

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У БОЛЬНОГО СИНДРОМОМ НИЙМЕГЕН, ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Зарубина К. И.^{1,*}, Паровичникова Е. Н.¹, Кохно А. В.¹, Гаврилина О. А.¹, Троицкая В. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Ковригина А. М.¹, Клясова Г. А.¹, Райкина Е. В.², Масчан М. А.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГСП-7, 117997 Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром Ниймеген — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом, чувствительностью к радиоактивному излучению и предрасположенностью к опухолям различной природы (особенно лимфатической ткани). Этот синдром входит в группу заболеваний, характеризующихся хромосомной нестабильностью. Причиной развития заболевания является мутация в гене *NBS1*, который контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК.

Цель — описание клинического случая диагностики и лечения Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у больного с синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение диагностики и лечения синдрома Ниймеген у молодого человека, заболевшего *de novo* Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом. Описанное наблюдение демонстрирует сложность диагностики наследственных генетических синдромов на ранних этапах болезни. С течением времени, когда начинают развиваться поздние осложнения, а именно, заболевания опухолевой природы у детей и молодых взрослых, генетическая природа этого феномена становится более очевидной. Большое значение имеет как можно более раннее выявление у ребенка наследственного генетического синдрома.

Ключевые слова: синдром Ниймеген, микроцефалия, цитогенетические нарушения, хромосомная нестабильность, первичный иммунодефицит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Клясова Г.А., Райкина Е.В., Масчан М.А., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острого лимфобластного лейкоза у больного синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1): 39–51. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-39-51>

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN A PATIENT WITH NIIMEGEN SYNDROME FIRST DIAGNOSED IN ADULTHOOD

Zarubina K. I.^{1,2}, Parovichnikova E. N.¹, Kokhno A. V.¹, Gavrilina O. A.¹, Troitskaya V. V.¹, Obukhova T. N.¹, Kovrigina A. M.¹, Klyasova G. A.¹, Raikina E. V.², Maschan M. A.²

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Nijmegen breakage syndrome is a rare hereditary autosomal recessive disorder characterized by microcephaly, combined primary immunodeficiency, sensitivity to radioactive radiation and liability to tumours of various nature (in particular, those developing in the lymphatic tissue). This syndrome is part of a group of diseases characterized by chromosomal instability. This disease develops as a result of mutations in the *NBS1* gene, which is responsible for repairing DNA double-stranded breaks.

Aim. To describe a clinical case of the diagnosis and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia in a patient with Nijmegen syndrome, which was first diagnosed in adulthood.

General findings. A clinical case of the diagnosis and treatment of Nijmegen syndrome in a young man with *de novo* T-cell acute lymphoblastic leukemia is presented. The difficulty of early diagnosis of hereditary genetic syndromes is demonstrated. The genetic character of such conditions is revealed over time, when children and young adults begin to develop long-term complications, in particular tumours of various origins. Early detection of hereditary genetic syndromes in children is of great importance.

Keywords: Nijmegen breakage syndrome, microcephaly, cytogenetic abnormalities, chromosomal instability, primary immunodeficiency

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Zarubina K.I., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Gavrilina O.A., Troitskaya V.V., Obukhova T.N., Kovrigina A.M., Klyasova G.A., Raikina E.V., Maschan M.A. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in a patient with Niimegen syndrome first diagnosed in adulthood. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(1): 39–51 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-39-51>

Введение

Синдром Ниймеген (синдром хромосомных поломок Ниймеген, Nijmegen breakage syndrome) — редкое врожденное заболевание, которое наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Заболевание характеризуется микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом и вследствие этого — предрасположенностью к рецидивирующим инфекционным заболеваниям, а также высоким риском развития злокачественных новообразований в раннем возрасте, чаще всего лимфоидной природы, что обусловлено хромосомной нестабильностью.

