

СИНДРОМ НИЙМЕГЕН (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Папунашвили Яна Ревазовна, Зайцева Юлия Олеговна

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «БГМУ». 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, 3/3

E-mail: yule4kamuliava@yandex.ru

Ключевые слова: синдром Ниймеген; врожденный комбинированный иммунодефицит; микроцефалия; В-клеточная лимфома.

Введение. Синдром Ниймеген (Неджемеген) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутацией гена NBS1, кодирующего белок нибрин. Данный протеин играет центральную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК.

Клинические проявления включают в себя ряд синдромов: первичный иммунодефицит, прогрессирующее отставание в физическом и умственном развитии, множественные аномалии, включающие аномалии опорно-двигательного аппарата — дисморфизм лицевого скелета в виде заостренного «птичьего» лица, микроцефалию, расщелины неба, деформации ушных раковин, синдактилию; пороки развития внутренних органов и дерматологические особенности — пятна «кофе с молоком», прогрессирующая депигментация кожи и пр. Обязательным признаком синдрома Ниймеген является врожденный дефицит клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Данная врожденная ошибка иммунитета характеризуется ранним дебютом и рецидивированием инфекций дыхательных путей, возникновением аутоиммунных заболеваний и многократным возрастанием риска онкологических заболеваний, особенно лимфом. Продолжительность жизни пациентов в среднем равняется 20 годам и определяется, как правило, течением и прогрессированием лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей и развитием дыхательной недостаточности вследствие хронических заболеваний респираторного тракта.

Цель исследования. Представить клинический случай осложненного течения отдаленного послеоперационного периода у ребенка с синдромом Ниймеген.

Клинический случай. Обсуждение. Пациентка Р., 15 лет. Поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии 4 Городской детской клинической больницы г. Минска с жалобами на косметические дефекты лица.

Общее состояние пациентки на момент осмотра тяжелое по основному заболеванию. Рубцовая деформация средней зоны лица с дефектом наружного носа. Активная, реакция на осмотр спокойная. Речь невнятная, голос гнусавый, словесный контакт затруднен. Интеллектуальное развитие снижено. Обращенную речь понимает, простые просьбы выполняет.

Анамнез: Ребенок от 2 беременности, 1 естественных родов на сроке 38 недель. Наследственность не отягощена. Родители не состояли в кровном родстве. Вес при рождении 3050. При рождении диагностирована микроцефалия, врожденная неполная изолированная расщелина мягкого неба. Находилась на искусственном вскармливании адаптированными смесями, отмечалась прогрессирующая гипотрофия. В раннем возрасте страдала частыми респираторными заболеваниями, состояла на учете у ЛОР — врача в связи с хроническим ринитом и рецидивирующими отитами. Привита по индивидуальному календарю до 5 лет. В 5 лет с подозрением на первичный иммунодефицит обследована в Детском онкогематологическом центре, где методом генетического тестирования верифицирован синдром Неймеген.

Перенесенные заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, повторные пневмонии (двусторонние полисегментарные пневмонии). Атрофический фарингит. Хронический секреторный отит, хронический конъюнктивит, хронический атрофический ринит (Осложнения: Тотальная перфорация носовой перегородки). Персистирующая ВЭБ-инфекция. Микобактериальная инфекция, белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени (дефицит массы тела 30%) — Zscore Длина тела=−2,50, ИМТ=−4,67. Низкорослость.

Терапия: инфузии иммуноглобулина с заместительной целью каждые 3 недели 0,5 г/кг. Бисептол по 5 мл 2 раза в сутки 3 раза в неделю.

Онкоанамнез: в возрасте 13 лет диагностирована В-крупноклеточная лимфома, GCB-подтип, с поражением л/у по обе стороны диафрагмы, правой слезной железы, обеих легких, почек, селезенки, костного мозга., 4 ст. Протокол химиотерапии комбинированной схемой. Ремиссия 1 год.

