

О.І. Козлова  
Л.В. Костюченко  
Р.С. Поліщук  
Г.В. Макух  
І.П. Цимбалюк-Волошин  
О.І. Дорош  
О.О. Трояновська  
Л.Л. Скоропад  
О.І. Степанюк  
О.І. Купчак  
Я.Ю. Романишин  
Г.Р. Акоюн  
В.Є. Логінський

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна

**Ключові слова:** синдром хромосомної нестабільності, синдром Ніймеген, атаксія-телеангіектазія, неходжкінські лімфоми, програмна поліхіміотерапія.

## ВСТУП

Синдроми хромосомної нестабільності (СХН) — це група рідкісних хвороб з автосомно-рецесивним типом успадкування, спільними рисами яких є феномен підвищеної ламкості хромосом, комбінований імунodefіцит, підвищена чутливість до іонізаційного випромінювання та високий ризик розвитку онкологічної патології [29]. До СХН належать: атаксія-телеангіектазія (АТ, синдром Луї-Бар), синдром Ніймеген (NBS, Nijmegen breakage syndrome), синдром Блума (БЛМ), анемія Фанконі (АФ), пігментна ксеродерма та інші. [5, 21, 26, 28].

Запровадження медично-генетичного консультування, постійного імунологічного нагляду за хворими із СХН, застосування нових антибактеріальних засобів призвели до того, що онкологічна патологія виступає на перший план як основна причина летальності у цій групі пацієнтів.

Метою нашого дослідження є аналіз частоти і клінічних проявів неходжкінських лімфом (НХЛ) у дітей із СХН та оцінка ефективності цитостатичної терапії згідно з протоколами VFM-групи.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У гематологічному відділенні Львівської обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні (ЛОДСКЛ)

# НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМАМИ ХРОМОСОМНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ

**Резюме.** Представлено аналіз патогенезу і ознак неходжкінських лімфом, які виникли у 7 дітей на тлі синдрому хромосомної нестабільності (синдром Ніймеген — 6 хворих, атаксія-телеангіектазія — 1 дитина). За результатами клінічного, морфологічного та імунологічного досліджень пухлинного субстрату діагностовано лімфобластну лімфому в 1 хлопчика, дифузну В-великоклітинну лімфому у 5 пацієнтів, з великих і малих клітин в 1 дитини. Лікування проводили згідно з протоколами VFM-групи (NHL-VFM-95/ НХЛ-ДГЛЛУ-2000). 2 пацієнтів померли до початку і 2 — на перших етапах специфічної терапії від ускладнень пухлинного процесу та тяжких супутніх інфекцій, 1 хворий — у результаті прогресування лімфоми. Програмна терапія була ефективною у 2 дітей, які на сьогоднішній день перебувають у довготривалій ремісії (11 і 7 років).

протягом 1992–2009 рр. перебували на лікуванні 83 дітей зі встановленим діагнозом НХЛ. Серед них було 7 (5,8%) дітей із СХН: NBS — 6 (85,7%) хворих, АТ — 1 (14,3%) дитина (табл. 1).

Таблиця 1  
Загальна характеристика дітей із СХН, у яких виникли НХЛ

Хворий	Стать	Вік на час діагностики лімфоми	Форми НХЛ	СХН	Наслідки (на кінець 2009 р.)
М.Б.	Ч	12 років 2 міс	Лімфобластна	NBS	Ремісія
С.Ю.	Ч	9 років 5 міс	Дифузна В-великоклітинна	NBS	Помер у 9 років 5 міс
П.Л.	Ж	6 років 9 міс	Дифузна В-великоклітинна	NBS	Померла в 6 років 9 міс
К.О.	Ж	11 років 9 міс	Дифузна В-великоклітинна	NBS	Ремісія
Л.Б.	Ч	4 роки 4 міс	Дифузна В-великоклітинна	NBS	Помер у 4 роки 8 міс
Д.О.	Ж	5 років 10 міс	Анапластична В-великоклітинна	NBS	Померла в 5 років 11 міс
М.І.	Ж	10 років 7 міс	Дифузна з великих та малих клітин	АТ	Померла в 10 років 7 міс

На час діагностування НХЛ медіана віку цієї групи дітей становила 9 років 4 міс (від 4 років 4 міс до 12 років 2 міс). Співвідношення хлопців і дівчат становило 3:4 (табл. 2).

У 3 пацієнтів розвиток НХЛ виявлено на тлі вже верифікованого діагнозу СХН (2 з NBS, 1 з АТ) та лікування з приводу комбінованого імунodefіциту.

У 4 хворих NBS діагностували у зв'язку з маніфестацією лімфопроліферативного процесу.

