

Научная статья

УДК 616-097-021.3-053.2-07+616-006.441-053.2-07

<https://doi.org/10.35266/2949-3447-2026-1-8>

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА НИЙМЕГЕН У РЕБЕНКА ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЧАСТЫМИ РЕЦИДИВАМИ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Екатерина Сергеевна Шарская¹, Варвара Леонидовна Марчук²,
Наталья Александровна Симонова³, Оксана Александровна Ляпунова⁴,
Олег Владимирович Антонов^{2✉}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

³Городская детская клиническая больница № 2 имени В. П. Бисяриной, Омск, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В статье представлено клиническое динамическое наблюдение ребенка с тяжелыми рецидивирующими инфекционными и онкологическими заболеваниями на разных этапах дифференциально-диагностического поиска первичного иммунодефицита. Среди поиска первичного иммунодефицита наиболее актуален в Российской Федерации и в европейском обществе и хорошо распознаваем синдром Ниймеген – рецессивное наследственное заболевание из-за мутации гена NBN, когда пороки развития у ребенка сопровождаются нарушением иммунитета.

В данной публикации мы приводим результаты наблюдения за 17-летним ребенком, у которого синдром Ниймеген осложнился диффузной В-крупноклеточной лимфомой с рецидивирующим течением. Диагноз «Первичный иммунодефицит – синдром Ниймеген» был впервые верифицирован пациенту в возрасте 14 лет с помощью молекулярно-генетического анализа лишь после развития рецидива В-клеточной лимфомы.

Ключевые слова: синдром Ниймеген, нестабильность хромосом, иммунодефицит, лимфома, неонатальный скрининг

Благодарности: выражаем крайнюю признательность нашему наставнику и выдающемуся клиницисту Е. Г. Грибовской, врачу – аллергологу-иммунологу Городской детской клинической больницы № 2 имени В. П. Бисяриной г. Омска за предоставленные материалы.

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Шарская Е. С., Марчук В. Л., Симонова Н. А., Ляпунова О. А., Антонов О. В. Случай поздней диагностики синдрома Ниймеген у ребенка школьного возраста с частыми рецидивами диффузной В-клеточной лимфомы // Вестник СурГУ. Медицина. 2026. Т. 19, № 1. С. 64–70. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2026-1-8>.

Original article

CASE OF LATE NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME DIAGNOSIS IN ADOLESCENT WITH FREQUENT DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA RECURRENCES

Ekaterina S. Sharskaya¹, Varvara L. Marchuk², Natalia A. Simonova³, Oksana A. Lyapunova⁴, Oleg V. Antonov^{2✉}

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

³Children's City Clinical Hospital No. 2 named after V. P. Bisyarina, Omsk, Russia

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The article presents a case follow-up of a child with severe forms of recurrent infectious and oncological diseases at various stages of the differential diagnostic procedure for primary immunodeficiency (PID) identification. The most significant and frequently diagnosed PID in Russia and Europe is Nijmegen breakage syn-

drome (NBS). NBS is a recessive genetic disorder caused by NBN gene mutations, where dysimmunity accompanies a child's congenital anomalies.

The paper describes the monitoring of a 17-year-old adolescent with Nijmegen breakage syndrome complicated by recurrent large B-cell lymphoma and reveals its findings. Initially, the patient was diagnosed with Nijmegen breakage syndrome at age 14 via molecular and genetic analysis after B-cell lymphoma recurrence.

Keywords: Nijmegen breakage syndrome (NBS), chromosomal instability, immunodeficiency, lymphoma, newborn screening

Acknowledgements: the authors express sincere gratitude to the mentor and distinguished clinician E. G. Gribovskaya, allergologist of the Children's City Clinical Hospital No. 2 named after V. P. Bisyarina in Omsk, for providing the research data.

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Sharskaya E. S., Marchuk V. L., Simonova N. A., Lyapunova O. A., Antonov O. V. Case of late Nijmegen breakage syndrome diagnosis in adolescent with frequent diffuse B-cell lymphoma recurrences. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2026;19(1):64–70. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2026-1-8>.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – большая группа редких генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат нарушения иммунной системы, включающие более 450 генетических разновидностей [1]. Причиной нарушений являются различные генетические дефекты, или мутации. В результате такого повреждения (мутации) синтезируется неправильный белок или слишком малое его количество, и нормальная функция белка нарушается, что приводит к возникновению инфекционного заболевания [2–4]. Иногда мутация приводит к слишком активной работе иммунной системы, как при аутовоспалительных заболеваниях [5–7]. В России страдают ПИД как минимум 15 000 человек; при этом знают о своем диагнозе меньше одной трети (по данным регистра Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, 2022 г.) [8].

