



## СЛУЧАЙ СИНДРОМА НИЙМЕГЕН У РЕБЕНКА С ЧАСТЫМИ РЕЦИДИВАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Е.А. Беседина<sup>1</sup>, Д.В. Прометной<sup>2</sup>, С.Г. Пискунова<sup>3</sup>, О.С. Селезнева<sup>3</sup>, Л.Е. Харахашян<sup>3</sup>,  
П.Е. Анчутин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>3</sup> ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

Для цитирования: Беседина Е.А., Прометной Д.В., Пискунова С.Г., и др. Случай синдрома Ниймеген у ребенка с частыми рецидивами респираторной инфекции // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 6. – С. 85–92. <https://doi.org/10.17816/PED10685-92>

Поступила: 17.10.2019

Одобрена: 18.11.2019

Принята к печати: 23.12.2019

В статье приведено клиническое динамическое наблюдение ребенка с первичным иммунодефицитным состоянием, представлены этапы дифференциально-диагностического поиска врожденной генетической патологии. Синдром Ниймеген – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *NBN*, характеризующееся микроцефалией, «птичьими» чертами лица, задержкой физического развития, иммунодефицитом, врожденными пороками развития, повышенной чувствительностью к рентгеновскому облучению и высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям. Данный синдром актуален для российских педиатров в связи с высокой частотой носительства «славянской» мутации гена *NBN* среди населения Российской Федерации. В представленном клиническом наблюдении описана динамика течения заболевания и этапы диагностики у пациентки с характерными фенотипическими особенностями, частыми эпизодами острой респираторной вирусной инфекции (до 8 раз в год) с присоединением бактериальной инфекции, повышением температуры тела до фебрильных цифр. Длительность верификации иммунодефицитного состояния составила 5 лет. Несмотря на осложненное течение инфекционных заболеваний, общее самочувствие ребенка значительно не страдало, уровень нервно-психического развития соответствовал возрасту. Диагноз «синдром Ниймеген» был поставлен на основании характерных фенотипических особенностей, клинико-anamnestических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований и подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа.

**Ключевые слова:** синдром Ниймеген; острая респираторная вирусная инфекция; часто болеющий ребенок; микроцефалия; иммунодефицит.

## A CASE OF NIJMEGEN SYNDROME IN A CHILD WITH FREQUENT RELAPSES OF A RESPIRATORY INFECTION

© E.A. Besedina<sup>1</sup>, D.V. Prometnoy<sup>2</sup>, S.G. Piskunova<sup>3</sup>, O.S. Selezneva<sup>3</sup>, L.E. Kharakhashyan<sup>3</sup>,  
P.E. Anchutin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

<sup>3</sup> Rostov Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

For citation: Besedina EA, Prometnoy DV, Piskunova SG, et al. A case of Nijmegen syndrome in a child with frequent relapses of a respiratory infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(6):85-92. <https://doi.org/10.17816/PED10685-92>

Received: 17.10.2019

Revised: 18.11.2019

Accepted: 23.12.2019

The article provides clinical dynamic observation of a child with a primary immunodeficiency state, presents the stages of the differential diagnostic search for congenital genetic pathology. Nijmegen syndrome is an autosomal recessive disease caused by a mutation of the *NBN* gene, characterized by microcephaly, “Bird” facial features, delayed physical development, immunodeficiency, congenital malformations, increased sensitivity to x-ray radiation and a high susceptibility to cancer. This syndrome is relevant for Russian pediatricians due to the high frequency of carriage of the “Slavic” *NBN* gene

mutation among the population of the Russian Federation. The presented clinical observation describes a patient with characteristic phenotypic features, frequent episodes of acute respiratory viral infections (up to 8 times a year) with the addition of a bacterial infection, fever up to febrile numbers. The duration of verification of the immunodeficiency state was 5 years. Despite the complicated course of infectious diseases, the general well-being of the child did not suffer significantly, the level of neuropsychic development corresponded to age. The diagnosis of Nijmegen's syndrome was made on the basis of characteristic phenotypic features, anamnesis, and laboratory data, instrumental studies and confirmed by the results of molecular genetic analysis.

