

9. Bakinowska, E.; Kielbowski, K.; Pawlik, A. The Role of MicroRNA in the Pathogenesis of Acute Kidney Injury. *Cells* 2024, 13, 1559. <https://doi.org/10.3390/cells13181559>

DOI <https://doi.org/10.36059/978-966-397-522-1-89>

**РОЛЬ ТИРОЗИНКІНАЗИ У ФОРМУВАННІ
КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ ХВОРОБИ БРУТОНА
НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ ЗАХВОРЮВАННЯ
У ХЛОПЧИКІВ-БЛИЗНЮКІВ**

Хрустовський І. А.

*здобувач вищої освіти другого (магістрського рівня)
за спеціальністю 222 – Медицина
Міжнародний гуманітарний університет*

Васил'єв О. О.

*здобувач вищої освіти другого (магістрського рівня)
за спеціальністю 222 – Медицина
Міжнародний гуманітарний університет
Науковий керівник: Врублевська С. В.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішніх хвороб
Міжнародний гуманітарний університет
м. Одеса, Україна*

Хвороба Брутона – це спадкове захворювання, що характеризується відсутністю або різким зниженням рівня всіх класів імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM та ін.) у крові, що призводить до тяжкого дефіциту гуморального імунітету [1–5].

Генетично зумовлена мутаціями в гені ВТК (Bruton's Tyrosine Kinase), розташованому на Х-хромосомі [1, 2]. Цей ген відповідальний за синтез ферменту тирозинкінази, який бере участь в процесі утворення і диференціювання В-клітин. В результаті мутацій цього гена і блокування синтезу брутоновської тирозинкінази порушується формування гуморального імунітету [1–5].

«Тирозинкіназа Брутона (ВТК) – це нерцепторна Тес-кіназа, яка набирає обертів з моменту схвалення ВТК-таргетної терапії як перша лінія лікування злоякісних новоутворень В-клітин» [1]. Експонентне

розширення кількості публікацій, що стосуються ВТК за останнє десятиліття, можна віднести до глибшого розуміння багатогранної ролі, яку він грає в імунній системі, та появи нових більш специфічних інгібіторів ВТК [3].

Згодом було доведено, що ВТК відіграє вирішальну роль у кількох біологічних процесах, включаючи диференціювання В-клітин [2]. Також було доведено, що ВТК фосфорилюється *in vitro* при стимуляції рецептора антигену В-клітин (BCR), після чого підвищується рівень кінази Ці події призводять до включення ВТК як члена сигнального шляху BCR[5]. Це було додатково встановлено у дослідженнях на мишах із дефіцитом ВТК. Шляхом блокування експресії ВТК, Хан та ін. показали зниження зрілих В-клітин та дефіцит імуноглобулінів у сироватці мишей з дефіцитом ВТК, що лежить в основі незамінної природи ВТК для диференціації В-клітин.[4]. Більш м'яка форма захворювання, що несе точкову мутацію ВТК, відома як Х-зчеплений імунодефіцит (ХІД). Дефекти, присутні в ХІД, незначні в порівнянні з ХЛА, але В-клітини, присутні у пацієнтів, порушили сигналізацію BCR [5].

Тирозинкіназа Брутона відіграє важливу роль у сигнальному шляху рецептора В-клітин (BCR). ВТК впливає на вироблення молекул-месенджерів, які можуть аномально активувати сигнальний шлях BCR і трансформувати В-клітини в аутореактивні В-клітини, відповідальні за аутоімунні захворювання [2]. Підвищена активність ВТК спостерігалася при кількох аутоімунних захворюваннях, включаючи СЧВ та РА [2]. Сигнальний потенціал ВТК та його цільова природа виявилася надзвичайно цінною для широкого спектру клінічних застосувань [5].

Розробка нових, більш специфічних та менш токсичних ВТК може потенційно зробити революцію у лікуванні значної кількості захворювань із ще незадоволеними потребами у лікуванні [2].

Хвороба Брутона передається за Х-зчепленим рецесивним типом, тому хворіють переважно хлопчики [1–5].

Початок зазвичай у віці 6–12 місяців (після втрати материнських антитіл): часті, рецидивні бактеріальні інфекції: отити, синусити, пневмонії, шкірні інфекції. Можливі ентеровірусні інфекції та менінгіти [6].

Діагностика:

- Низький або відсутній рівень усіх класів імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) [1–5].
- Відсутність або різке зниження числа В-клітин (CD19+ або CD20+) у крові [1–5].
- Генетичне тестування – виявлення мутації в гені ВТК [1–5].

Лікування:

- Довічне замісне введення імуноглобулінів (внутрішньовенно або підшкірно) [2].
- Антибактеріальна терапія при інфекціях [2].
- Уникати живих вакцин (наприклад, поліомієліт ОПВ) [2].

Клінічний випадок: Хлопчик Л., 3 роки, один з двійні – перебуває на диспансерному спостереженні в Обласній клінічній дитячій лікарні. З анамнезу життя: дитина з двійні, від I вагітності, що перебігала на тлі токсикозу протягом усієї вагітності в матері. Хворі обидва брати – близнюки.

З 6 місяців гнійні отити 2 рази на рік, рецидивуючі кишкові інфекції, з 2-х років – гайморити, бронхіти до 6 разів на рік, у 3 роки – пневмонія двобічна, торпідна до лікування 2-ма антибіотиками парентерально без використання концентрату імуноглобулінів – БЮВЕНУ, коли запідозрили імунодефіцит.

На імунограмі (3 роки) спостерігається різке зниження рівня В-лімфоцитів, реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), зниження Ig G і Ig M, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення показників фагоцитозу і бактерицидних властивостей фагоцитів.

Прогноз:

За своєчасної діагностики та адекватної терапії – сприятливий.

Без лікування – високий ризик важких інфекцій і летального результату.

Література:

1. Белоусова Е. П., Горелова Н. В. Первинні імунодефіцити: сучасні аспекти діагностики та лікування. *Імунологія та алергологія*. 2020. № 2. С. 30–38.
2. Gerard C. P. Schaafsma, Jouni Väliäho, Qing Wang, Anna Berglöf, Rula Zain, C. I. Edvard Smith. BTKbase, Bruton Tyrosine Kinase Variant Database in X-Linked Agammaglobulinemia: Looking Back and Ahead. Willey on line library. 31. 07. 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/5797541>
3. Костюков І. І., Маланчук О. М. Первинні імунодефіцити у дітей: клінічні прояви та алгоритми діагностики. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2021. № 6. С. 45–51.
4. Chapel H., Geha R., Rosen F. Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014. Vol. 178, Issue S1. P. 1–6.
5. Bonilla F. A., Barlan I., Chapel H. et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016. Vol. 4, Issue 1. P. 38–59.