Первое описание ребенка с микроцефалией, отставанием в росте и развитии, лицевой эритемой, пятнами на коже цвета «кофе с молоком», дефицитом иммуноглобулина (Ig) A и хромосомными перестройками, затрагивающими хромосомы 7 и 14 с транслокациями в сайтах: 7p13, 7q35, 14q11, 14q32 (часто наблюдаемыми при атаксии-телеангиоэктазии), датируется 1979 г. [1]. В дальнейшем было установлено, что у умершего брата больного были схожие клинические проявления. Заболевание было впервые описано в 1981 г. в университетской клинике города

Ниймеген (Нидерланды) и названо синдромом хромосомных поломок Ниймеген [2].

Синдром Ниймеген входит в группу заболеваний, характеризующихся хромосомной нестабильностью, включающих также анемию Фанкони, пигментную ксеродерму, синдром Блума и атаксию-телеангиэктазию [3]. Синдром Ниймеген — редкое заболевание, достоверных данных о его распространенности нет. Число больных синдромом Ниймеген значительно увеличилось, когда был идентифицирован ген *NBN* (*NBS1* — *Nijmegen breakage syndrome 1*), обуславливающий развитие заболевания. В литературе описано более 150 случаев заболевания, и еще большее число случаев зарегистрировано в национальных регистрах, например в чешском и польском регистрах. В настоящее время крупнейшим европейским регистром, который содержит данные о таких больных, является регистр, возглавляемый Европейским обществом иммунодефицитов. Заболевание с более высокой частотой регистрируется среди населения Центральной и Восточной Европы (Чехия, Польша, Россия, Украина) [4–6]. Число больных, идентифицированных в Центральной и Восточной Европе, коррелирует с высокой частотой обнаружения мутации *NBN* (*NBS 1*), с.657_661del5, которая оценивается как 1 случай на 177 новорожденных. Такая высокая частота обнаружения указанной мутации свидетельствует об «эффекте основателя» в этих странах, то есть генетическом явлении, наблюдаемом с высокой частотой в группе, в которой один или несколько предков были носителями измененного гена и которая была географически или культурно изолирована [7]. О синдроме Ниймеген сообщается во многих других европейских странах, а также в Северной и Южной Америке, Марокко и Новой Зеландии.

Ген синдрома Ниймеген был картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q21) в 1998 г. и назван *NBS1* (*NBN*) [8]. Этот ген кодирует синтез нибрина — белка с молекулярной массой 95 кДа. Нибрин является компонентом тримерного комплекса MRE11/RAD50/NBN с двумя другими белками — MRE11 (белок репарации двойных разрывов ДНК или гомолог A мейотической рекомбинации 11 (*Saccharomyces cerevisiae*) и RAD50 (также является протеином репарации двойных разрывов ДНК). Этот комплекс контролирует репарацию парных разрывов двуспиральной ДНК, индуцированных ионизирующим излучением или возникающих в норме в процессе мейоза и при V (D)G-рекомбинации, которая происходит на ранних этапах дифференцировки лимфоцитов и приводит к формированию антиген-распознающих участков иммуноглобулинов и T-клеточного рецептора [9].

Белок нибрин состоит из 754 аминокислот и содержит в своем составе три региона. N-конец состоит из фосфопептид-связывающего FHA (forkhead-associated)

(аминокислоты 24–109) домена и двух tandemных доменов BRCA1 (BRCT) (аминокислоты 114–183) и BRCT2 (аминокислоты 221–291) [8]. Центральная область *NBN* содержит две консенсусные последовательности, содержащие остатки Ser278 и Ser343, которые подвергаются фосфорилированию серин/треониновой протеинкиназой ATM (ataxia telangiectasia mutated) в ответ на ионизирующее излучение. C-конец *NBN* содержит два MRE11-связывающих мотива и ATM-связывающий мотив [10].

