

В.М. Дудник, В.Г. Фурман, О.В. Куцак, О.В. Березницький, М.А. Підгрушна

Особливості клінічного перебігу синдрому Неймегенського розриву в дітей. Клінічний випадок

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 4(148): 160-168; doi 10.15574/SP.2025.4(148).160168

For citation: Dudnyk VM, Furman VH, Kutsak OV, Bereznitskyi OV, Pidhrushna MA. (2025). Features of the clinical course of Nijmegen breakage syndrome in children. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(148): 160-168. doi: 10.15574/SP.2025.4(148).160168.

Синдром Неймегенського розриву (СНР) – це рідкісне захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, що належить до групи розладів, які часто називають синдромами хромосомної нестабільності. Клінічно характеризується дисморфічними змінами обличчя на момент народження без неврологічних проявів. Інші важливі клінічні ознаки, більш помітні з віком, включають легку затримку росту, передчасну недостатність яєчників, схильність до рецидивних інфекцій різних органів і дуже високий ризик розвитку злоякісних новоутворень у ранньому віці, найчастіше гематологічного походження. В основі захворювання є комбінований імунodefіцит як клітинної, так і гуморальної відповіді.

Мета – ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних проявів і перебігу СНР у дитини.

Клінічний випадок. Описано і наведено особливості клінічного перебігу СНР. Висвітлено основну діагностичну цінність скарг, анамнезу, динаміки клінічних проявів, лабораторних та інструментальних методів досліджень, секвенування геному на підтвердження СНР, дослідження кісткового мозку для підтвердження Т-клітинного лейкозу, методу каріотипування, секвенування геному, що відповідає виявленій мутації 657del5 гена NBN у гомозиготному стані.

Висновки. Синдром Неймегенського розриву є патологією, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом і належить до групи синдромів хромосомною нестабільності з генними перебудовами. Наявність у дітей із СНР комбінованого імунodefіциту є основою підвищеного ризику виникнення злоякісних новоутворень.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, комбінований імунodefіцит, синдром Неймегенського розриву.

Features of the clinical course of Nijmegen breakage syndrome in children. Clinical case

V.M. Dudnyk, V.H. Furman, O.V. Kutsak, O.V. Bereznitskyi, M.A. Pidhrushna

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Nijmegen breakage syndrome (NBS) is a rare disorder with autosomal recessive inheritance. It belongs to a group of disorders often called chromosomal instability syndromes. Clinically it is typically by facial dysmorphic changes at birth without neurological manifestations. Other important clinical features, more pronounced with age, include mild growth retardation, premature ovarian failure, a tendency to recurrent infections of various organs, and a very high risk of developing malignancies at an early age, most often of hematological origin. The disease is based on a combined immunodeficiency of both cellular and humoral responses.

Aim – to introduce practicing physicians with the features of the clinical manifestations and course of NBS in a child.

Clinical case. The features of the clinical course of NBS are described and presented. The main diagnostic value of complaints, anamnesis, dynamics of clinical manifestations, laboratory and instrumental research methods, genome sequencing to confirm NBS, bone marrow examination to confirm T-cell leukemia, karyotyping method, genome sequencing corresponding to the detected 657del5 mutation of the NBN gene in the homozygous state are highlighted.

Conclusions. Nijmegen breakage syndrome is a pathology that is inherited in an autosomal recessive manner and belongs to the group of chromosomal instability syndromes with gene rearrangements. The presence of combined immunodeficiency in children with NBS is the basis for an increased risk of malignant neoplasms.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child's parents was obtained for the study. The authors declare that there is no conflict of interest.

Keywords: children, combined immunodeficiency, Nijmegen breakage syndrome.

Вступ

Синдром Неймегенського розриву (СНР) – захворювання, яке успадковується за аутосомно-рецесивним типом і належить до групи розладів, що називаються синдромами хромосомної нестабільності. Першими ознаками хвороби в новонародженого є мікроцефалія, яка супроводжується дисморфічними змінами обличчя і тілобудови дитини без неврологічних проявів. З віком стають помітними інші важливі клінічні ознаки: легка затримка росту, схильність

до рецидивних інфекцій різних органів і систем, передчасна недостатність яєчників, дуже високий ризик розвитку злоякісних захворювань гематологічного походження в ранньому віці [15]. Комбінований імунodefіцит як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету є основною ознакою хвороби.

У світі рівень поширеності СНР оцінюють в 1:100 000 живонароджених. Особливо СНР поширений у Східній Європі з частотою до 1:155 у деяких популяціях. Поширеність цього синдрому в Україні становить 1,3 на 1 000 000 населення,

найбільша частота спостерігається у західних областях України (до 20 випадків на 1 000 000 осіб). У США носіями патогенного варіанта гена c.657_661del5 є пацієнти східноєвропейського слов'янського походження [2,13].

Для цієї хвороби характерна хромосомна нестабільність з особливими перебудовами периферичних Т-лімфоцитів у вигляді інверсій і транслокацій із залученням хромосом 7 і 14, а також чутливість клітин до іонізуючого випромінювання *in vitro*. Виявлення мутацій в обох алелях гена фібрину підтверджує наявність у дитини такого синдрому [7].

Синдром Неймегенського розриву спричинений мутаціями в гені *NBN* (NBS1 – Nijmegen Breakage Syndrome), розташованому в 8q21 (довгому плечі 8 хромосоми 21 локусі). Виявлено, що продукт гена *NBN*, нібрин, взаємодіє принаймні з двома іншими білками hMre11 і Rad50. Найпоширеніша делеція c.657_661del5, р. Lys219Asnfs уражує приблизно 90% усіх пацієнтів із СНР. Ця делеція і більшість інших варіантів призводять до синтезу частково функціональних білків.

