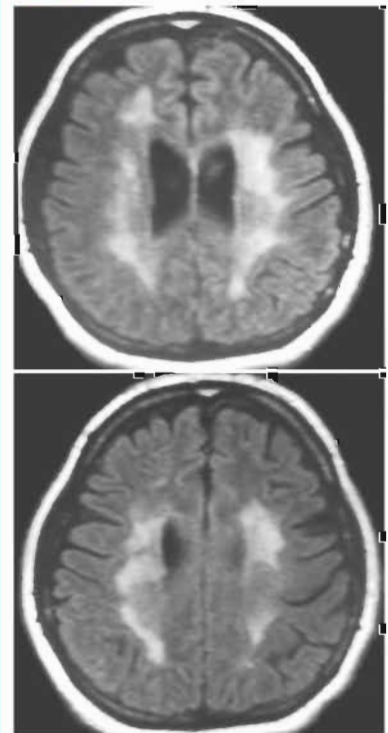
(Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011), і три випадки лейкоенцефаліту, зумовленого вірусом герпесу 6-го типу (Мальцев Д.В., 2012), у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів (рис. 6, 7).

C. Nguyen, H.P. Katner (1997) доповіли про розвиток приглушення і раптового порушення функції короткочасної пам'яті, характерних для герпесвірусного лімбічного енцефаліту, у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази, однак належний вірусологічний пошук не був проведений. У спеціально спланованому дослідженні нами встановлено, що дефіцит мієлопероксидази, на відміну від загального варіабельного імунodefіциту, дефіциту природних кілерів та ідіопатичної CD4⁺ Т-клітинної лімфопенії, найтісніше асоційований із розвитком мультифокального лейкоенцефаліту, зумовленого вірусами герпесу 6-го і 7-го типу (Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E., 2013). Зазначене можна пояснити порушенням контролю над репродукцією вірусів у олігодендроцитах білої речовини мозку з боку мієлопероксидазавмісних мікрогліальних клітин, що є похідними моноцитів крові.

Неінфекційні прояви

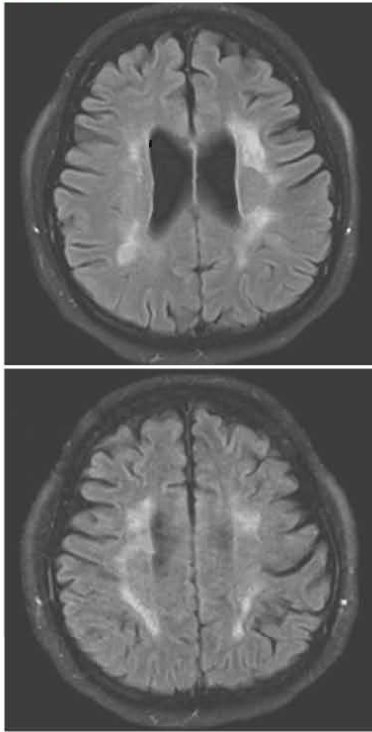
В окремих пацієнтів неінфекційні прояви дефіциту мієлопероксидази переважають інфекційну симптоматику за клінічною тяжкістю або є єдиним проявом клініки існуючого імунodefіциту. Відомі випадки доброякісного лімфопрліферативного ураження легень (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Auwerx J. et al., 1985) і кишечнику (Russo A.J. et al., 2009) у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. До ін-

Рис. 6



Мультифокальний лейкоенцефаліт, викликаний вірусом герпесу 6-го типу, у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази (власне спостереження)

Рис. 7



Позитивна динаміка перебігу мультифокального лейкоенцефаліту внаслідок довготривалої безперервної імуномодуючої терапії рекомбінантним γ -інтерфероном (власне спостереження)

ших клінічних проявів слід віднести розвиток пустулярного псоріазу (Lindgren S., Stendahl O., 1976). Зазначимо, що, попри відому клінічну гетерогенність, імунодефіцит у рідного брата хворого також проявлявся саме у вигляді пустулярного псоріазу (De Argila D. et al., 1996). Існують публікації і про розвиток класичного псоріазу при дефіциті мієлопероксидази, однак це ураження зазвичай має легкий перебіг без залучення суглобів (Granel B. et al., 2000). Відомі випадки розвитку нейтрофільного фолікулярного дерматиту (Disdier P. et al., 1991) і рецидивного афтозного стоматиту (Robertson C.F. et al., 1979) не уточненого походження. В окремих випадках розвивається легеневий гемосидероз (Tagosso R.P. et al., 1983), описаний також при іншій малій імунній дисфункції — селективному дефіциті IgA. Це ускладнення при дефіциті мієлопероксидази пояснюють порушенням діяльності редокс-системи.

Зазвичай у пацієнтів виявляють тяжкі форми вегетосудинної дистонії, зумовленої залученням мієлопероксидази в обмін NO, який є важливим регулятором тону судин. За даними T.K. Rudolph та співавторів (2012), нікотинзалежна активація лейкоцитів призводить до пригнічення активності ендотеліального NO ($p < 0,01$) у здорових людей ($n=30$), однак не у пацієнтів із верифікованим дефіцитом мієлопероксидази ($p=0,12$; $n=15$), причому відзначали кореляцію між вмістом ферменту і глибиною вазомоторної дисфункції ($p=0,008$). Підтверджено, що мієлопероксидаза сприяє пригніченню активності інгібітора синтази

NO (NO-синтази), тому у пацієнтів із дефіцитом зазначеного ензиму порушується NO-залежна регуляція судинного тону (von Leitner E.C. et al., 2011). У деяких осіб вазомоторні порушення набувають форми синдрому Рейно (Ito K. et al., 1995). При дослідженні нейтрофілів у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази встановлено, що цей фермент інгібує накопичення нітрованих продуктів *in vivo* шляхом індукції деградації нітротирозину за наявності глутатіону (Ichimori K. et al., 2003). Вегетосудинна дистонія у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази в окремих випадках стає причиною більших страждань, ніж власне інфекційний синдром.

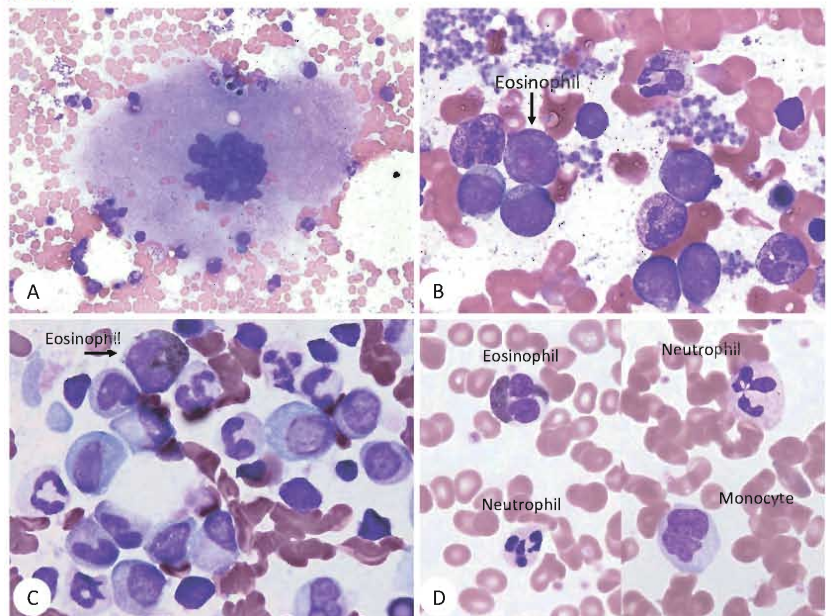
Також відзначена схильність до розвитку тромбозів, асоційованих із гіперфібриногенемією, оскільки мієлопероксидаза відіграє роль у контролі системи гемостазу (d'Onofrio G. et al., 1983). Повідомлено про асоціацію дефіциту мієлопероксидази з розвитком синдрому аутизму у дітей, однак механізм зв'язку залишається не уточненим (Russo A.J. et al., 2009). Фермент бере участь у оксидативному катаболізмі сечової кислоти (Howell R.R., Seegmiller J.E., 1962) і трифосфатованих нуклеотидів (Roberts J., Quastel H., 1964), тому можливий розвиток рефрактерної урацилсечової анемії у пацієнтів із цим імунодефіцитом (Arakawa T., 1965). A. Sato (1965) повідомив про два випадки синдрому паркінсонізму при дефіциті мієлопероксидази фагоцитів, пов'язавши неврологічне ускладнення з перенесеним енцефалітом Економо, діагноз якого, однак, не був уточненим. У результатах проведеної нами попередньої роботи описано три випадки розвитку паркінсонізму у жінок молодого віку з парціальним імунодефіцитом, у яких не відзначали ознак нейроінфекції (Казмирчук В.Е. і соавт., 2011). Як відомо, екстрапірамідні розлади є прямою ознакою

іншого фагоцитарного імунодефіциту — синдрому Чедіака — Хіраці (Bhambhani V. et al., 2013).

