

УДК [616-092: 612.017.1.064+616.21]-06-053.2

## СИНДРОМ НИЙМЕГЕН У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Малец Е. Л., Сташкевич Е. Ю.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр  
оториноларингологии», г. Минск, Республика Беларусь*

**Введение.** Синдром Ниймеген (СН) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся врожденной микроцефалией, комбинированным иммунодефицитом, дисморфичными чертами лица и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. Оно является следствием мутации гена *NBN*, имеет распространение преимущественно среди славянских народов. Одно из основных клинических проявлений СН — рецидивирующие инфекции, которые обусловлены дефектами в гуморальном и клеточном иммунитете.

**Цель** работы — проанализировать развитие и течение СН у ребенка.

**Объекты и методы.** Приводим результаты наблюдения за ребенком, у которого СН сочетается с врожденной расщелиной неба, перфорацией носовой перегородки и хроническим отитом.

**Результаты.** Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, выраженные характерные стигмы дисэмбриогенеза у девочки, повторяющиеся эпизоды острых респираторных заболеваний с гнойными осложнениями диктовали необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска не только врачами педиатром и оториноларингологом, но и генетиком с последующим обследованием и верификацией СН уже на 2–3 году жизни ребенка.

**Заключение.** Учитывая разнообразие клинических проявлений СН и наличие у таких пациентов дисморфных черт лица, консультация челюстно-лицевого хирурга должна проводиться как можно в более ранние сроки после установления диагноза. Наличие челюстно-лицевых аномалий значительно отягощает течение острых отитов и может приводить к их хронизации.

**Ключевые слова:** дети; иммунодефицит; синдром Ниймеген; врожденная расщелина неба; хронический отит; перфорация носовой перегородки.

## NJJMEGEN SYNDROME IN A CHILD (CLINICAL CASE)

Malets E. L., Stashkevich E. Yu.

*Republican Center for Research and Practical of Otolaryngology,  
Minsk, Republic of Belarus*

**Introduction.** Nijmegen syndrome (NS) is a rare autosomal recessive disease manifested by congenital microcephaly, combined immunodeficiency, dysmorphic facial features and tendency to the development of malignant neoplasms. The disease is a consequence of a mutation in the NBN gene and it is widespread mainly among Slavic people. One of the main clinical manifestations of NS are recurrent infections from early childhood: frequent acute respiratory infections, otitis, enterocolitis, urinary tract infections, stomatitis, bronchitis, which caused by defects in humoral and T-cell mediated immunity.

**The purpose** of the work is to analyze the development and course of NS in a child.

**Objects and methods.** We present the results of observation of a child in whom NS is combined with congenital cleft palate, perforation of the nasal septum and chronic otitis media.

**Results.** Burdened obstetric and gynecological history, pronounced characteristic stigmas of dysembriogenesis in a girl, recurring episodes of acute respiratory diseases with purulent complications dictated the need for a differential diagnostic search not only by a pediatrician and an otorhinolaryngologist, but also by a geneticist with subsequent examination and verification of NS already at the age of 2–3 years of the child's life.

**Conclusion.** Given the variety of clinical manifestations of HF and the presence of dysmorphic facial features in such patients, a consultation with a maxillofacial surgeon should be conducted as early as possible after diagnosis. The presence of maxillofacial abnormalities significantly aggravates the course of acute otitis media and can lead to their chronization.

**Keywords:** children; immunodeficiency; Nijmegen syndrome; congenital cleft palate; chronic otitis media; nasal septum perforation

**Введение.** Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это заболевания, в основе которых лежат врожденные, генетически обусловленные стойкие нарушения функции иммунной системы [1]. Синдром Ниймеген (СН) относится к синдромальным формам ПИДС, при которых иммунологические дефекты сочетаются с пороками развития органов и систем [2]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген СН был картирован в длинном плече хромосомы 8

в 1998 году и назван NBS1 (в дальнейшем название заменено на NBN). Большинство описанных пациентов имеет так называемую «славянскую» мутацию (c.657\_66del5) в гомозиготной форме. Частота носительства этой мутации особенно высока в странах Восточной Европы, частота гетерозиготного носительства указанной мутации у славянских народов достигает 1:154 [1].

