

УДК 616.155.194-053.2+616-096.7/.001.891.5

**О.І. Дорош^{1,2}, Х.І. Бодак¹, Г.В. Макух³,
І.П. Цимбалюк–Волошин¹, А.М. Мих¹, Л.П. Середич¹**

Важливість молекулярно-генетичних досліджень при гіпохромній мікроцитарній анемії, рефрактерній до феротерапії, у діагностиці еритропоетичної протопорфірії

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 102-110. doi 10.15574/SP.2022.127.102

For citation: Dorosh OI, Bodak KhI, Makukh HW, Tsybalyuk-Voloshyn IP, Mykh AM, Seredych LP. (2022). Significance of molecular and genetic research in hypochromic microcytic anemia refractory to ferrotherapy in the diagnosis of erythropoietic protoporphyria. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 102-110. doi 10.15574/SP.2022.127.102.

Еритропоетична протопорфірія (ЕПП) є рідкісним спадковим захворюванням, зареєстрованим в усьому світі, проте існують регіональні відмінності у його епідеміології. Хвороба спричиняється частковим дефіцитом ферохелатази, яка є останнім ферментом шляху біосинтезу гемі. При типовій ЕПП світлочутливість з'являється вже після першого перебування в ранньому дитинстві на сонці. У 20–60% пацієнтів з ЕПП спостерігається мікроцитарна анемія, яку помилково первинно діагностують як залізодефіцитну анемію, тому призначають залізовмісні ліки.

Мета — описати клінічний випадок рефрактерної до препаратів заліза гіпохромної мікроцитарної анемії в чотиримісячного хлопчика для поліпшення діагностики ЕПП.

Клінічний випадок. Описано хворобу в чотиримісячного хлопчика, яка дебютувала з рефрактерної до застосування препаратів заліза гіпохромної мікроцитарної анемії. У мазку периферичної крові виявлено мішенеподібні еритроцити. Показники обміну заліза були в нормі, спостерігалось незначне збільшення селезінки. Акцент у публікації зроблено на диференційній діагностиці, профілактичних заходах і сучасному патогенетичному лікуванні за новітніми підходами, націленими на вирішення основних дефектів на молекулярному або клітинному рівні, з перспективою на значне поліпшення результатів лікування цього орфанного захворювання. Верифікацію захворювання проведено за допомогою секвенування геному, виявлено гетерозиготну патогенну мутацію FECH c.315–48T>C, характерну для ЕПП, яку дитина отримала від батька.

Досвід лікування рефрактерної до препаратів заліза гіпохромної мікроцитарної анемії в чотиримісячного хлопчика дав підстави з диференціально-діагностичною метою розширити спектр обстежень, включаючи електрофорез гемоглобіну та застосування молекулярно-генетичних досліджень. Повідомлення про наведений клінічний випадок матиме інформаційну цінність для сімейних лікарів, педіатрів, гематологів та широкого кола спеціалістів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: еритропоетична протопорфірія, мікроцитарна гіпохромна анемія, генетичне захворювання, діти.

Significance of molecular and genetic research in hypochromic microcytic anemia refractory to ferrotherapy in the diagnosis of erythropoietic protoporphyria

O.I. Dorosh^{1,2}, Kh.I. Bodak¹, H.W. Makukh³, I.P. Tsybalyuk–Voloshyn¹, A.M. Mykh¹, L.P. Seredych¹

¹CNE of LRC «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv

Erythropoietic protoporphyria (EPP) is a rare hereditary disease that occurs worldwide, but there are regional differences in its epidemiology. The disease is caused by a partial deficiency of ferrochelatase, which is the last enzyme in the pathway of heme biosynthesis. In typical EPP, photosensitivity appears after first exposure to the sun in early childhood. Microcytic anemia is observed in 20–60% of registered EPP patients, which is mistakenly initially diagnosed as iron-deficiency anemia and prescribed iron-containing drugs.

Purpose — is to present a clinical case of iron refractory hypochromic microcytic anemia in a four-month-old boy to improve the diagnosis of EPP.

Clinical case. In the publication, we report on a 4-month-old boy in whom the disease debuted with hypochromic microcytic anemia refractory to the administration of iron preparations, target-like erythrocytes, normal indicators of iron metabolism, a slight enlargement of the spleen were found in the peripheral blood smear. The emphasis in the publication is on differential diagnosis, preventive measures and modern pathogenetic treatment with the latest approaches, which are aimed at solving the main defects at the molecular or cellular level, with the prospect of significantly improving the results of this orphan disease. Verification of the disease took place with the help of genome sequencing, a heterozygous pathogenic mutation FECH c.315–48T>C, characteristic of EPP which the child received from the father, was found.

The experience of iron-refractory hypochromic microcytic anemia in a four-month-old boy gave grounds to expand the range of examinations, including hemoglobin electrophoresis and the use of molecular genetic studies, for differential diagnostic purposes. The report of this clinical case will be of informational value for family doctors, pediatricians, hematologists and a wide range of specialists.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: erythropoietic protoporphyria, microcytic hypochromic anemia, genetic disease, children.