**Keywords:** Nijmegen syndrome; acute respiratory viral infection; frequently ill child; microcephaly; immunodeficiency.

В повседневной клинической практике врача-педиатра лидирующая позиция принадлежит пациентам с респираторной патологией на фоне отчетливой тенденции увеличения количества часто болеющих детей. Несмотря на то что большинству обратившихся с такой проблемой выставляется диагноз острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), педиатру следует помнить о существовании редких заболеваний, характеризующихся атипичным течением с присоединением гнойных осложнений. Особенно внимательно необходимо относиться к детям, во-первых, родившимся от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, во-вторых, имеющим множественные дизэмбриогенетические стигмы на фоне задержки внутриутробного развития и сопутствующую патологию. В этом случае должна быть настороженность в отношении врожденной и наследственной патологии у ребенка.

Первичные иммунодефициты — врожденные нарушения иммунной системы, обусловленные дефектами в генах, ответственных за ее аномальное развитие [4]. Синдром Ниймеген (NBS, Nijmegen Breakage Syndrome) относится к комбинированным, синдромальным формам первичных иммунодефицитов, при которых имеются иммунологические дефекты в сочетании с пороками развития орга-

нов и систем. Клинические наблюдения пациентов с синдромом Ниймеген немногочисленны [1]. Это аутосомно-рецессивное заболевание, которое представляет собой сочетание иммунодефицита, повышенной чувствительности к рентгеновскому излучению, высокой предрасположенности к онкопатологии и аутоиммунным заболеваниям, и характеризующееся фенотипическими особенностями: микроцефалия с рождения и/или внутриутробно, «птичьи» черты лица, отставание в физическом и нервно-психическом развитии (однако в раннем возрасте интеллект у большинства таких детей близок к среднему, постепенное отставание в умственном развитии начинается со школьного возраста), наличие гипо- и гиперпигментированных пятен на коже (рис. 1), различные пороки развития (клинодактилия 5-го пальца, частичная синдактилия 2-го и 3-го пальцев ног, полидактилия, гипоплазия/аплазия почек, подковообразная или двойная почка, гипоспадия, крипторхизм, уретроанальная фистула, атрезия или стеноз ануса). Черты лица у всех пациентов очень похожи и становятся более заметными с возрастом: скошенный лоб, монголоидный разрез глаз, выступающая средняя часть лица, длинный нос, гипоплазия нижней челюсти (рис. 2) [1, 7].



Рис. 1. Гипо- и гиперпигментированные пятна на коже ребенка с синдромом Ниймеген

Fig. 1. Hypo- and hyperpigmented spots on the skin of a child with Nijmegen syndrome



Рис. 2. Характерные черты лица ребенка с синдромом Ниймеген (описание в тексте)

Fig. 2. Characteristics of the face of a child with Nijmegen syndrome (description in the text)

Синдром Ниймеген обусловлен мутацией в гене *NBN*, который картирован на хромосоме 8q21 и кодирует белок нибрин, участвующий в регуляции клеточного цикла и отвечающий за репарацию двуцепочечных разрывов ДНК. Именно с дефектами репарации ДНК связаны клинические и иммунологические проявления у пациентов с синдромом Ниймеген [3, 7, 10].

Заболевание распространено во всем мире, однако чаще встречается среди населения Центральной и Восточной Европы (в Чехии, Польше, России и Украине). Большинство описанных пациентов имеют «славянскую» мутацию (с.657\_661del5) в гомозиготной форме, что связано с «эффектом основателя». Частота гетерозиготного носительства данной мутации у славянских народов достигает 1:154. Распространенность синдрома в Российской Федерации может быть объяснена миграцией группы западных славян, несущих данную мутацию, или возникновением мутации 657del5 до разделения славян на западных и восточных [1, 5]. Иммунологические дефекты у пациентов с синдромом Ниймеген выражены в различной степени и затрагивают как гуморальные, так и клеточные звенья иммунитета, в связи с чем бактериальные и оппортунистические инфекции у таких больных варьируют от легких до жизнеугрожающих форм. Нередко встречаются и аутоиммунные осложнения. Помимо перечисленных осложнений пациенты с синдромом Ниймеген имеют повышенную склонность к злокачественным, в особенности лимфопролиферативным, заболеваниям. Развитие онкологических заболеваний связано не только с неадекватной регуляцией лимфоцитарного гомеостаза на фоне дефекта Т-клеточного звена иммунитета, как при других комбинированных иммунодефицитах, но и с нарушением репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты. Приблизительно у 40 % больных людей развиваются злокачественные новообразования в возрасте до 20 лет, при этом наиболее высок риск Т-клеточных (55 %) и В-клеточных лимфом (45 %). Стандартных протоколов лечения опухолей у таких пациентов не существует, используют редуцированные протоколы полихимиотерапии и избегают облучения [7].