ПИД – настоящий вызов для современной медицины, так как сложность в диагностике [9, 10], множество вариантов патологии [11], очень высокая вариабельность клинических проявлений [12, 13], временной разрыв между началом заболевания и его адекватной диагностикой приводят к задержке постановки диагноза, позднему обращению к иммунологу и отсутствию своевременного лечения, эффективность которого напрямую зависит от времени постановки диагноза [4, 10, 12]. Поэтому нередко больные ПИД остаются без адекватной медицинской помощи.

Цель – продемонстрировать необходимость повышения настороженности врачей, как педиатров, так и узких специалистов, в отношении первичных иммунодефицитных состояний у детей. Также акцентируется важность расширенного неонатального скрининга и молекулярно-генетического метода для ранней постановки диагноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования по теме статьи были утверждены комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В данной публикации мы приводим результаты динамического наблюдения за 17-летним ребенком, у которого синдром Ниймеген (СН) осложнился диффузной В-крупноклеточной лимфомой с рецидивиру-

ющим течением. Диагноз был впервые верифицирован пациенту в возрасте 14 лет с помощью молекулярно-генетического анализа лишь после развития рецидива В-клеточной лимфомы.

Материалами исследования служила первичная архивная документация пациента: история развития, а также истории болезни ребенка, находившегося на обследовании и лечении в отделении аллергологии и иммунологии городской детской клинической больницы № 2 им. В. П. Бисяриной г. Омска (ГДКБ № 2 им. В. П. Бисяриной).

Аналізу подлежали данные комплексного динамического клинического обследования пациента, результаты широкого спектра лабораторных и инструментальных методов обследования, заключения научных консультантов, клинико-экспертной комиссии, специалистов клинического неонатального центра, детского психоневрологического диспансера, Омского клинического онкологического диспансера, отделения гематологии Омской областной детской клинической больницы, Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Ретроспективному анализу были подвержены реализованные протоколы врачебных назначений на всех этапах лечения и диспансеризации пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди первичных иммунодефицитных состояний выделяют синдромальные формы, при которых иммунологические дефекты сочетаются с пороками развития органов и систем [1, 11]. В этой группе особенно актуален и относительно хорошо распознаваем синдром СН. Это первичный комбинированный иммунодефицит, относящийся к подгруппе заболеваний с нарушением репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), связанный с хромосомной нестабильностью и обусловленный наличием мутаций в гене NBN, в результате которых нарушается работа белка нибрина. Он участвует в восстановлении разрывов двойной цепи ДНК [13–15]. Если происходит репарация ДНК, то клеточный цикл восстанавливается, в ином случае происходит гибель клетки путем апоптоза или развивается мутантный клон, нарушающий деятельность клеточных структур [12, 15].

В результате неправильной работы одного или нескольких компонентов иммунного ответа организм не способен эффективно отвечать на инфекции и/или пре-

дотвращать аутоагрессию иммунных клеток. Именно с дефектами репарации ДНК связаны клинические и иммунологические проявления, такие как нарушение синтеза иммуноглобулинов, высокая предрасположенность к лимфоидным злокачественным новообразованиям с преимущественным развитием В-крупноклеточных лимфом и др. [3, 12, 16, 17]. Дефекты иммунной системы у пациентов с СН варьируют по своей выраженности и затрагивают как гуморальное, так и клеточное звенья иммунитета [14, 15]. В связи с этим пациенты нередко страдают тяжелыми бактериальными и оппортунистическими инфекциями, а также аутоиммунными осложнениями и гематологическими злокачественными новообразованиями [3–5, 8].