Вступ

Гіпохромні анемії (ГА) посідають значне місце в структурі анемічних синдромів. Виділення ГА в окрему групу дає змогу провести діагностичний пошук для виявлення причини анемії. ГА позначають усі анемії, що характеризуються зниженням вмісту гемоглобіну (Гб) в еритроциті (Ер). Основною лабораторною ознакою ГА є низький кольоровий показник (кп) (у нормі — 0,85–1,05), що відображає, як відомо, вміст Гб в Ер. Нині за допомогою використання в лабораторній практиці сучасних гематологічних аналізаторів можна безпосередньо визначити вміст Гб в Ер, що позначається аббревіатурою МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin), (у нормі — 27–35 pg). Поряд із кількісною оцінкою показників «червоної крові» важливою є морфологічна характеристика Ер, більшість з яких має великі просвіти в центрі і нагадує форму кілець (перстнеподібні Ер). Цей морфологічний феномен описується в аналізі периферичної крові як гіпохромія Ер і, по суті, дає підстави встановити гіпохромний характер анемії. Верифікація ГА дозволяє звузити коло діагностичного пошуку і проводити його в рамках певних патогенетичних варіантів анемії у кожному конкретному випадку. Мікроцитарна анемія (МА) — один із багатьох типів анемії, який характеризується появою Ер невеликих розмірів, які в медицині називаються мікроцитами. Основним показником аналізу крові, який вказує на МА, є MCV (ширина розподілу Ер за об'ємом, Mean Corpuscular Volume) із граничним значенням 80 fl і менше. В абсолютній більшості випадків у педіатричній практиці поєднання гіпохромної МА спостерігається за наявності дефіциту заліза. Проте діагностика повинна бути доповнена й виключенням інших, не менш важливих причин цього захворювання. МА може бути викликана порушеннями в структурі ланцюгів Гб (наприклад, при таласемії), зустрічатися при сидеробластній анемії, виникати під впливом застосування різних ліків, а також при генетичних захворюваннях. За даними фахових публікацій, МА реєструється у 20–60% пацієнтів з еритропоетичною протопорфірією (ЕПП) [11], яку помилково первинно діагностують як залізодефіцитну анемію (ЗДА), і призначають препарати заліза.

Еритропоетична протопорфірія — рідкісне генетичне захворювання з поширеністю від

1:75 000 до 1:200 000 залежно від регіонів світу. ЕПП є спадковим захворюванням з аутосомно-домінантним типом передавання. Значно рідше зустрічається форма з аутосомно-рецесивним передаванням (тобто теж генетична, але зі «здоровими носіями»). Недуга полягає в порушенні метаболічного шляху біосинтезу гему, зокрема ферохелатази (ferrochelatase, FECH), яка каталізує хелатування двовалентного заліза протопорфірином IX (protoporphyrin IX, PPIX) на останньому етапі шляху біосинтезу гему [3]. ЕПП виникає через мутацію з втратою функції в одній алелі гена FECH, який переважно успадковується в трансмісії до алелі FECH з низькою експресією, що несе загальні генетичні варіанти (с.1-252G, с.68-23T, с.315-48C) [7]. Дефіцит FECH спричиняє зниження ферментативної активності на 70% [37] і призводить до значного підвищення рівня PPIX у кістковому мозку. Порфірин поступово накопичується в різних органах та крові, головним чином в Ер, а згодом — у шкірі та печінці [26,37]. Накопичення PPIX викликає гостру фоточутливість упродовж усього життя з дебютом у ранньому дитинстві при першому контакті із сонячним світлом. Симптоми різняться за ступенем тяжкості залежно від тривалості впливу сонячних променів, що може спричинити хронічне ураження шкіри в ділянці їхньої дії [1,35].

У ранньому грудному віці в дітей часто анемія діагностується як залізодефіцитна (ЗДА). Наш досвід рефрактерної до препаратів заліза гіпохромної МА в чотиримісячного хлопчика дав підстави з диференціально-діагностичною метою розширити спектр обстежень, включаючи електрофорез гемоглобіну та застосування молекулярно-генетичних досліджень. Виявлено генетичну мутацію FECH с.315-48T>C, діагностовано ЕПП. На нашу думку, повідомлення про наведений клінічний випадок матиме інформаційну цінність для сімейних лікарів, педіатрів, гематологів і широкого кола спеціалістів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

21.05.2021 до гематолога дитячого звернулися батьки чотиримісячного хлопчика з приводу наростання в нього ознак анемії: блідість шкіри і слизових оболонок, загальна слабкість.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від 2-ї вагітності, 2-х пологів у терміні гестації

38 тижнів, природним шляхом, масою тіла 3180 г, зростом 51 см. Оцінка за шкалою Апгар при народженні — 7–8 балів. На 5-й хвилині життя дитину переведено до відділення новонароджених через погіршення стану: дихальні розлади, порушення гемодинаміки, геморагічний синдром, блідість шкірних покривів із жовтим відтінком. Діагностовано вроджену двобічну пневмонію, двобічний гідроторакс, дихальну недостатність III ст., гемолітичну хворобу новонароджених за резус-конфліктом, анемічної форми, інфекцію сечовивідних шляхів, відкрите овальне вікно.

Загальний аналіз крові (ЗАК) на 1-шу добу життя: Ер — $4,2 \times 10^{12}/л$, Гб — 134 г/л, кп — 0,96, ретикулоцити (Рет) — 25%, лейкоцити (Ле) — $20,0 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула: еозинофільні (е) — 0%, паличкоядерні (п) — 12%, сегментоядерні (с) — 32%, лімфоцити (л) — 41%, моноцити (м) — 5%, тромбоцити (Тр) — $252 \times 10^9/л$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 4 мм/год. У біохімічному аналізі крові (БАК): загальний білірубін — 54,0 мкмоль/л, прямий білірубін — 31 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 174,0 МО/л, аспартатамінотрансфераза — 27,3 МО/л, С-реактивний білок — 12 мг/л.

ЗАК на 7-му добу життя: Ер — $4,61 \times 10^{12}/л$, Гб — 135 г/л, Ле — $17,7 \times 10^9/л$, п — 11%, с — 41%, л — 42%, м — 5%, Тр — $372 \times 10^9/л$.

ЗАК на 14-ту добу життя: Ер — $3,21 \times 10^{12}/л$, Гб — 141 г/л, Ле — $9,8 \times 10^9/л$, е — 2%, п — 4%, с — 22%, л — 63%, м — 9%, Тр — $372 \times 10^9/л$. Показники БАК унормувалися.

Ультразвукове дослідження (УЗД) на 11-ту добу життя: печінка — контури рівні, чіткі. Паренхіма печінки гомогенна, нормальної ехогенності, ехопорушень внутрішньопечінкових судин і жовчних контурів не виявлено, права частка — 64 мм (+2 см з-під краю реберної дуги), ліва — 45 мм. Селезінка — контури рівні, тканина звичайної ехогенності, однорідна, 59×32 (+2 см з-під краю реберної дуги). Призначено антибактерійну терапію, посимптомне лікування з позитивним ефектом, профілактику геморагічної хвороби новонароджених (канавіт).