Таблиця 2

Клінічна характеристика дітей із СХН та НХЛ		п (%)
Показник		7
Кількість хворих		7
Медіана віку (мін.–макс.)		9 років 4 міс (4 роки 4 міс–12 років 2 міс)
Стать	хлопці	3 (42,9)
	дівчата	4 (57,1)
Клінічна стадія за S. V. Murphy [17]	I	–
	II	–
	III	6 (85,7)
	IV	1 (14,3)
Локалізація ураження		
Нодальна:		
периферичні ЛВ		7 (100,0)
абдомінальні ЛВ		3 (42,9)
медіастинальні ЛВ		5 (71,4)
кільце Вальдеєра		–
селезінка		7 (100,0)
кістковий мозок		1 (14,3)
Екстранодальна:		
печінка		6 (85,7)
нирки		1 (14,3)
тонкі і товсті кишки		–
легенева тканина і плевра		4 (57,1)
ЦНС		–
кістки		1 (14,3)

Діагноз СХН ґрунтувався на специфічних фенотипових ознаках, результатах клінічних, генетичних та лабораторних досліджень. Проведено ретельний родинний та анамнестичний аналіз із залученням медичної документації. Діагноз NBS підтверджено молекулярно-генетичними дослідженнями, які до 2003 р. проводилися в Інституті генетики людини (R. Vagon, Берлін), а з 2004 р. — в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (Львів) [6]. Усі хворі з NBS та діагностованою НХЛ були гомозиготами щодо мутації 657del5 гена *NBS1*. Підвищений рівень  $\alpha$ -фетопротейну в сироватці крові (СК) хворої на АТ визначено методом хемолюмінісцентного імуноферментного аналізу (Immulite 1000, Simens DPS, США).

Стан імунітету хворих дітей оцінювали на основі кількісного визначення основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів методом проточної цитометрії на апараті FACSscan («Becton Dickinson», США) з використанням специфічних МкАТ («Becton Dickinson», США). Рівень основних класів імуноглобулінів (Ig) у СК визначали методом кінетичної нефелометрії на аналізаторі ICS-2 («Beckman», США).

Діагностика НХЛ включала стандартне клінічне та інструментальне обстеження, аналіз гемограми, морфологічне та імунофенотипове дослідження пухлинного субстрату, біохімічні дослідження.

Рентгенологічні дослідження та комп'ютерну томографію проводили всім дітям первинно, незважаючи на підвищену чутливість клітин при СХН до іонізаційного випромінювання. Перевагу ультразвуковим методам дослідження надавали лише під час лікування для контролю за об'ємом пухлинної маси за умови стабільного стану пацієнта. До основного алгоритму обстеження хворого з підозрою на НХЛ також входили: аналіз пунктату кісткового мозку та спинномозкової рідини, дослідження клітин осадів патологічних ексудатів та відбитків, отриманих із бі-

опсійного матеріалу вогнищ ураження. Визначення стадії поширення лімфоми проводили згідно з класифікацією S. V. Murphy [16].

Гістологічне дослідження уражених лімфатичних вузлів (ЛВ), отриманих шляхом відкритої біопсії, у 6 дітей проведено на кафедрі патологічної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та у патолого-анатомічній лабораторії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру. У дитини з АТ тяжкий загальний стан не дозволив провести діагностичну біопсію новоутвору; діагноз встановлено при автопсії.

Визначення імунофенотипового профілю субстратних клітин суспензії ЛВ у 4 (57,1%) пацієнтів проведено у клінічній лабораторії ЛОДСКЛ методом проточної цитометрії на апараті FACSscan («Becton Dickinson», США). Використовували панель 30 типів кон'югованих з флуорохромами МкАТ різної лінійної специфічності («Dako», Данія; «Becton Dickinson», США). Експресію антигена вважали позитивною, якщо частка лімфоїдних клітин, що мітилася відповідним МкАТ, становила не менше 20%. Імуногістохімічне дослідження пухлинного субстрату виконано в 1 дитини, якій попередньо імуноцитологічний аналіз не проводили (Львівський міжрегіональний онкологічний лікувально-діагностичний центр, патолого-анатомічна лабораторія, О.А. Петрончак).

Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) у СК визначали кінетичним ензиматичним методом із використанням реагентів LDH SCE mod. («Human», Німеччина) на біохімічному аналізаторі Cobas Mira S (Швеція).

Лікування пацієнтів проводили за модифікованими NHL-BFM протоколами (Німеччина): NHL-BFM-95, НХЛ-ДГЛЛУ-2000. Відповідь на терапію оцінювали після кожного курсу поліхіміотерапії (ПХТ). Досягнення повної ремісії констатували за відсутності клініко-лабораторних ознак хвороби та при повній регресії вогнищ ураження згідно з результатами ультразвукового та рентгенологічного скринінгу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі клінічних проявів, морфогістологічної та імунологічної характеристики пухлинного субстрату у 7 хворих із СХН встановлено такі варіанти НХЛ: лімфобластну (ЛБЛ) у 1 (14,3%) пацієнта, дифузну В-великоклітинну (ДВВКЛ) у 5 (71,4%) дітей. В 1 дівчинки з АТ за результатами автопсії лімфому охарактеризовано як НХЛ дифузну, з великих і малих клітин (див. табл. 1).