Заподозрить синдром Ниймеген можно у детей обоих полов при сочетании следующих критериев [1]:

1) основные: микроцефалия (как правило, с рождения), непрерывно-рецидивирующие инфекции дыхательных путей, злокачественные новообразования, особенно гематологического происхождения;

2) дополнительные: характерные фенотипические особенности, задержка физического развития, хорошее интеллектуальное развитие в раннем детстве с последующим постепенным снижением.

Подтверждается диагноз путем определения маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC), а также проведения молекулярно-генетического исследования гена *NBN*.

Больным назначается регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, однако единственным эффективным методом лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [6, 8, 10].

В данном клиническом наблюдении у девочки, часто болеющей рецидивирующей инфекцией, сочетаются задержка физического развития, фенотипические изменения, неврологические расстройства, которые рассматривались профильными специалистами «по отдельности». Осложненное течение респираторной патологии на неблагоприятном преморбидном фоне диктует необходимость комплексной оценки клинико-anamnestических данных и результатов параклинического мониторинга для постановки правильного диагноза и своевременного начала корректного лечения.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### О пациенте

Девочка И., 6 лет, от первой беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, угрозы прерывания, анемии, тромбофилии, маловодия, заболевания острой респираторной вирусной инфекцией при сроке гестации 18 недель. Роды оперативные путем кесарева сечения в плановом порядке при сроке гестации 38 недель. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, с массой тела 2600 г, длиной 46 см, окружностью груди 33 см, головы — 30 см. При рождении вены швы и большой родничок закрыты, множественные стигмы дизэмбриогенеза: монголоидный разрез глаз, эпикант, микрогнатия, высокое небо, синдактилия 4-го и 5-го пальцев правой стопы, маленький нос, косоглазие. Вакцинирована БЦЖ-М в роддоме. Выписана на пятые сутки с диагнозом: «Врожденный порок развития (ВПР) головного мозга — микроцефалия; перинатальное поражение центральной нервной системы — синдром нервно-рефлекторной возбудимости; задержка внутриутробного развития по диспластическому типу».

### Динамика и исходы

В возрасте трех месяцев ребенок впервые в плановом порядке находился на обследовании и лечении в отделении неврологии для детей раннего возраста Областной детской клинической больницы Ростовской области (ГБУ РО ОДКБ) с диагнозом: «Органическое поражение центральной нервной системы; ВПР головного мозга — микроцефалия»;

**Возраст / Age:** 3 месяца / 3 months

**Этап / Stage:** госпитализация в ГБУ РО ОДКБ / hospitalization in Regional children's clinical hospital

**Цель госпитализации / The purpose of hospitalization:** плановая для «углубленной» диагностики / planned for an “in-depth” diagnosis

**Клинический диагноз / Clinical diagnosis:**

· основной: персистирующая ЦМВИ / main: persistent CMVI;

· ЗВУР по диспластическому типу: микроцефалия; последствия ППЦНС / IUGR on dysplastic type: microcephaly; consequences of perinatal damage of nervous system.

