

*С.С. Дерябина^{1,2}, О.В. Лагутина¹,
Д.А. Черемохин¹, М.Г. Сумина¹, Е.В. Власова³,
Е.Б. Николаева¹, И.А. Тузанкина^{2,3}*

СИНДРОМ НИЙМЕГЕН: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРОГО ЗНАКОМОГО

¹ ГАУЗ СО «Клинико-диагностический Центр
«Охрана здоровья матери и ребенка»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Академии наук РФ,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Современный уровень лабораторной диагностики и молекулярной биологии дает возможности быстрого и точного тестирования пациентов с клиническими проявлениями наследственной патологии, что позволяет в предельно ранние сроки подобрать им не только симптоматическую, но и патогенетическую терапию. В отношении пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИД) это может быть проведение трансплантации костного мозга в первые месяцы жизни ребенка или даже внутриутробно, с использованием стволовых клеток пуповинной крови [1]. При этом продолжительность жизни таких пациентов становится близка к общепопуляционным значениям, и многие из них обретают способность к деторождению [2]. В связи с этим меняется нозологическая структура представленности различных видов ПИД в популяции и их соотношение, что требует более глубокого взаимодействия между врачами смежных дисциплин, причем не только на уровне консилиумов и научно-практических конференций, но и в форме регулярной практической деятельности.

Синдром Ниймеген (Nijmegen breakage syndrome (NBS), СН (ММ #251260) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся микроцефалией новорожденных, без каких-либо дополнительных неврологических проявлений [2]. С возрастом отмечается умеренная задержка роста, преждевременная недостаточность функции яичников, первичное иммунодефицитное состояние и, как следствие, предрасположенность к рецидивирующим инфекциям различных органов высокий риск развития лимфоретикулярных и других злокачественных новообразований [3]. Отличительными фенотипическими проявлениями синдрома так же являются характерные дисморфические черты лица: выдающаяся средняя часть, покатый лоб, гипоплазия нижней челюсти. Психомоторное развитие обычно не нарушается, несмотря на прогрессирующую микроцефалию, однако, с возрастом может возникать ухудшение когнитивных функций [4].

Основная мутация, встречающаяся в славянской популяции больных с синдромом Ниймеген — делеция 5 пар оснований в экзоне 6 гена *NBS1* - с.657_661del5 (p.K219fsX19). Несмотря на относительно высокую частоту носительства данной патологии (0,8-1,0% в странах Европы [5]), исследования по частоте распространения заболевания в российской популяции отсутствуют.

В Свердловской области на 01.01.2021 г в областном регистре пациентов с клиническим диагнозом «первичный иммунодефицит» состояло 637 человек, из них живых пациентов — 476, и более половины из них (290) — дети до 18-ти лет. С молекулярно-генетическим диагнозом синдром Ниймеген за всю историю ведения регистра наблюдалось 5 детей, 3 из них умерли в раннем детском возрасте. В настоящее время на учете у иммунолога находится 2 пациента: девочка И., 18 лет и мальчик З., 3 года, при этом впервые пациентка с таким заболеванием перешагнула «порог взрослости».

Клинический случай

Пациентка И., 17 лет, направлена врачом гинекологом на ме-

дико-генетическую консультацию в связи с задержкой полового развития (первичная аменорея, гипоплазия матки).

Из анамнеза: ранее (2010 г.) установлен диагноз моногенной патологии синдром Ниймеген, подтвержден молекулярно-генетическим методом: обнаружен вариант 657del5 в гене *NBS1* в гомозиготном состоянии.

За истекшее время наблюдалась по поводу лимфомы Беркитта, (проведение курсов химиотерапии до 2011 г.), в настоящее время ремиссия.

В 2017 году перенесла операцию по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от неродственного донора (со слов матери пациентки — донора мужского пола).

Состоит на учете у детских врачей: гематолога, иммунолога, невролога, в настоящее время готовится перевод пациентки во взрослую службу поликлиники.

Во время плановой консультации гинеколог обратил внимание на задержку полового развития. Назначено исследование кариотипа. Ранее (2010 г.) такое исследование выполнялось неоднократно из препаратов костного мозга (КМ) по поводу лимфомы, во всех заключениях — кариотип 46, XX, хромосомный пол женский.

Объективно: Физическое развитие среднее, гармоничное. После окончания 9 классов (общеобразовательная программа) поступила в техникум. Скелетные ВПР/МАР — нет, черепно-лицевые ВПР/МАР — микроцефалия. Особенности по внутренним органам не выявлены, особенности неврологического статуса: очаговой симптоматики нет, особенности статико-моторного и психо-речевого развития и поведения — по возрасту. Наружные половые органы по женскому типу, без особенностей.