Хворі з синдромом Ніймеген мали типові фенотипові ознаки: краніофациальні аномалії (мікроцефалія, «птахоподібне» обличчя), відставання у фізичному розвитку. У 3 дітей відмічали зміни на шкірі у вигляді вітіліго та плям кольору «кави з молоком», а в 1 дівчинки — елементи псоріазу. Серед інших вад, характерних для NBS, траплялися: синдактилія

та клинодактилія (2 хворих), гіпоплазія нирки (1 пацієнт). Характерними для дитини з АТ були прояви прогресуючої церебральної атаксії, телеангіектазії на шкірі та кон'юнктивах, плями гіпо- та гіперпігментації. Дефекти клітинної та гуморальної ланок імунітету діагностовано у всіх хворих із СХН.

Тяжкий загальний стан пацієнтів дослідної групи відмічено при госпіталізації у стаціонар із підозрою на НХЛ, що було зумовлено проявами пухлинної інтоксикації (6 хворих) та ознаками інфекційних ускладнень (4 дітей). Негайної симптоматичної інтенсивної терапії вимагали 3 пацієнтів, яких одразу госпіталізовано у реанімаційне відділення ЛОДСКЛ.

Локалізація первинного ураження (див. табл. 2) при НХЛ мала переважно нодальний характер: периферичні групи ЛВ та селезінка — у 7 (100%) пацієнтів, ЛВ черевної порожнини — у 3 (42,9%) дітей. У 5 (71,4%) хворих діагностовано збільшення ЛВ середостіння, що у більшості випадків супроводжувалося явищами здавлювання (синдром верхньої порожнистої вени, дихальна та серцево-судинна недостатність). У кістковому мозку виявлено атипові клітини (лімфобласти типу L1/L2 за FАВ-класифікацією) у 1 (14,3%) хлопчика з лімфобластним варіантом НХЛ. Серед екстранодальних вогнищ найчастіше відзначали ураження печінки — 6 (85,7%) пацієнтів, легеневої тканини та плеври — 4 (57,1%) хворих. В 1 (14,3%) дитини сонографічно виявлено інфільтрацію нирок. У дівчинки з ДВВКЛ хвороба маніфестувала появою утвору в носовій порожнині з подальшим ураженням периферичних ЛВ, інфільтрацією кісток носа та твердого піднебіння.

За результатами клінічного, лабораторного (аналіз пунктатів кісткового мозку та спинномозкової рідини) та інструментального обстеження було проведено розподіл пацієнтів по стадіях за класифікацією S. V. Murphy [16]. Більшість становили діти з III стадією розповсюдження лімфомного процесу (85,7%), у 1 хлопчика діагностовано IV стадію хвороби (14,3%).

На час встановлення діагнозу зміни в периферичній крові переважно стосувалися імунологічних показників. Лейкопенія ( $0,8-2,3 \times 10^9$ /л) виявлена у 2 (28,6%) хворих, лімфоцитопенія — у 3 (42,9%) дітей. Тяжкі супутні інфекційні ускладнення спричинили розвиток лейкоцитозу ( $12,7-30,9 \times 10^9$ /л) у 3 (42,9%) пацієнтів. У всіх випадках спостерігали порушення нормального співвідношення між основними популяціями та субпопуляціями імунокомпетентних клітин. У 5 (71,4%) хворих діагностовано різке зниження рівнів IgA та IgG, а вміст IgM утримувався в межах норми. Гіпохромну анемію (концентрація гемоглобіну  $85-95$  г/л) спостерігали у 2 (28,6%) дітей. Тромбоцитопенію без клінічних проявів геморагічного синдрому (кількість тромбоцитів  $<150 \times 10^9$ /л) відзначено у 2 (28,6%) хворих. В 1 (14,3%) дитини кількість тромбоцитів була в межах нормальних величин ( $150-300 \times 10^9$ /л), а у 4 (57,1%) хворих перевищувала  $300 \times 10^9$ /л ( $380-631 \times 10^9$ /л).

Показник проліфераційної пухлинної активності (ЛДГ) перед початком цитостатичної терапії було визначено у 3 хворих. У дитини з ЛБЛ рівень активності ЛДГ утримувався в межах норми ( $225-450$  МО/л). У 2 пацієнтів із ДВВКЛ показник ЛДГ був високим ( $878$  та  $1149$  МО/л).