Існують повідомлення про такі аутоімунні ускладнення імунодефіциту, як ревматизм (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Patiroglu T. et al., 2013), ревматоїдний артрит (Bell A.L. et al., 1993) і розсіяний склероз (Ramsaransing G. et al., 2003), хоча наш досвід діагностики свідчить про найтіснішу асоціацію з аутоімунним тиреоїдитом. Серед алергічних ускладнень імунодефіциту найчастіше відзначають риніт і дерматит, які можуть розвиватися за псевдоалергічним механізмом, оскільки мієлопероксидаза бере участь у дезамінуванні гістаміну (Fabian I., Aronson M., 1975). F. Di Stefano та співавтори (2003) доповіли про розвиток тяжкого гіперсенситивного облітеруючого бронхіоліту й альвеоліту — BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) після контакту з похідними бензалконію у пацієнта з первинною тотальною формою дефіциту мієлопероксидази (рис. 8). Раніше зазначене ускладнення описали при загальному варіабельному імунодефіциті (Kaufman J., Komorowski R., 1991). F. Turpin та співавтори (1978) зазначили розвиток феномену системного мастоцитозу у людини з верифікованим дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів.

Мієлопероксидаза забезпечує перекисне окиснення ліпопротеїнів, тому її висока концентрація в сироватці крові асоційована з ускладненим перебігом атеросклерозу судин, за винятком ВЛ-інфікованих пацієнтів (El-Bejjani D. et al., 2008). Натомість у пацієнтів із дефіцитом зазначеного гемопротеїну знижений ризик розвитку серцево-судинних катастроф у другій половині життя, що є позитивною властивістю хвороби, хоча у мишей із дефіцитом мієлопероксидази атеросклероз розвивається швидше (Brennan M.L. et al., 2001). R. Zhang

Рис. 8



Мікрофотографії мієлопроліферативної неоплазії у хворого із дефіцитом мієлопероксидази (за: Ohno H., 2010)

Eosinophil – еозинофіл; neutrophil – нейтрофіл; monocyte – моноцит

та співавтори (2001) продемонстрували значну позитивну кореляцію між рівнем мієлопероксидази в лейкоцитах і ризиком атеросклерозу серед осіб з ангиографічно підтвердженою хворобою коронарних судин. При цьому, за даними експериментальних досліджень (Brennan M.L. et al., 2001), клініцисти неодноразово повідомляли про розвиток у родичів хворих із первинним дефіцитом мієлопероксидази інфаркту міокарда та ішемічного інсульту в молодому віці (Lindgren S., Stendahl O., 1976; Cech P. et al., 1979).

Переносимість лікарських засобів

Пацієнти з дефіцитом мієлопероксидази можуть мати проблеми з переносимістю лікарських засобів, що утруднює проведення раціональної фармакотерапії. Так, аскорбінова кислота різко погіршує стан пацієнта (Netto B.D. et al., 2012), сульфаметоксазол-триметоприм може викликати неочікуваний асептичний менінгіт (Ludviksson B.R. et al., 1993), необґрунтоване застосування антибіотиків — тяжкий інвазивний кандидоз (Nguyen C., Katner H.P., 1997), а нерациональна тривала терапія антимікотиками — летальний бактеріальний сепсис (Caenazzo A. et al., 1997).

Онкологічні ускладнення

D. Nunh та співавтори у 1978 р. вперше повідомили про асоціацію сімейного дефіциту мієлопероксидази і розвитку гострого мієлоцитарного лейкозу у хлопчика з тотальною формою хвороби. Під нашим спостереженням перебувала пацієнтка з сімейним імунodefіцитом, яка перенесла в минулому промієлоцитарний лейкоз, а її хворий син страждав на ревматоїдний артрит [неопубліковані дані]. Нещодавно Н. Ohno (2010) доповів про розвиток мієлопроліферативної неоплазії з мультифокальним ураженням шкіри у пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів (рис. 9). Однак у таких хворих також підвищений ризик формування солідних пухлин, особливо — раку легень, яєчника (Lanza F., 1988), сім'яника (Kitahara M. et al., 1981) і гліоми мозку (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). Вперше асоціацію хвороби зі злоскісними новоутвореннями продемонстрували F. Lanza та співавтори (1987) у великому епідеміологічному дослідженні, яке охоплювало 148 тис. представників загальної популяції Італії. Підкреслимо, що іноді пухлина може

бути єдиним проявом імунної дисфункції протягом життя. Як зазначають M. Kitahara та співавтори (1981), у 3 із 9 імуноскомпromетованих пробандів діагностували злоскісні новоутворення — у двох лімфому, в одного — тестикулярний рак. Натомість D.C. Castillo-Tong та співавтори (2014) показали асоціацію $-463G/A$ поліморфізму гена мієлопероксидази з ризиком розвитку раку яєчника у жінок (83,3% GG; $p=0,008$) порівняно зі здоровим контролем (62% GG).

Синдром передчасної смерті

Злоскісні новоутворення кандидозний сепсис — не єдині причини передчасної загибелі пацієнтів із клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази. Існує низка повідомлень, що свідчать про ризик ранньої смерті від соматичних хвороб. Так, P. Cech та співавтори (1979) повідомили про смерть брата пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази, що проявлявся інвазивним кандидозом, від інфаркту міокарда у віці 9 років. Сестра пробанда померла у віці 19 років після перенесеного ішемічного інсульту. S. Lindgren, O. Stendahl (1976) доповіли про ранню смерть від інфаркту міокарда брата хворого з дефіцитом мієлопероксидази, що страждав на пустилярний псоріаз.

Клінічна гетерогенність

Спектр клінічних проявів імунodefіциту дуже широкий — від інфекційних епізодів з легким перебігом, зумовлених дією умовно-патогенних мікроорганізмів, до потенційно летальної мієлопроліферативної неоплазії та раку (Nauseef W., 2014). Важко знайти двох симптомних пацієнтів з ідентичними проявами хвороби. Виражену гетерогенність симптомів імунodefіциту відзначають навіть у членів однієї родини, хоча S. Lindgren, O. Stendahl (1976) повідомили про ідентичні ураження у монозиготних близнюків із дефіцитом мієлопероксидази.

Перебіг хвороби

Як і для інших малих імунних дисфункцій, для дефіциту мієлопероксидази характерна широка варіабельність клінічного перебігу хвороби з діапазоном від асимптомних форм до тяжких, несумісних із життям, уражень. У деяких пацієнтів відзначають невинне рецидивування симптомів, у інших реєструють поодинокі тяжкі епізоди, що чергуються з різними за тривалістю періодами ремісій, як, наприклад, у пацієнта молодого віку з рецидивним кандидозним остеомієлітом трубчастих кісток ребер (Nauseef W. et al., 1998), у окремих пацієнтів розвивається лише єдиний клінічний епізод загострення хвороби протягом життя, який може стати причиною раптової смерті, про що повідомили T. Kalinski та співавтори (2007), засвідчивши розвиток летального кандидозного сепсису у вагітної з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, у якої раніше відзначали безсимптомний перебіг хвороби.

Причину клінічної маніфестації попереднього безсимптомного імунodefіциту до кінця не з'ясовано. Найбільш імовірним є вплив додаткових несприятливих

чинників, що зумовлюють декомпенсацію хвороби, до яких належать цукровий діабет (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969; Cech P. et al., 1979), прееклампсія (Kalinski T. et al., 2007), поєднання з іншим малим імунodefіцитом, зокрема циклічною нейтропенією (Erbağcı Z., 2003), стан недоношуваності у немовлят (Chiang A.K. et al., 2000), нерациональна фармакотерапія (Ludviksson B.R. et al., 1993), травматичні пошкодження (Nguyen C., Katner H.P., 1997), гострий некротичний панкреатит (Grossl N.A. et al., 1993), поєднання з анеозинофілією (Muller-Hagedorn S. et al., 1996) та порушеннями хемотаксису (Robertson C.F. et al., 1979). Однак у пацієнтів із зазначеним типом імунodefіциту відомі епізоди розвитку тяжких інфекцій і без дії очевидних негативних чинників (Vázquez-Escobosa C. et al., 1984; Lanza F. et al., 1985a; Domingues-Ferreira M. et al., 2009).

Діагностика

Зважаючи на високу поширеність у популяції, ймовірність наявності дефіциту мієлопероксидази слід підозрювати у всіх пацієнтів з аномально тяжкими і/чи рецидивними бактеріальними і кандидозними інфекціями. Наразі запропоновано цілий спектр лабораторних та інструментальних тестів для діагностики цієї імунної дисфункції у людей (табл. 2).

Методика автоматизованої гематографії з використанням аналізатора «Bayer-Techncipon» із дослідженням >100 тис. лейкоцитів дозволяє проводити рутинну діагностику дефіциту мієлопероксидази у клінічній практиці (Verdot J.J. et al., 1981; Fodep A.P. et al., 1988; Kutter D., 1998). L.A. Azarova та співавтори (1993) вперше повідомили про виявлення цієї хвороби в Росії за даними гематологічного аналізатора «Siemens Technipon H1». Імуноцитохімічне дослідження для ідентифікації пероксидази нейтрофілів за допомогою лазерної проточної цитофлуориметрії із використанням мічених моноклональних антитіл застосовують найчастіше у спеціалізованих центрах (Patroglu T. et al., 2013).

Біохімічні тести свідчать про відсутність продукції гіпохлорит-аніону під час активації фагоцитів у пацієнтів з імунodefіцитом (Gerber C.E. et al., 1996) (рис. 10). Кількісну оцінку мієлопероксидази проводять з використанням методу гуайаколової пероксидації, аланін-декарбоксілюючого тесту і спектроскопічного аналізу (Dri P. et al., 1982). Зниження вмісту мієлопероксидази у фагоцитах зазвичай поєднується з посиленою продукцією супероксиду, що є додатковим лабораторним маркером хвороби (Ohashi Y.Y., 2004) (рис. 11).

