

Маски иммунодефицита: сложный диагностический случай синдрома Ниймеген

Ю.Л. Мизерницкий¹, И.Е. Зорина¹, Е.С. Рынгаченко¹, Т.Н. Кузьмина¹, Е.В. Дерипапа²,
Ю.А. Родина², А.Ю. Щербина²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Immunodeficiency masks: a complex diagnostic case of Nijmegen breakage syndrome

Yu.L. Mizernitskiy¹, I.E. Zorina¹, E.S. Ryngachenko¹, T.N. Kuzmina¹, E.V. Deripapa²,
Yu.A. Rodina², A.Yu. Shcherbina²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical and Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow Russia

Цель исследования. Демонстрация важности мультидисциплинарного подхода в ранней верификации первичного иммунодефицитного состояния — синдрома Ниймеген.

Девочка поступила с жалобами на ежедневный продуктивный кашель, стойкое затруднение носового дыхания, слизистогнойное отделяемое, рецидивирующие инфекции дыхательных путей в течение 3 лет. С 2 лет болела затяжными рецидивирующими респираторными инфекциями, неоднократно получала стационарное лечение, системную антибактериальную терапию с недостаточным эффектом в виде сохранения жалоб. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены единичные ателектазы, участки матового стекла. По месту жительства исключали иммунодефицитные состояния. При осмотре обнаружены фенотипические особенности по типу «птичьего» лица: скошенный лоб, выступающая вперед средняя часть лица, клювообразный нос, большие уши. Физическое развитие низкое: массо-ростовые показатели менее 3-го перцентиля. Из носовых ходов слизистогнойное отделяемое, продуктивный кашель. Аускультативно влажные хрипы по всем легочным полям. По остальным органам и системам без особенностей. При обследовании: глубокая Т-клеточная лимфопения, по данным компьютерной томографии признаки пансинусита, двустороннего отита; пневмофиброзные изменения поствоспалительного характера. По результатам спирометрии — смешанные нарушения. По результатам иммунологического и генетического дообследования верифицировано иммунодефицитное состояние — синдром Ниймеген, начата постоянная противовоспалительная, антибактериальная и противогрибковая терапия, заместительное введение иммуноглобулина.

Заключение. В представленном клиническом наблюдении отражены особенности течения синдрома Ниймеген. Этот пример демонстрирует диагностическую сложность в верификации диагноза и показывает большую роль мультидисциплинарного подхода для начала соответствующей терапии, которая влияет на тяжесть течения заболевания и качество жизни больного.

Ключевые слова: дети, синдром Ниймеген, первичный иммунодефицит.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е., Рынгаченко Е.С., Кузьмина Т.Н., Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Щербина А.Ю. Маски иммунодефицита: сложный диагностический случай синдрома Ниймеген. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 94–98. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-94-98

Purpose. The purpose of the study is to show the importance of a multidisciplinary approach in the early verification of the primary immunodeficiency — Nijmegen breakage syndrome. A girl was admitted with complaints of daily productive cough, persistent obstruction of nasal breathing, mucopurulent discharge, recurrent respiratory tract infections for three years. From the age of 2, she suffered from protracted recurrent respiratory infections, repeatedly received inpatient treatment with systemic antibiotic therapy with insufficient effect in the form of maintaining complaints. When examining according to CT scan of the chest — single atelectasis, ground glass areas. Immunodeficiency states were excluded at the place of residence. On examination: phenotypic features of the type of «bird-like» face — sloping forehead, middle part of the face protruding forward, beak-shaped nose, large ears. Physical development is low: weight and height indicators are less than the 3rd percentile. From the nasal passages mucopurulent discharge, productive cough. Auscultatory — moist rales in all lung fields. For other organs and systems — without features. On examination: deep T-cell lymphopenia, according to CT scan signs of pansinusitis, bilateral otitis media; post-inflammatory pneumofibrotic changes. According to the results of spirometry — mixed lesions. According to the results of immunological and genetic additional examination, the immunodeficiency state — Nijmegen breakage syndrome was verified, constant anti-inflammatory, antibacterial and antifungal, immunoglobulin replacement therapy was initiated.

Conclusion. The presented clinical observation reflects the features of the course of the Nijmegen breakage syndrome. This example demonstrates the diagnostic complexity in verifying the diagnosis and shows the great importance of a multidisciplinary approach for the timely initiation of appropriate therapy, which, in turn, affects the severity of the disease and quality of life.

Key words: children, Nijmegen breakage syndrome, primary immunodeficiency.