Важливе місце у діагностичному процесі посідало морфологічне дослідження цитологічних препаратів (відбитків пухлинного субстрату — 6 хворих, осадів клітин плевральної рідини — 1 дитина) та проведення імунофенотипового аналізу. Виявлення у біопсійному матеріалі однотипних клітин, морфологічно подібних до лімфобластів при гострій лімфобластній лейкемії (ГЛЛ) (L1 та L2), були підставою запідозрити ЛБЛ в 1 дитини. При цитологічному дослідженні препаратів-відбитків пухлинного субстрату решти дітей спостерігали поліморфні клітини великих розмірів, з базофільною цитоплазмою та ознаками анаплазії. В плевральному ексудаті атипичних клітин не було виявлено. Об'єм матеріалу, отриманого при пункційній біопсії надключичного ЛВ у хворої з АТ, був недостатнім для цитологічної верифікації діагнозу. У 2 випадках цитологічні препарати консультовали у Референтній лабораторії імунології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (професор Д.Ф. Глузман). В одного з цих пацієнтів референтний перегляд відбитків пухлини, препаратів кісткового мозку та цитохімічне дослідження (PAS-реакція, реакції на кислу неспецифічну естеразу і кислу фосфатазу) клітин лімфоми мали вирішальне значення у верифікації лімфобластного варіанта НХЛ.

Гістологічне дослідження субстрату, отриманого при біопсії периферичних ЛВ, проведено у 6 хворих (85,7%). У 4 дітей морфогістологічна картина була типовою для великоклітинного варіанта НХЛ. Первинні гістологічні діагнози у інших 2 пацієнтів були хибними: лімфома Ходжкіна та дифузна лімфома з великих і малих клітин. У першому випадку НХЛ (ДВВКЛ) верифіковано після автопсії. У 2-го пацієнта діагноз ЛБЛ ґрунтувався, як обговорено вище, на результатах цитологічного та цитохімічного аналізу субстратних клітин. Дифузну НХЛ з великих і малих клітин (за Working Formulation) діагностовано у дитини з АТ за результатами патолого-анатомічного дослідження при автопсії.

Імуногістохімічне дослідження антигенного профілю клітин суспензії ЛВ у 4 дітей із ДВВКЛ підтвердило їхнє В-лінійне походження. Імуногістохімічний аналіз (1 пацієнтка) виявив експресію антигенів CD45 та CD30, що характерно для анапластичної великоклітинної лімфоми, а наявність на поверхневих мембранах антигена CD20 свідчила про належність до В-клітинного ряду. Як повідомляють A. Reiter і W. Klapper [19], CD30<sup>+</sup> пухлини з ураженням пазух носа, типовою для анапластичної великоклітинної лімфоми (АВКЛ) морфологією клітин, але імунофенотиповою В-лінійною характеристикою, належать до групи ДВВКЛ, анапластичний варіант. Цей

ж морфологічний розподіл відображено у класифікації ВООЗ (2008) [2].

Терапевтична тактика при НХЛ цієї групи пацієнтів відповідала умовам протоколу ВФМ-групи (Берлін-Франкфурт-Мюнстер) в модифікаціях NHL-BFM-95 та НХЛ-ДГЛЛУ-2000. Цитостатичне лікування дитини з ЛБЛ здійснювали за такими ж принципами, як і при ГЛЛ: протокол I, протокол M з чотириразовим введенням метотрексату в дозі 1 г/м<sup>2</sup>, протокол II, опромінення головного мозку, підтримувальна терапія. Високодозові короткотривалі курси ПХТ (блоки СС, АА, ВВ, СС, АА, ВВ) входили до програми лікування дітей з великоклітинними лімфомами.

Цитостатичну терапію розпочато у 5 (71,4%) пацієнтів. У 2 (28,6%) хворих термінальний стан, зумовлений проявами пухлинної інтоксикації та важкими інфекціями з дихальною і серцево-судинною недостатністю, не дозволив провести специфічне лікування. Цитостатичну терапію починали з мінімальних доз преднізолону (при ЛБЛ) та дексаметазону (при ДВВКЛ), враховуючи небезпеку розвитку синдрому гострого лізису пухлинної маси. Збільшення добової дози кортикостероїдних препаратів та введення інших цитостатичних засобів відбувалося за нормальних лабораторних показників (сечовина, сечова кислота, креатинін, калій, кальцій, фосфор) та адекватному діурезі.

2 хворих померли після завершення префази та першого блоку ПХТ у результаті тяжких інфекційних ускладнень (пневмонія, пневмоторакс, ентеропатія, виразково-некротичний стоматит, піднебінна нориця) та виснаження вітальних функцій. У 4-річного хлопчика з ДВВКЛ після проведених блоків СС та АА регресія пухлини не відбулася. Терапія порятунку (блок ICE) в комбінації з ритуксімабом теж не дала бажаного результату. Дитина померла від прогресування лімфоми.