На 14-ту добу дитину виписано додому в стабільному стані з рекомендаціями проводити терапію в амбулаторних умовах: вітамін (віт) К1 — 1 мг \times 1 раз/тиждень, віт D₃ — 500 МО/добу, іннофер — 0,6 мл/д, інно-

вітум В — 1 крапля/добу. Незважаючи на застосування ліків, мати дитини зауважила наростаючу блідість у дитини, тому звернулася до гематолога. На момент первинного огляду гематологом дитячим з приводу анемічного синдрому змін у стані дитини, окрім блідості шкірних покривів і слизових оболонок, не виявлено, печінка не збільшена, селезінка +1,0 см з-під краю реберної дуги. ЗАК: Ер — $5,46 \times 10^{12}/л$, Гб — 90 г/л, MCV — 54,9 fl, MCH — 16,5 pg, кп — 0,48, Ле — $10,9 \times 10^9/л$, е — 4%, п — 2%, с — 15%, л — 72%, м — 7%, Тр — $900 \times 10^9/л$, ШОЕ — 4 мм/год. Виявлені зміни розцінено як ЗДА, розпочато терапію препаратом заліза (залізо у вигляді полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) — мальтофер).

Через 2 місяці на момент контрольного огляду гематолога показники гемограми — без поліпшення. ЗАК: Ер — $4,55 \times 10^{12}/л$, Гб — 80 г/л, MCV — 52,7 fl, MCH — 17,6 pg, кп — 0,48, Ле — $6,86 \times 10^9/л$, е — 5%, базофільні (б) — 1%, п — 0%, с — 18%, л — 67%, м — 9%, Тр — $618 \times 10^9/л$, ШОЕ — 3 мм/год. Ліки замінено на препарат заліза двовалентного у вигляді заліза сульфату гептагідрату (актиферин). Додатковими лабораторними обстеженнями виявлено: залізо сироваткове — 17,42 мкмоль/л (норма (н) — 5,83–34,5); рівень вітаміну В₁₂ — 139,0 пг/мл (н — 197,0–771,0); феритин — 185 нг/мл (н — 28–365); вільна залізов'язуюча функція — 41,8 мкмоль/л (н — 22,3–61,7); трансферин — 2,48 г/л (н — 2,0–3,6); фолієва кислота — >24,0 нг/мл (н — 3,89–26,0), антитіла IgA до гліадину — 0,6 U/ml (н — <35,0); полімеразно-ланцюговими реакціями встановлено непереносимість лактози — генотип LCT-13910 CC. Оскільки виявлено зниження рівня віт В₁₂, дитині призначено курс В₁₂ 100 мкг \times 1 раз/добу \times 3 рази/тиждень. Доеднано мамалак до грудного вигодування.

Слід зазначити, що дитина приходила на консультацію до гематолога з результатами ЗАК з інших лабораторних центрів несистематично в рекомендовані терміни, оскільки, за твердженням батьків, хлопчик перебував у компенсованому стані. Матері під час повторної консультації запропоновано виконати ЗАК у лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (м. Львів, Україна) із ретельним оглядом морфології Ер.

09.12.2021 ЗАК: Ер — $5,6 \times 10^{12}/л$, Гб — 91 г/л, MCV — 49,6 fl, MCH — 16,3 pg, кп — 0,49, Рет —

32%, Ле — $8,24 \times 10^9$ /л, е — 4%, б — 1%, п — 0%, с — 19%, л — 68%, м — 8%, Тр — 649×10^9 /л, ШОЕ — 5 мм/год. Морфологія Ер: мішенеподібні Ер, пойкилоцитоз, виражений анізоцитоз (рис. 1). Результати БАК — у нормі. УЗД черевної порожнини (23.12.2021): печінка не збільшена в розмірах, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, стінки не ущільнені, не потовщені, просвіт гомогенний. Підшлункова залоза — контур нечіткий, не потовщена, структурно не змінена, однорідна. Селезінка незначно збільшена, розміром 68×21 мм. У ділянці наднирників патологічних включень не виявлено.

Нирки розташовані типово, звичайних розмірів. Кортико-медулярна диференціація збережена. Чашечково-мискова система — без ознак дилатації. У черевній порожнині патологічних утворів не виявлено. У ділянці наднирників патологічних включень не виявлено. Виконано ЗАК батькам дитини. У мами гемограма — у нормі, у батька: Ер — $5,05 \times 10^{12}$ /л, Гб — 171 г/л, MCV — 99,8 fl, MCH — 33,9 pg, Ле — $6,33 \times 10^9$ /л, е — 8%, б — 0%, п — 1%, с — 42%, л — 39%, м — 10%, Тр — 267×10^9 /л, ШОЕ — 5 мм/год. Морфологія Ер: мішенеподібні Ер. Під час огляду батька привертала увагу виражена гіперемія шкіри обличчя. Запідозрено таласемію.

Дитині проведено обстеження в Macedonian academy of sciences and arts, Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology «Georgi D.Efremov» — електрофорез Гб та молекулярно-генетичне дослідження. Показники електрофорезу Гб — у нормі. У генах HBA1, HBA2 і HBB не виявлено жодного патогенного варіанта. Такий результат виключив таласемію у хворого та його батьків.

08.02.2022 генетичне дослідження в лабораторії «INVITAE» — панель на виявлення вродженої гемолітичної анемії (проаналізовано гени, пов'язані з вродженою дизеритропоектичною анемією, ензимопатіями та мембранопатіями Ер, опосередкованою компонентом гемолітичною анемією, еритроцитозом, метгемоглобінемією та дефіцитом гемоксигенази), мутацій не виявлено. Додатково замовлено секвенування геному (Invitae Genetic Health Screen), проаналізовано 1409 генів і виявлено: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G

(p.His63Asp) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність) (характерний для гемохроматозу тип 1). Обстеження батьків: у матері мутацій не виявлено, у батька виявлено носійство аналогічних і мутацій: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G (p.His63Asp) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність). У дитини діагностовано ЕПП. Хлопчик спостерігається в гематолога. Показники Гб — у межах 96–91 г/л, MCV — 49,7–50,6 fl, MCH — 16,4–16,5 pg, морфологічно Ер: гіпохромні мікроцити, поодинокі мішенеподібні, пойкилоцитоз, розміри печінки та селезінки — без наростання.