Примерно 90% больных синдромом Ниймеген являются гомозиготными по гипоморфной мутации 657del5 — делеция 5 пар оснований (657–661 del ACAA) в шестом экзоне гена *NBN*. Эта мутация ведет к синтезу двух усеченных белков 26 кДа (p26-нибрин) и 70 кДа (p70-нибрин). Белок p26 включает область, охватывающую аминокислоты 1–218 белка NBN, таким образом, содержащую FHA и BRCT1 домены. Трансляция белка p70 происходит через альтернативный сайт инициации трансляции, последовательность усеченного протеина идентична последовательности NBN дикого типа от аминокислоты 221 до конца и содержит домен BRCT2 и C-концевую область *NBN* [11]. Наблюдается корреляция между уровнями экспрессии белка p70 и частотой возникновения лимфом: у больных с высоким уровнем экспрессии белка p70 риск развития лимфом ниже, чем у больных с низким уровнем экспрессии [12].

Для верификации диагноза синдром Ниймеген существуют диагностические критерии международной группы по изучению синдрома Ниймеген, Европейского общества по изучению иммунодефицитов, Панамериканской группы по иммунодефицитам [13].

В клинической картине описываемого генетического заболевания выделяют несколько синдромов. Первая особенность заболевания — это характерные фенотипические особенности: прогрессирующая микроцефалия, изменяющая строение лицевого скелета по типу «птичьего» лица: высокий лоб с узким лицом и узким большим носом в сочетании с недоразвитием нижней челюсти (гипогнатия), относительно большие или деформированные ушные раковины, часто высокое или расщепленное нёбо [5]. У большинства больных отмечается монголоидный разрез глаз, эпикант, глазной гипертелоризм (увеличенное расстояние между двумя парными органами), короткая шея. Часто наблюдаются кожные проявления: пятна гипопигментации и гиперпигментации (витилиго и пятна цвета «кофе с молоком»), псориаз, кожные телеангиэктазии, пигментные невусы и гемангиомы, саркоидоз с поражением кожи, раннее поседение и выпадение волос. Иногда наблюдаются костные дефекты: клинодактилия (искривление или искажение положения пальцев относительно оси конечности) мизинцев и/или парциальная синдактилия (неполное либо полное сращение

двух или более пальцев), полидактилия, дисплазия тазобедренных суставов. Пороки развития почек, крипторхизм, гипоспадия, агенезия мозолистого тела, арахноидальные кисты, гидроцефалия, гипоплазия трахеи, расщелины губ и неба, атрезия хоан, кардио-васкулярные дефекты также укладываются в рамки синдрома [14].

Второй важной особенностью болезни является врожденный иммунодефицит как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Дефицит Т-клеточного иммунитета характеризуется снижением абсолютно числа CD3⁺ Т-клеток у подавляющего большинства больных, уменьшением количества CD4⁺ Т-клеток (хелперов) и наивных CD4⁺ Т-клеток, экспрессирующих CD45RA. Количество CD8⁺ Т-клеток может быть нормальным, повышенным или сниженным, с уменьшением отношения CD4⁺/CD8⁺ <1,0, что наблюдается более чем в 70% случаев. Количество естественных киллеров (NK) (CD16⁺/CD56⁺) варьирует от нормального до значительно увеличенного [15].

Абсолютное число В-клеток (CD19⁺, CD20⁺) снижено у 75% больных, однако у некоторых больных количество В-клеток может быть увеличено в 1,4–2 раза. Но даже у редких больных с абсолютным повышением В-лимфоцитов отмечается дефицит сывороточных иммуноглобулинов и/или специфических антител, что свидетельствует о дефекте процесса переключения классов иммуноглобулинов в В-клетках [16].

Степень гуморального иммунодефицита варьирует от агаммаглобулинемии до умеренного снижения концентрации глобулинов в крови. Наиболее характерен дефицит по меньшей мере одного или нескольких изо-типов иммуноглобулинов [17].

Клеточный и гуморальный иммунодефицит предрасполагает к рецидивирующим инфекциям. Большинство больных страдают от инфекций дыхательных путей (хронический бронхит, пневмонии, инфекционное поражение полости носа и придаточных пазух носа). Другими относительно распространенными инфекциями являются средний отит, мастоидит, инфекции мочевого и желудочно-кишечного трактов [4, 18]. Как следствие тяжелых и рецидивирующих инфекций у нескольких больных отмечалось развитие амилоидоза с поражением почек, приведшего к почечной недостаточности и смерти [19].