СН относится к комбинированным формам ПИД, при которых имеются иммунологические дефекты в сочетании с пороками развития органов и систем и с особенностями фенотипа, которые проявляются с рождения и становятся более очевидными с возрастом [14]. К характерным фенотипическим признакам синдрома относят микроцефалию, аномалии развития лица: скошенный лоб, выступающая средняя часть лица, длинный нос, гипоплазия нижней челюсти, а также у большинства больных отмечаются монголоидный разрез глаз, дисплазия ушных раковин, короткая шея, гипертелоризм [3, 14, 15]. Начиная со школьного возраста к внешним признакам присоединяется постепенное отставание в умственном, половом и физическом развитии [4]. У многих больных отмечаются изменения на коже, связанные с дефектами пигментации: пятна гипо- и гиперпигментации (витилиго и цвета кофе с молоком) [13]. Иногда наблюдаются пороки развития нервной системы в виде недостаточного развития лобных долей, аплазии или гипоплазии мозолистых тел. Описаны случаи скелетных аномалий: клинодактилия мизинцев, парциальная синдактилия, дисплазия тазобедренных суставов, полидактилия; аномалии мочевой и половой системы (гипоплазия или аплазия почек, крипторхизм, гипоспадия), аноректальные пороки.

Подтверждается диагноз путем определения маркеров Т- и В-клеточного неогенеза: TREC (T-cell receptorexcision circle – Т-рецепторных эксцизионных колец) и KREC (kappa-deleting recombination excision circles – В-клеточных эксцизионных колец), а также проведения молекулярно-генетического исследования гена NBN [16, 18].

Специфического лечения больных с СН в настоящее время нет [15, 17]. Поэтому при этом синдроме, как и при других комбинированных первичных иммунодефицитных состояниях (ПИДС), назначается пожизненная заместительная терапия иммуноглобулинами внутривенным [10] или подкожным путем [19] вне зависимости от уровня IgG из-за наличия В-клеточного дефицита. Помимо этого, в связи с хромосомной нестабильностью пациентам может быть показан профилактический прием витамина Е, коэнзима Q10 и фолиевой кислоты [17].

Дети с СН могут прожить без выраженных проявлений ПИДС первые годы жизни, однако затем погибают от аутоиммунных или онкологических осложнений даже на фоне проводимого консервативного лечения [4, 12, 17]. Вследствие этого таким пациентам крайне важно провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для коррекции имму-

нологического дефекта еще до того, как они разовьют полную клиническую картину иммунодефицита. Данная процедура улучшает показатели выживаемости и дальнейшее качество жизни детей, однако ТГСК не устраняет синдромальные черты, и риск онкологических заболеваний сохраняется [16, 17, 20]. Злокачественные новообразования лимфоидного происхождения при СН встречаются в более 40 % случаях [14]. Тем не менее сегодня в мировой практике не существует стандартных протоколов лечения опухолей у пациентов с СН. В результате многие центры используют редуцированные протоколы полихимиотерапии (ПХТ) и избегают облучения, которые не предотвращают высокий риск развития дальнейших рецидивов онкологии при СН, однако оказывают положительное влияние на выживаемость пациентов [14, 17].

Собственное наблюдение

О пациенте

Пациент Д., 17 лет, мальчик, от второй желанной беременности, первая – выкидыш (причина неизвестна). Беременность протекала на фоне анемии, цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза и гестационного пиелонефрита. Роды первые, в 40 недель, путем операции кесарева сечения, выполненной по неотложным показаниям в связи со слабостью родовой деятельности. Ребенок родился в срок, с массой тела 2 960 г, длиной 49 см и с оценкой по шкале Апгар – 7/7 баллов. Закричал сразу. При рождении отмечались закрытые венечные швы и малый родничок, гипоплазия нижней челюсти и хрящей носа, монголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, прямая линия скошенного лба и носа, низко расположенные и деформированные ушные раковины. К груди приложен на 2-е сутки. Вакцинация против туберкулеза проведена в родильном доме (поствакцинальный период без особенностей). Из роддома ребенка на 7-й день жизни перевели в городской клинический неонатальный центр г. Омска, где он находился в течение одного месяца с диагнозом «Аномалия развития центральной нервной системы (ЦНС). Гидроцефалия. Гипоплазия мозолистых тел, атрофия зрительного нерва», а затем переведен в психоневрологический стационар, где провел неделю и был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Естественное вскармливание в течение двух недель, далее – на искусственном вскармливании. Инвалидность с рождения по патологии органов нервной системы. Ребенок с диагнозом «Аномалия развития ЦНС: гидроцефалия, гипоплазия мозолистых тел, атрофия зрительных нервов. Умственная отсталость. Астигматизм» постоянно наблюдался у невролога и окулиста. Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственность: по линии матери известно, что у прабабушки была бронхиальная астма, а у прадедушки и двоюродной бабушки, со слов матери, генетически обусловленная слепота. Профилактические прививки проводились по индивидуальному календарю.