Компенсаторне підвищення експресії еозинофільної пероксидази може зумовлювати псевдонегативні результати діагностики за допомогою гуайаколового методу і автоматизованої гематографії (Nauseef W.M. et al., 1998), що часом створює потребу у проведенні альтернативних тестів. Метод гуайаколової пероксидації з додаванням 3-аміно-1,2,4-триазолу, що селективно пригнічує еозинофільну пероксидазу, нерідко дозволяє провести корект-

Рис. 9



Гіперсенситивний облітеруючий бронхіоліт і альвеоліт у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (за: Di Stefano F. et al., 2003)

Таблиця 2 Методи діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів у людей

Автоматизована гематографія (скрінінговий тест)
Проточна цитофлуориметрія
Біохімічні дослідження, включаючи гуайаколову пероксидацію і аланін-декарбоксилуючий тест
Спектроскопічний аналіз
Імуноферментний аналіз
Імуноблотинг
Цитохімічні методи, включаючи бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий
Імуноцитохімічні методи
Метод люмінолпосиленої хемолюмінісценції
Електронна мікроскопія

ну діагностику парціального імунодефіциту навіть у разі підвищеного вмісту еозинофільного ферменту (Cramer R. et al., 1984), хоча інформативнішим є аланін-декарбоксилуючий тест, оскільки еозинофільна пероксидаза, на відміну від мієлопероксидази, не здатна декарбоксилувати L-аланін за наявності Triton X-100 (Dri P. et al., 1982). Спектроскопічний аналіз із додаванням ортодіанізиду як субстрату не лише дозволяє визначити вміст мієлопероксидази, а й допомагає відрізнити цей ензим від еозинофільної пероксидази за спектральними характеристиками (Nauseef W.M. et al., 1998).

Імуноферментний аналіз сприяє досить точному визначенню масової концентрації мієлопероксидази у фагоцитах (Gerber C.E. et al., 1996).

При проведенні люмінолпосиленої хемолюмінісценції отримують аномально послаблену реакцію, в той час як люцигенінпосилена хемолюмінісценція виявляється суттєво посиленою (Carulli G. et al., 1995; Gerber C.E. et al., 1996; Mauch L. et al., 2007), що є важливим у диференційній діагностиці з хронічною гранулематозною хворобою (рис. 12).

Цитохімічна ідентифікація імунодефіциту можлива за методом Graham-Knoll (Viollier A.F. et al., 1986) та Karlow (Cech P. et al., 1979) (рис. 13). Однак імуноцитохімічний метод чутливіший навіть за бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий цитохімічні методи діагностики хвороби (Ross D.W., Karlow L.S., 1985). Електронна мікроскопія

нейтрофілів крові демонструє відсутність мієлопероксидази в азурофільних гранулах при тотальному дефіциті (Larrocha C. et al., 1982), хоча результати сучасних біохімічних тестів все ж свідчать про залишкову кількість ферменту у зазначених випадках.

З метою уникнення помилок M. Romapo та співавтори (1997) пропонують паралельне виконання відповідних цитохімічних, біохімічних, спектроскопічних, імунохімічних і генетичних досліджень. Так, M.F. Pargy та співавтори (1981) діагностували хворобу на підставі цитохімічного дослідження у 26, біохімічного — у 8, а цитофлуориметричного — у 6 випадках.

W.M. Nauseef (2007) виділяє перший і другий рівні діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів. На першому рівні визначають активність мієлопероксидази в ізольованих лейкоцитах зі збагаченої культури поліморфноядерних клітин крові цитохімічним методом. Подальше проведення імуноблотингу дозволяє визначити кількість молекул ферменту у фагоцитах.

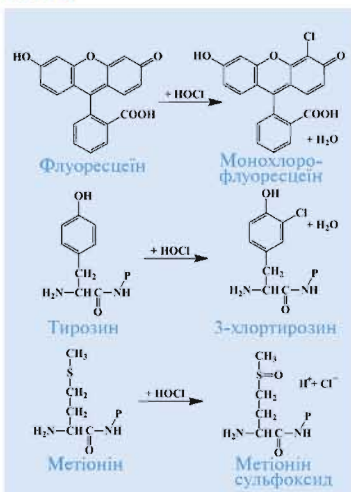
За загальним аналізом крові визначають лише неспецифічні зміни. Персистуюча нейтропенія та пов'язані з цим ускладнення можуть бути єдиним проявом дефіциту мієлопероксидази у людей (Patroglu T. et al., 2013). У разі гострої тяжкої бактеріальної інфекції можливі епізоди нейтрофілозу (Nguyen C., Katner H.P., 1997). Описані випадки лейкомоїдної реакції (Higashi O. et al., 1965). Еозинофілію часто виявляють у цих хворих, що не свідчить про алергію чи паразитарну інвазію, а є

наслідком компенсаторного посилення системи еозинофільної пероксидази, що кодується окремим геном (Nauseef W.M. et al., 1998). Це прогностично сприятлива ознака.

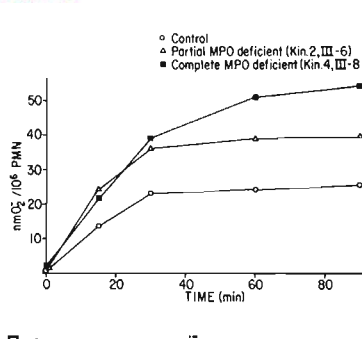
Візуально мієлопероксидазонегативні нейтрофіли можуть не відрізнятися від нормальних клітин, однак F. Lapza та співавтори (1985b) показали, що 50–60% уражених нейтрофілів демонструють фенотип, притаманний гетерозиготним формам аномалії Pegler — Huet's, включаючи наявність двосегментних ядер у формі пенсне і грубого хроматину. Іноді виявляють нейтрофіли з поділом ядра на 5 часток, що характерно для нуклеарної гіперсегментації клітин (Hrysek A. et al., 1985).

У рутинній імунограмі зазвичай не виявляють серйозних порушень. Процес поглинання фагоцитами об'єктів при дефіциті мієлопероксидази не уражається чи набуває компенсаторного посилення (Stendahl O. et al., 1984), що створює хибне враження про інтактність фагоцитарної ланки імунітету. Бактерицидну активність фагоцитів можна вивчати за допомогою світлової мікроскопії із застосуванням модифікованого методу Hirsch — Strauss (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). Кандидацидну активність оцінюють після культивування протягом 3–7 діб при температурі 33 °C у 2% декстрозному агарі Sabourand's, збагаченому збалансованим сольовим розчином Хенкса (Cech P. et al., 1979). Порушення бактерицидності при дефіциті мієлопероксидази зазвичай вияжене менше, ніж кандидацидності (рис. 14, 15). Якщо процес знешкодження *Staphylococcus aureus* і *Serratia marcescens* потребує 3–4 год замість 45 хв, то ефективна деструкція *Candida albicans* не відбувається навіть через 3 год спостереження (табл. 3).

Мікробіологічні дослідження дозволяють ідентифікувати умовно-патогенні й опортуністичні мікроорганізми, що спричиняють ураження різних органів і систем у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази. У разі системного кандидозу *Candida albicans* виявляли у мазках зі слизової обо-

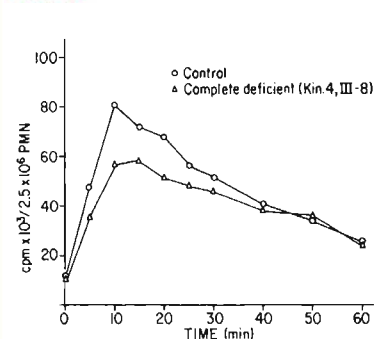
Рис. 10

Основні біохімічні реакції з метою оцінки продукції гіпохлорит-аніону (за: Klebanoff S.J. et al., 2012)

Рис. 11

Посилення продукції супероксиду у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

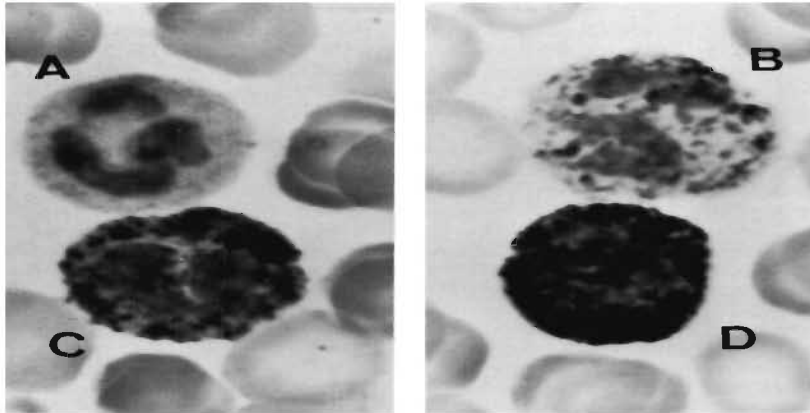
Control — контроль; partial MPO deficient (Kin. 2, III-6) — парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість II ступеня); complete MPO deficient (Kin. 4, III-8) — повний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість IV ступеня); TIME (min) — час (хв); nmO₂⁻ / 10⁶ PMN — вміст супероксиду / 10⁶ поліморфноядерних нейтрофілів