У 2 (28,6%) пацієнтів цитостатичну терапію проведено і завершено успішно. Хлопчик із ЛБЛ отримав повний курс протокольної терапії (NHL-BFM-95) без редукції доз хіміопрепаратів. Ремісію діагностовано на 33-й день лікування. В постцитостатичному періоді відзначено тяжкі виразково-некротичні стоматити, з приводу чого дитина отримувала комбінації антибактеріальних та протигрибкових засобів. Періоди панцитопенії у неї були короткотривалими і корекції не потребували. Опромінення головного мозку в сумарній дозі 12 Гр ускладненнями не супроводжувалося.

Дитина з ДВВКЛ отримувала блочну терапію згідно з протоколом НХЛ-ДГЛЛУ-2000 для терапевтичної підгрупи R3. Після другого блоку (АА) діагностовано ремісію. Перебіг постцитостатичного періоду ускладнювався важкими виразково-некротичними стоматитами, ентеропатіями та появою відкритої рани ретроректального простору з дефектом стінки прямої кишки, а після 5-го блоку — розвитком некрозу м'яких тканин куприкової ділянки. Консиліарно вирішено завершити хімотерапевтич-

не лікування і не проводити останній (шостий) блок ВВ. Потужні антибактеріальні та протигрибкові середники дитина отримувала безперервно. На фоні постцитостатичної панцитопенії застосовували стимулятори лейкопоезу, проводили трансфузії еритроцитарної маси та тромбоконцентрату. На сьогоднішній день ці діти перебувають у тривалій ремісії (11 та 7 років відповідно).

В основі синдрому Ніймеген лежить дефект гена *NBS1* (нова назва *NBN*), який локалізований у короткому плечі хромосоми 8q21 [4, 31]. Первинно NBS був трактований як варіант АТ (VI тип АТ), враховуючи подібність їхніх ознак: феномен підвищеної ламкості хромосом, комбінований імунodefіцит, гіперчутливість до іонізаційного випромінювання [4, 29]. Проте певні фенотипові відмінності (мікроцефалія, характерна дизморфія обличчя, відсутність прогресуючої мозочкової атаксії) і результати генетичних досліджень дозволили виділити NBS як окрему генну патологію [4, 17]. Більшість хворих із NBS мають слов'янське походження, внаслідок чого найбільш поширена мутація 657del5 гена *NBS1* (95% хворих) отримала назву «слов'янська» [3, 4, 17].

За результатами генетичного тестування мутації 657del5 гена *NBS1* в контингенті здорових новонароджених частота гетерозигот у Чехії становила 1:130, у Польщі 1:253, а у львівській популяції України 1:182 [30]. Відповідно до цього очікувана частота синдрому Ніймеген на Львівщині дорівнювала 1:133 тис. новонароджених. Коли ж розрахунок здійснили за частотою верифікованих випадків NBS, вона виявилася значно вищою і становила 1:34 106, а гетерозиготних носіїв — 1:95 новонароджених [1]. Отримані результати узгоджуються з показниками північних і східних районів Велькопольські (1:76–77) [33] та місцевості Нови Сонч, територіально наближеної до Львівщини (1:90) [30]. Така порівняно значна поширеність мутації 657del5 гена *NBS1* вказує на її вірогідно вагому роль в генезі гематоонкологічної захворюваності дитячого віку в регіоні.

Поряд з типовою мутацією 657del5 описано ще близько 10 інших мутацій гена *NBS1* (переважно делеції), але вони трапляються рідко і можуть асоціюватися з виразними неврологічними порушеннями [22].

На кінець 2009 року в Україні діагностовано 30 випадків NBS, перебіг якого у 7 (23,3%) хворих ускладнився розвитком онкологічної патології. За повідомленнями Міжнародного та Польського реєстрів, частота виникнення злоякісних новоутворень у дітей з NBS ще вища (40–53%) [4, 17]. Переважають пухлини лімфоїдного походження: ГЛЛ, НХЛ, лімфома Ходжкіна [13, 26]. Описано поодинокі випадки гострої мієлоїдної лейкемії, міоми, мєнінгіоми, медулобластоми, рабдоміосаркоми, гонадобластоми, раку кишки та саркоми Юінга [5]. У цілому, рівень розвитку злоякісних новоутворень у пацієнтів із NBS у 50 разів вищий за середньопопуляційний, причому лімфоми виникають у 1000 разів частіше [3, 4, 13, 17].

Концентрація IgM знаходиться в межах норми або дещо її перевищує, а замісна терапія внутрішньовенними імуноглобулінами призводить до пригнічення його продукції. Прогресивний ріст рівня сироваткового IgM у хворих з імунodefіцитом, які не отримували замісну терапію, відзначали за наявності хронічної важко контрольованої інфекції [18]. Подібний феномен описано у 16 польських пацієнтів із NBS, у 10 з яких різке підвищення показників IgM супроводжувалося розвитком В-клітинних лімфом [18].