Динамика и исходы

Со слов матери, ребенок стал часто болеть с началом посещения специализированной школы. Это может быть связано с тем, что ребенок не посещал детский сад из-за патологии органов зрения и нервной системы. В 8 лет ребенок перенес пневмонию и инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом

Эпштейна – Барр; с 9 лет – частые отиты, с 10 лет – хронический туботит, в 11 лет перенес туберкулезный бронхоаденит (лечение в противотуберкулезном диспансере в течение 3 месяцев с улучшением).

Позднее у мальчика в 11 лет 6 мес. выявляется диффузная В-крупноклеточная лимфома 3-й стадии, клиническая группа II. С 20.06.2013 по 25.10.2013 получал курсы химиотерапии по схеме R-СНОР. С 22.11.2013 выписан с улучшением на диспансерное наблюдение детского онколога. В декабре 2013 г. впервые диагностирована анемия 2-й степени, в связи с чем в условиях стационара Клинического онкологического диспансера г. Омска проведено обследование и проведена заместительная терапия (трансфузия эритроцитарной массы).

В 12 лет 3 месяца (март 2014 г.) по данным клинического анализа крови впервые отмечено падение гемоглобина до 40 г/л, по поводу которого проведено лечение в условиях отделения гематологии Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Омска с положительным эффектом и выставлен диагноз: «Опухоль-ассоциированная парциальная красноклеточная аплазия». Исключая гематологические заболевания, при исследовании костного мозга выявлен парвовирус В19 (Parvo В19). Проведено лечение внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) и трансфузиями эритроцитарной массы. Выписан с положительным эффектом с диагнозом: «Хроническая парвовирусная инфекция у пациента с вторичным иммунодефицитом после химиотерапии, осложненная красноклеточным апластическим кризом».

В 12 лет 7 мес. (июль 2014 г.) увеличился подчелюстной лимфоузел, выполнена пункция, цитология от 09.09.2014 (подозрение на лимфому). В условиях Клинического онкологического диспансера 17.09.2014 выполнена эксцизионная биопсия поднижнечелюстного лимфоузла справа (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, CD20-позитивная, рецидив). С 09.10.2014 по 16.02.2015 проведено 6 курсов противорецидивной паллиативной химиотерапии по схеме R-СНОР. Лечение ребенок перенес удовлетворительно без перерывов и осложнений.

В возрасте 13 лет, в марте 2015 г., – снижение гемоглобина (до 40 г/л) с последующим проведением заместительной терапии эритроцитарной массой; в мае 2015 г. в связи с тяжелой анемией вместе с трансфузией эритроцитарной массы назначен курс ВВИГ (октагам, 0,6 г/кг) с положительным эффектом; в октябре 2015 г. повторная тяжелая анемия (гемоглобин (Hb) 56 г/л и эритроциты $1,89 \times 10^{12}/л$), лейкопения ($1,2 \times 10^9/л$) и относительная тромбоцитопения ($155 \times 10^{12}/л$), также по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови выявлено активное течение парвовирусной В19 инфекции, в связи с чем проведен курс ВВИГ (октагам, 1 г/кг) с трансфузией эритроцитарной массы с незначительным эффектом. Выписан с диагнозом «Вторичная иммунная недостаточность: В-крупноклеточная лимфома, состояние после полихимиотерапии, персистенция парвовируса В19. Анемия тяжелая, смешанного генеза. Лейкопения».

В 13 лет 11 месяцев (ноябрь 2015 г.) в условиях отделения аллергологии и иммунологии ГДКБ № 2 им. В. П. Бисяриной г. Омска ведущим врачом – аллергологом-иммунологом, пульмонологом Грибовской