Найпоширеніша делеція з втратою функції гена c.657_661del5 пов'язана з класичним проявом СНР, тоді як рідкісна міссенс-мутація гена c.643C>T (р.Arg215Trp) спостерігається в гетерозиготних пацієнтів (c.657_661del5/c.643C>T), а в гомозиготних носіїв – варіанти генів: c.741_742dupGG, р.Glu248GlyfsTer5, c.330T>G (р.Tyr110Ter) і c.1125G>A (р.Trp375Ter) [12,16].

Нібрин відіграє ключову роль у регуляції активності білкового комплексу MRN (Mre11-Rad50-NBN complex), який бере участь у кінцевому обробленні як фізіологічних, так і мутагенних дволанцюгових розривів ДНК (DSB) (Double-Strand Breaks). ДНК (DSB) виникають як проміжні ланки у фізіологічних подіях, таких як рекомбінація V(D)J (Variable Diversity Joining – варіабельно-диверситентно-сполучна рекомбінація) під час раннього розвитку В- і Т-клітин і перемикання класу імунoglobulinів у зрілих В-клітинах, які генеруються мутагенними агентами, такими як іонізуюче випромінювання і хімічні речовини [6].

ДНК (DSB) є найсерйознішим пошкодженням ДНК, яке призводить до геномної нестабільності, у т.ч. перебудови хромосом або генних мутацій. Нібрин відіграє вирішальну роль у рекомбінації класів імунoglobulinів і підтриманні цілісності хромосомної стабільності [17].

Оскільки ці ключові регуляторні процеси є дефектними в клітинах пацієнтів із СНР, то внаслідок хромосомних аберацій виникає імунodefіцит і гонадна недостатність.

Особливо важливим було відкриття щодо функціонального зв'язку між системою генів, які відіграють важливу роль у відновленні пошкоджень ДНК, регулюванні клітинної проліферації, апоптозу та підтриманні її теломерної функції. Дефекти в цій системі генів, що кодують ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated), NBN (NBS1 – Nijmegen Breakage Syndrome), BRCA1 (Breast Cancer Gene 1), FANCD2 (Fanconi Anemia Complementation Group D), CDS1 (Checkpoint Suppression1)/CHK2(Checkpoint Kinase 2) та інші, що можуть викликати онкологічне захворювання [4,11].

Серед когортних досліджень виявлено, що лімфоїдні злоякісні пухлини переважають у дітей. Найчастіше діагностуються дифузні великоклітинні В-клітинні лімфоми (DLBCL) і Т-клітинна лімфобластна лейкемія/лімфома, у т.ч. периферичні Т-клітинні лімфоми. У дітей зрідка виявляють лімфому Беркитта. Також можливий розвиток у пацієнтів іншої злоякісної пухлини (солідні пухлини, у т.ч. рабдоміосаркома) [10,14,18].

Ці результати свідчать про різноманітність механізмів первинного імунodefіциту та прямих лімфоїдних специфічних дефектів репарації ДНК. Неефективна елімінація пошкоджених клітин у пацієнтів із СНР і те, що нібрин бере участь у рекомбінації перемикавання класів (CSR) і шляху репарації ДНК альтернативного з'єднання кінців (alt-EJ), сприяють специфічній чутливості В-клітин до геномної нестабільності [5].

Характерним симптомом СНР є прогресуюча мікроцефалія, яка спостерігається від народження, і типові відмінні черепно-лицеві особливості. Дисморфічні риси обличчя дуже схожі серед усіх пацієнтів і стають більш очевидними з віком. Соматичний розвиток затримується (маса тіла при народженні, довжина і окружність голови зазвичай нижча за норму). У немовлят спостерігається затримка росту до 2–3 років. У дівчаток відсутній пубертатний період і недостатній розвиток вторинних статевих ознак через гормональну недостатність яєчників. Статеве дозрівання у хлопчиків починається спонтанно і перебігає нормально. Також трапляються вроджені аномалії сечовидільної системи. Як імунodefіцит, так і хромосомна нестабільність можуть спричинити розви-

ток у пацієнтів із СНР пухлин у ранньому віці. Частіше онкологічні захворювання виникають у 40% пацієнтів із СНР до 20 років [9].

Респіраторні інфекції мають місце в більшості дітей із СНР. Повторні пневмонії та бронхіти можуть призвести до бронхоектатичної хвороби з вираженими проявами дихальної недостатності. У дітей із СНР спостерігаються менінгоенцефаліти, синусити, отити, а також шлунково-кишкові інфекції та інфекції сечовивідних шляхів, зрідка опортуністичні інфекції.