Операции в анамнезе: этапная коррекция ВПР: врожденной неполной расщелины мягкого неба (состояние после радикальной уранопластики). Осложнения: дермоидные кисты лица. Рубцовая деформация средней зоны лица с дефектом наружного носа. Состояние после биопсии опухолевых очагов левой почки (01.08.23). Состояние после биопсии кожи, образования орбиты справа (22.09.23).

Обследование: клинический анализ крови — лейкопения $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$, моноцитоз 15%. Биопсия кожи лица: гранулематозное воспаление с наличием очагов некроза. Биопсия лимфоузлов: лимфоузлы со стертой структурой, наличием многочисленных плотно расположенных гранул, состоящих из вала гистиоцитов, часто с некрозом в центре, присутствует примесь лимфоцитов, иногда определяются гигантские многоядерные клетки.

Тактика ведения пациента: у пациентки наблюдается измененное заживление в области послеоперационных ран с рубцовой деформацией лица. Гранулематозно-некротическое воспаление по данным биопсии кожи лица может быть проявлением осложнений синдрома Неймеген, связанных с нарушением иммунного ответа и склонностью к хроническим инфекциям. Учитывая анамнез, наличие врожденной ошибки иммунитета (синдром Ниймеген), негладкое течение отдаленного послеоперационного периода с картиной некротическо-гранулематозного воспаления тканей средней трети лица и перфорацией носовой перегородки, а также рост метаболической активности лимфомы в отдельных очагах по данным ПЭТ КТ, не показано проведение косметического хирургического вмешательства. Рекомендовано изготовление лицевого протеза. Наблюдение иммунологом, онкогематологом. Контроль функции органов дыхания 1 р/год. Продолжение базовой терапии человеческим иммуноглобулином, противомикробной химиопрофилактики, лечение В-клеточной лимфомы по протоколам.

Ограничения исследования: в связи с ограниченными данными по биопсиям кожи у детей с синдромом Ниймеген невозможно экстраполировать наши результаты на все случаи. Также, учитывая особенности данного случая — В-крупноклеточную лимфому стадия 4, перенесенную микобактериальную инфекцию, полученные данные выглядят характерными для частного случая.

Заключение. У лиц восточнославянского происхождения (Западная Беларусь, Чехия, Украина, Польша), не состоящих в родстве, выявляется повышенный риск синдрома Ниймеген в связи с «эффектом основателя». Синдром может быть заподозрен у лиц обоих полов по совокупности признаков: микроцефалии, лицевой дисморфизма, врожденных пороков развития, комбинированного иммунодефицита с нарушением Т-клеток и синтеза иммуноглобулинов G. Специфического лечения синдрома не разработано, за исключением заместительного внутривенного введения человеческого иммуноглобулина, что позволяет уменьшить количество инфекций, некоторым пациентам может быть показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В связи с радиочувствительностью рекомендуется не использовать для визуализации рентгенологические методы исследования (альтернатива — УЗИ, МРТ). Для пациентов характерен ранний дебют лимфопролиферативных заболеваний, а при хирургическом лечении врожденных пороков может наблюдаться нарушенная репарация тканей и склонность к послеоперационному нагноению.

Литература

1. Muciek A., Mocarska M., Orłowska A. et. al., Nijmegen breakage Syndrome — how much do we know about this rare condition of Slavs? — disease overview. Quality in Sport J. 2024 Nov 23; 34 doi: 10.12775/QS.2024.34.56216.
2. Hasbaoui B.E., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. Pan Afr Med J. 2020 Mar 20; 35: 85. doi: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746. PMID: 32537088; PMCID: PMC7250236.
3. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В., Полякова О.В., Самохвалова В.В., Баюров А.В., Клиточенко Г.В. Синдром Ниймеген в детском возрасте: клинический случай. Онкогематология. 2024; 19 (2): 83–87.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Материалы
IX Национального конгресса
с международным участием
«ЗДОРОВЫЕ ДЕТИ — БУДУЩЕЕ СТРАНЫ»,
посвященного 100-летию
Педиатрического университета**

**22–23 мая 2025 года
Санкт-Петербург**

**Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора Д.О. Иванова**

Санкт-Петербург
2025