З огляду на результати отриманих досліджень, моніторинг рівня сироваткового IgM за відсутності замісної терапії може бути маркером ранньої діагностики лімфом при СХН, зокрема при NBS.

Враховуючи наш досвід та повідомлення закордонних клінік, лікування НХЛ у дітей із СХН можливе і може бути ефективним за дотримання певних умов [12]. Очевидно, ці хворі вимагають редукції доз цитостатиків та зміни режиму введення хіміопрепаратів, враховуючи небезпеку мутагенного ефекту і розвитку тяжких токсичних та інфекційних ускладнень. Не рекомендується використовувати алкілюючі препарати, епіподофілотоксини, а доза метотрексату не повинна перевищувати 1 г/м<sup>2</sup> [18, 23]. Більшість авторів пропонують зменшити дози цитостатичних середників на перших етапах ПХТ, а подальший об'єм терапії визначати залежно від загального стану пацієнта та наявності ускладнень [18]. Польські вчені наголошують, що лікування онкологічної патології у цієї групи пацієнтів ефективно лише при дозі цитостатиків не менше, ніж 80% від протокольного рівня [11]. Небезпека розвитку тяжких інфекційних ускладнень на фоні протокольного лікування вимагає постійного антибактеріального та протигрибкового супроводу, корекції імунологічного статусу шляхом застосування внутрішньовенних імуноглобулінів (IVIg). Пацієнтам із СХН не рекомендовано проводити променеву терапію, враховуючи підвищену чутливість їх клітин до іонізаційного випромінювання. Клінічними наслідками впливу останнього є тяжкі некротичні дерматити та гастроєзофагіти, які можуть мати летальне завершення [18].

У дітей із В-НХЛ розглядається можливість застосування МкАТ до CD20-антигена — ритуксімабу в 1-й лінії терапії у поєднанні зі стандартною ПХТ зменшеної інтенсивності. Ця комбінація ліків має високий цитостатичний ефект і низьку токсичність. Проте позитивний досвід застосування ритуксімабу доведено лише у дорослих, ефективність останнього у дітей недостатньо вивчена [9]. Комбінація Мабтери та ПХТ (блок ICE) у досліджуваної дитини не дала бажаного результату, проте робити висновки за одним спостереженням некоректно.

Оскільки на сьогоднішній день немає відповідних протоколів для лікування НХЛ у дітей із СХН, цитостатична терапія вимагає обов'язкової корекції з індивідуальним підходом до кожного пацієнта.

Аналіз розподілу онкологічної патології в представленій групі дітей відповідає відомостям доступної світової літератури: у всіх 7 хворих діагностовано НХЛ. У статті подано характеристику лише 6 хворих із NBS, які безпосередньо лікувалися у гематологічному відділенні ЛОДСКЛ. Відповідної медичної документації щодо шестирічної дівчинки, у якої діагностовано НХЛ і яка померла за місцем проживання (східні області України), ми не маємо. Ще в 1 дитини з NBS виник гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз із летальним наслідком (цей випадок описано раніше) [7].

АТ клінічно характеризується прогресуючою церебральною атаксією, наявністю телеангіектазій на кон'юнктиві та шкірі, гіпо- та гіперпігментованих плям, гіперчутливістю до іонізаційного випромінювання, комбінованим імунodefіцитом та схильністю до розвитку онкогематологічних хвороб. АТ виникає внаслідок мутацій гена *ATM* (ataxia-teleangiectasia mutated), локалізованого 11q22–23 [24, 29]. Близько 0,5–1% всієї популяції людства є гетерозиготними носіями цього гена. Характерних клінічних проявів таке носійство не має [25], лише з віком зростає ризик розвитку ішемічної хвороби серця та злоякісних новоутворів, особливо раку молочної залози [14].

Частота розвитку онкологічної патології у пацієнтів з АТ вдвічі менша, ніж при NBS (1:8) [8]. Серед 20 хворих з АТ, зареєстрованих у ЛОДСКЛ, лише в 1 (5%) дитини діагностовано ДВВКЛ. При АТ переважно виникають Т-клітинні лімфоми та лейкемії, у той час як при NBS найчастіше діагностують В-клітинні варіанти [8, 29].