**Мероприятия / Activities:** клинико-параклиническое обследование и лечение по поводу основного заболевания и последствий ППЦНС / clinical and paraclinical examination and treatment for the underlying disease and the consequences of perinatal damage of nervous system



**Возраст / Age:** 5 месяцев / 5 months

**Этап / Stage:** консультация генетика ГБУ РО ОДКБ по получению результата исследования кариотипа / consultation genetics in “Regional children's clinical hospital” to obtain the result of the study of the karyotype



**Возраст / Age:** 5 месяцев–4 года / 5 months–4 years

**Этап / Stage:** госпитализация в педиатрическое отделение ЦРБ по месту жительства (до 8 раз в год) / hospitalization in the pediatric department of the Central District Hospital at the place of residence (up to 8 times a year)

**Клинический диагноз при каждой госпитализации / Clinical diagnosis at each hospitalization:**

· основной: ОРВИ / ARVI;

· осложнения: гнойный конъюнктивит, гнойный ринит, гнойный отит / complications: purulent conjunctivitis, purulent rhinitis, purulent otitis media.



**Возраст / Age:** 4 года / 4 years

**Этап / Stage:** госпитализация в ГБУ РО ОДКБ / hospitalization in Regional children's clinical hospital

**Жалобы / Complaints:** приступообразный сухой кашель в течение года / paroxysmal dry cough for a year

**Цель обращения / Purpose of treatment:** консультация пульмонолога / consultation of a pulmonologist

**Клинический диагноз / Clinical diagnosis:**

· основной: бактериальная инфекция неуточненная, рецидивирующий бронхит / main: bacterial infection, unspecified, recurrent bronchitis;

· сопутствующий: синдром иммунной недостаточности по комбинированному типу; задержка физического развития / concomitant: a combination type immune deficiency syndrome; retardation of physical development.

**Результат госпитализации / The result of hospitalization:** на фоне антибактериального лечения улучшение состояния / against the background of antibacterial treatment, improvement



**Возраст / Age:** 5 лет / 5 years

**Этап / Stage:** госпитализация в ГБУ РО ОДКБ (плановая через 3 месяца, явились через 1 год) / hospitalization in “Regional children's clinical hospital» (planned after 3 months, appeared after 1 year)

**Жалобы / Complaints:** обильное слизистое отделяемое из носа, перманентный кашель, рецидивы ОРВИ до 5 в год / profuse nasal mucosa, permanent cough, recurrence of acute respiratory viral infections up to 5 per year

**Цель обращения / Purpose of treatment:** консультация пульмонолога / consultation of a pulmonologist

**Клинический диагноз / Clinical diagnosis:**

· основной: первичный иммунодефицит / main: primary immunodeficiency.

**Особенности госпитализации / Features of hospitalization:** консультация аллерголога-иммунолога НМИЦ ДГОИ. Заподозрен синдром Ниймеген. Рекомендовано генетическое подтверждение / consultation of an allergist-immunologist Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Nijmegen syndrome is suspected. Genetic confirmation recommended



**Возраст / Age:** 5 лет / 5 years

**Этап / Stage:** госпитализация в НМИЦ ДГОИ / hospitalization in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

**Клинический диагноз / Clinical diagnosis:**

· основной: синдром Ниймеген / main: Nijmegen syndrome.

**Особенности госпитализации / Features of hospitalization:** генетическое подтверждение диагноза, начата регулярная заместительная терапия ВВИГ, улучшение состояния. Купирование «инфекционных» симптомов заболевания / genetic confirmation of the diagnosis, regular IVIG replacement therapy, improvement. Relief of “infectious” symptoms of the disease

**Примечание.** ГБУ РО ОДКБ — Областная детская клиническая больница (Ростов-на-Дону), ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция, ЗВУР — задержка внутриутробного развития, ППЦНС — перинатальное поражение ЦНС, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, НМИЦ ДГОИ — Национальный медицинский исследовательский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Москва), ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины / **Note.** CMVI – cytomegalovirus infection, IUGR – intrauterine growth retardation. ARVI – acute respiratory viral infection, IVIG – intravenous Ig.