Низький рівень IgA, IgG i/або IgG2 у сироватці крові, лімфопенія, спонтанні та індуковані рентгєнівськими променями хромосомні розриви підтверджують діагноз. Характерний імунodefіцит передбачає дефіцит сироваткових імунoglobulinів, найчастішим із яких є IgG (62%), а потім низькі або невизначені рівні IgA (57%). Навпаки, концентрації IgM нормальні у 61% і підвищені у 14% пацієнтів [3]. Дефіцит підкласів IgG (особливо IgG2) може маскуватися в пацієнтів із нормальною концентрацією загального IgG. Субпопуляції лімфоцитів демонструють зниження абсолютної кількості загальних кластерів CD3 + (Cluster of differentiation 3) Т-клітин і кластерів CD4 + (Cluster of differentiation 4) Т-клітин у більшості пацієнтів. Кластери CD4 + CD45RA + (Cluster of differentiation 45RA) Т-клітини майже відсутні, спостерігається глибоке зниження $\alpha\beta$ CD8 + (Cluster of differentiation 8) Т-клітин, але до триразового збільшення $\gamma\delta$ CD8 + Т-клітин. Кількість природних клітин-кілерів є нормальною в більшості пацієнтів [8]. Абсолютна кількість кластерів CD19 + CD20 + В-клітин знижена в більшості пацієнтів. Цитогенетичні аберації присутні в 10–45% метафаз Т-клітин, культивованих на фітогематиніні (РНГА), у пацієнтів із СНР. Більшість перебудов відбувається переважно між хромосомами 7 і 14 і зазвичай є інверсіями і транслокаціями з точками розриву в місці генів імунoglobulinу або рецепторів Т-клітин [1].

Запідозрити тяжкий комбінований імунodefіцит у новонароджених дітей можна за допомогою неонатального скринінгу. Пацієнти з тяжким комбінованим імунodefіцитом не мають зовсім або мають знижену кількість Т-клітин і знижені або нефункціональні В-клітини, подібно до СНР, які можна виявити за допомогою тесту сухої крові.

Вплив різних категорій захворювань на ризик виникнення онкологічної патології лежить в основі такого клінічного випадку. СНР є рідкіс-

ним аутосомно-рецесивним розладом хромосомної нестабільності з поліморфністю клінічних маніфестацій.

Мета дослідження – ознайомити практикуючих лікарів з особливостями клінічних проявів і перебігу СНР у дитини.

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

Клінічний випадок

Хвора І., віком 5 років, госпіталізована за ургєнтними показаннями до інфекційно-боксованого відділення зі скаргами на постійний сухий кашель, задишку, підвищення температури тіла до фебрильних цифр протягом останніх 8 діб, періодичний біль у животі, наростаючу втрату ваги, зниження апетиту. Відомо, що захворювання розпочалося з появи катаральних явищ і болю в горлі під час ковтання. Протягом 2 діб з'явився сухий кашель, температура тіла наростала до фебрильних цифр. Дитина лікувалась амбулаторно, отримувала нурофєн у разі підвищення температури до фебрильних цифр. Стан дитини в динаміці погіршувався, з'явилася задишка за участю допоміжної мускулатури, біль у животі, періодичне блювання. Дитина відмовлялася від їжі. На 6-ту добу в неї діагностували ацетонемічний синдром. На 7-му добу захворювання мати з дитиною звернулася по медичну допомогу за місцем проживання до сімейного лікаря. Дівчинці провели рентгєнологічне дослідження органів грудної клітки, у зв'язку зі змінами в легенях і тяжкістю стану дитину перевели до обласної дитячої лікарні.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від І доношеної вагітності із загрозою переривання в терміні 18–20 тижнів. Маса дитини на момент народження становила 3100 г, зріст – 53 см, дитина була на штучному вигодовуванні з 3-місячного віку. Мати під час вагітності працювала пекарем, піднімала важкі предмети, батько дитини старший за матір на 25 років і має шкідливі звички, зокрема, тютюнову й алкогольну залежність.

Дитина часто хворіла на вірусні інфекції, які супроводжувалися ацетонемічним синдромом. Щєплєння проведені згідно з калєндарем, без ускладнєнь. Алергологічний та спадковий анамнез не обтяжений. У зв'язку з наявністю мікроцефалії та дисморфічних рис обличчя на момент

народження (похилий лоб, великі вуха, клювоподібний ніс), відставання у фізичному розвитку до року дівчинку у віці до 1 року проконсультував лікар-генетик. У дитини дослідили каріотип. Встановили хворобу Шерешевського–Тернера.

Дівчинці проведено такі обстеження.

Секвенування геному (тип матеріалу: лейкоцити крові – аналіз мутацій гена (*NBN*) за допомогою поліланцюгової реакції та поліакриламідного гель-електрофорезу). Мутацію 657 del5 (с.411_415del (p.Lys137fs) у гені *NBN* виявлено в гомозиготному стані. Генотип відповідно до HGVS: [с.657_661 del AСAАA:[с.657_661 del AСAАA]. Висновок: виявлена мутація 657del5 гена *NBN* у гомозиготному стані, що верифікує діагноз СНР.

Імунограма (методом проточної цитофлуометрії – 7 популяційних клітин, імуноглобуліни IgA, IgM, IgG, компоненти С3 і С4, циркулюючі імунні комплекси). Лейкоцити – $200 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(4000-10000) \times 10^6/\text{л}$), лімфоцити – 45% (референтний інтервал – 19,0–37%), лімфоцити – абсолютна кількість $90 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(760-3300) \times 10^6/\text{л}$), Т-лімфоцити (CD3+, CD19-) – 17,2% (референтний інтервал – 57,0–80%), Т-лімфоцити (CD3+, CD19-) – абсолютна кількість – $15,48 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(800-2100) \times 10^6/\text{л}$), Т-хелпери (CD3+, CD4+, CD8-) – 4,3% (референтний інтервал – 24–47%), Т-хелпери (CD3+, CD4+, CD8-) – абсолютна кількість – $3,87 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(400-900) \times 10^6/\text{л}$), Т-супресори (CD3+, CD4-, CD8+) – 8,3% (референтний інтервал – 19–47%), Т-супресори (CD3+, CD4-, CD8+) – абсолютна кількість – $7,47 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(200-600) \times 10^6/\text{л}$), імунорегуляторний індекс ((CD4+, CD8-)/(CD4-, CD8+)) – 0,52 (референтний інтервал – 0,95–2,25), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+) – 3,2% (референтний інтервал – 3–8%), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+) – абсолютна кількість – $2,88 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(3-8) \times 10^6/\text{л}$), натуральні кілери (CD3-, CD56+) – 63,4% (референтний інтервал – 4–26%), натуральні кілери (CD3-, CD56+) – абсолютна кількість – $57,06 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(120-500) \times 10^6/\text{л}$), В-лімфоцити (CD3-, CD19+) – 15% (референтний інтервал – 10–27%), В-лімфоцити (CD3-, CD19+) – абсолютна кількість – $13,5 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(150-500) \times 10^6/\text{л}$), моноцити/макрофаги (CD14+) –