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Zorina I.E., Ryngachenko E.S., Kuzmina T.N., Deripapa E.V., Rodina Yu.A., Shcherbina A.Yu. Immunodeficiency masks: a complex diagnostic case of Nijmegen syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(6):94–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-94-98

Синдром Ниймеген — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся первичным иммунодефицитом с характерными фенотипическими чертами и повышенным риском развития злокачественных образований [1–4]. Ген *NBN*, ответственный за развитие синдрома Ниймеген, расположен на хромосоме 8q21 и кодирует белковый продукт нибрин. Более 90% пациентов с синдромом Ниймеген имеют так называемую славянскую мутацию 657del5 в гомозиготном состоянии, приводящую к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка. Нибрин играет важную роль в реакции на повреждение и репарацию ДНК, которая служит важнейшим сигнальным путем в самых различных биологических процессах, включая канцерогенез, формирование Т- и В-лимфоцитарных рецепторов, старение и др. [1, 5]. Распространенность заболевания в мире крайне вариабельна в связи с выраженной национальной предрасположенностью к развитию синдрома Ниймеген. Большинство пациентов с синдромом Ниймеген имеют славянское происхождение и в некоторых регионах популяционная частота гетерозиготного носительства «славянской» мутации гена *NBN* составляет до 1:155 [1]. В настоящее время частота рождения пациентов с синдромом Ниймеген в РФ оценивается как 1:400 тыс. новорожденных [6]. Однако необходимо принимать во внимание, что, как и многие другие первичные иммунодефициты, синдром Ниймеген отличается гиподиагностикой/

поздней диагностикой. Основными фенотипическими проявлениями служат микроцефалия, выявляемая с рождения, дисморфные черты лица, схожие у всех пациентов с синдромом Ниймеген и становящиеся более очевидными с возрастом, задержка роста, умственная отсталость различной степени выраженности [7]. Ведущим синдромом, обуславливающим клинические проявления заболевания, является иммунодефицитное состояние за счет нарушений в Т- и В-клеточном звеньях иммунитета. В клиническом анализе крови характерна лейкопения за счет снижения общего количества лимфоцитов, при иммунофенотипировании выявляется снижение абсолютного количества Т-клеток (CD3+, CD4+) у 90% пациентов и В-клеток (CD19+, CD20+) у 72–75% [8]. Нарушения гуморального звена иммунитета встречаются в 80% случаев и варьируют от агаммаглобулинемии до умеренного снижения уровня IgG [8].

Важными клиническими проявлениями иммунодефицитного состояния служат рецидивирующие инфекции респираторного тракта, такие как синуситы, отиты, бронхиты и пневмонии, которые у некоторых пациентов приводят к образованию бронхоэктазов [7, 9]. Структурные изменения в паренхиме легких сопровождаются нарушением эвакуации мукоактивного секрета и поддержанием хронического воспаления в нижних дыхательных путях, обуславливая рецидивы инфекционного процесса. Именно бронхолегочные проявления, по существу, определяют тяжесть течения этих заболеваний, в связи с чем больные в первую очередь концентрируются в специализированных пульмонологических клиниках [10]. Позднее постановка диагноза и начало специфической терапии приводят к поражению легких у 1/3 больных [8, 10]. Поэтому настороженность в отношении первичного иммунодефицита и синдрома Ниймеген, в частности, крайне актуальна для специалистов пульмонологического профиля.

Характерная особенность пациентов с синдромом Ниймеген состоит в повышенной радиочувствительности: частое применение рентгенологической диагностики, ассоциированное с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, может увеличить риск развития у них онкологических заболеваний [11]. Верификация диагноза в короткие сроки (в идеале сразу после рождения) позволяет минимизировать применение данных инструментальных методов исследования и нежелательные побочные явления. Диагноз синдрома Ниймеген устанавливается на основании типичных фенотипических особенностей, клинической картины заболевания и генетического подтверждения патогенных биаллельных вариантов в гене *NBN* [11]. С учетом большого числа рецидивов инфекций респираторного тракта их дифференциальная диагностика

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0740–1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1963–4313

Рынгаченко Елизавета Сергеевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких, врач-педиатр отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–8612–2126

Кузьмина Тамара Николаевна — врач-ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0007–5811–7710
127412, Москва, ул. Талдомская, 2

Шербина Анна Юрьевна — д.м.н., проф. РАН, зам. дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–3113–4939

Дерипапа Елена Васильевна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующая отделом оптимизации лечения иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0002–9083–4783

Родина Юлия Александровна — к.м.н., зав. отделением иммунологии, ст. науч. сотр. отдела оптимизации лечения иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000–0001–9857–4456
117198 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