**Рис. 3. Течение заболевания**

**Fig. 3. The course of the disease**



спастический тетрапарез; задержка психомоторного развития на фоне активной персистирующей цитомегаловирусной инфекции (рис. 3)». В отделении получала лечение основного заболевания (Фенибут, Кавинтон, Аспаркам, Пантогам) и сопутствующей патологии (Зовиракс, Интерферон альфа). Консультирована нейрохирургом, аллергологом-иммунологом. Выписана с рекомендациями консультации генетика.

В возрасте пяти месяцев по результатам исследования кариотипа генетиком Областного консультативно-диагностического центра г. Ростова-на-Дону ребенку был поставлен диагноз: «Хромосомная болезнь, мозаичный вариант 47, XX,+ mar (4)/46, XX (22)».

С рождения у девочки частые эпизоды ОРВИ (до 8 раз в год), осложненные присоединением бактериальной инфекции (гнойный конъюнктивит, гнойный ринит, гнойный отит), сопровождающиеся повышением температуры тела до фебрильных цифр. По поводу указанной патологии неоднократно госпитализировалась в педиатрическое отделение центральной районной больницы по месту жительства. Привита по индивидуальному календарю.

В возрасте четырех лет пациентка И. госпитализирована в пульмонологическое отделение ГБУ РО ОДКБ с диагнозом: рецидивирующий бронхит. На момент поступления в стационар отмечались затруднения носового дыхания и приступообразный сухой кашель, вплоть до рвоты. Вышеуказанные симптомы беспокоили на протяжении года. Общее самочувствие не страдало. У ребенка выявлена задержка физического развития (масса тела — 10,5 кг, длина — 92 см). При объективном обследовании: гиперемия и зернистость задней стенки глотки, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, в легких — на фоне жесткого дыхания сухие хрипы с обеих сторон. Проведенные лабораторные исследования выявили в общем анализе крови лейкоцитоз ( $11,5 \cdot 10^9$ ) со сдвигом формулы влево до сегментоядерных нейтрофилов, выраженную лимфопению (10 %), моноцитоз (11 %), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (40 мм/ч). При инструментальном исследовании (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, спирография) патологии не обнаружено.

Проводилась терапия антимикробными и противовирусными препаратами. На фоне лечения отмечалось кратковременное улучшение состояния, однако на шестой день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось: присоединились явления острого отита, отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр. Пациентка была переведена в инфекционное отделение с диагнозом

«бактериальная инфекция неуточненная». В общем анализе крови сохранялся умеренный лейкоцитоз, эозинофилия, выраженная лимфопения, моноцитоз, СОЭ до 45 мм/ч; в биохимическом анализе крови — высокий уровень С-реактивного белка (60,3 мг/л); в иммунограмме обнаружено резкое снижение уровня Т-лимфоцитов ( $CD3^+$  29 %) за счет снижения как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, при повышении уровня В-лимфоцитов до 41 %, отмечалась выраженная дисгаммаглобулинемия преимущественно за счет отсутствия IgA, и повышения IgM (5,0 г/л), при нормальных уровнях IgG — 6,8 г/л, значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (174). При проведении иммуноферментного анализа: высокоavidные антитела к цитомегаловирусной инфекции (индекс avidности — 78 %, оптическая плотность сыворотки 3,4 ое при критическом уровне 0,3 ое), антитела к ВИЧ не обнаружены. При спиральной компьютерной томографии верифицировано усиление и деформация бронхо-сосудистого рисунка. Ультразвуковое исследование тимуса патологических изменений не выявило.

По данным анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований аллергологом-иммунологом предположительно был поставлен диагноз: «Синдром иммунной недостаточности по комбинированному типу». На фоне антибактериальной и заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами состояние ребенка нормализовалось. Девочка была выписана под наблюдение педиатра с рекомендацией повторной явки к аллергологу-иммунологу ГБУ РО ОДКБ для дообследования через три месяца, однако мать с ребенком прибыли на консультативный прием через год, когда ребенку исполнилось 5 лет.