Рис. 12

Послаблення хемілюмінесценції нейтрофілів з дефіцитом пероксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

Control — контроль; complete MPO deficient (Kin. 4, III-8) — повний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість IV ступеня); cpm x 10³ / 2.5 x 10⁶ PMN — інтенсивність хемілюмінесценції / 2.5 x 10⁶ поліморфноядерних нейтрофілів; TIME (min) — час (хв)

Рис. 13



Цитохімічна ідентифікація дефіциту мієлопероксидази в азурофільних гранулах нейтрофіла різної глибини (за: Cech P. et al., 1979)

A – тотальний дефіцит мієлопероксидази; B – парціальний дефіцит мієлопероксидази; C – парціальний дефіцит мієлопероксидази; D – норма

Таблиця 3

Кандидицидна активність лейкоцитів пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази і нормальних лейкоцитів (модифіковано за: Lehrer R.I., Cline M.J., 1969)

Мікроорганізм	Частка (%) перетравлених клітин за 1 год	
	Дефіцит мієлопероксидази	Нормальні лейкоцити
<i>Candida albicans</i>	0,1±0,2 (11)	30,5±7,3 (60)
<i>C. albicans</i> із осередка ураження	0	43,9
<i>C. stellatoidea</i>	0	25,5
<i>C. tropicalis</i>	0	25,8
<i>C. krusei</i>	2,0	48,3

лонки ротової порожнини, мокротинні, випорожненнях, сечі, біоптатах із вогнищ остеомиєліту (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969).

Генетичні дослідження з використанням методик полімеразної ланцюгової реакції або ДНК-секвенування можуть ідентифікувати мутації, що лежать в основі первинного імунodefіциту (Nauseef W.M. et al., 1998) (рис. 16). Разом з тим, зважаючи на генетичну гетерогенність імунodefіциту, негативні результати генетичного тестування не виключають спадковий характер хвороби. Не слід забувати про генеалогічний аналіз як доступний і достатньо інформативний метод ідентифікації спадкових хвороб людини (рис. 17).

Критерії діагностики

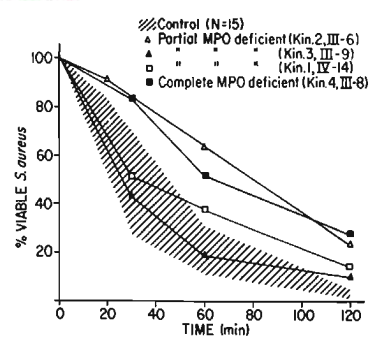
На сьогодні не запропоновано загально визначених усталених критеріїв діагностики дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, що зумовлено гетерогенністю походження хвороби. В 1989 р. запропоновані та успішно апробовані робочі критерії діагностики на невеликій вибірці пацієнтів із зазначеним типом імунodefіциту, діагноз якого верифікували раніше (Nauseef W.M., 1989). Для тотальної форми було притаманним зниження ензиматичної активності нейтрофілів <10% норми, негативні дані оксидативно-редукційної диференційної спектроскопії та відсутність субодиниць мієлопероксидази за даними аналізу western blot. У разі парціальної форми імунodefіциту виявляли зниження пероксидазної активності у межах 10–50% норми, а також вміст ферменту за даними спектроскопії та western blot-аналізу на рівні 10–50% такого у здорових клітин. Разом з тим виявляють генетично підтвер-

джені часткові форми дефіциту мієлопероксидази і за наявності більш вираженої експресії ензиму (Bos A.J. et al., 1982). Окрім того, одночасне проведення біохімічних, спектроскопічних тестів і western blot-аналізу технічно неможливе у багатьох імунологічних лабораторіях, що нівелює перспективи проведення рутинної діагностики цього поширеного типу імунodefіциту. Також запропоновані критерії не враховують дані проточної цитофлуориметрії, що найчастіше застосовують у сучасній імунодіагностиці.

Лікування

Профілактична антибіотикотерапія може бути показаною пацієнтам із клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, у яких переважають прояви бактеріальних інфекцій, однак слід враховувати можливість тяжких грибкових ускладнень, особливо — у разі застосування цефалоспоринів (Nguyen C., Katner H.P., 1997). Натомість тривала профілактична терапія із застосуванням бензилпеніциліну з приводу ревматизму виявилася безпечною і ефективною у пацієнтів із верифікованим первинним дефіцитом мієлопероксидази (Petrofiliu T. et al., 2013). M. Kitahara та співавтори (1981) повідомили про успішну терапію випадку рецидивної стрептококової флегмони нижніх кінцівок у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази із застосуванням пеніциліну без розвитку побічних ефектів. Разом з тим B.R. Ludviksson та співавтори (1993) за свідчили розвиток кандидозного менінгіту після необґрунтованого застосування ампіциліну і хлорамфеніколу у дитини віком 5 років із первинним дефіцитом мієлопер-

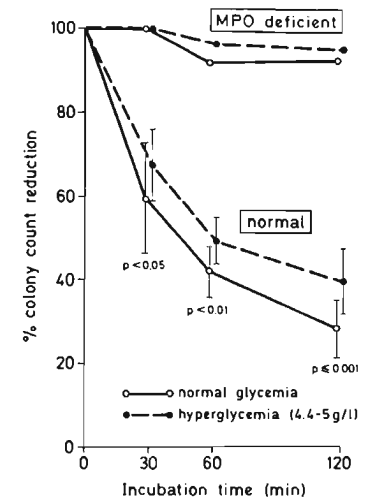
Рис. 14



Послаблення бактерицидної активності відносно *S. aureus* при дефіциті мієлопероксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

Control (n=15) – контроль; partial MPO deficient (Kin. 2, III-6) – парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість II ступеня); (Kin. 3, III-9) – парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість III ступеня); (Kin. 1, IV-14) – парціальний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість I ступеня); complete MPO deficient (Kin. 4, III-8) – повний дефіцит мієлопероксидази (спорідненість IV ступеня); TIME (min) – час (хв); % VIABLE *S. aureus* – частка (%) життєздатних золотистих стафілококів

Рис. 15



Послаблення кандидицидної активності при дефіциті мієлопероксидази (за: Cech P. et al., 1979)

MPO deficient – дефіцит мієлопероксидази фагоцитів; normal – норма; normal glycemia – нормальний рівень глюкози в крові; hyperglycemia (4.4–5 g/l) – гіперглікемія (4,4–5 г/л); % colony count reduction – частка (%) редукції кількості колоній; Incubation time – час інкубації (хв)

оксидази, з клінікою асептичного ураження мозкових оболонок. Слід пам'ятати про знижену ефективність антибіотиків у пацієнтів зазначеної групи, зумовлену послабленим доступом лікарських засобів до внутрішньоклітинно розміщених бактерій, які зазвичай мають екстрацелюлярну локалізацію (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). Відповідно, В.Е. Казмірчук (2005) описала випадок септицемії, спричиненої *Staphylococcus epidermidis*, у пацієнтки з парціальним дефіцитом мієлопероксидази, при якому відзначали резистентність до 13 послідов-

но застосовуваних антибактеріальних препаратів різних фармакологічних груп.

Сульфаметоксазол-триметоприм, що часто застосовують при фагоцитарних дефектах для профілактики бактеріальних інфекцій з огляду на виявлені модулюючий вплив на активність фагоцитозу (Emtapouilides C.E. et al., 1990), менш прийнятний при дефіциті мієлопероксидази, оскільки є повідомлення про розвиток асептичного менінгіту під впливом препарату (Ludviksson B.R. et al., 1993), хоча ми маємо позитивний досвід застосування бісептолу в деяких пацієнтів.

У ранніх повідомленнях з метою лікування кандидозу у пацієнтів із дефіцитом мієлопероксидази застосовували ністатин. С. Nguyen, Н.Р. Katner (1997) з успіхом використали двотижневу внутрішньовенну терапію із застосуванням флуконазолу в терапії дисемінованого кандидозного дерматиту у 20-річного пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Амфотерицин В у добовій дозі 270 мг внутрішньовенно крапельно протягом 3 тиж поспіль сприяв успішній терапії системного кандидозу у пацієнта з тотальним дефіцитом мієлопероксидази, разом з тим зберігалася потреба в подальшій підтримувальній терапії в дозі 30 мг 1 раз на тиждень протягом 5 міс з метою запобігання рецидивам інфекції (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969). М.Л. Weber та співавтори (1987) повідомили про успішне застосування амфотерицину В при кандидозному остеомиєліті кісток основи черепа у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази. У деяких випадках виникала потреба у проведенні хірургічних втручань, наприклад з приводу кандидозного абсцесу печінки (Sech P. et al., 1979), однак слід пам'ятати про ризик бактеріальних ускладнень ран (у тому числі післяопераційних) у цих пацієнтів (Lehrer R.I., Cline M.J., 1969).