проводится с другими первичными иммунодефицитными состояниями, относящимися к синдромам хромосомных поломок, а также с врожденными пороками развития дыхательной системы. К таковым относятся первичная цилиарная дискинезия, при которой отмечается тотальное поражение респираторного тракта, а адекватная санация муколитического секрета служит главным патогенетическим звеном терапии [12]. В качестве терапевтических возможностей в отношении первичного иммунодефицита у пациентов с синдромом Ниймеген успешно используется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [3, 8, 13, 14]. В случае отказа от проведения трансплантации патогенетическое консервативное лечение проводится пожизненно и включает заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов, а также профилактическую противoinфекционную терапию, объем которой определяется индивидуально [5, 9]. В отсутствие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный: к 20 годам более чем у 40% пациентов развиваются злокачественные новообразования преимущественно лимфоидного происхождения. Специфическая противоопухолевая терапия синдрома Ниймеген имеет определенные особенности, в большинстве случаев успешна, однако не предотвращает развития рецидивов/повторных опухолевых заболеваний и может вести к росту риска угрожающих жизни состояний ввиду токсичности и связанных с этим последствий [1, 5–10, 12, 15, 16]. С учетом перечисленного исключительно важными видятся ранняя диагностика и начало лечения этого заболевания, что определяет прогноз и качество жизни больных. Несмотря на характерные фенотипические особенности, диагностика синдрома Ниймеген зачастую представляет большие сложности, требует настороженности и мультидисциплинарного подхода, что наглядно иллюстрируется следующим клиническим примером.

Клинический случай. В пульмонологическое отделение НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева поступила девочка 5 лет с жалобами на ежедневный продуктивный кашель и постоянное затруднение носового дыхания, сопровождающееся слизисто-гнойным отделяемым из полости носа в течение 3 лет, а также рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, требующие частой антибактериальной терапии. Врачами по месту жительства предположена первичная цилиарная дискинезия, ребенок направлен в специализированный медицинский центр для дообследования.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции во II триместре, по данным ультразвуковой диагностики с I триместра

диагностирована задержка внутриутробного развития, в связи с чем ребенок впоследствии наблюдался неврологом по месту жительства до возраста 3 лет. Девочка родилась на 39-й неделе беременности с массой тела 1900 г, длиной 46 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

До 3 лет девочка практически не болела, с начала посещения детского дошкольного учреждения респираторные инфекции сопровождались фебрильной лихорадкой, обильным слизистым отделяемым из носовых ходов, которое сохранялось практически постоянно, местная и системная антибактериальная терапия не давала стойкого положительного эффекта. В дальнейшем к имеющейся симптоматике присоединились жалобы на ежедневный продуктивный кашель, аускультативно выслушивались влажные хрипы в легких. Ребенок неоднократно госпитализировался в инфекционные отделения по месту жительства, где по данным лабораторно-инструментального обследования диагностировали острый бронхит. Во время стационарного лечения инициировалась антибактериальная терапия без должного эффекта. В апреле 2022 г. при очередной госпитализации была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, выявлены единичные ателектазы и участки «матового стекла». Впервые была рекомендована длительная ингаляционная противовоспалительная и бронхолитическая терапия, не давшая эффекта, жалобы сохранялись. Летом 2022 г. перенесла очаговую пневмонию, также по месту жительства исключали иммунодефицитные состояния методом оценки уровня общих иммуноглобулинов А, М, G, E — все показатели находились в рамках референсных значений. В связи с сохраняющимися жалобами проведена коррекция ингаляционной терапии на гипертонический раствор. На фоне лечения состояние с умеренной положительной динамикой в виде отсутствия обострений, требовавших госпитализаций, однако кашель и слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов сохранялись.

Наследственный анамнез у ребенка отягощен по бронхолегочным заболеваниям: по линии матери — у бабушки бронхиальная астма (стойкая ремиссия).

При осмотре обращали внимание фенотипические особенности лицевого скелета ребенка по типу «птичьего» лица: скошенный лоб, выступающая вперед средняя часть лица, клювообразный нос, большие уши. Физическое развитие низкое: масса тела 11 кг (менее 3-го перцентиля), длина тела 99 см (менее 3-го перцентиля). Носовое дыхание затруднено, из носовых ходов слизисто-гнойное отделяемое. Кашель влажный, ежедневный, одышка при физической нагрузке и в покое не отмечалась. В легких аускультативно дыхание проводилось во все отделы, выслушивались влажные хрипы по всем легочным полям. В остальном по органам и системам без особенностей.