В возрасте пяти лет больная была госпитализирована в инфекционное отделение ГБУ РО ОДКБ с жалобами на обильное слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов и длительный влажный кашель, периодические подъемы температуры. Из анамнеза заболевания: рецидивирующие ОРВИ с осложненным течением и назначением повторных курсов антибактериальной терапии. Объективно: задержка физического развития (масса тела — 11 кг, длина — 100 см), бледность кожных покровов и слизистых; при удовлетворительном самочувствии выражен лимфопролиферативный и катаральный синдромы, в легких — на фоне жесткого дыхания единичные сухие и влажные крупнопузырчатые хрипы с обеих сторон. В общем анализе крови сохранялась выраженная лимфопения (18,2 %). Проведена телемедицинская консультация с аллергологом-иммунологом Национального

медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва (НМИЦ ДГОИ), в ходе которой рекомендовано исключение синдрома Ниймеген, который впоследствии был подтвержден при проведении молекулярно-генетического исследования гена *NBN*, а также определении TREC и KREC в отделении иммунологии указанного центра. Назначена регулярная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 0,5 г/кг 1 раз в 3–4 недели препаратом с доказанной вирусной безопасностью, в том числе в отношении вируса B19 (Гамунекс, Октагам, Привиджен, Интратект).

На фоне лечения состояние пациентки осталось стабильным, отмечалась положительная динамика течения гнойного риносинусита, конъюнктивита.

На момент выписки из НМИЦ ДГОИ состояние девочки было удовлетворительным. По основному заболеванию назначена постоянная заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, противомикробные и противогрибковые препараты. Даны рекомендации по выявленной сопутствующей патологии: гиперметропии слабой степени, остеоме правой плечевой кости. Учитывая тяжесть и прогноз заболевания, пациентке показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как единственного доступного метода радикального лечения данного заболевания. В связи с окончанием этапа стационарного лечения девочка в стабильном состоянии была выписана с рекомендациями по алгоритму динамического наблюдения по месту жительства и плановой заместительной терапии. Предусмотрено катamnестическое наблюдение аллергологом-иммунологом НМИЦ ДГОИ 2 раза в год.

В настоящее время девочке, согласно рекомендациям специалистов НМИЦ ДГОИ, проводится курсовая заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами в плановом порядке в условиях ГБУ РО ОДКБ. Осуществляется подбор донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### Прогноз

Синдром Ниймеген является заболеванием, при котором значительно снижается средняя продолжительность жизни пациентов из-за фатального течения инфекционных заболеваний, а также частого развития злокачественных новообразований. По данным регистра The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group [1], у 40 % пациентов злокачественные новообразования развиваются еще в детском возрасте. В настоящее время, в связи с недостаточным количеством знаний о клинике

и диагностике СН, средняя продолжительность постановки диагноза составляет 6 лет, когда в большинстве случаев уже имеются длительно текущие инфекции, а также дебютируют онкологические заболевания. Кроме того, родители ребенка с синдромом Ниймеген, являющиеся гетерозиготными носителями мутации в гене *NBN* без каких-либо симптомов, имеют повышенный риск развития рака, в связи с чем им рекомендуется обследование в рамках мониторинга развития опухолей [9]. Семьям с риском рождения ребенка с синдромом Ниймегена может быть предложена пренатальная диагностика, если известна мутация в гене *NBN*. ДНК для проведения молекулярного анализа может быть получена путем забора ворсин хориона [2].

Единственный эффективный метод лечения — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, однако существует высокая вероятность развития жизнеугрожающего синдрома «трансплантат против хозяина» [9]. Если же трансплантация успешна, то иммунологический дефект корректируется, однако фенотипические черты заболевания, повышенная чувствительность к рентгеновскому излучению и к развитию онкологических заболеваний не устраняются [6, 10]. Лечение злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Ниймеген представляется затрудненным ввиду отсутствия стандартных протоколов лечения, поэтому используют редуцированные протоколы полихимиотерапии и избегают облучения [1].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика синдрома Ниймеген является актуальной, поскольку ее своевременность способствует составлению корректной программы медицинской помощи и раннему началу поиска донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что может существенно улучшить прогноз заболевания. Представленный клинический случай свидетельствует о низкой настороженности врачей-педиатров в отношении редких заболеваний, что связано, по нашему мнению, с низкой частотой их встречаемости. Диагностика синдрома Ниймеген в описываемом случае проведена поздно. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, выраженные характерные стигмы дизэмбриогенеза у девочки, повторяющиеся эпизоды острого респираторного заболевания с гнойными осложнениями диктовали необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска не только врачом аллергологом-иммунологом, но и специалистом генетической консультации с последующим тщательным обследованием и верификацией наследственного синдрома уже на 2–3-м году жизни ребенка.