Обговорення

Еритропоектична протопорфірія в дитячому віці є спадковим захворюванням, яке в більшості (близько 95–96%) пацієнтів виникає внаслідок часткового дефіциту останнього ферменту шляху біосинтезу гемму, ферохелатази (кодується геном FESN на хромосомі 18q21.2–q21.3). При ЕПП клінічна експресія захворювання модулюється наявністю гіпоморфних транс-алелей FESN IVS3-48C. Також описано рецесивне успадкування інших мутантних алелей FESN (c.1-252G, c.68-23T, c.315-48C) [26,37]. Порушення роботи ферменту призводить до накопичення попередника гемму — протопорфірину в крові та тканинах. Протопорфірин має фотореактивні властивості, що й призводить до фоточутливості. Відзначається підвищена чутливість до сонячного світла через короткий час після перебування під променями. Крім світлобоязні, спостерігається ураження шкіри та слизових оболонок, іноді трапляються судомні напади. У місці відкритих ділянок тіла можуть з'являтися набряк шкіри, свербіж, почервоніння, можливе підвищення температури тіла, за тривалого перебування на сонці в частини осіб виникають геморагічні висипання. Зрідка в ділянках опіку виникають міхури, на місці яких можливе утворення виразок із подальшими рубцевими змінами на шкірі. Опіки здатні розвиватися навіть через віконне скло, синтетичний одяг. Накопичення протопорфірину в частини осіб призводить до прогресуючого ураження печінки, утворення каменів у жовчному (приблизно 20%) і сечовому міхурах. Ураження печінки в 1–5% хворих на ЕПП може прогресувати до гострої печінкової недостат-

ності, що вимагає трансплантації, та майже у 2% випадків розвивається цироз печінки зі швидким летальним результатом [1–3,35]. Хоча можливий латентний перебіг ЕПП без вищезгаданих клінічних і лабораторних проявів [37].

Еритропоетична протопорфірія є генетичним захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування. Значно рідше зустрічається форма з аутосомно-рецесивним успадкуванням (тобто теж генетична, але зі «здоровими носіями»). У разі наявності захворювання в одного з батьків ризик виникнення патології в нащадків становить 1:1000, коли ж хворіють обоє батьків, то ризик зростає до 1:4. Оцінки поширеності ЕПП коливаються в межах від 1:75 000 до 1:200 000 [8,9,22,26,37]. Хвороба уражує одну особу зі 150 000 у Західній Європі. У повідомленні А.К. Dickey та співавт. (2021) розрахункова поширеність ЕПП, отримана від кількості діагностованих осіб в Європі, становить 0,00092%, але статистика може бути неточною через недостатнє діагностування хвороби [8]. Жодне дослідження не оцінювало поширеність ЕПП із використанням великого збору генетичних даних [8]. Поширення ЕПП може змінюватися залежно від частоти алелі з низьким рівнем експресії, частіше хвороба реєструється серед японців, ніж серед чорношкірого населення. Частота захворювання коливається приблизно від 1–3% в африканців до 10% у кавказців та до 43% у населення Японії [26]. Зрідка пацієнти можуть успадковувати біалельні мутації втрати функції у FECH, що становить близько 4% випадків у Європі [10]. На сьогодні зареєстровано понад 190 мутацій LOF FECH, у тому числі близько 7% є великими делеціями. Слід зазначити, що близько 95% пацієнтів з ЕПП мають патогенну мутацію LOF FECH на одній хромосомі та загальний «алель із низькою експресією», IVS3-48A>G, – на іншій. За даними S.A. Holme (2009), частота «алелей з низьким рівнем експресії» коливається від близько 2% в африканців до 6% у кавказців і 30–35% у вихідців зі Східної Азії та латиноамериканців. Лише незначна кількість пацієнтів з ЕПП мають дві LOF FECH-мутації, що призводить до тяжкої форми захворювання та сезонної кератодермії Палмера [37]. На сьогодні зареєстровано понад 20 пацієнтів у 16 неспоріднених родинах ЕПП із близько 85% місенс-мутаціями. Більшість пацієнтів були складними гетерозиготами [14].

Приблизно у 2% пацієнтів симптоми захворювання з'являються внаслідок мутації з посиленням гена, специфічного для еритроїдних клітин, амінолевулінатсинтази 2 (ALAS2; Xp11.21). Такий варіант захворювання і названо Х-зчепленою протопорфірією в домінуючий спосіб [16]. На відміну від дефектів, що виникають в ALAS2 і ABCB7 генах, пов'язаних із використанням мітохондріального заліза, аномальні відкладення заліза, пов'язані з аномаліями FECH [14], не спостерігаються.

У дослідженні S.A. Holme та співавт. (2007) спостерігали у 33% чоловіків і 48% жінок із ЕПП помірну гіпохромну МА, хоча пояснення, чому це відбувається, поки відсутнє [15]. У пацієнтів і ЕПП виявили зменшення на дві третини запасів заліза, оцінюваних за феритином сироватки. Проте концентрації заліза в сироватці крові та розчинного рецептора трансферину-1 (sTfR), маркери дефіциту заліза та неефективного еритропоезу, як повідомляється, були нормальними. Це підтверджує, що заліза достатньо для синтезу Гб при ЕПП [15]. Більше того, не спостерігалось неадекватного підвищення в сироватці крові та сечі рівнів гепсидину, основного регулятора метаболізму заліза, виключаючи гіпотезу недостатнього всмоктування заліза. Нарешті, дефіцит заліза при ЕПП не є пов'язаним із хронічним запаленням. Хоча з'ясовані механізми утримання заліза на низькому рівні в частини хворих на ЕПП. Також накопичується досвід, який свідчить, що дефіцит заліза може пом'якшити прояви хвороби [11]. У кістковому мозку синтез гемму переважно контролюється внутрішньоклітинним пулом лабільного заліза шляхом посттранскрипційної регуляції. Дійсно, трансляція мРНК ALAS2, першого ферменту, що обмежує швидкість шляху біосинтезу гемму в еритроїдній тканині, пригнічується, коли доступність заліза низька регуляцією системи 5'UTR IRE-IRP [11]. Водночас показано, що активність ферменту FECH безпосередньо регулюється доступністю залізо-сірчаного кластера [2Fe-2S], який міститься на С-кінці ферменту. Також повідомлялося про збільшення аберантних транскриптів FECH у клітинах зі зниженим рівнем заліза [1]. Тоді дефіцит заліза може призвести до меншого накопичення PPIX шляхом пригнічення ALAS2, але також має підвищити рівень PPIX шляхом пригнічення дії FECH [11]. З ускладнень ЕПП можлива гіпохромна анемія з високим вмістом заліза [1].