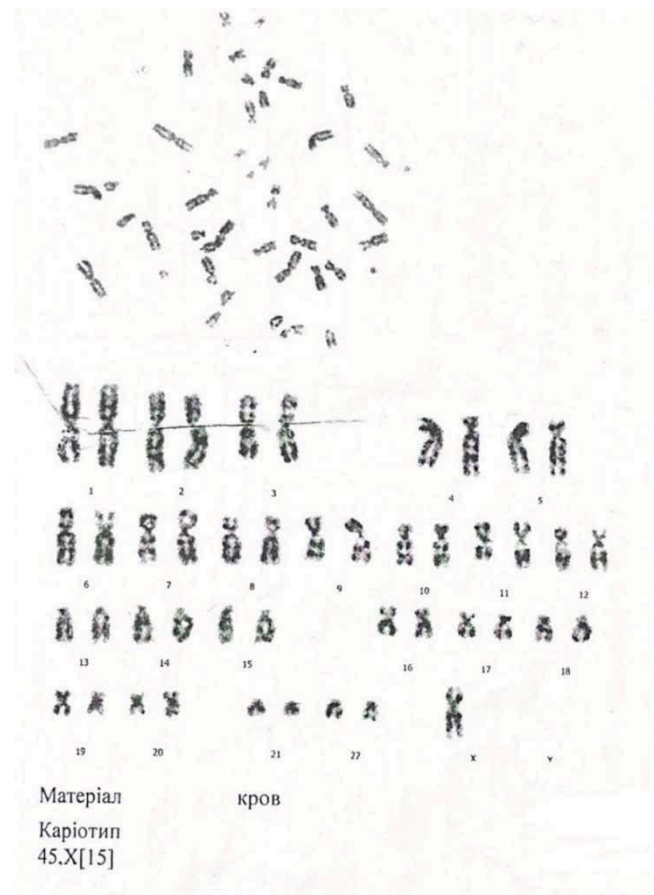


Рис. 1. Каріограма дитини I. віком 5 років

1,9% (референтний інтервал – 6,0–13,0%), моноцити/макрофаги (CD14+) – абсолютна кількість $1,71 \times 10^6/\text{л}$ (референтний інтервал – $(100-400) \times 10^6/\text{л}$), загальний лейкоцитарний антиген (CD45) – 98,9% (референтний інтервал – 95–100%), імуноглобулін А (IgA) – 0,76 г/л (референтний інтервал – 0,35–2,0 г/л), імуноглобулін М (IgM) – 0,65 г/л (референтний інтервал – 0,2–2,0 г/л), імуноглобулін G (IgG) – 5,94 г/л (референтний інтервал – 4,2–12,5 г/л), С3 фрагмент комплементу – 0,91 г/л (референтний інтервал – 0,9–1,8 г/л), С4 фрагмент комплементу – 0,14 г/л (референтний інтервал – 0,1–0,4 г/л), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) крупномолекулярні – 3 одиниці (референтний інтервал – 1,0–20,0 одиниці), ЦІК середньомолекулярні – 80 одиниць (референтний інтервал – 60,0–90,0 одиниці), ЦІК мілкомолекулярні – 162 одиниці (референтний інтервал – 150,0–180,0 одиниці).

Каріограма дитини з моносомією за статевую Х-хромосомою з низькою мітотичною активністю, 45X [15]. Хромосомні мікроаномалії та низькорівневий мозаїцизм не можуть бути виявлені за допомогою застосованого метода (рис. 1).

За даними лабораторного дослідження на момент госпіталізації в аналізі крові виявлено помірний лейкоцитоз, за рахунок збільшення кількості паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, гіпертромбоцитоз, наростання показника швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ): гемоглобін – 133 г/л, еритроцити – $4,63 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $11,73 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні нейтрофіли – 5%, сегментоядерні нейтрофіли – 80%, лімфоцити – 8%, моноцити – 7%, тромбоцити – $523 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 15 мм/год.

В аналізі крові в динаміці (7-му добу) відзначено наростання рівня лейкоцитозу та ШОЕ: гемоглобін – 135 г/л, еритроцити – $5,01 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $23,17 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 7%, сегментоядерні – 80%, лімфоцити – 7%, моноцити – 6%, тромбоцити – $285 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 35 мм/год.

На 17-ту добу перебування в стаціонарі отримано такі результати клінічного аналізу крові: гемоглобін – 108 г/л, еритроцити – $3,69 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – $144 \times 10^9/\text{л}$, бласти – 46%, мієлоцити – 1%, метамієлоцити – 1%, паличкоядерні – 7%, сегментоядерні – 35%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 7%, моноцити – 2%, тромбоцити – $171 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 43 мм/год.