В рамках проведенного лабораторно-инструментального обследования выявлены изменения в клиническом анализе крови: лимфопения до $0,66 \cdot 10^9/\text{л}$ (при норме $2,0\text{--}10,5 \cdot 10^9/\text{л}$); при исследовании биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа выявлено лишь незначительное нарушение двигательной активности ресничек, что было несопоставимо с объемом клинического поражения и может отмечаться у детей с воспалением придаточных пазух носа. По данным расширенной иммунограммы выявлена глубокая Т-клеточная лимфопения — общее количество лимфоцитов $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,25\text{--}5,77 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-лимфоциты CD3 $0,29 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,8\text{--}3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-хелперы CD3/CD4 $0,14 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,0\text{--}1,8 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-цитотоксические CD3/CD8 $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ($0,8\text{--}1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), а также В-лимфоциты CD19 $0,13 \cdot 10^9/\text{л}$ ($0,35\text{--}1,43 \cdot 10^9/\text{л}$). По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа определялись признаки пансинусита, среднего отита с двух сторон, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки — признаки выраженного обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмофиброзных изменений в легких поствоспалительного характера (см. рисунок). По результатам исследования легочной функции методом спирометрии выявлены смешанные нарушения: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 59%, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) 66%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) 67%, индекс Тиффно 90%, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) 57%, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно — МОС_{25} 58%, МОС_{50} 60%, МОС_{75} 37%, проба с бронхолитиком положительная (прирост ОФВ_1 27%).

С учетом фенотипических особенностей лицевого скелета, признаков микроцефалии, наличия глубокой Т-клеточной лимфопении у ребенка был предпо-

ложен синдром Ниймеген, рекомендовано генетическое обследование для подтверждения диагноза.

Ребенок был направлен на консультацию в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, где диагноз был подтвержден клинически. Дополнительно при определении TREC, KREC количественным методом: TREC — 0 (при норме 30–327) копий на 1 мкл, KREC 2,7 (при норме 75–541) копий на 1 мкл. Пациентке было проведено генетическое обследование методом прямого секвенирования по Сэнгеру гена *NBN* и выявлена делеция с. 657_661delACAAA в гомозиготном состоянии. Таким образом, диагноз синдрома Ниймеген был подтвержден молекулярно-генетически. Рекомендована постоянная пожизненная профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия: по схеме азитромицин 10 мг/кг/сут через день, ко-тримоксазол + триметоприм 5 мг/кг/сут через день, флуконазол 5 мг/кг/сут ежедневно, а также регулярная заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного или подкожного введения в дозе 0,4 г/кг/мес, дальнейшее наблюдение в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.

В представленном клиническом случае фенотипические особенности ребенка были выявлены сразу после рождения, однако диагноз синдрома Ниймеген не был предположен. Дебют респираторной симптоматики отмечен в 3,5 года. Клинические симптомы в виде рецидивирующих бактериальных инфекций, подозрительных на проявления иммунодефицитных состояний, могут встречаться при многих патологиях, в частности при заболеваниях органов дыхательной системы, с которыми и должна проводиться дифференциальная диагностика. Транзиторные изменения лабораторных показателей в виде лимфопении могут

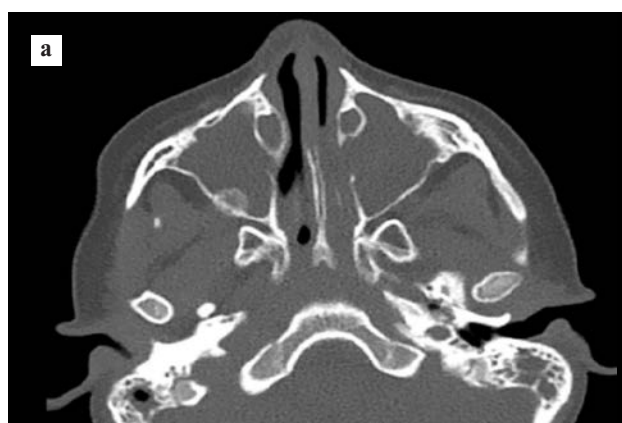


Рисунок. Компьютерные томограммы придаточных пазух носа (а) и органов грудной клетки (б).

а — признаки пансинусита, среднего отита; б — признаки выраженного обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмофиброзных изменений в легких поствоспалительного характера.

Figur. Computed tomography of the paranasal sinuses (a) and of the chest (b).

а — signs of pansinusitis, otitis media; б — signs of severe obstructive bronchitis, bronchiolitis, pneumofibrotic changes in the lungs of a post-inflammatory nature.