Оскільки виявлений зворотний зв'язок між концентрацією вітаміну С і активністю мієлопероксидази фагоцитів, аскорбінова кислота протипоказана пацієнтам із дефіцитом цього ферменту (Netto B.D. et al., 2012), хоча зазначений препарат демонструє певний позитивний ефект при синдромі Чеджака — Хіраці (Mopciotti C. et al., 1983). Застосування розчину глюкози у концентрації 450–500 мг/дл призводить до суттєвого пригнічення лізису *Candida albicans* нейтрофілами при дефіциті мієлопероксидази (Sech P. et al., 1979), тому слід уникати введення розчинів глюкози цим пацієнтам. Принципово важливим є належний контроль глікемії при супутньому цукровому діабеті.

Онкологічні та мієлопроліферативні ускладнення потребують застосування імуносупресивної терапії, проведення якої, однак, потребує обережності, зважаючи на імуноскомпрометований стан пацієнтів. Зокрема, за даними S.K. Cheong (1987), виявлена позитивна терапевтична відповідь при мієлодиспластичному синдромі з парціальним дефіцитом мієлопероксидази на низькодозову терапію цитозина арабінозиду. F. Di Stefano та співавтори (2003) засвідчили успішну терапію при гіперсенситивного пневмоніту у пацієнта

молодого віку з верифікованим тотальним імунodefіцитом із застосуванням преднізолону у дозі 50 мг/кг маси тіла, разом з тим до призначення стероїдів слід ставитися зважено, оскільки кандидоз, що набуває тяжкого перебігу при дефіциті мієлопероксидази, є характерним ускладненням подібного лікування.

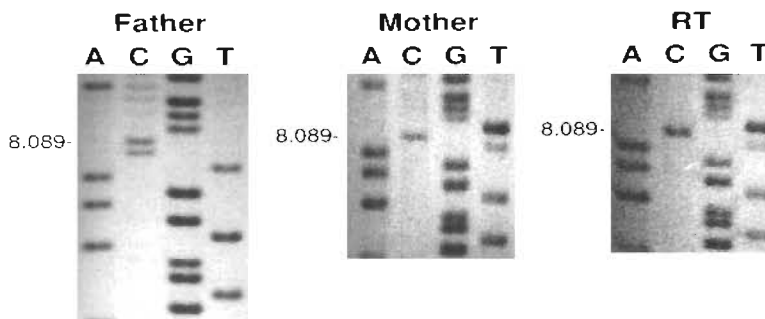
Цілком очевидно, що пацієнти з тяжкими формами дефіциту мієлопероксидази потребують проведення профілактичної імунотерапії, яка на сьогодні залишається невідпрацьованим терапевтичним підходом. Переливання лейкоцитів від HLA-сумісного донора призводило до компенсації дефіциту мієлопероксидази, що проявлялося тяжким шкірно-слизовим кандидозом із тривалістю ≈ 17 міс (Valdimarsson H. et al., 1972). Відомо, що при хронічній гранулематозній хворобі, яка має певну подібність із дефіцитом мієлопероксидази, в кількох контрольованих дослідженнях підтверджено ефективність застосування рекомбінантного гамма-інтерферону (Nunoi H. et al., 2004; Naderi beni F. et al., 2012). Препарат сприяє посиленню активності НАДФ-оксидази у фагоцитах і, принаймні частковій, компенсації наявного імунodefіциту, знижуючи частоту і тяжкість перебігу інфекційних епізодів (Fernandez-Boyanapalli R. et al., 2010). Фунгі-

цидні властивості рекомбінантного гамма-інтерферону в імуноскомпрометованих пацієнтів з інвазивними грибовими інфекціями виявляли раніше в кількох невеликих контрольованих дослідженнях (Armstrong-James D. et al., 2010; Jarvis J.N. et al., 2012), зниження продукції цього цитокіну спостерігали при хронічному шкірно-слизовому кандидозі (de Moraes-Vasconcelos D. et al., 2001). Ми доповіли про успішний досвід застосування рекомбінантного гамма-інтерферону в окремих випадках дефіциту мієлопероксидази фагоцитів (Мальцев Д.В., Климчук В.В., 2011; Мальцев Д.В., 2012). Існує необхідність проведення спеціального контрольованого дослідження, присвяченого оцінці ефективності й безпеці застосування препаратів гамма-інтерферону при симптомних формах імунodefіциту. На сьогодні таке дослідження здійснюється на базі Інституту імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у Києві.

Висновки

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів — поширена хвороба природженого імунітету, зумовлена фагоцитарною недостатністю, яка, незважаючи на велику кількість асимптомних форм, чинить ви-

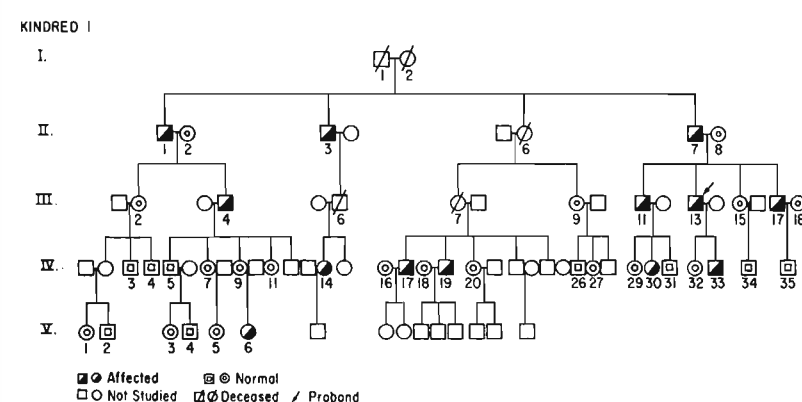
Рис. 16



Ідентифікація R569W-мутації у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази і його матері шляхом ДНК-секвенування (за: Nauseef W. et al., 1998)

Father — батько; mother — мати; RT — хвора пацієнтка; A — аденін; C — цитозин; G — гуанін; T — тимін

Рис. 17



Генеалогічне дерево пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази (за: Kitahata M. et al., 1981)

Kindred 1 — спорідненість I ступеня; affected — уражені особи; normal — нормальні особи; not studied — не вивчені особи; deceased — померлі особи; proband — пробанд

ражений негативний вплив на здоров'я сучасної людини. Негативні наслідки хвороби призводять до погіршення якості життя, інвалідизації та передчасної смерті.

Діагностика дефіциту мієлопероксидази фагоцитів в Україні — давно назріла необхідність, яка, на жаль, залишається нереалізованою. Досі не вивчено епідеміологію цього захворювання в нашій країні, хоча за екстраполяцією європейських даних наразі в Україні проживає щонайменше 23 тис. пацієнтів із первинним дефіцитом мієлопероксидази.

Вторинний дефіцит мієлопероксидази призводить до розвитку інфекційних ускладнень при різних хворобах із патологічними станами, які є його причиною.

Впровадження стратегій антимікробного лікування, ймовірно, призвело до додаткового зростання частоти імунodefіциту в людській популяції, шляхом підвищення витривалості хворих осіб і відтворення ураженого потомства.

Публікація покликана підкреслити актуальність проблеми дефіциту мієлопероксидази фагоцитів, оскільки лише спільні скоординовані дії лікарів різних спеціальностей і клінічних імунологів допоможуть досягти істотного прогресу в окресленому напрямку.

Адекватна діагностика дефіциту мієлопероксидази дозволить пояснити походження багатьох випадків імунозалежної патології, сприятиме раціональному плануванню сім'ї та профілактиці можливих ускладнень, розробка ефективних імунотерапевтичних втручань забезпечить безпрецедентний прорив у лікуванні рецидивних інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами.

Список використаної літератури

Казмирчук В.Є. (2005) Імунологія в клінічних випадках (діагностика і лікування імунodefіцитних захворювань, моніторинг хворих на конкретних клінічних прикладах). ПоліграфПлюс, Київ, 147 с.

Казмирчук В.Є., Мальцев Д.В., Слободин Т.Н., Головченко Ю.И. (2011) Синдром паркинсонізму у молодих жінок, страждаючих дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. *Международ. невролог. журн.*, 1(39): 15–24.

Мальцев Д.В. (2012) Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу. *Укр. мед. часопис*, 1(87): 136–142 (www.umj.com.ua/article/20513).

Мальцев Д.В., Климчук В.В. (2011) Випадок ятрогенного аспергиліозу ретробульбарної клітковини і лімбичного герпесвірусного енцефаліту у пацієнта з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. *Укр. мед. часопис*, 1(81): 118–120 (www.umj.com.ua/article/9136).

Antachopoulos C. (2010) Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. *Clin. Microbiol. Infect.*, 16(9): 1335–1342.

Anzil A.P., Blinzinger K., Harzer K. et al. (1975) Cytosome morphology and distribution of generalized ceroidlipofuscinosis in a twenty-eight month old boy with normal myeloperoxidase activity. *Neuropadiatrie*, 6(3): 259–283.

Arakawa T., Wada Y., Hayashi T. et al. (1965) Uracil-uric refractory anemia with peroxidase negative neutrophils. *Tohoku J. Exp. Med.*, 87(1): 52–75.

Armstrong-James D., Teo I.A., Shrivastava S. et al. (2010) Exogenous interferon-gamma immunotherapy for invasive fungal infections in kidney transplant patients. *Am. J. Transplant.*, 10(8): 1796–1803.

Arumugan G., Rajagopal R. (2004) Evaluation of neutrophil functions in obstructive jaundice patients. *Turk. J. Hematol.*, 21: 189–196.