У зв'язку з наростанням рівня лейкоцитів і появою бластних клітин за результатами підрахунку формених елементів периферичної крові проведено стерильну пункцію.

Мієлограма: еритробласти – 0,0%, пронормобласти – 0,2%, нормобласти базофільні – 0,6%, нормобласти поліхроматофільні – 6,6%, нормобласти оксифільні – 0,4%. Сума клітин еритропоезу – 7,8%. Індекс дозрівання еритрокаріоцитів – 0,9%, моноцити – 1%, лімфоцити – 4%, плазмоцити – 0,0%, мегакаріоцити – 9 на 10 полів/зору, целюлярність препарату висока. Гранулоцитопоез: нейтрофільні гранулоцити: промієлоцити – 0,8%, мієлоцити – 2,8%, метамієлоцити – 1,6%, паличкоядерні – 4,0%, сегментоядерні – 8,8%. Еозинофільні гранулоцити – 2,4%, базофільні гранулоцити – 0,0%. Сума клітин гранулоцитопоезу – 20,4%. Бласти – 66,8%. Лейкоеритробластичне співвідношення – 11,8. Індекс дозрівання нейтрофілів – 0,4, ретикулум – наявний. Висновок: гранулоцитарний паросток звужений, еритроїдний паросток звужений, мегакаріоцитарний паросток збережений. За високої кількості клітинних елементів у препаратах кісткового мозку визначається високий вміст бластних клітин – 66,8%. Гранулоцитарний та ери-

троїдні паростки звужені. Мегакаріоцитарний паросток збережений. Відносна кількість бластних клітин – 46,0%. Отримані зміни в кістковому мозку відповідають гострій лімфобластній лейкемії, ФАБ варіант L2.

Цитохімічне дослідження клітин кісткового мозку: мієлопероксидаза негативна, реакція на глікоген позитивна в дрібногранулярній формі.

Імунофенотипування клітин кісткового мозку методом мультипараметрової проточної цитометрії на апараті «Navios EX»: загальна кількість ядровмісних клітин (TNC) – $320,62 \times 10^9/\text{л}$. Імунофенотип бластної популяції: CD45 (+), CD34 (-), CD14 (-), CD24 (-), CD56 (-), CD38 (+) 80%, CD58 (+) 97%, CD99 (+), HLA-DR (-), ITdT (-), CD13 (-), CD33 (-), CD65 (-), CD117 (-), CD15 (-), CD2 (-) 18%, CD5 (+) 97%, CD7 (+) 98%, CD3 (+) 83%, CD4 (+) 56%, CD8 (-), CD1a (-), CD19 (-), CD10 (+) 68%, CD20 (-), CD22 (-), TCR a/b (-), TCR y/b (+) 82%, iCD3 (+) 94%.

Висновок: у препараті кісткового мозку виявлено популяцію бластних клітин (67%), імунофенотип якої відповідає імунофенотипу Т-клітинної гострої лімфобластної лейкемії. Особливістю цього фенотипу є наявність CD10 (+) – 8%, TCR y/b (+) – 82%.

FISH – дослідження клітин кісткового мозку: nuc ish (KMT2Ax2)[100] – не виявлено, nuc ish (ABL, BCR)x2[100] – не виявлено, nuc ish (PBX1x4, TCF3x2-4)[5/100] – не виявлено, nuc ish (HLF5-7, TCF 3x2-4)[5/100] – не виявлено.

Молекулярно-генетичне дослідження кісткового мозку за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією з детекцією в реальному часі: t (12;21) (p13;q22) ETV6::RUNX1 – не виявлена, t (9;22) (g 34;q 11) BCR::ABL1 p190 – не виявлена, t (9;22) (g 34;q 11) BCR::ABL1 p210 – не виявлена, t (1;19) (g 23; p 13) TCF3::PBX1 – не виявлена, del (1) (p32) SIL::TALI – не виявлена.

Цитологічне дослідження спинномозкової рідини: у препаратах цитоцентрофугату спинномозкової рідини на тлі невеликих домішок клітин крові бластні клітини не виявлено.

Біохімічне дослідження крові на момент госпіталізації: загальний білок крові – 38,0 г/л, білірубін загальний – 9,2 мкмоль/л, прямий – 0 мкмоль/л, непрямий – 9,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза – 12,0 U/l, аспартатамінотрансфераза – 18,6 U/l, сечовина – 3,8 ммоль/л,

креатинін – 41,4 ммоль/л. Електроліти: калій – 4,39 ммоль/л, натрій – 139,0 ммоль/л, хлориди – 111,8 ммоль/л.

Біохімічне дослідження крові на 17-ту добу перебування в стаціонарі: загальний білок крові – 51,5 г/л, білірубін загальний – 9,2 ммоль/л, прямий – 0 ммоль/л, непрямий – 9,2 ммоль/л, аланінамінотрансфераза – 14,8 U/l, Аспартатамінотрансфераза – 30,8 U/l, збільшення рівня сечовини до 16,8 ммоль/л, креатинін – 59,6 ммоль/л. Електроліти: калій – 4,4 ммоль/л, натрій – 138,9 ммоль/л, хлориди – 105,7 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі в динаміці – без змін.

РНК вірусу гепатиту С і В – не виявлено.

Кров на визначення сироваткового IgG – 2,7 г/л (норма: 5,04–14,64 г/л) – дослідження на момент госпіталізації.

РНК на SARS-CoV-2 – негативний (метод ПЛР).