Еленой Георгиевной впервые заподозрен синдром Ниймеген на основании объективных данных: состояние ребенка по заболеванию тяжелое, на туловище пятна в виде кофе с молоком; особенностей фенотипа: микроцефалия, микрогнатия, скошенный лоб, «птичье лицо», пороки развития ЦНС: гидроцефалия, гипоплазия мозолистых тел, атрофия зрительных нервов, умственная отсталость, астигматизм; данных анамнеза жизни и заболевания: перенесенные пневмония, инфекционный мононуклеоз, отиты и туботиты, туберкулезный бронхоаденит, В-крупноклеточная лимфома с рецидивом; данных лабораторный исследований: общий анализ крови (02.11.2015): тяжелая анемия (Hb 56 г/л и эритроциты $1,89 \times 10^{12}/л$), лейкопения ($1,2 \times 10^9/л$) и относительная тромбоцитопения ($155 \times 10^{12}/л$); данных иммунограммы (02.11.2015): тяжелые гипогаммаглобулинемии и Т- и В-клеточные дефициты (CD3 (Т-лимфоциты) – 59 %, CD4 (Т-хелперы) – 41 %, CD8 (Т – цитотоксические) – 15 %, CD20 (В-лимфоциты) – 0,203 %, IgG – 1,55 г/л, IgA – 0,18 г/л, IgM – 0,34 г/л). Для верификации диагноза проведена консультация генетика; кровь ребенка отправлена на молекулярно-генетическое исследование в федеральный центр. Ребенок в 14 лет (декабрь 2015 г.) был переведен из отделения аллергологии и иммунологии Городской детской клинической больницы № 2 им. В. П. Бисяриной г. Омска в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) с диагнозом «Основной: хроническая парвовирусная инфекция у пациента с тяжелым вторичным иммунодефицитом (гипоиммуноглобулинемия, отсутствие CD20, Т- и В-клеточные дефициты) после химиотерапии по поводу диффузной В-клеточной лимфомы с поражением лимфатических узлов средостения, брюшной полости, шейных, подмышечных, над- и подключичных, без лейкоимизации (рецидив с проведением курса ритуксимаба 29.09.2014–28.02.2015). Непрерывно-рецидивирующее течение (дебют 23.03.2014 и обострение – октябрь 2025 г.). Осложнение: красноклеточный апластический криз и лейкопения. Сопутствующий диагноз: аномалия развития ЦНС: гидроцефалия, гипоплазия мозолистых тел, атрофия зрительных нервов. Умственная отсталость. Астигматизм. Хронический туботит. Первичный иммунодефицит (?) Синдром Ниймегена (?)».

На основании молекулярно-генетического исследования выявлена мутация 657 del 5 в гене NBS 1, характерная для синдрома Ниймегена, и в 14 лет (16.12.2015) был впервые поставлен диагноз «Первичный иммунодефицит – синдром Ниймегена (мутация 657 del 5 в гене NBS 1). Осложнение: парвовирус В19 инфекция, В-клеточная крупноклеточная лимфома, ремиссия, кератопатия роговицы ОД, лекарственная катаракта. Сопутствующий: аномалия развития ЦНС: гидроцефалия, гипоплазия мозолистых тел, атрофия зрительных нервов. Умственная отсталость. Астигматизм. Хронический туботит».

Единственным патогенетическим методом терапии основного заболевания является ТГСК. Учитывая активное течение Parvo В19 инфекции (ПЦР крови от 17.12.2015 – 2 366 759 копий в мл (коп./мл)), решение вопроса о возможности проведения ТГСК – в следующую госпитализацию. Рекомендовано

продолжить заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (1–2 г/кг) ежемесячно с учетом парвовирусной нагрузки в крови пациента, а также комплексную противомикробную и симптоматическую терапию.

В течение последующего года (2015–2016 гг.) по данным ПЦР крови, несмотря на проводимое лечение иммуноглобулинами, выявлялся значительный прирост копий Parvo B19, агрессивное течение инфекции затрудняло проведение ТГСК (таблица).

Таблица

Результаты ПЦР крови на парвовирусную B19 инфекцию и проводимые мероприятия

Дата анализа	Результат	Проводимые мероприятия
16.12.2015	ПЦР Parvo B19 в крови – 2 366 759 коп./мл	Госпитализация в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведена терапия высокодозовым внутривенным иммуноглобулином 1 г/кг в/в капельно. Ребенку установлен имплантируемый центральный венозный катетер по типу BardPort. Исход лечения: улучшение (ПЦР Parvo B19 в крови – 20 282 коп./мл)
07.08.2016	ПЦР Parvo B19 в крови – 31 738 481 коп./мл	Госпитализация в отделение аллергологии и иммунологии ГДКБ № 2 им. В. П. Бисяриной. При поступлении проведена экстренная заместительная терапия эритроцитарной массой. По данным проведенного комплексного обследования данных о гемобластозе и рецидиве лимфомы не получено. Терапия высокодозовым внутривенным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг в/в кап. Исход лечения: улучшение (ПЦР Parvo B19 в крови – 25 100 коп./мл, Hb 116 г/л)
17.11.2016	ПЦР Parvo B19 в крови – не удалось определить ввиду большого количества коп./мл	Госпитализация в отделение аллергологии и иммунологии ГДКБ № 2 г. Омска им. В. П. Бисяриной. Проведена терапия высокодозовым внутривенным иммуноглобулином в дозе 3 г/кг. Исход лечения: при контрольном исследовании улучшение (ПЦР Parvo B19 в крови – 628 341 коп./мл, Hb 100 г/л)

Примечание: составлено авторами.