Таким образом, длительное нетипичное, резистентное к терапии и характеризующееся нестойкой ремиссией заболевание, сопровождающееся общинфекционным синдромом, с частыми гнойными осложнениями, развивающимися на фоне врожденных фенотипических изменений, должно вызвать настороженность по отношению к синдрому Ниймеген.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дерипапа Е.В. Прогноз и оптимизация терапии на этапах клинической эволюции синдрома Ниймеген у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2018. [Deripapa EV. Prognost i optimizatsiya terapii na etapakh klinicheskoy evolyutsii sindroma Nijmegen u detey. [dissertation] Moscow; 2018. (In Russ.)]
2. Лаберко А.Л. Опыт применения TCRαβ<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> деpleции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 72–80. [Laberko AL, Maschan MA, Shelikhova LN, et al. TCRαβ<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> depletion in unrelated and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. *Pediatric haematology/oncology and immunopathology*. 2016;15(1):72-80. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80.
3. Резник И.Б. Эффект основателя при синдроме Ниймеген // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2001. – Т. 1. – № 4. – С. 14–18. [Reznik I.B. Effekt osnovatelya pri sindrome Nijmegen. *Pediatrics*. 2001;1(4):14-18. (In Russ.)]
4. Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г., Лабушкина А.В. Клиническая иммунология: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2014. [Tyukavkina SYu, Kharse-
- eva GG, Labushkina AV. *Klinicheskaya immunologiya: uchebnoye posobie*. Rostov-na-Donu: RostGMU; 2014. (In Russ.)]
5. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biology Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1955-1962. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.008>.
6. Chrzanowska K, Gregorek H, Bozenna Dembowska-Baginska, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):13-20. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-13>.
7. Deripapa E, Balashov D, Rodina Y, et al. Prospective Study of a Cohort of Russian Nijmegen Breakage Syndrome Patients Demonstrating Predictive Value of Low Kappa-Deleting Recombination Excision Circle (KREC) Numbers and Beneficial Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Front Immunol*. 2017;24(8):807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00807>.
8. Halevy T, Akov S, Bohndorf M, et al. Chromosomal Instability and Molecular Defects in Induced Pluripotent Stem Cells from Nijmegen Breakage Syndrome Patients. *Cell Rep*. 2016;16(9):2499-2511. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.071>.
9. Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, Chrzanowska K, et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options – a Retrospective Analysis. *Clin Immunol*. 2015;35(6):538-549. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0186-9>.
10. Wen J, Cersaletti K, Schultz KJ. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks. *Oncogene*. 2013;32(37):4448-4456. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.443>.

#### ◆ Информация об авторах

Елена Алексеевна Беседина — канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней № 1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Дмитрий Владимирович Прометной — канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Светлана Геннадьевна Пискунова — канд. мед. наук, главный врач. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

#### ◆ Information about the authors

Elena A. Besedina — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics No. 1. Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Dmitry V. Prometnoy — MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

Svetlana G. Piskunova — MD, PhD, Head Doctor. Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

## ◆ Информация об авторах

*Ольга Сергеевна Селезнева* – заведующая иммунологической лабораторией. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

*Харахашян Лариса Егиэевна* – заведующая инфекционным отделением. ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

*Павел Евгеньевич Анчутин* – ординатор, кафедра детских болезней № 1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

## ◆ Information about the authors

*Olga S. Selezneva* – Head of the Immunological Laboratory. Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

*Larisa E. Kharakhashyan* – Head of Infectious Diseases Branch. Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.

*Pavel E. Anchutin* – Postgraduate Student, Chair of Pediatrics No. 1. Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: prometnoy.d.v@gmail.com.