Ультразвукове дослідження внутрішніх органів на момент госпіталізації. Печінка в розмірах не збільшена, край гострий, однорідна, мілкозерниста, ехогенність звичайна, паренхіма не ущільнена. Судинна система не змінена. Посилення судинного малюнка. Жовчний міхур правильної форми, у розмірах не збільшений, стінка не потовщена, не ущільнена, порожнина ехонегативна. Підшлункова залоза не збільшена, голівка – 11 мм, тіло – 10 мм, хвіст – 11,0 мм, однорідна, мілкозерниста, ехогенність не підвищена. Селезінка не збільшена, розмірами 68,0×30,0 мм, однорідна. Права нирка розміщена типово, розмірами 68,0×28,0 мм, не збільшена, паренхіма – 11,0 мм, однорідна, ехогенність не підвищена, корково-медулярна диференціація збережена, чашково-мискова система не розширена, не деформована. Миска – 2,0 мм. Ліва нирка розміщена типово, розмірами 70,0×30,0 мм, не збільшена, паренхіма – 12,0 мм, однорідна, ехогенність не підвищена, корково-медулярна диференціація збережена, чашково-мискова система не розширена, не деформована. Миска – 2,0 мм. Сечовий міхур наповнений достатньо, порожнина ехонегативна, стінка не розрихлена, не потовщена. Виявлена вільна рідина над сечовим міхуром.

Ультразвукове дослідження серця на момент госпіталізації. Кінетика клапанів звичайна. Лівий шлуночок: кінцевий діастолічний розмір (КДР) – 34,0 мм, кінцевий систолічний розмір (КСР) – 17,0 мм. Скоротлива здатність: фракція викиду –

83,0%. Аорта: діаметр кореня аорти – 18,0 мм, Ао (аортальний отвір) – 3,3 mmHg, на низхідній Ао – 5,1 mmHg. Аортальний клапан: тристулковий, розкриття не знижене, Ар 4,0 mmHg, не підвищений, регургітація не визначається. Стовбур – 14 мм, ліва гілка – 7,0 мм, права гілка – 7,0 мм. Ліве та праве передсердя не розширені. Правий шлуночок не розширений. Тристулковий клапан – розкриття не знижене, регургітація не визначається. Даних про коарктацію аорти немає. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Пролабування мітрального клапана відсутнє. Регургітація на мітральному клапані відсутня. Визначається вільна рідина на верхівці до 6,5 мм, по задній стінці лівого шлуночка – 8,2 мм, по правій стінці правого шлуночка – 8,0 мм.

Ультразвукове дослідження серця на 17-ту добу захворювання. Кінетика клапанів звичайна. Дилатації порожнин немає. Лівий шлуночок: КДР – 34,0 мм, КСР – 21,0 мм. Скоротлива здатність: фракція викиду – 67,0%. Аорта: діаметр кореня аорти – 19,0 мм, Ао 4,0 mmHg, на низхідній Ао – 7,1 mmHg. Аортальний клапан: тристулковий, розкриття не знижене, Ар 3,2 mmHg, не підвищений, регургітація не визначається. Стовбур – 14 мм, ліва гілка – 7,0 мм, права гілка – 7,0 мм. Ліве і праве передсердя не розширені. Правий шлуночок не розширений. Тристулковий клапан – розкриття не знижене, регургітація не визначається. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Пролабування мітрального клапана відсутнє. Регургітація на мітральному клапані відсутня. Визначається наростання рівня вільної рідини в перикарді: на верхівці до 18,0 мм, по задній стінці лівого шлуночка – 17,0 мм, по правій стінці правого шлуночка – 9,0 мм.

Рентгенографія органів грудної клітки на момент госпіталізації: на рентгенограмі органів грудної порожнини – гомогенне тотальне затемнення правого легеневого поля. Органи середостіння зміщені вліво. Контури серцевої тіні справа і тіні правого куполу діафрагми не визначаються. Висновок: двобічна пневмонія, правобічний гідроторакс (рис. 2).

На рентгенограмі на 17-ту добу перебування в стаціонарі, зроблений у горизонтальному положенні, дитина була на штучній вентиляції легень (ШВЛ), після накладання трахеостоми. На рентгенограмі органів грудної клітки – розширення середостіння, переважно нижнього відділу, перекидає $1/2$ правого легеневого поля, за винятком



Рис. 2. Гомогенне тотальне затемнення правого легеневого поля. Органи середостіння зміщені вліво. Контури серцевої тіні справа і тіні правого купола діафрагми не визначаються. Медичний висновок: двобічна пневмонія, правобічний гідроторакс. Рентгенограма в прямій і боковій проєкціях органів грудної порожнини

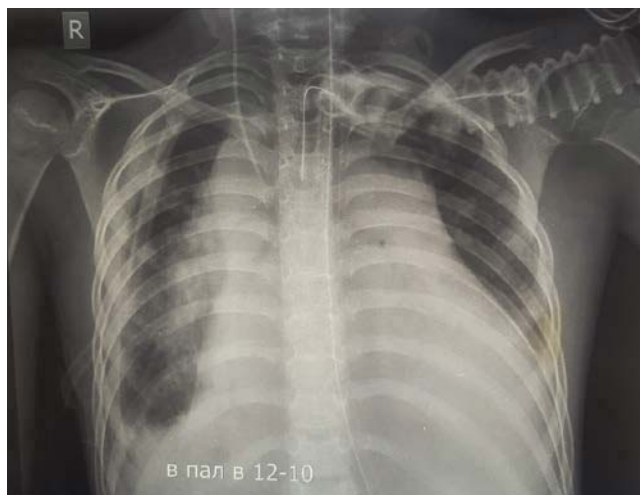


Рис. 3. Розширення середостіння, переважно нижнього відділу, перекриває 1/2 правого легеневого поля, за винятком верхньолатерального відділу, пневматизація якого простежується. Справа легень відносно розправлена, можливо гіповентиляція базально-медіальних сегментів. Пневматизація легень нерівномірно знижена. Ущільнена пристінкова плевра, синус завуальований. Кінець дренажу знаходиться у 2 міжребер'ї. Рентгенограма на 17-ту добу перебування в стаціонарі, дитина знаходиться на ШВЛ