Білки, що кодуються генами *ATM* та *NBS1* (АТМ-протеїн та нібрин відповідно), беруть участь у відновленні розривів дволанцюгової ДНК, які виникають як у результаті фізіологічних процесів (V(D)J-перебудови у Т- і В-лімфоцитах), так і екзогенних (іонізаційне випромінювання) пошкоджень [5, 15, 24, 32]. Відсутність повноцінного білка призводить до збільшення кількості хромосомних аномалій та накопичення мутантних клітин. Окрім того, порушення репарації ДНК спричинює аномальне функціонування імунокomпетентних клітин і порушення імунологічного нагляду. Усі перераховані фактори зумовлюють розвиток онкологічної патології при NBS та АТ. Серед злоякісних новоутворів переважають пухлини лімфоїдної тканини [13, 27, 29]. Генез розвитку онкологічних хвороб при БЛМ та АФ подібний. Відповідні генні мутації зумовлюють характерну клінічну симптоматику та схильність до виникнення злоякісних пухлин: лімфом, лейкемії та карцином при БЛМ; мієлодиспластичного синдрому та гострої мієлоїдної лейкемії при АФ [20, 26, 32]. Залишається незрозумілим, які фактори безпосередньо викликають розвиток пухлин у групі хворих із СХН, оскільки кореляційної залежності між тяжкістю імунodefіциту або неврологічних порушень та появою новоутвору не доведено [10].

Порушення процесів репарації ДНК у хворих із СХН асоціюється із зниженням рівнів IgG та IgA.

та, врахуванням тяжкості стану та відповіді на попереднє лікування.

### ВИСНОВКИ

1. У дітей із СХН (NBS, АТ) спостерігається підвищена схильність до виникнення онкологічної патології, особливо лімфоїдних неоплазій; частота НХЛ у хворих із NBS становить 23,3%, при АТ — 5%.

2. Тяжкість клінічного перебігу НХЛ у хворих із СХН зумовлена наявністю супутніх інфекційних ускладнень на фоні комбінованого імунодефіциту, що вимагає потужного антибактеріального, проти-грибкового захисту та корекції імунологічного статусу.

3. Цитостатичне лікування НХЛ у дітей із СХН можливе та ефективне при індивідуальній корекції доз та режимів протокольної терапії у сторону їх зниження, враховуючи мутагенну та імуносупресивну дію цих препаратів.

4. Впровадження нових методів лікування НХЛ (застосування МКАТ) у дітей із СХН вимагає подальшого вивчення.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Акоюн ГР, Маркевич НВ, Макух ГВ та ін. Рання діагностика синдрому Ніймеген як ефективний захід профілактики онкологічних захворювань. Наукові засади міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації». Збірник наук праць 2009; 2: 248–66.

2. Глузман ДФ, Склярченко ЛМ, Надгорная ВА и др. Новая классификация опухолей лимфоидной ткани (ВОЗ, 2008). Киев: ДИА, 2009: 36 с.

3. Костюченко ЛВ, Акоюн ГР, Поліщук РС, та ін. Синдром Ніймегена: клінічна характеристика, діагностика та можливості терапії. Перинатол педиатр 2005; 2 (23): 105–12.

4. Костюченко ЛВ, Акоюн ГР, Макух ГВ та ін. Сучасний стан діагностики та лікування синдрому Ніймегена в Україні. Педіатр акуш гінекол 2009; 5: 5–12.

5. Никонец ЛД, Перетятко ВВ, Ленарт ТВ и др. Синдром Ніймеген (клиническое наблюдение). Здоровье ребенка 2007; 4 (7): 14–21.

6. Патент 19773, Україна, МКП А61В8/00, G01N33/50. Спосіб діагностики мутації 657del5 гена NBS1. Заявник та патентовласник ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», № у 2006 09485. Заявл. 01.09.2006. Опубл. 15.12.2006. Бюл (12).

7. Поліщук РС, Гнатейко ОЗ, Гаврилюк ЮЙ та ін. Nijmegen Breakage Syndrome, ускладнений гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом у хлопчика 6 років. Педіатр акуш гінекол 2000; 4: 59–62.

8. Поліщук РС, Трояновська ОО, Кіцера НІ та ін. Гематоонкологічні захворювання у дітей з Nijmegen Breakage Syndrome. Онкологія 2002; 4 (2): 94–8.

9. Самочатова ЕВ, Маякова НВ, Литвинов АВ и др. Применение ритуксимаба (Мабтеры) в комбинированом лечении В-клеточных лимфом у детей: предварительные результаты. Вопр гематол иммунопатол в педиатрии 2004; 3 (4): 54–9.

10. Тогоев ОО, Галкина ЕВ, Пашанова ЕД и др. Описание четырех случаев новообразований у больных первичными иммунодефицитами. Патогенез и диагностика иммунопатологических состояний. Иммунодефициты 2001; 3 (2): 201.

11. Dembowska-Baginska B, Petek D, Brozyna A, et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). Ped Blood Cancer 2009; 52 (2): 186–90.

12. Dumic M, Radman I, Krnic N, et al. Successful treatment of diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma with modified СНОР (cyclophosphamid/doxorubicin/vincristine/prednisone)

chemotherapy and rituximab in patient with Nijmegen syndrome. Clin lymphoma myeloma 2007; 7 (9): 590–3.