Auwerx J., Boogaerts M., Ceuppens J.L., Demets M. (1985) Defective host defence mechanisms in a family with hypocalcaemic hypercalcaemia and coexisting interstitial lung disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 62(1): 57–64.

Azarova L.A., Vasilenko L.P., Oblamskaia G.V. (1993) Hereditary myeloperoxidase deficiency: its diagnosis on the Technicon H.1 hematological analyzer. *Gematol. Transfuziol.*, 38(2): 41–42.

Becker R., Pflüger K.H. (1994) Myeloperoxidase deficiency: an epidemiological study and flow-cytometric detection of other granular enzymes in myeloperoxidase-deficient subjects. *Ann. Hematol.*, 69(4): 199–203.

Békési G., Kalkucs R., Varbiro S. et al. (2001) Induced myeloperoxidase activity and related superoxide inhibition during hormone replacement therapy. *BJOG*, 108(5): 474–481.

Bell A.L., Markey G.M., Alexander H.D. et al. (1993) Myeloperoxidase deficiency in a patient with rheumatoid arthritis: oxygenation and radical activity by phagocytic cells. *Br. J. Rheumatol.*, 32(2): 162–165.

Bhambhani V., Introne W.J., Lungu C. et al. (2013) Chediak-Higashi syndrome presenting as young-onset levodopa-responsive parkinsonism. *Mov. Disord.*, 28(2): 127–129.

Bizzaro N., Briani G., Boccato P. (1988) Acquired myeloperoxidase deficiency of neutrophils in a patient with aplastic anemia (idiopathic marrow aplasia). *Acta Haematol.*, 80(2): 71–73.

Bos A.J., Weening R.S., Hamers M.N. et al. (1982) Characterization of hereditary partial myeloperoxidase deficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 99(4): 589–600.

Brennan M.L., Anderson M.M., Shih D.M. et al. (2001) Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 107(4): 419–430.

Breton-Gorius J., Coquin Y., Guichard J. (1975) Peroxidase activity of neutrophil granules in two cases of congenital myeloperoxidase deficiency. *CR Acad. Sci. Heb. Seances Acad. Sci. D.*, 280(14): 1753–1756.

Caenazzo A., Piva E., Sartori D., Stefani P.M. (1997) Idiopathic myelofibrosis with neutrophil myeloperoxidase deficiency: a case report. *Haematologica*, 82(4): 465–467.

Carulli G., Minucci S., Angiolini C. et al. (1995) Luminol-enhanced, whole blood chemiluminescence of human neutrophils evaluated by means of an automated, computer-assisted, and high-sensitivity luminescence analyzer. *Int. J. Clin. Lab. Res.*, 25(4): 216–221.

Castillo-Tong D.C., Pils D., Heinze G. et al. (2014) Association of myeloperoxidase with ovarian cancer. *Tumour Biol.*, 35(1): 141–148.

Cech P., Markert M., Perrin L.H. (1983) Partial myeloperoxidase deficiency in preleukemia. *Blut.*, 47(1): 21–30.

Cech P., Schneider P., Bachmann F. (1982) Partial myeloperoxidase deficiency. *Acta Haematol.*, 67(3): 180–184.

Cech P., Stalder H., Widmann J.J. et al. (1979) Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess. *Am. J. Med.*, 66(1): 149–153.

Cheong S.K. (1987) Response of a case of myelodysplastic syndrome with partial myeloperoxidase deficiency to continuous infusion of low-dose cytosine arabinoside. *Singapore Med. J.*, 28(6): 577–578.

Chiang A.K., Chan G.C., Ma S.K. et al. (2000) Disseminated fungal infection associated with myeloperoxidase deficiency in a premature neonate. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 19(10): 1027–1029.

Chochola J., Yamaguchi Y., Moguilevsky N. et al. (1994) Virucidal effect of myeloperoxidase on human immunodeficiency virus type 1-infected T cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38(5): 969–972.

Cocchi P., Mori S., Ravina A. (1973) Myeloperoxidase-deficient leucocytes in streptococcal infections. *Helv. Paediatr. Acta.*, 28(1): 79–85.

Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al. (1982) Incidence of myeloperoxidase deficiency in an area of

northern Italy: histochemical, biochemical and functional studies. *Br. J. Haematol.*, 51(1): 81–87.

Cramer R., Soranzo M.R., Dri P. et al. (1984) A simple reliable assay for myeloperoxidase activity in mixed neutrophil-eosinophil cell suspensions: application to detection of myeloperoxidase deficiency. *J. Immunol. Methods*, 70(1): 119–125.

De Argila D., Dominguez J.D., Lopez-Esteban J.L., Iglesias L. (1996) Pustular psoriasis in a patient with myeloperoxidase deficiency. *Dermatology*, 193(3): 270.

de Moraes-Vasconcelos D., Orii N.M., Romano C.C. et al. (2001) Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin. Exp. Immunol.*, 123(2): 247–253.

DeLeo F.R., Goedken M., McCormick S.J., Nauseef W.M. (1998) A novel form of hereditary myeloperoxidase deficiency linked to endoplasmic reticulum/proteasome degradation. *J. Clin. Invest.*, 101(12): 2900–2909.

Di Stefano F., Verna N., Di Giampaolo L. et al. (2003) Cavitating BOOP associated with myeloperoxidase deficiency in a floor cleaner with an incidental heavy exposure to benzalkonium compounds. *J. Occup. Health*, 45(3): 182–184.

Disdier P., Harlé J.R., Weiller-Merli C. et al. (1991) Neutrophilic dermatosis despite myeloperoxidase deficiency. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 24(4): 654–655.

Domingues-Ferreira M., Pereira A., Duarte A.J., Moraes-Vasconcelos D. (2009) Disseminated paracoccidiodomycosis and tuberculosis in myeloperoxidase deficiency. *Clin. Immunol.*, 131: S149–S150.

d'Onofrio G., Mancini R., Vallone R. et al. (1983) Acquired neutrophil myeloperoxidase deficiency: an indicator of subclinical activation of blood coagulation? *Blood Cells*, 9(3): 455–466.

Dri P., Cramer R., Soranzo M.R. et al. (1982) New approaches to the detection of myeloperoxidase deficiency. *Blood*, 60(2): 323–327.

Edgerton M. (1999) Myeloperoxidase deficiency associated with atypical oral candidiasis: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.*, 82(3): 263–265.

El-Bejjani D., Hazen S.L., Mackay W. et al. (2008) Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults. *HIV Clin. Trials*, 9(3): 207–211.

El-Maalem H., Fletcher J. (1980) Impaired neutrophil function and myeloperoxidase deficiency in pregnancy. *Br. J. Haematol.*, 44(3): 375–381.

Emmanouilides C.E., Lianou P.E., Bassaris H.P., Papavassiliou J.T. (1990) Trimethoprim, sulphamethoxazole, bacterial adhesion and polymorphonuclear leucocyte function. *J. Antimicrob. Chemother.*, 26(6): 803–812.

Erbagci Z. (2003) Noma-like gangrenous cheilitis in a child with cyclic neutropenia associated with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr. Dermatol.*, 20(6): 519–523.

Fabian I., Aronson M. (1975) Deamination of histamine by peroxidase of neutrophils and eosinophils. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 17(3): 141–145.

Fernandez-Boyanapalli R., McPhillips K.A., Frasch S.C. et al. (2010) Impaired phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in chronic granulomatous disease is reversed by IFN- γ in a nitric oxide-dependent manner. *J. Immunol.*, 185(7): 4030–4041.

Foden A.P., Partridge J.W., Steytler J.G. (1988) Early recognition of hereditary myeloperoxidase deficiency by flow-through differential cell counters. *S. Afr. Med. J.*, 73(11): 680–681.

Gerber C.E., Kuçi S., Zipfel M. et al. (1996) Phagocytic activity and oxidative burst of granulocytes in persons with myeloperoxidase deficiency. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 34(11): 901–908.

Granel B., Serratrice J., Fossat C. et al. (2000) Psoriasis and myeloperoxidase deficiency. *Dermatology*, 201(1): 74.

Grossi N.A., Candel A.G., Shrit A., Schumacher H.R. (1993) Myeloperoxidase deficiency and severe sepsis. *South. Med. J.*, 86(7): 832–836.