верхньолатерального відділу, пневматизація якої простежується. Справа легень відносно розправлена, можливо гіповентиляція базально-медіальних сегментів. Пневматизація легень нерівномірно знижена. Ущільнена пристінкова плевра, синус завуальований. Кінець дренажу знаходиться у 2 міжребер'ї (рис. 3).

Установлено діагноз – «Синдром Неймегенського розриву. Т-клітинна лімфобластна лейкемія, ФАБ варіант L-2, група високого ризику по

8-й добі (абсолютна кількість бластів на 8-му добу 1320), 1 гострий перебіг. Двобічна бактеріально-деструктивна пневмонія, легенево-плевральна форма, ускладнена, двобічний піопневмоторакс. Бронхоплевральна нориця. Синдром Шерешевського–Тернера».

Лікування гострого лімфобластного лейкозу згідно з протоколом (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.05.2024 № 876 «Стандарти медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей»») (лікування в першому гострому періоді). Дитина отримала циторедукцію преднізолоном із розрахунку 60 мг/кг/добу протягом 10 діб, антибактеріальну терапію (левофлоксацин, меробенцид, аміцил, зівокс, колістин), протигрибкову терапію (амфоліп, флюконазол), супровідну терапію алопуринол, парентеральне харчування – аміновен-інфант, олімель, препарати крові (альбумін, трансфузію еритроцитів, тромбоконцентрату, плазми свіжозамороженої, імуноглобуліну Біовен-моно з розрахунку 0,4 г/кг 5 діб підряд із 3-ї доби з моменту госпіталізації, потім одноразове введення 0,8 г/кг через 3 тижні), бісептол 20 мг/кг щоденно.

На 8-му добу введено хіміопрепарати (вінкристин – 1,5 мг/м², доксорубіцин – 30 мг/м² внутрішньовенно). Стан дитини залишався без позитивної динаміки, наростали ознаки дихальної недостатності за рахунок прогресування процесу в легенях. Наростала серцево-судинна недостатність (тахікардія постійна, порушення мікроциркуляції, падіння сатурації кисню та артеріального тиску, порушення свідомості). Терапію за протоколом гострого лейкозу призупинено з 11-ї доби протокового лікування гострої лейкемії. Зберігалася потреба в ШВЛ із жорсткими режимами, у тривалій активній аспірації рідини із правої плевральної порожнини (бронхоплевральна нориця велика і довго не закривалася), значні виділення ексудату з обох дренажних порожнин, що призводило до значних втрат білка крові та явищ набрякового синдрому. Накопичення рідини в перикарді одночасно з метаболічними порушеннями підтримувало стан серцевої недостатності, тому протягом тривалого часу дитина отримувала інфузію норадреналіну, спостерігалася порушення свідомості з періодами збудження. Це потребувало проведення седації з постійною інфузією тіопенталу натрію. Ознаки циркуляторної недостатності (артеріальна

гіпотензія, тахікардія) потребували постійної інфузії норадреналіну. Виявлено зменшення діурезу з 12-ї доби протокового лікування до повної анурії. На 13-ту добу відбулася зупинка кровообігу. Констатовано біологічну смерть.

Обговорення

Синдром Неймегенського розриву є аутосомно-рецесивною патологією, яка належить до групи синдромів хромосомної нестабільності, що при народженні проявляється мікроцефалією без неврологічної симптоматики. Інші клінічні прояви стають більш помітними з віком і включають затримку фізичного та статевого розвитку, комбінований імунodefіцит, а також підвищений ризик виникнення злоякісних новоутворень. У наведеному клінічному випадку виявлено поєднання хромосомної патології, в основі якої лежить зменшення кількості хромосом (анеуплоїдія за Х-хромосою) – синдром Шерешевського–Тернера з патологією хромосомної нестабільності з генними мутаціями в гені *NBN*, розташованому на довгому плечі 8 хромосоми 21 локусі. Варіабельність цієї мутації 657del15, виявленої у наведеної дитини, є найпоширенішою. Лікування злоякісних новоутворень при супутньому СНР передбачає застосування встановлених протоколів і має певні особливості.

На сьогодні в Україні існує програма неонатального скринінгу новонароджених на предмет вроджених імунodefіцитів. Консультації і рекомендації лікаря-генетика медико-генетичного центру відіграють значну роль у наданні батькам

рекомендацій щодо репродуктивного ризику і ранньої пренатальної діагностики.

Висновки

Отже, СНР є патологією, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом і належить до групи синдромів хромосомної нестабільності з генними перебудовами.

Клінічно СНР на момент народження проявляється дисморфічними змінами обличчя та тілобудови без неврологічних проявів. Інші клінічні ознаки стають більш помітними з віком і включають легку затримку росту, передчасну гормональну недостатність яєчників, схильність до рецидивних інфекцій.