Ген NBN кодирует нибрин — белок с молекулярной массой 95 килодальтон (кДа), участвующий в восстановлении разрывов двунитовой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [4]. На основе восстановленной ДНК обеспечивается синтез разнообразных специфических антител, Т-клеточных рецепторов. Синтез антител и рецепторов обеспечивает не только сам по себе иммунный ответ, но и созревание Т- и В-лимфоцитов [3]. К фенотипическим особенностям СН относятся микроцефалия, типичные черты лица, отставание в росте, различные пороки развития [1]. Дисморфные черты лица очень похожи у всех пациентов с СН: скошенный лоб, выступающая средняя часть лица, длинный нос, гипоплазии нижней челюсти [2]. Иногда наблюдаются костные дефекты: клинодактилия мизинцев и/или парциальная синдактилия, дисплазия тазобедренных суставов; пороки развития почек, крипторхизм, агенезия мозолистого тела, арахноидальные кисты, гидроцефалия, расщелины губы и неба, атрезия хоан, кардиоваскулярные дефекты. Одним из основных клинических проявлений синдрома Ниймеген являются рецидивирующие инфекции с 2–3-летнего возраста, что связано с дефектами в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета. Кроме синдромальных черт, для СН характерна склонность к повышенному мутагенезу, что в первую очередь проявляется в высокой частоте развития лимфопролиферативных и других опухолей [5]. Риск возникновения онкологических заболеваний у пациентов с СН в 50 раз выше, чем среднепопуляционный; лимфомы — в 1000 раз выше [1]. Пациентам с СН необходимо ограничивать лучевые нагрузки, в том числе рентгенологические обследования. Компьютерная томография крайне нежелательна, методом выбора является магнитно-резонансная томография.

Лечение включает заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами при уровне иммуноглобулина G (IgG) меньше 2,5–3,0 г/л. Вопрос проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при СН остается открытым, так как успешная ТГСК корректирует иммунологический дефект, но не устраняет

синдромальные черты заболевания, а, главное, не устраняет полностью риск онкологических заболеваний [1].

**Цель работы** — проанализировать развитие и течение СН у ребенка.

**Объекты и методы.** Приводим результаты наблюдения за ребенком, у которого СН сочетается в врожденной расщелиной неба, перфорацией носовой перегородки и хроническим отитом.

**Результаты.** Из анамнеза: ребенок (девочка) от второй беременности, протекавшей на фоне гипотрофии плода, хронической внутриматочной гипоксии, первых срочных родов в сроке 39 недель. Консультирована генетиком, при кариотипировании выявлен нормальный женский кариотип. Была выписана на 17 сутки жизни с диагнозом ВПР: микроцефалия, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. До 1 года развивалась нормально, не болела, привита по календарю. С 3-летнего возраста стали рецидивировать острые респираторные инфекции, отиты, синуситы, пневмония. В 2015 году в возрасте 6 лет впервые консультирована в государственном учреждении (ГУ) «Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) детской онкологии, гематологии и иммунологии» (ДОГиИ), выполнен цитогенетический анализ крови (секвенирование гена *NBN* шестого экзона: ENST0000265433: c.657–661del AСAAA в гомозиготе) и установлен диагноз «Первичный иммунодефицит. Синдром Ниймеген (Niemegen)». В иммунограмме от 27.04.2015 г. уровень тимических мигрантов — 0,6% (норма более 35,0%). С 10-летнего возраста состояние ребенка резко ухудшилось. В марте, мае и июне 2022 года девочка находилась на стационарном лечении в онкологическом (гематологическом) отделении областной детской больницы по месту жительства. Получает лечение IgG курсами на базе ГУ «РНПЦ ДОГиИ». В возрасте 12 лет консультирована челюстно-лицевым хирургом, впервые установлен диагноз врожденный порок развития (ВПР): врожденная неполная изолированная расщелина неба. В июле 2022 года в учреждении здравоохранения «4-я детская городская клиническая больница» г. Минска выполнена радикальная уранопластика.

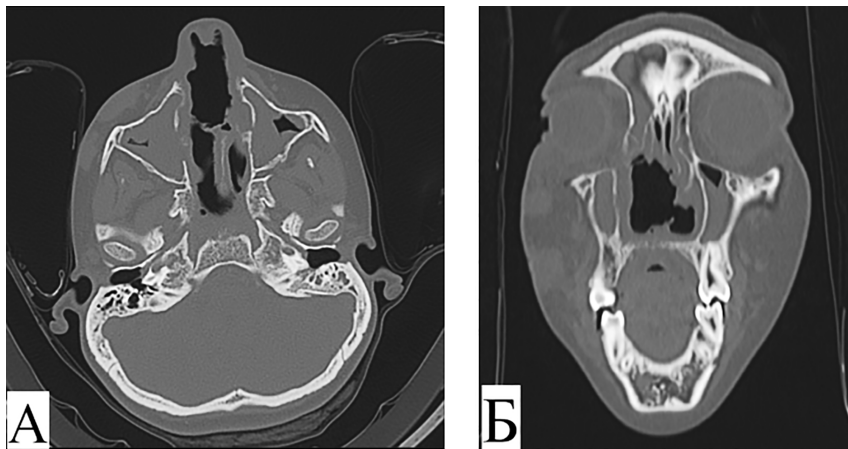
Пациентка Р. поступила в оториноларингологическое хирургическое отделение для детей ГУ «РНПЦ оториноларингологии» 17.10.2022 г. в возрасте 13 лет с жалобами на затруднение носового дыхания постоянного характера, постоянные гнойные выделения из носа, обилие корок в носу, частые отиты, снижение слуха на оба уха. При поступлении вес 24 кг (менее 3,0% центили), рост — 135 см (ме-