- Higashi O., Katsuyama N., Satodate R.** (1965) A case with hematological abnormality characterized by the absence of peroxidase activity in blood polymorphonuclear leukocytes. *Tohoku J. Exp. Med.*, 87(1): 77–89.
- Howell R.R., Seegmiller J.E.** (1962) Uricolysis by human leukocytes. *Nature (London)*, 196: 482–483.
- Hrycek A., Panc B., Szew W. et al.** (1985) Function and ultrastructure of peripheral blood neutrophils in a patient with granulocytic myeloperoxidase deficiency. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 73(1): 49–55.
- Hunh D., Belohradsky B.H., Haas R.** (1978) Familial peroxidase-deficiency and acute myeloid leukemia. *Acta Haematol.*, 59(3): 129–143.
- Ichimori K., Fukuyama N., Nakazawa H. et al.** (2003) Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction — study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice. *Free Radic. Res.*, 37(5): 481–489.
- Ito K., Nakamura N., Sumitomo H., Koizumi H.** (1995) A case of familial myeloperoxidase deficiency associated with Raynaud's disease. *Nihon. Naika. Gakkai. Zasshi.*, 84(6): 956–957.
- Jarvis J.N., Meintjes G., Rebe K. et al.** (2012) Adjuvantic interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *AIDS*, 26(9): 1105–1113.
- Kalinski T., Jentsch-Ullrich K., Fill S. et al.** (2007) Lethal candida sepsis associated with myeloperoxidase deficiency and pre-eclampsia. *APMIS*, 115(7): 875–880.
- Kaufman J., Komorowski R.** (1991) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in common variable immunodeficiency syndrome. *Chest*, 100(2): 552–553.
- Kitahara M., Eyre H.J., Simonian Y. et al.** (1981) Hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood*, 57(5): 888–893.
- Kiebanoff S.J., Coombs R.W.** (1996) Virucidal effect of stimulated eosinophils on human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*, 12(1): 25–29.
- Kiebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H. et al.** (2012) Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J. Leukoc. Biol.*, 93(2): 185–198.
- Klenner S., Richartz J., Bauer N., Moritz A.** (2010) Myeloperoxidase deficiency in dogs observed with the ADVIA®120. A retrospective study. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere*, 38(3): 139–146.
- Kusenbach G., Rister M.** (1985) Myeloperoxidase deficiency as a cause of recurrent infections. *Klin. Padiatr.*, 197(5): 443–445.
- Kutter D.** (1998) Prevalence of myeloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology. *J. Mol. Med. (Berl)*, 76(10): 669–675.
- Kutter D., Devaquet P., Vanderstocken G. et al.** (2000) Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol.*, 104(1): 10–15.
- Lanza F., Fietta A., Spisani S. et al.** (1987) Does a relationship exist between neutrophil myeloperoxidase deficiency and the occurrence of neoplasms? *J. Clin. Lab. Immunol.*, 22(4): 175–180.
- Lanza F., Giuliani A.L., Amelotti F. et al.** (1988) Depressed neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity in subjects affected by hereditary myeloperoxidase deficiency and secondary neoplasia. *Haematologica*, 73(5): 355–358.
- Lanza F., Musto P., Franzè D.** (1985a) Hereditary myeloperoxidase deficiency syndrome: clinical and hematologic features of 10 cases. *Recenti Prog. Med.*, 76(2): 71–78.
- Lanza F., Spisani S., Fietta A., Traniello S.** (1985b) Morphological, ultrastructural, cytochemical and functional analysis of neutrophils deficient in myeloperoxidase. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 61(3): 453–459.
- Larrocha C., Fernández de Castro M., Fontan G. et al.** (1982) Hereditary myeloperoxidase deficiency: study of 12 cases. *Scand. J. Haematol.*, 29(5): 389–397.
- Lehrer R.I., Cline M.J.** (1969) Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to *Candida* infection. *J. Clin. Invest.*, 48(8): 1478–1488.
- Lin C.K., Liang R., Ma L.** (1990) Myelodysplastic syndrome presenting with generalized cutaneous granulocytic sarcomas. *Acta Haematol.*, 83(2): 89–93.
- Lindgren S., Stendahl O.** (1976) Phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in generalized pustular psoriasis. *Acta Derm. Venereol.*, 56(3): 229–233.
- Ludviksson B.R., Thorarensen O., Gudnason T., Halldorsson S.** (1993) *Candida albicans* meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12(2): 162–164.
- Maltsev D.V., Kazmirchuk V.E.** (2013) Herpesvirus neuroinfections in immunocompromised patients: diagnosis and preventive treatment. *Allergy, asthma and immunopathology: from basic science to clinical management*, London, April 27–30: 105–107.
- Marchetti C., Patriarca P., Solero G.P. et al.** (2004) Genetic studies on myeloperoxidase deficiency in Italy. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 57(5): S10–12.
- Mauch L., Lun A., O'Gorman M. et al.** (2007) Chronic granulomatous disease (CGD) and complete myeloperoxidase deficiency both yield strongly reduced dihydrorhodamine 123 test signals but can be easily discerned in routine testing for CGD. *Clin. Chem.*, 53(5): 890–896.
- McKenna S.M., Davies K.J.** (1988) The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. Possible role in the bactericidal activity of phagocytes. *Biochem. J.*, 254(3): 685–692.
- Monciotti C., Colleselli P., Barbato A., Formentin E.** (1983) Prolonged remission of infectious symptoms during treatment with ascorbate in a case of Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr. Med. Chir.*, 5(5): 433–436.
- Moosmann K., Bojanovsky A.** (1975) Recurrent candidiasis in bone-marrow peroxidase deficiency. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 123(5): 408–409.
- Muller-Hagedorn S., Forges T., Kutter D., Conrad R.** (1996) A case of total peripheral aneosinophilia associated with complete deficiency of myeloperoxidase. *Acta Clin. Belg.*, 51(4): 275–278.
- Naderi Beni F., Fattahi F., Mirshafiey A. et al.** (2012) Increased production of nitric oxide by neutrophils from patients with chronic granulomatous disease on interferon-gamma treatment. *Int. Immunopharmacol.*, 12(4): 689–693.
- Nauseef W.M.** (1986) Myeloperoxidase biosynthesis by a human promyelocytic leukemia cell line: insight into myeloperoxidase deficiency. *Blood*, 67(4): 865–872.
- Nauseef W.M.** (1987) Posttranslational processing of a human myeloid lysosomal protein, myeloperoxidase. *Blood*, 70(4): 1143–1150.
- Nauseef W.M.** (1989) Aberrant restriction endonuclease digests of DNA from subjects with hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood*, 73(1): 290–295.
- Nauseef W.M.** (1999) Quality control in the endoplasmic reticulum: lessons from hereditary myeloperoxidase deficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 134(3): 215–221.
- Nauseef W.M.** (2014) Diagnostic assays for myeloperoxidase and myeloperoxidase deficiency. *Methods Mol. Biol.*, 1124: 537–546.
- Nauseef W.M., Brigham S., Cogley M.** (1994) Hereditary myeloperoxidase deficiency due to a missense mutation of arginine 569 to tryptophan. *J. Biol. Chem.*, 269(2): 1212–1216.
- Nauseef W.M., Cogley M., Bock S., Petrides P.E.** (1998) Pattern of inheritance in hereditary myeloperoxidase deficiency associated with the R569W missense mutation. *J. Leukoc. Biol.*, 63(2): 264–269.
- Nauseef W.M., Root R.K., Malech H.L.** (1983) Biochemical and immunologic analysis of hereditary myeloperoxidase deficiency. *J. Clin. Invest.*, 71(5): 1297–1307.
- Netto B.D., Moreira E.A., Patiño J.S. et al.** (2012) Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on vitamin C, myeloperoxidase, and oral clinical manifestations: a 2-year follow-up study. *Nutr. Clin. Pract.*, 27(1): 114–121.
- Nguyen C., Katner H.P.** (1997) Myeloperoxidase deficiency manifesting as pustular candidal dermatitis. *Clin. Infect. Dis.*, 24(2): 258–260.
- Nunoi H., Ishibashi F., Mizukami T., Hidaka F.** (2004) Clinical evaluation of interferon-gamma treatment to chronic granulomatous disease patients with splice site mutations. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 57(5): S25–26.
- Ohashi Y.Y., Kameoka Y., Pearsall A.S. et al.** (2004) Novel missense mutation found in a Japanese patient with myeloperoxidase deficiency. *Gene*, 327(2): 195–200.
- Ohno H.** (2010) Association of primary myeloperoxidase deficiency and myeloproliferative neoplasm. *Intern. Med.*, 49(22): 2527–2528.
- Okuda T., Yasuoka T., Oka N.** (1991) Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 49(2): 183–186.
- Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A.** (2010) Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Cell. Biol.*, 191(3): 677–691.
- Parry M.F., Root R.K., Metcalf J.A. et al.** (1981) Myeloperoxidase deficiency: prevalence and clinical significance. *Ann. Intern. Med.*, 95(3): 293–301.
- Patroğlu T., Eke Güngör H., Belohradsky J.S. et al.** (2013) Myeloperoxidase deficiency: the secret under the flag of unstained cell. *Turk. J. Haematol.*, 30(2): 232–233.
- Perlingeiro R.C., Queiroz M.L.** (1994) Polymorphonuclear phagocytosis and killing in workers exposed to inorganic mercury. *Int. J. Immunopharmacol.*, 16(12): 1011–1017.
- Persad A.S., Kameoka Y., Kanda S. et al.** (2006) Arginine to cysteine mutation (R499C) found in a Japanese patient with complete myeloperoxidase deficiency. *Gene Expr.*, 13(2): 67–71.
- Queiroz M.L., Costa F.F., Bincoletto C. et al.** (1994) Engulfment and killing capabilities of neutrophils and phagocytic splenic function in persons occupationally exposed to lead. *Int. J. Immunopharmacol.*, 16(3): 239–244.
- Queiroz M.L., Fernandes M.D., Valadares M.C.** (1999) Neutrophil function in workers exposed to organophosphate and carbamate insecticides. *Int. J. Immunopharmacol.*, 21(4): 263–270.
- Ramsaransing G., Teelken A., Prokopenko V.M. et al.** (2003) Low leukocyte myeloperoxidase activity in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74(7): 953–955.
- Rider E.D., Christensen R.D., Hall D.C., Rothstein G.** (1988) Myeloperoxidase deficiency in neutrophils of neonates. *J. Pediatr.*, 112(4): 648–651.
- Roberts J., Quastel J.H.** (1964) Oxidation of reduced triphosphopyridine nucleotide by guinea pig polymorphonuclear leukocytes. *Nature*, 202: 85–86.
- Robertson C.F., Thong Y.H., Hodge G.L., Cheney K.** (1979) Primary myeloperoxidase deficiency associated with impaired neutrophil margination and chemotaxis. *Acta Paediatr. Scand.*, 68(6): 915–919.
- Romano M., Dri P., Da Dalt L. et al.** (1997) Biochemical and molecular characterization of hereditary myeloperoxidase deficiency. *Blood*, 90(10): 4126–4134.
- Ross D.W., Kaplow L.S.** (1985) Myeloperoxidase deficiency. Increased sensitivity for immunocytochemical compared to cytochemical detection of enzyme. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 109(11): 1005–1006.
- Rudolph T.K., Wipper S., Reiter B. et al.** (2012) Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans. *Eur. Heart J.*, 33(13): 1625–1634.
- Russo A.J., Krigsman A., Jepson B., Wakefield A.** (2009) Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2: 85–94.
- Sato A.** (1965) Peroxidase-negative neutrophils in Arakawahigashi's syndrome, in encephalitis Economio, further in «healthybrethren». *Tohoku J. Exp. Med.*, 87(1): 94–100.
- Shiohara M., Komiyama A.** (2000) Myeloperoxidase deficiency. *Ryoikibetsu Shokogun Shirzu*, 32: 183–185.
- Stendahl O., Coble B.I., Dahlgren C. et al.** (1984) Myeloperoxidase modulates the phagocytic