Наявність у дітей із СНР комбінованого імунodefіциту (клітинного і гуморального) є основою підвищеного ризику виникнення злоякісних новоутворень (переважно лімфоїдного походження), що пов'язано зі значними відхиленнями в процесі дозрівання периферичних Т-лімфоцитів, збільшенням кількості старіючих і виснажених популяцій Т-клітин (CD 57, KLRG1, PD1).

Хромосомна нестабільність із характерними перебудовами периферичних Т-лімфоцитів у вигляді інверсій і транслокацій із залученням хромосом 7 і 14, а також чутливість клітин до іонізуючого випромінювання змінює тактику протокового ведення хворих із цим синдромом і передбачає обмеження проведення рентгеносліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J et al. (2012). Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*. 119(11): 2552-2555. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-371021>.
2. Boyarchuk O, Kostyuchenko L, Akopyan H, Bondarenko A, Volokha A, Hilfanova A et al. (2024). Nijmegen breakage syndrome: 25-year experience of diagnosis and treatment in Ukraine. *Frontiers in immunology*. 15: 1428724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1428724>.
3. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. (2012, Feb 28). Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 7: 13. doi: 10.1186/1750-1172-7-13. PMID: 22373003; PMCID: PMC3314554.
4. Czornak K, Chughtai S, Chrzanowska KH. (2008). Mystery of DNA repair: the role of the MRN complex and ATM kinase in DNA damage repair. *J Appl Genet*. 49(4): 383-396. doi: 10.1007/BF03195638.
5. De Miranda NF, Björkman A, Pan-Hammarström Q. (2011). DNA repair: the link between primary immunodeficiency and cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1246(1): 50-63. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06322.x.
6. Kuo YC, Wu HT, Hung JJ, Chou TY, Teng SC, Wu KJ. (2015, Jul). Nijmegen breakage syndrome protein 1 (NBS1) modulates hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) stability and promotes in vitro migration and invasion under ionizing radiation. *Int J Biochem Cell Biol*. 64: 229-238. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.015.
7. Maser RS, Zinkel R, Petrini JH. (2001). An alternative mode of translation permits production of a variant NBS1 protein from the common Nijmegen breakage syndrome allele. *Nature genetics*. 27(4): 417-421. <https://doi.org/10.1038/86920>.
8. Michałkiewicz J, Barth C, Chrzanowska K, Gregorek H, Syczevska M, Weemaes CM et al. (2003). Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome. *Clinical and experimental immunology*. 134(3): 482-490. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02285.x>.
9. Pastorczak A, Szczepanski T, Mlynarski W; International Berlin-Frankfurt-Münster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. (2016, Mar). Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet*. 59(3): 126-132. Epub 2016 Jan 27. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.01.007. PMID: 26826318.

CLINICAL CASE

10. Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JI, Wootton LL, Davies EG et al. (2011). Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br. J. Cancer*. 105: 586-591. doi: 10.1038/bjc.2011.266.
11. Schütte P, Möricke A, Zimmermann M, Bleckmann K, Reismüller B, Attarbaschi A et al. (2016). Preexisting conditions in pediatric ALL patients: Spectrum, frequency and clinical impact. *Eur. J. Med. Genet*. 59: 143-151. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.12.008.
12. Seemanová E, Sperling K, Neitzel H, Varon R, Hadac J, Butova O et al. (2006). Nijmegen breakage syndrome (NBS) with neurological abnormalities and without chromosomal instability. *J. Med. Genet*. 43: 218-224. doi: 10.1136/jmg.2005.035287.
13. Sharapova SO, Pashchenko OE, Bondarenko AV, Vakhlyarskaya SS, Prokofjeva T, Fedorova AS et al. (2021). Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients With Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c.657_661del5. *Frontiers in immunology*. 11: 602482. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602482>.
14. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, d'Enghien CD, Brousse N et al. (2015). Incidence, Presentation, and Prognosis of Malignancies in Ataxia-Telangiectasia: A Report from the French National Registry of Primary Immune Deficiencies. *J. Clin. Oncol*. 33: 202-208. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5101.
15. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. (2000). Nijmegen breakage syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 82(5): 400-406. <https://doi.org/10.1136/adc.82.5.400>.
16. Warcoin M, Lespinasse J, Despouy G, Dubois d'Enghien C, Laugé A, Portnoi M-F et al. (2009). Fertility defects revealing germline biallelic nonsense NBN mutations. *Hum. Mutat*. 30: 424-430. doi: 10.1002/humu.20904.
17. Wilda M, Demuth I, Concannon P, Sperling K, Hameister H. (2000, Jul 22). Expression pattern of the Nijmegen breakage syndrome gene, Nbs1, during murine development. *Hum Mol Genet*. 9(12): 1739-1744. doi: 10.1093/hmg/9.12.1739.
18. Wolska-Kusnierz B, Pastorczak A, Fendler W, Wakulinska A, Dembowska-Baginska B, Heropolitanska-Pliszka E et al. (2020). Hematopoietic Stem Cell Transplantation Positively Affects the Natural History of Cancer in Nijmegen Breakage Syndrome. *Clin. Cancer Res*. 27: 575-584. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2574.

Відомості про авторів:

Дудник Вероніка Михайлівна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.
Фурман Валентина Григорівна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0001-6544-3273>.
Куцак Олеся Володимирівна – к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.
Березницький Олександр Володимирович – к.мед.н., асистент каф. педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0009-0007-9474-3225>.
Підгрушна Марина Анатоліївна – здобувач вищої освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Стаття надійшла до редакції 12.02.2025 р., прийнята до друку 10.06.2025 р.