быть признаком перенесенной вирусной или бактериальной инфекции, однако персистенция таких изменений свидетельствует о тяжелой патологии иммунной системы и требует немедленной консультации иммунолога.

Заключение

Таким образом, иммунодефицитные состояния могут скрываться под масками заболеваний различной этиологии. В представленном примере у ребенка

дебют респираторных проявлений был отмечен в 3,5 года, и до момента верификации диагноза и назначения соответствующей терапии прошло еще 3 года. Это демонстрирует низкую настороженность врачей педиатрического профиля в отношении первичных иммунодефицитов и подчеркивает важную роль мультидисциплинарного подхода для своевременной диагностики и инициации соответствующей терапии, которая влияет на тяжесть течения и прогноз заболевания, качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hasbaoui B.E., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Nijmegen breakage syndrome: case report and review of literature. *Pan African Med J* 2020; 35: 85. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.85.14746
- Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Advanc Exper Med Biol* 2007; 601: 61–67. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6
- Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A., Hickson I.D., Meyer S., Crawford T.O. et al. Chromosome instability syndromes. *Nature Rev Dis Prim* 2019; 5(1): 64. DOI: 10.1038/s41572-019-0113-0
- Maciejczyk M., Mikoluc B., Pietrucha B., Heropolitanska-Pliszka E., Pac M., Motkowski R. et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. *Redox Biol* 2017; 11: 375–383. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.030
- Pastorzak A., Szczepanski T., Mlynarski W.; International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Med Genet* 2016; 59(3):126–132. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.01.007
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швец О.А. и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(2): 16–32. [Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Khoreva A.L., Moiseeva A.A., Shvec O.A. et al. Epidemiology of primary immunodeficiency in the Russian Federation. *Pediatr im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(2): 16–32. (in Russ.)]
- Каган М.Ю., Шулакова Н.С., Гумирова Р.А., Злодеева Е.А., Резник Н.В. Синдром Ниймеген (клиническое наблюдение). *Педиатрическая фармакология* 2012; 9(3): 102–105. [Kagan M.Yu., Shulakova N.S., Gumirova R.A., Zlodeeva E.A., Reznik N.V. Nijmegen syndrome (clinical observation). *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9(3): 102–105. (in Russ.)]
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия* 2018; 97(4): 116–124. [Deripapa E.V., Rodina Yu.A., Laberko A.L., Balashov D.N., Myakova N.V., Zimin S.B. Nijmegen syndrome in children: clinical and laboratory characteristics and evaluation of the effectiveness of various types of therapy. *Pediatr* 2018; 97(4): 116–124. (in Russ.)]
- Marczak H., Heropolitanska-Pliszka E., Langfort R., Roik D., Grzela K. Nijmegen Breakage Syndrome Complicated With Primary Pulmonary Granulomas. *Pediatrics* 2018; 142(4): e20180122. DOI: 10.1542/peds.2018-0122
- Кондратенко И.В., Пащенко О.Е., Бологов А.А. Поражение легких при первичных иммунодефицитных состояниях. Под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. Орфанные заболевания легких у детей. М: Медпрактика-М, 2015: 170–186. [Kondratenko I.V., Pashchenko O.E., Bologov A.A. Lung damage in primary immunodeficiency conditions. In: Orphan lung diseases in children Ed. N.N. Rozinova, Y.L. Mizernitskiy. M: Medpraktika-M, 2015: 170–186. (in Russ.)]
- Varon R., Demuth I., Chrzanowska K.H. Nijmegen Breakage Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176>
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет* 2021; 1: 276–285. [Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: the state of the problem and prospects. *Meditsinskii sovet* 2021; 1: 276–285. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285
- Filipiuk A., Kozakiewicz A., Kośmider K., Lejman M., Zawitkowska J. Diagnostic and therapeutic approach to children with Nijmegen breakage syndrome in relation to development of lymphoid malignancies. *Ann Agric Environ Med* 2022; 29(2): 207–214. DOI: 10.26444/aaem/143541
- Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagińska B., Kalina M.A., Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 13. DOI: 10.1186/1750-1172-7-13
- Dembowska-Baginska B., Perek D., Brożyna A., Wakulinska A., Olczak-Kowalczyk D., Gladkowska-Dura M. et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(2): 186–190. DOI: 10.1002/pbc.21789
- Batiuk E., Bassett M., Hakar M., Lin H.C., Hunter A.K. A rare case of primary gastric Hodgkin lymphoma in an adolescent with Nijmegen breakage syndrome. *BMC Pediatrics* 2023; 23: 189. DOI: 10.1186/s12887-023-03929

Поступила: 21.07.23

Received on: 2023.07.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.