activity of polymorphonuclear neutrophil leukocytes. *Studies with cells from a myeloperoxidase-deficient patient.* J. Clin. Invest., 73(2): 366–373.

Takeuchi K., Umeki Y., Matsumoto N. et al. (2012) Severe neutrophil-mediated lung inflammation in myeloperoxidase-deficient mice exposed to zymosan. *Inflamm. Res.*, 61(3): 197–205.

Tarocco R.P., Faro G., Sargiotto A. (1983) Idiopathic adult pulmonary hemosiderosis: a new etiopathogenic hypothesis. *Minerva Med.*, 74(47–48): 2835–2839.

Tishchenko L.M., Guseva S.A. (1989) Myeloperoxidase deficiency of the peripheral blood neutrophils and the incidence of infectious complications in patients with acute myeloblastic leukemia. *Vrach. Delo*, 3: 49–51.

Turpin F., Lejeune F., Vilde J.L. et al. (1978) Peroxidase deficiency in neutrophils in systemic mastocytosis. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, 20(1): 77–97.

Valdimarsson H., Moss P.D., Holt P.J., Hobbs J.R. (1972) Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with leucocytes from HL-A compatible sibling. *Lancet*, 1(7748): 469–472.

Vázquez-Escobosa C., Puebla-Pérez A.M., Gómez-Estrada H. (1984) Myeloperoxidase deficiency in polymorphonuclear cells of children with recurrent infections. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 41(11): 614–616.

Verdot J.J., Bayle J., Juhan I. et al. (1981) Automated hemogram and myeloperoxidase deficiency. Analysis of 33 cases. *Sem. Hop.*, 57(9–10): 450–457.

Viollier A.F., Weschler D., Viollier M., Viollier E.H. (1986) Myeloperoxidase deficiency — blemish or disease? Evaluation of 60,337 differential blood pictures. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 116(43): 1487–1488.

von Leitner E.C., Klinke A., Atzler D. et al. (2011) Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemo protein myeloperoxidase. *Circulation*, 124(24): 2735–2745.

Wang K., Lin B., Lin J., Lan X. (2013) A novel mutation in the myeloperoxidase gene in a Chinese female with complete myeloperoxidase deficiency: the role of nonsense-mediated mRNA decay. *Gene*, 515(1): 205–207.

Weber M.L., Abela A., de Repentigny L. et al. (1987) Myeloperoxidase deficiency with extensive candidal osteomyelitis of the base of the skull. *Pediatrics.*, 80(6): 876–879.

Weil S.C., Rosner G.L., Reid M.S. et al. (1988) Translocation and rearrangement of myeloperoxidase gene in acute promyelocytic leukemia. *Science.*, 240(4853): 790–792.

Zhang R., Brennan M.L., Fu X. et al. (2001) Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 286(17): 2136–2142.

Дефіцит миєлопероксидази фагоцитів

Д.В. Мальцев

Резюме. Дефіцит миєлопероксидази фагоцитів — іммунодефіцитне захворювання, обумовлене генетически детермінованою або придбаною недостаточністю мікробіцидного фермента фагоцитів миєлопероксидази, котре відносять до так званого малого імунного дисфункції людини, або менш значущим іммунодефіцитом. В популяції виявляють з частотою 1:2000–1:4000 населення і включають до групи найбільш розповсюджених захворювань імунної системи людини. Дефіцит миєлопероксидази передається по аутосомно-домінантному типу, разом з тем розподілення фенотипу в родині відповідає такому у захворювань з аутосомно-рецесивною передачею патологічного гена. Стаття являє собою висвітлюючий огляд даних наукової літератури стосовно проблеми дефіциту миєлопероксидази фагоцитів, призначеної привернути увагу клініцистів до необхідності адекватної діагностики даної патології імунної системи серед населення України.

Ключевые слова: миєлопероксидаза, фагоцити, іммунодефіцит.

Myeloperoxidase deficiency of phagocytes

D.V. Maltsev

Summary. Myeloperoxidase deficiency of phagocytes — immunodeficiency disease caused by a genetically determined or acquired deficiency of phagocytic microbicidal enzyme myeloperoxidase, referred to the so-called small human immune dysfunctions or minor immunodeficiencies. It's one of the most common diseases of the human immune system, prevalence in general population is from 1:2000 to 1:4000. Myeloperoxidase deficiency is transmitted as an autosomal dominant trait, but the distribution of the phenotype within the family corresponds to that of autosomal recessive transmission of the abnormal gene. This article is a comprehensive view of the scientific literature evidences concerning the problem of myeloperoxidase deficiency of phagocytes, which should attract the attention of clinicians for the need of adequate diagnosis of this immune system disease among the Ukrainian population.

Key words: myeloperoxidase, phagocytes, immunodeficiency.

Адреса для листування:

Мальцев Дмитро Валерійович
04080, Київ, вул. Туровська, 26
Інститут імунології та алергології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
E-mail: dmaltsev@ukr.net

Одержано 04.07.2014

Реферативна інформація

Недостаток сна приводит к возникновению ложных воспоминаний

Ученые из Калифорнийского университета (University of California), Ирвайн, и Университета штата Мичиган (Michigan State University), Ист-Лансинг, США, в ходе нового исследования впервые доказали, что недостаток сна не только снижает показатели памяти, как считалось ранее, но и повышает восприимчивость человека к ложным воспоминаниям. Результаты данной работы, проведенной под руководством доктора Стивена Дж. Френда (Steven J. Frenda), опубликованы в журнале «Psychological Science».

Влияние недостатка сна на состояние памяти на данное время изучено слабо. Авторы исследования отмечают, что давно известно, что недосыпание нарушает когнитивные функции, однако его влияние на риск возникновения расстройств памяти практически не изучалось. Существует лишь несколько эмпирических исследований, в которых людей, лишенных сна, просили запоминать списки слов, но не предлагали вспомнить существующих людей, места или события.

В ходе предыдущего исследования команда специалистов под руководством С. Дж. Френда получила доказательства того, что у людей, спящих <5 ч/сут, часто возникают ложные воспоминания. Однако ученые решили не останавливаться на полученных результатах и попытаться выяснить, как влияет полное отсутствие сна на риск развития парамнезии.

Участниками работы стали 104 учащийся колледжа, которых случайным образом распределили на 4 группы. В первой части

исследования двум группам поздно вечером показали фотографии с преступными сценами, после чего 1-й группе разрешили спать, а 2-й необходимо было бодрствовать до утра. Остальным участникам исследования демонстрировали те же фотографии утром, причем предшествующую ночь участники 3-й группы спали, а 4-й — нет. В следующей части работы ученые всем участникам дали прочесть показания свидетелей тех преступлений, которые они видели на фото и решить, какие из них не соответствуют ранее видимым изображениям.

Исследователи выявили, что те участники, которые после просмотра фото всю ночь бодрствовали (2-я группа), были более склонны считать, что неправдивые события, описанные свидетелем, действительно были на изображениях. Это свидетельствовало об образовании у них ложных воспоминаний.

Авторы исследования отмечают, что результаты, полученные в ходе данной работы, могут иметь важное значение в правовых вопросах. Известно, что люди все меньше времени отводят для ночного сна — стремительно повышается распространенность хронического недосыпания. Поэтому было бы целесообразно оценивать свидетелей-очевидцев с учетом их склонности к возникновению ложных воспоминаний.

Frenda S.J., Patihis L., Loftus E.F. et al. (2014) Sleep Deprivation and False Memories. *Psychological Science*, July 16 [Epub ahead of print].

Whiteman H. (2014) Lack of sleep 'increases risk of false memories'. *Medical news today*, July 27 (www.medicalnewstoday.com/articles/280152.php).

Юлия Котикович