13. Gladkowska-Dura M, Dzierzanowska-Fangrat K, Dura WT, et al. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patient with high frequency of consecutive lymphoma formation. J Pathol 2008; 216 (3): 337–44.

14. Gronbak K, Worm J, Ralfkiaer E, et al. ATM mutations are associated with inactivation of the ARF-TP53 tumor suppressor pathway in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2002; 100 (4): 1430–7.

15. Tauchi H, Matsuura Sh, Kobayashi J, et al. Nijmegen breakage syndrome gene, NBS1, and molecular links to factors for genome stability. Oncogene 2002; 21 (58): 8967–80.

16. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment in non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 1980; 7: 332–9.

17. Nijmegen Breakage Syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Arch Dis Child 2000; 82 (5): 600–6.

18. Pasic S, Vujic D, Fiorini M, et al. T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma in Nijmegen breakage syndrome. Haematol 2004; 89 (8): 91–92.

19. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. Br J Haematol. 2008; 142: 329–47.

20. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risk in Fanconi anemia: finding from the German Fanconi Anemia Registry. Haematol 2008; 93 (4): 511–7.

21. Seemanova E, Seeman P, Jarolim P. Chromosome instability syndromes. Cas Lek Cesk 2002; 141 (1): 16–22.

22. Seemanova E, Sperling K, Neitzel H, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS) with neurological abnormalities and without chromosomal instability. J Med Genet 2006; 43 (3): 218–24.

23. Seidemann K, Henze G, Beck JD, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patient with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): Experience from the BFM trails. Ann Oncol 2000; 11: 141–5.

24. Starczynski J, Simmons W, Flavell JR, et al. Variation in ATM protein expression during normal lymphoid differentiation and among B-cell-derived neoplasias. Am J Pathol 2003; 163: 423–32.

25. Takagi M, Tsuchida R, Oguchi K, et al. Identification and characterization of polymorphic variations of the ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene in childhood Hodgkin disease. Blood 2004; 103 (1): 283–90.

26. Taylor AM. Chromosome instability syndromes. Best practice and research. Clin Haematol 2001; 14 (3): 631–44.

27. Taylor AM, Metcalfe JA, Thric J, et al. Leukemia and lymphoma in ataxia teleangiectasia. Blood 1996; 87 (2): 423–38.

28. Thompson LH, Schild D. Recombinational DNA repair and human disease. Mutat Res 2002; 509 (1–2): 49–78.

29. Vanasse GJ, Concannon P, Willerford DM. Regulated genomic instability and neoplasia in the lymphoid lineage. Blood 1999; 94 (12): 3997–4010.

30. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska, et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav population. Eur J Hum Genet 2000; 8 (11): 900–2.

31. Varon R, Vissinga C, Platzer M, et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. Cell 1998; 93 (3): 467–76.

32. Weksberg R. Low-sister-chromatid-exchange Bloom syndrome cell lines: an important new tool for mapping the basic genetic defect in Bloom syndrome and-for unraveling the biology of human tumor development. Am J Hum Genet 1995; 57: 994–7.

33. Ziołkowska I, Mosor M, Nowak J. Regional distribution of heterozygous 657del5 mutation carriers of the NBS1 gene in Wielkopolska province (Poland). J Appl Genet 2006; 47 (3): 269–72.

### NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN CHILDREN WITH CHROMOSOME INSTABILITY SYNDROMES

O.I. Kozlova, L.V. Kostyuchenko, R.S. Polishchuk, H.V. Makuch, I.P. Cimbalyuk-Voloshin, O.I. Dorosh, O.O. Troyanovska, L.L. Skoropad, O.I. Stepaniuk, O.I. Kupchak, Y.Y. Romanishin, G.R. Akopian, V.E. Loginsky

**Summary.** The analysis of pathogenesis and signs of non-Hodgkin's lymphomas which arose up in 7 children on a background chromosome instability syndrome is presented (Nijmegen breakage syndrome — 6 patients, ataxia-telangiectasia — 1). As a result of clinical, morphological and immunological researches of tumour substrate a lymphoblastic lymphoma is diagnosed in a 1 child, diffuse large B-cell lymphoma in 5 patients, from large and small cells in 1 case. Treatment was

conducted according to protocols of BFM-group (NHL-BFM-95/NHL-DGLLU-2000). Two patients died to beginning and 2 on the first stages of chemotherapy from complications of tumour process and heavy concomitant infections, 1 patient — as a result of tumour progression. Specific therapy was effective for 2 children which for today are in continuous remission (11 and 7 years).

**Key Words:** chromosome instability syndrome, Nijmegen breakage syndrome, ataxia-telangiectasia, non-Hodgkin's lymphoma, program polychemotherapy.

### Адреса для листування:

Козлова О.І.  
79035, Львів, вул. Дністерська, 27  
Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня, відділення дитячої гематології  
E-mail: olena-ko@ukr.net