В 15 лет (06.07.2017) выявляется В-клеточная крупноклеточная лимфома, St. II. Состояние после рецидива – I. В дальнейшем состояние мальчика ухудшилось: участились апластические красноклеточные кризы, что потребовало более частого проведения гемотрансфузий, в результате чего развился гиперспленизм и выраженная лейко- и тромбоцитопения. Проводимые лечебные мероприятия (увеличение дозы переливаемого ВВИГ, переливание тромбоконцентрата, введение в курс терапии глюкокортикостероидов) практически не влияли на уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов. Появились петехии на коже, диффузная пастозность и отечность голеней и стопы, сохранялась гепатоспленомегалия.

Прогноз

При столь выраженной тромбоцитопении единственным эффективным лечением является введение ВВИГ, но после его введения до 2 г/кг рост числа тромбоцитов не отмечался. К проводимой терапии ребенок оказался рефрактерен. Поэтому спленэктомия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток были нецелесообразны в связи с тяжестью состояния подростка и высоким риском неуправляемого кровотечения во время операции. Учитывая состояние ребенка и его диагноз, в качестве терапии лимфомы возможна схема R-CHOP (ритуксимаб), но, принимая во внимание ранее перенесенную В-крупноклеточную лимфому с ранним рецидивом на фоне аналогичного протокола ПХТ, настоящий протокол лечения крайне неблагоприятный и противоопухолевая терапия исчерпана. С учетом прогрессирования заболевания, возможен перевод пациента на паллиативное лечение в связи с трансфузионной зависимостью пациента. Рекомендовано продолжить заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (3 г/кг) ежемесячно с учетом парвовирусной нагрузки в крови пациента, а также комплексную противомикробную и симптоматическую терапию. В 17 лет ребенок погиб от

осложнений основного заболевания и во взрослую сеть так и не перешел.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует случай поздней диагностики СН и несвоевременно назначенной терапии ребенку с развитием инфекционных и онкологических осложнений. Диагноз впервые верифицирован пациенту в возрасте 14 лет после развития рецидива В-клеточной лимфомы.

Выраженная задержка диагноза произошла из-за недооценки врачами фенотипических признаков заболевания и их ранних клинико-лабораторных проявлений, а также отсутствия мультидисциплинарного подхода, так как ребенок наблюдался с рождения у педиатра, был на учете у невролога, офтальмолога и онколога, и каждый из них лечил заболевание, а не пациента. Отсюда позднее назначение иммуноглобулинов и невозможность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Усугубило ситуацию агрессивное течение парвовируса B19, вероятно, связанное с трансфузионным заражением из-за отсутствия процедуры проверки доноров на данную инфекцию.

Авторы продемонстрировали необходимость повышения настороженности врачей, как педиатров, так и специалистов, осуществляющих диспансеризацию, в отношении первичных иммунодефицитных состояний у детей. Также акцентируется важность расширенного неонатального скрининга и молекулярно-генетического метода для ранней постановки диагноза. Важно обращать внимание на фенотипические особенности пациентов и сохранять настороженность в отношении онкологических заболеваний, чтобы своевременно направить их на молекулярно-генетическое исследование. Тактика ведения пациентов с СН должна учитывать, что проведение лучевых методов исследования может усугубить имеющийся иммунодефицит, в связи с чем разумно резко