Результат дважды проведенного исследования кариотипа: 46, XY, хромосомный пол мужской.

Заключение генетика. Диагноз: синдром Ниймеген (лимфома Беркитта, ремиссия, первичный иммунодефицит, микроцефалия — в рамках синдрома). Первичная аменорея.

С учетом данных анамнеза и полученных результатов цитогенетического обследования, данных МРТ малого таза предсто-

ит дифференциальный диагноз между

- задержкой полового развития в рамках синдромальной патологии (синдром Ниймеген) с химеризмом после трансплантации КМ и

- инверсией пола 46, XY тип.

Рекомендовано молекулярно-генетическая диагностика — поиск локуса AZF и гена *SRY* хромосомы Y в периферической крови и клетках буккального эпителия, исследование уровня половых гормонов, повторная консультация.

Проведенные согласно назначениям молекулярно-генетические исследования также подтвердили наличие генетического материала Y-хромосомы в образцах тканей девушки. Как выяснилось позднее, это объясняется отнюдь не лабораторной ошибкой, и не впервые обнаруженной инверсией пола, а наличием полного донорского химеризма после проведения аллогенной ТГСК и сегодняшней стабильной клинической ремиссии у пациентки. Более того, на момент консультирования у врача-генетика в облачной истории болезни пациентки И. уже имелось заключение о наличии в ее крови смешанного донорского химеризма, составляющего 78% (а в отдельных фракциях крови достигающего 97%). Таким образом, дальнейшее углубленное исследование кариотипа в данном конкретном случае не было актуальным.

Необходимо признать, что долгое время мы действительно не имели опыта ведения взрослых пациентов с синдромом Ниймеген. Но теперь, когда успешная ТГСК корректирует главный иммунологический дефект, но при этом не устраняет синдромальные черты заболевания, количество таких людей будет расти, и они неизбежно будут становиться пациентами не только иммунолога, но и других специалистов. Так почему же такая важная информация, как порядок проведения обязательного анализа гемопоэтического химеризма у больных, подвергшихся ТГСК, и указание определенной схемы выполнения таких исследований оказались недоступны ни врачу гинекологу, ни генетику? Почему результаты критически важных анализов «оседают» в истории болезни пациента у отдельных докторов и не сопро-

вождают его при посещении новых инстанций? Ведь именно такая несогласованность врачебных действий и отсутствие скоординированности медицинских назначений ведут к появлению лишних дорогостоящих исследований, дублированию анализов и, в целом, к затягиванию диагностического процесса во времени и снижению эффективности терапии.

Синдром Ниймеген как форма первичного иммунодефицита имеет очень неравномерное распределение в мире. Возможно этим обусловлены небольшое количество исследований по данной тематике и отсутствие международных стандартов терапии таких больных [6]. Однако, учитывая высокую частоту носительства «славянской» мутации гена *NBS1*, и увеличение продолжительности жизни больных, прошедших ТГСК, это заболевание становится крайне актуальным и для российских докторов, причем независимо от их конкретной специализации. Потребность в междисциплинарном взаимодействии врачебных специальностей не реализуется с автоматической неизбежностью, современная медицина закономерным образом подошла к тому, что такая профессиональная коллаборация стала возможной, и было бы в высшей степени неразумно потерять это из-за досадного неумения коммуницировать друг с другом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gennery AR, Lankester AC. Long Term Outcome and Immune Function After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency. *Front. Pediatr.* 7:381. doi: 10.3389/fped.2019.00381
2. Блау О.В. Химеризм после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология*, 2013. Т.6. №1. с.34-39
3. Дерипапа Е.В, Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б., Давыдова Н.В., Гордукова М.А., Абрамов Д.С., Пай Г.В., Шелихова Л.Н., Продеус А.П., Масчан М.А., Масчан А.А., Щербина А.Ю. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 116–124.

4. Кондратенко И. В., Бологов А. А. Первичные иммунодефициты: учебное пособие. ИндексМед Медиа. 2020. 721с.
5. Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 61–7. DOI: 10.1007/978-0-387- 72005-0_6.
6. Chrzanowska, K.H., Gregorek, H., Dembowska-Bagińska, B. et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 7, 13 2012. doi.org/10.1186/1750-1172-7-13
7. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch Dis Child.* 2000 May;82(5):400-6. doi: 10.1136/adc.82.5.400