Повідомляється про розвиток МА у 20–60% пацієнтів із ЕПП. Патогенез МА, яку помилково первинно діагностують як ЗДА, і призначають препарати заліза [1,11], не з'ясований. У пацієнтів із МА легкого ступеня та тромбоцитопенією зниження гематологічних параметрів корелювало з кількістю РРІХ Ер. Цікаво, що еритропоез не обмежувався надходженням заліза в пацієнтів, оскільки сироваткове заліза та розчинний рецептор трансферину (Тf) були в нормі. Тому, на думку S. Thunell та співавт. (2000), пероральне застосування препаратів заліза вважається неефективним і недоцільним у спробі виправити звичайну легку анемію в пацієнтів із ЕПП. Однак внутрішньовенне введення заліза або навіть переливання крові рекомендується при ЕПП з анемією тяжкого ступеня [33]. Роль препаратів заліза в лікуванні ЕПП та Х-зчепленої протопорфірії залишається неясною. С. Landefeld (2016) повідомляє про окремі випадки, коли застосування препаратів заліза в лікуванні пацієнтів із Х-зчепленою протопорфірією зменшує анемію, поліпшує рівень протопорфірину та позитивно впливає на захворювання печінки [18]. Є суперечливі твердження, що деякі люди, хворі на ЕПП, після застосування залізовмісних препаратів відчувають поліпшення щодо світлочутливості, а інші — загострення [4,15]. Клінічним випробуванням (NCT 02979249) нещодавно проведено оцінку зміни рівнів протопорфірину після початку застосування препаратів заліза, але жодних даних ще не надано [9]. У нашого хворого на ЕПП феротерапія не поліпшила показників «червоної крові».

В умовах, коли обсяги Ер перевищують показник Гб, що міститься в них, у периферичній крові, що циркулює по судинах за межами кісткового мозку, можуть з'являтися клітинні мішені. Мішенеподібні Ер, або кодоцити — це клітини з бляклою тонкою зовнішньою частиною і потовщенням у центрі [19,29]. Такі клітини виявлено у крові нашого пацієнта та його батька (рис. а, б).

Ці клітини можуть бути при інших патологічних станах, включаючи таласемію, анемію, постспленектомію та обструктивну жовтяницю [19,29]. Також у наведеному клінічному випадку при гіпохромній МА, резистентній до застосування препаратів заліза, із виявленням мішенеподібних Ер, насамперед виключали гемоглобінопатію й таласемію. За ре-

зультатами дослідження електрофорезу Гб та молекулярно-генетичних досліджень у дитини і батьків виключено таласемію. За результатами молекулярно-генетичного дослідження, що включало панель на виявлення вродженої гемолітичної анемії (проаналізовано гени, пов'язані з вродженою дизеритропоетичною анемією, ензимопатіями та мембранопатіями Ер, опосередкованою компонентом гемолітичною анемією, еритроцитозом, метгемоглобінемією та дефіцитом гемоксигенази), мутацій не виявлено. Додатково замовлено секвенування геному з аналізом 1409 генів і виявлено: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G (p.His63Asp) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність). За результатами обстеження батьків, у матері мутації не виявлено, а в батька знайдено носійство аналогічних мутацій: FESN c.315-48T>C (інтронний) гетерозиготний патогенний (низька пенетрантність), HFE c.187C>G (p.His63Asp) гетерози-

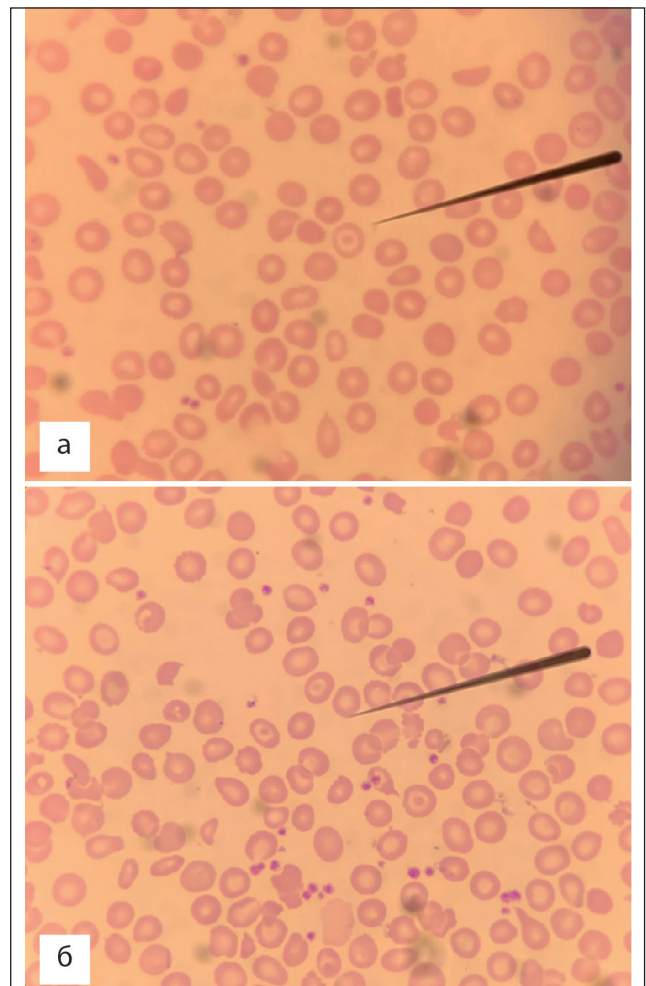


Рис. Морфологія еритроцитів у дитини, хворої на еритропоетичну протопорфірію: гіпохромні мікроцити, поодинокі мішенеподібні, пойкилоцитоз

готний патогенний (низька пенетрантність). У батька відмічено виражену гіперемію обличчя, яка могла бути ознакою як фоточутливості, так і вторинного еритроцитозу. Батько пацієнта стверджує, що впродовж життя сонячних опіків на шкірі в нього не було.