ограничить использование рентгенологических методов исследования и, по возможности, заменить на более щадящие, например ультразвуковые исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tangye S. G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40, no. 1. P. 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
2. Ballow M., Sánchez-Ramón S., Walter J. E. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: Hematological malignancies and autoimmune diseases // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928062>.
3. Sánchez-Ramón S., Bermúdez A., González-Granado L. I. et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00586>.
4. Лагунова Н. В., Семенчук Т. В., Кунцевич Е. И. и др. Бронхообструктивный синдром в практике педиатра (клинические случаи) // *Российский педиатрический журнал*. 2023. Т. 4, № 4. С. 129–136. <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i4.2718>.
5. Navallas M., Inarejos Clemente E. J., Iglesias E. et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: Polygenic syndromes // *Pediatric Radiology*. 2020. Vol. 50, no. 3. P. 431–444. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04544-9>.
6. Navallas M., Inarejos Clemente E. J., Iglesias E. et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: Monogenic syndromes // *Pediatric Radiology*. 2020. Vol. 50, no. 3. P. 415–430. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04536-9>.
7. Yildiz M., Haşlak F., Adrovic A. et al. Autoinflammatory diseases in childhood // *Balkan Medical Journal*. 2020. Vol. 37, no. 5. P. 236–246. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.82>.
8. Мухина А. А., Кузьменко Н. Б., Родина Ю. А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации // *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020. Т. 99, № 2. С. 16–32.
9. Chinn I. K., Orange J. S. A 2020 update on the use of genetic testing for patients with primary immunodeficiency // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 16, no. 9. P. 897–909. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1814145>.
10. Gupta A. Primary immunodeficiency disorders: Where do we stand? // *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 86, no. 10. P. 873–874.
11. Tangye S. G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee // *Journal of Clinical Immunology*. 2022. Vol. 42, no. 7. P. 1473–1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
12. Brannock K. R., Kahwash S. B. A rare case of early T-precursor lymphoblastic lymphoma (ETP-LBL) in a child with Nijmegen breakage syndrome // *Pediatric and Developmental Pathology*. 2024. Vol. 27, no. 6. P. 592–596. <https://doi.org/10.1177/10935266241255277>.
13. Чурюкина Э. В., Кудлай Д. А. Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний // *PMФ. Медицинское обозрение*. 2022. Т. 6, № 2. С. 98–104. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104>.
14. Sharapova S. O., Pashchenko O. E., Bondarenko A. V. et al. Geographical distribution, incidence, malignancies, and outcome of 136 Eastern Slavic patients with Nijmegen breakage syndrome

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Tangye S. G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(1):24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
2. Ballow M., Sánchez-Ramón S., Walter J. E. Secondary immune deficiency and primary immune deficiency crossovers: Hematological malignancies and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928062>.
3. Sánchez-Ramón S., Bermúdez A., González-Granado L. I. et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. *Frontiers in Immunology*. 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00586>.
4. Lagunova N. V., Semenchuk T. V., Kuntsevich E. I. et al. Broncho-obstructive syndrome in pediatrician's practice (clinical cases). *Russian Pediatric Journal*. 2023;4(4):129–136. <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i4.2718>. (In Russ.).
5. Navallas M., Inarejos Clemente E. J., Iglesias E. et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: Polygenic syndromes. *Pediatric Radiology*. 2020;50(3):431–444. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04544-9>.
6. Navallas M., Inarejos Clemente E. J., Iglesias E. et al. Autoinflammatory diseases in childhood, part 1: Monogenic syndromes. *Pediatric Radiology*. 2020;50(3):415–430. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04536-9>.
7. Yildiz M., Haşlak F., Adrovic A. et al. Autoinflammatory diseases in childhood. *Balkan Medical Journal*. 2020;37(5):236–246. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.82>.
8. Mukhina A. A., Kuzmenko N. B., Rodina Y. A. et al. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatric n. a. G. N. Speransky*. 2020;99(2):16–32. (In Russ.).
9. Chinn I. K., Orange J. S. A 2020 update on the use of genetic testing for patients with primary immunodeficiency. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020;16(9):897–909. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1814145>.
10. Gupta A. Primary immunodeficiency disorders: Where do we stand? *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019;86(10):873–874.
11. Tangye S. G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2022;42(7):1473–1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>.
12. Brannock K. R., Kahwash S. B. A rare case of early T-precursor lymphoblastic lymphoma (ETP-LBL) in a child with Nijmegen breakage syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2024;27(6):592–596. <https://doi.org/10.1177/10935266241255277>.
13. Churyukina E. V., Kudlay D. A. Skin manifestations of primary immune deficiency diseases. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):98–104. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-98-104>. (In Russ.).
14. Sharapova S. O., Pashchenko O. E., Bondarenko A. V. et al. Geographical distribution, incidence, malignancies, and outcome of 136 Eastern Slavic patients with Nijmegen breakage syndrome and NBN founder variant c.657_661del5. *Frontiers in Immunology*. 2021;11.