нее 3,0% центили), индекс массы тела (ИМТ) 13,2 кг\м<sup>2</sup>. ЛОР-статус при поступлении: правое ухо: барабанная перепонка мутная, тусклая, экссудат в барабанной полости, перфорация в верхних отделах натянутой части, прикрытая коркой. Восприятие шепотной речи (ШР) — 4 м, восприятие разговорной речи (РР) — 6 м. Левое ухо: барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована, экссудат в барабанной полости, опознавательные ориентиры нечеткие. ШР — 1 м, РР — 5 м. Слизистая оболочка полости носа отечна, в носовых ходах гнойное отделяемое, корки. Субтотальная перфорация носовой перегородки. Носовое дыхание затруднено. Рубцовые изменения неба. Мягкое небо укорочено, атонично.

19.10.2022 — под общей анестезией выполнена ревизия полости носа, носоглотки, биопсия слизистой оболочки полости носа; шунтирование левой барабанной полости, отомикроскопия справа. Эндоскопом 0 и 30 выполнено видеоэндоскопическое исследование: вся полость носа заполнена гнойным отделяемым, корками, визуализируется обширная субтотальная перфорация носовой перегородки, дефект крыла носа слева (хрящи крыла носа частично разрушены патологическим процессом), слизистая оболочка полости носа отечна, покрыта воспаленными грануляциями, под корками на слизистой оболочке множественные очаги некроза, патологическим процессом частично разрушены носовые раковины, правая нижняя носовая раковина почти полностью отсутствует (рисунок 1). В носоглотке — остатки лимфоидной ткани по задней стенке, устья слуховых труб узкие, валики слуховых труб истончены патологическим процессом. При выписке из стационара: правое ухо: барабанная перепонка серая, сухая перфорация в верхних отделах натянутой части. ШР — 6 м, РР — 6 м. Левое ухо: барабанная перепонка серо-розовая, шунт функционирует. ШР — 6 м, РР — 6 м. Слизистая полости носа отечна, в носовых ходах скудное гнойное отделяемое, единичные корки. Субтотальная перфорация носовой перегородки. Носовое дыхание затруднено. Рубцовые изменения неба. Мягкое небо укорочено, атонично.

По состоянию на январь 2024 года пациентка Р. продолжает лечение в РНПЦ ДОГиИ. Неоднократно проводилось введение Ig G. Находится под динамическим наблюдением в РНПЦ оториноларингологии.

Диагностика СН является актуальной, поскольку ее своевременность способствует составлению корректной программы медицинской помощи, что может существенно улучшить прогноз заболевания.



**Рисунок 1 — Субтотальная перфорация носовой перегородки, разрушение нижних носовых раковин патологическим процессом на компьютерной томограмме (А – аксиальная проекция, В — коронарная проекция).**

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, выраженные характерные стигмы дисэмбриогенеза у девочки, повторяющиеся эпизоды острых респираторных заболеваний с гнойными осложнениями диктовали необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска не только врачом педиатром и оториноларингологом, но и генетиком с последующим тщательным обследованием и верификацией наследственного синдрома уже на 2–3 году жизни ребенка.

**Заключение.** Учитывая разнообразие клинических проявлений СН и наличие у таких пациентов дисморфных черт лица, консультация челюстно-лицевого хирурга должна проводиться как можно в более ранние сроки после установления диагноза. Наличие челюстно-лицевых аномалий значительно отягощает течение острых отитов и может приводить к их хронизации, что на фоне общего иммунодефицитного состояния значительно ухудшает прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

#### **Литература.**

1. Кузьменко, Н. Б. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтиче-

ских подходах / Н. Б. Кузьменко, А. Ю. Щербина // Рос. журн. детской гематологии и онкологии. — 2017. — Т. 4, № 3. — С. 51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57

2. Синдром Ниймеген у детей: клиничко-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии / Е. В. Дерипапа [и др.]. // Педиатрия. — 2018. — Т. 97, № 4 — С. 116–124. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-116-124

3. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks / J. Wen [et al.] // Oncogene. — 2013. — Vol. 37, N 32. — P. 4448–4456. doi: 10.1038/onc.2012.443

4. Nijmegen breakage syndrome (NBS) / K. H. Chrzanowska [et al.] // Orphanet. J. Rare Dis. — 2012. — Vol. 7. — P. 13–20. doi: 10.1186/17501172-7-13

5. Reduced-intensity conditioning umbilical cord blood transplantation in Nijmegen breakage syndrome / M. Wozniak [et al.] // Pediatr. Transplant. — 2015. — Vol. 19, N 2. — e51–e55. doi: 10.1111/ptr.12420