Зазвичай перші ознаки хвороби дебютують у ранньому дитинстві при першому контакті із сонячним випромінюванням, у більшості дітей віком 3–8 років і старших, частіше в осіб чоловічої статі. Захворювання характеризується хронічним рецидивним перебігом із загостренням у весняно-літній період і повторюється щорічно, особливо після сонячного опромінення. Поліпшення — восени та взимку. Рецидив починається з гострої стадії відразу після інсоляцій, але якщо хворий уникає опромінення, то ці явища зникають і настає ремісія. Підвищена чутливість до сонячного світла виражена і зустрічається майже в усіх хворих. Діагностується ЕПП та X-зчеплена протопорфірія шляхом виявлення підвищення рівнів PPIX в Ер з переважанням безметалевого протопорфірину. Генетичне тестування шляхом секвенування генів FECH або ALAS2 підтверджує діагноз [3,7,10,13–15,16,22,26,33,36,37].

У наведеному клінічному випадку в дитини виявлено знижений рівень вітаміну В₁₂, найімовіріше, на тлі мальабсорбції (непереносимість лактози, генотип CC). Застосування вітаміну В₁₂ не вплинуло на значення показників «червоної крові», проте скоригувало його вміст у крові. Показники сироваткового заліза, феритину, вільна залізов'язуюча функція, трансферин, фолієва кислота були в нормі. Визначення рівня протопорфірину не проведено. У пацієнта верифіковано ЕПП доволі швидко, у ранньому віці, ще до безпосереднього перебування дитини під впливом прямого сонячного опромінення, завдяки пошуку причини резистентної анемії. Діагностика базувалася на секвенуванні геному. У вказаної дитини за час спостереження після періоду новонародженості у БАК гіпербілірубін-, гіпертрансфераземії не встановлено. Ознак холелітазу та уролітазу за результатами УЗД не виявлено. Батькам надано рекомендації: дитині уникати інсоляцій та застосовувати сонцезахисні креми з високим ультрафіолетовим захистом (захисним фактором не менше 30), проводити моніторинг показників ЗАК, БАК та УЗД внутрішніх органів.

Еритропоетична протопорфірія, на відміну від еритропоетичної уропорфірії, у більшості

випадків перебігає доброякісно. Ця хвороба триває впродовж усього життя, її прогноз залежить від еволюції захворювання печінки, що може призвести до потенційно летальної печінкової недостатності [5,9,28,30,31,34]. У дослідженні S.A. Holme та співавт. (2006) розглянуто питання щодо аспектів якості життя пацієнтів з ЕПП. Зроблено висновок, що фоточутливість може суттєво змінити спосіб життя пацієнтів з ЕПП, із помітним впливом на якість життя порівняно з іншими шкірними захворюваннями, які вважаються тяжкими [14]. Пацієнти з ЕПП повинні перебувати під наглядом із періодичним тестуванням функції печінки, серологічним дослідженням на вірусний гепатит, на гемохроматоз та аналізом сироваткових маркерів фіброзу печінки. Слід також включити сканування печінки для виявлення каменів у жовчному міхурі, комп'ютерну томографію і магнітно-резонансну томографію. Хворі на ЕПП повинні бути щеплені, особливо проти гепатитів. Їм слід уникати вживання алкоголю [5,9,21,28,30,31].

Лікування ЕЕП полягає насамперед у захисті пацієнтів від сонця. Тоновані вікна автомобіля та сонцезахисні засоби, що містять оксид цинку або діоксид титану, допомагають зменшити наслідки перебування на сонці [3]. Гострі фототоксичні реакції зменшуються після декількох днів уникнення перебування на сонці та в результаті проведення заходів охолодження. Знеболювальні препарати, у тому числі наркотичні анальгетики, зазвичай не ефективні для полегшення болю. Застосування антигістамінних препаратів і стероїдів може полегшити симптоми, хоча позитивний ефект не був чітко задокументований. Профілактичне лікування пероральним бета-каротином може сприяти незначному поліпшенню переносимості сонячного світла. Це зазвичай вимагає споживання високих доз бета-каротину, проте має побічний ефект у зміні кольору шкіри до помаранчевого [1]. Застосування цистеїну, N-ацетилцистеїну і вітаміну С не підтверджує ефекту толерантності до сонця [24]. Встановлено, що афамеланотид, синтетичний аналог α -меланоцитостимулюючого гормона, збільшує безболісне перебування на сонці та підвищує якість життя дорослих з ЕПП [20]. Афамеланотид вводять у формі підшкірного імплантату, він зв'язується з дермальним рецептором меланокортину-1, що приводить до збільшення виробництва фотозахисної речовини еумеланіну в шкірі. На додаток до створення засмаги, еумеланін

індукує антиоксидантну активність, посилює процеси відновлення ДНК і модулює запалення [25]. Два багатоцентрові подвійні сліпі плацебо контрольовані клінічні випробування фази 3 в Європі та США показали подовження часу безболісності після перебування на сонці, а також меншу кількість фототоксичних реакцій під час лікування порівняно з групою плацебо. Крім того, за повідомленнями пацієнтів, якість життя поліпшилася в учасників, які отримували афамеланотид [5]. Повідомлено про ефективне застосування терапії на основі антисмислових олігонуклеотидів (oligonucleotide-based therapy, antisense oligonucleotide ASO-V1), які вводять в еритробласти людини, хворої на ЕПП, що знижує РРІХ до рівня здорових осіб [27]. Є публікація про застосування МТ-7117 (Dersimelagon™, Mitsubishi Tanabe Pharma America, Джерсі-Сіті, штат Нью-Джерсі, США) – це невелика молекула для перорального застосування, яка діє як селективний агоніст рецептора меланокортину-1 і збільшує вироблення меланіну в шкірі за відсутності впливу ультрафіолетового випромінювання [2].