- and NBN founder variant c.657_661del5 // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 11.
15. Синдром ломкости Неймеген. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_lomkosti_Nejmegen (дата обращения: 13.05.2025).
 16. Wolska-Kusnierz B., Pastorczak A., Fendler W. et al. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome // *Clinical Cancer Research*. 2021. Vol. 27, no. 2. P. 575–584.
 17. Filipiuk A., Kozakiewicz A., Kośmider K. et al. Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage syndrome in relation to development of lymphoid malignancies // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2022. Vol. 29, no. 2. P. 207–214. <https://doi.org/10.26444/aaem/143541>.
 18. Marakhonov A. V., Efimova I. Yu., Mukhina A. A. et al. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia using TREC/KREC detection: A large-scale pilot study of 202,908 newborns // *Journal of Clinical Immunology*. 2024. Vol. 44, no. 4. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01691-z>.
 19. В Россию поступила первая партия иммуноглобулина для подкожного введения для детей с первичными иммунодефицитами. URL: <https://фондкругдобра.рф/в-россию-поступила-первая-партия-имму/> (дата обращения: 13.05.2025).
 20. Gałazka P., Czyżewski K., Szaflarska-Popławska A. et al. Complex profile of multiple hepatobiliary and gastrointestinal complications after hematopoietic stem cell transplantation in a child with Nijmegen breakage syndrome // *Central-European Journal of Immunology*. 2019. Vol. 44, no. 3. P. 327–331. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89612>.
 15. Синдром ломкости Неймеген. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_lomkosti_Nejmegen (accessed: 13.05.2025). (In Russ.).
 16. Wolska-Kusnierz B., Pastorczak A., Fendler W. et al. Hematopoietic stem cell transplantation positively affects the natural history of cancer in Nijmegen breakage syndrome. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(2):575–584.
 17. Filipiuk A., Kozakiewicz A., Kośmider K. et al. Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2022;29(2):207–214. <https://doi.org/10.26444/aaem/143541>.
 18. Marakhonov A. V., Efimova I. Yu., Mukhina A. A. et al. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia using TREC/KREC detection: A large-scale pilot study of 202,908 newborns. *Journal of Clinical Immunology*. 2024;44(4). <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01691-z>.
 19. В Россию поступила первая партия иммуноглобулина для подкожного введения для детей с первичными иммунодефицитами. URL: <https://фондкругдобра.рф/в-россию-поступила-первая-партия-имму/> (accessed: 13.05.2025). (In Russ.).
 20. Gałazka P., Czyżewski K., Szaflarska-Popławska A. et al. Complex profile of multiple hepatobiliary and gastrointestinal complications after hematopoietic stem cell transplantation in a child with Nijmegen breakage syndrome. *Central-European Journal of Immunology*. 2019;44(3):327–331. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.89612>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. С. Шарская – ординатор;
<https://orcid.org/0009-0001-3802-6682>,
 katerinalg61@gmail.com

В. Л. Марчук – ассистент;
<https://orcid.org/0009-0006-2693-1198>,
 tigrara.82@mail.ru

Н. А. Симонова – врач – аллерголог-иммунолог, пульмонолог;
<https://orcid.org/0009-0002-5293-8730>,
 sim_ona@mail.ru

О. А. Ляпунова – ординатор;
<https://orcid.org/0009-0003-8249-0735>,
 okssanulik_oo@mail.ru

О. В. Антонов – доктор медицинских наук, доцент;
<https://orcid.org/0000-0002-5966-9417>,
 antonovpdb@yandex.ru[✉]

ABOUT THE AUTHORS

E. S. Sharskaya – Resident;
<https://orcid.org/0009-0001-3802-6682>,
 katerinalg61@gmail.com

V. L. Marchuk – Assistant Professor;
<https://orcid.org/0009-0006-2693-1198>,
 tigrara.82@mail.ru

N. A. Simonova – Allergologist, Pulmonologist;
<https://orcid.org/0009-0002-5293-8730>,
 sim_ona@mail.ru

O. A. Lyapunova – Resident;
<https://orcid.org/0009-0003-8249-0735>,
 okssanulik_oo@mail.ru

O. V. Antonov – Doctor of Sciences (Medicine), Docent;
<https://orcid.org/0000-0002-5966-9417>,
 antonovpdb@yandex.ru[✉]