У статті М. Lecha та співавт. (2009) описано терапевтичну тактику щодо зменшення надлишкового протопорфірину в пацієнтів з ЕПП: зниження еритропоезу. Цього можна досягти обмінним переливанням або гіпертрансфузією. Розглянуто також інший спосіб лікування із застосуванням холестираміну (засіб, що поглинає жовч) для посилення виведення надлишку протопорфірину через жовчовивідну систему. Вважається, що медикамент зв'язує надлишок протопорфірину, посилюючи його виведення з калом, знижуючи концентрацію в плазмі та Ер, запобігаючи розвитку протопорфірової гепатопатії. Описано інші подібні препарати, такі як хенодезоксихолева та урсодезоксихолева кислоти. Однак автор стверджує, що ці агенти, які поглинають жовч, можуть не впливати або навіть мати несприятливий ефект на ЕПП з про-

гресуючим захворюванням печінки, тому їх слід використовувати з обережністю [21].

При термінальній стадії печінкової недостатності рекомендовано ортотопічну трансплантацію печінки. Однак, враховуючи високий ризик рецидиву захворювання печінки при ЕПП і те, що протопорфірин виробляється в кістковому мозку, повідомлено про трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин як лікувальний підхід або послідовно після ортотопічної трансплантації печінки, або як первинне втручання у випадках без прогресування фіброзу печінки [28,31,34].

Висновки

Еритропоетична протопорфірія є надзвичайно рідкісним генетичним захворюванням із хронічним перебігом, яке в ідеалі можна запідозрити через високу фоточутливість. За наявності у хворого рефрактерної до застосування препаратів заліза гіпохромної МА з метою верифікації діагнозу слід проводити електрофорез гемоглобіну та сучасне молекулярно-генетичне дослідження, яке є основою діагностики усіх хвороб. Складність діагностики в Україні зумовлена відсутністю можливості виконання цих тестів і високою вартістю досліджень за кордоном. Захворювання може призвести до тяжких клінічних проявів, віддалених ускладнень і значного зниження якості життя. Лікування складається здебільшого з уникнення провокуючих факторів і симптоматичного лікування. Завдяки поглибленню розуміння патофізіології та механізмів ЕПП стали доступними нові підходи до лікування, спрямовані на усунення основних дефектів на молекулярному або клітинному рівні, що прогнозує значне поліпшення стану хворих, запобігання виникненню симптомів і сприяє ефективнішому лікуванню цієї нозології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anstey AV. (2022). Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene. Clin Exp Dermatol. 27: 170–176. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01040.x.
2. Balwani M, Bonkovsky HL, Belongie KJ, Anderson KE, Takahashi F, Irizarry A, Amster M, Bissell DM, Wang B, Hazan L et al. (2020). Erythropoietic Protoporphyrin: Phase 2 Clinical Trial Results Evaluating the Safety and Effectiveness of Dersimelagon (MT-7117), an Oral MC1R Agonist. Blood. 136 (1): 51. doi: 10.1182/blood-2020-142467.
3. Balwani M. (2019). Erythropoietic Protoporphyrin and X-Linked Protoporphyrin: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. Mol Genet Metab. 128 (3): 298–303. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.020.
4. Bentley DP, Meek EM. (2013). Clinical and biochemical improvement following low-dose intravenous iron therapy in a patient with erythropoietic protoporphyria. Br J Haematol. 163: 289–291. doi: 10.1111/bjh.12485.
5. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X, Minder El. (2015). Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. Br J Dermatol. 172: 1601–1612. doi: 10.1111/bjd.13598.

6. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. (2017). Porphyrin. *N Engl J Med.* 377 (9): 862–872. doi: 10.1056/NEJMra1608634.
7. Brancaloni V, Granata F, Missineo P, Fustinoni S, Graziadei G, Di Pierro E. (2018). Digital PCR (dPCR) analysis reveals that the homozygous c.315–48T>C variant in the FECH gene might cause erythropoietic protoporphyria (EPP). *Mol Genet Metab.* 124 (4): 287–296. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.06.005. Epub 2018 Jun 13.
8. Dickey AK, Quick C, Ducamp S, Zhu Z, Feng YA, Naik H, Balwani M, Anderson KE, Lin X, Phillips JE, Rebeiz L, Bonkovsky HL, McGuire BM, Wang B, Chasman DI, Smoller JW, Fleming MD, Christiani DC. (2021). Evidence in the UK Biobank for the underdiagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Genet Med.* 23 (1): 140–148. doi: 10.1038/s41436-020-00951-8.
9. Erwin AL, Balwani M. (2021). Porphyrins in the Age of Targeted Therapies. *Diagnostics (Basel).* 11 (10): 1795. doi: 10.3390/diagnostics11101795.
10. Farrag MS, Kučerová J, Šlachetová L, Šeda O, Šperl J, Martásek P. (2015). A Novel Mutation in the FECH Gene in a Czech Family with Erythropoietic Protoporphyrinemia and a Population Study of IVS3–48C Variant Contributing to the Disease. *Folia Biol (Praha).* 61 (6): 227–232.
11. Graziadei G, Duca L, Granata F, De Luca G, De Giovanni A, Brancaloni V, Nava I, Di Pierro E. (2022). Microcytosis in Erythropoietic Protoporphyrinemia. *Front Physiol.* 13: 841050. doi: 10.3389/fphys.2022.841050. eCollection 2022.
12. Heerfordt IM, Lerche CM, Wulf HC. (2022). Cimetidine for erythropoietic protoporphyria. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 38: 102793. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102793.
13. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. (2006). Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol.* 155: 574–581. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07472.x.
14. Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, Anstey AV, Elder GH, Ead RD, Stewart MF et al. (2009). Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance. *J Invest Dermatol.* 129: 599–605.
15. Holme SA, Worwood M, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. (2007). Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood.* 110: 4108–4110. doi: 10.1182/blood-2007-04-088120.
16. Kieke MC, Klemm J, Tondin AR, Alencar V, Johnson N, Driver AM, Lentz T, Fischer GJ, Caporale DA, Drury LJ. (2019). Characterization of a novel pathogenic variant in the FECH gene associated with erythropoietic protoporphyria. *Mol Genet Metab Rep.* 20: 100481. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100481.
17. Lala SM, Naik H, Balwani M. (2018). Diagnostic Delay in Erythropoietic Protoporphyrinemia. *J Pediatr.* 202: 320–323.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.001.
18. Landefeld C, Kentouche K, Gruhn B, Stauch T, Rossler S, Schuppan D, Whatley SD, Beck JF, Stolz U. (2016). X-linked protoporphyria: Iron supplementation improves protoporphyrin overload, liver damage and anaemia. *Br J Haematol.* 173: 482–484. doi: 10.1111/bjh.13612.
19. Landis–Piwowar K, Landis J, Keila P. (2015). The complete blood count and peripheral blood smear evaluation. In *Clinical laboratory hematology*. 3rd ed. New Jersey: Pearson: 154–177.
20. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey AV, Bissell DM, Bloomer J, Edwards C, Neumann NJ, Parker C, Phillips JD, Lim HW, Hamzavi I, Deybach JC, Kauppinen R, Rhodes LE, Frank J, Murphy GM, Karstens FJ, Sijbrands EJJ, de Rooij FWM, Lebowitz M, Naik H, Goding CR, Wilson JHP, Desnick RJ. (2015). Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrinemia. *N Engl J Med.* 373 (1): 48–59. ULR: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1411481>.
21. Lecha M, Puy H, Deybach JC. (2009). Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis.* 4: 19. doi: 10.1186/1750-1172-4-19.
22. Li C, Di Pierro E, Brancaloni V, Cappellini MD, Steensma DP. (2009). A novel large deletion and three polymorphisms in the FECH gene associated with erythropoietic protoporphyria. *Clin Chem Lab Med.* 47 (1): 44–46. doi: 10.1515/CCLM.2009.010.
23. Liu ZH, Shen H. (2022). Erythropoietic Protoporphyrinemia. *J Cutan Med Surg.* 26 (3): 314. doi: 10.1177/12034754211106295.
24. Minder EI, Schneider–Yin X, Steurer J, Bachmann LM. (2009). A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol.* 55: 84–97.
25. Minder EI. (2010). Afamelanotide, an agonistic analog of alpha-melanocyte-stimulating hormone, in dermal phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *Expert Opin Investig Drugs.* 19: 1591–1602. doi: 10.1517/13543784.2010.535515.
26. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. (2019). Erythropoietic Protoporphyrinemia in a Japanese Population. *Acta Derm Venereol.* 99 (7): 634–639. doi: 10.2340/00015555-3184.
27. Oustric V, Manceau H, Ducamp S, Soaid R, Karim Z, Schmitt C, Mirmiran A, Peoc'h K, Grandchamp B, Beaumont C, Lyoumi S, Moreau–Gaudry F, Guyonnet–Dupérat V, de Verneuil H, Marie J, Puy H, Deybach JC, Gouya L. (2014). Antisense oligonucleotide-based therapy in human erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet.* 94 (4): 611–617. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.010.
28. Rand EB, Bunin N, Cochran W, Ruchelli E, Olthoff KM, Bloomer JR. (2006). Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment of erythropoietic protoporphyria. *Pediatrics.* 118: e1896–e1899. doi: 10.1542/peds.2006-0833.
29. Rodak BF, Carr JH. (2017). Variations in shape and distribution of erythrocytes. In *Clinical hematology atlas*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Inc: 93–106.
30. Sarda R, Soneja M. (2020). Erythropoietic protoporphyria: Delayed presentation with decompensated liver disease. *Indian J Med Res.* 152 (1): S6–S7. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2254_19.
31. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. (2014). Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology.* 60: 1082–1089. doi: 10.1002/hep.27086.
32. Snast I, Kafory R, Sherman S, Edel Y, Hodak E, Levi A, Lapidot M. (2020). Acquired erythropoietic protoporphyria: A systematic review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 36 (1): 29–33. doi: 10.1111/phpp.12501.
33. Thunell S, Harper P, Brun A. (2000). Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. IV. Pathophysiology of erythropoietic protoporphyria – diagnosis, care and monitoring of the patient. *Scand J Clin Lab Invest.* 60: 581–604. doi: 10.1080/003655100448310.
34. Wahlin S, Harper P. (2010). The role for BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplant.* 45: 393–394. doi: 10.1038/bmt.2009.132.
35. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Langendonk JG. (2021). Afamelanotide for prevention of phototoxicity in erythropoietic protoporphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 14 (2): 151–160. doi: 10.1080/17512433.2021.1879638.
36. Whitman JC, Paw BH, Chung J. (2018). The role of ClpX in erythropoietic protoporphyria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 40 (2): 182–188. doi: 10.1016/j.htct.2018.03.001.
37. Yasuda M, Chen B, Desnick DJ. (2019). Recent Advances on Porphyria Genetics: Inheritance, Penetrance & Molecular Heterogeneity, Including New Modifying/Causative Genes. *Mol Genet Metab.* 128 (3): 320–331. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.012.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020; <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Бодак Христина Ігорівна — лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3525-5188>.

Макух Галина Василівна — д.біол.н., лікар-генетик, керівник лабораторії генетичних досліджень, ст.н.с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. Scopus Author ID: 35776323300; <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>.

Цимбалюк-Волошин Ірина Петрівна — к.мед.н., зав. відділенням гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0003-3752-2630>.

Мих Алла Миколаївна — лікар-цитолог, зав. клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>.

Середич Ліля Петрівна — лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2586-2518>.

Стаття надійшла до редакції 03.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.