Вирусные инфекции, вызванные лимфотропными и/или гепатотропными вирусами (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус гепатита В, вирус гепатита С), могут протекать тяжело, с лимфаденопатией, гепатосплено-мегалией и/или панцитопенией, и, таким образом, имитировать лимфопролиферативные заболевания (лимфомы и лейкозы). Более того, длительная хроническая вирусная стимуляция может приводить к злокачественным новообразованиям, таким как В- и Т-клеточные лимфомы [20, 21]. При рецидивиру-

ющих и хронических инфекциях назначают противовирусные препараты в соответствии с результатами проведенных вирусологических исследований в сочетании с инфузиями иммуноглобулинов.

Третья важная особенность заболевания — это высокий риск развития злокачественных новообразований, которые являются основной причиной смерти больных синдромом Ниймеген. Более чем у 40% больных в возрасте до 20 лет развиваются злокачественные новообразования преимущественно лимфоидной природы: наиболее распространены Т- и В-клеточные неходжкинские лимфомы (диффузная В-крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфоидная лимфома, лимфома Беркитта), лимфома Ходжкина, Т- и В-клеточные острые лимфоидные лейкозы [22, 23]. Также описаны случаи развития солидных опухолей, таких как медуллобластома и рабдомиосаркома [24, 25].

Консенсус относительно подходов к лечению злокачественных новообразований, развившихся вследствие этого синдрома, пока не достигнут. Проведение химиотерапии и лучевой терапии повышает риск развития вторичных опухолей, в связи с чем в некоторых центрах уменьшают дозы алкилирующих препаратов и исключают облучение из программного лечения [26, 27]. Однако в других центрах используют интенсивные схемы химиотерапевтического воздействия, включающие трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В России исследователями из ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России была показана высокая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови при развитии онкологических заболеваний (лейкозы и лимфомы) у детей с синдромом Ниймеген. Пятнадцати больным была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, у 8 из которых были онкологические заболевания. На момент публикации 12 из 15 больных живы, период наблюдения за ними составил от 0,5 месяца до 14 лет [28]. Таким образом, нет унифицированных подходов к лечению онкологических заболеваний у больных синдромом Ниймеген.

Целью настоящей работы явилось описание клинического случая диагностики и лечения Т-клеточного острого лимфоидного лейкоза у больного синдромом Ниймеген, впервые диагностированным во взрослом возрасте.

Клиническое наблюдение

Больной Б., 22 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в августе 2017 г. Из анамнеза известно, что впервые увеличение паховых лимфатических узлов было выявлено в мае 2017 г., а к августу 2017 г. отмечено увеличением всех групп лимфатических узлов. При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности боль-

ного: микроцефалия, покатые плечи, ложная гинекомастия, ожирение по женскому типу.

Мальчик родился от третьей беременности. Первая беременность матери закончилась рождением здоровой девочки от другого отца, вторая беременность — медикаментозным абортom. Мальчик родился в результате вторых своевременных родов в затылочном предлежании, 7–8 баллов по шкале Апгар, масса тела при рождении — 3300 г, рост — 51 см. Внутриутробно на 40-й неделе беременности по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) было констатировано уменьшение бипариетального размера головки плода, который составлял 89 мм (10-й перцентиль) (ориентировка осуществляется на 50-й перцентиль с нормальными колебаниями от 10-го до 95-го) (рис. 1).

Родители больного в родстве между собой не состоят. Отец больного — здоров. Случаев онкологических заболеваний по отцовской линии не регистрировалось. По материнской линии в каждом поколении наблюдались онкологические заболевания. У матери, 1961 г.р., в 2009 г. по поводу рака щитовидной железы 3-й стадии была выполнена тиреоидэктомия, в 2015 г. у нее были диагностированы регионарные метастазы, в связи с чем выполнена лимфаденэктомия шейных лимфатических узлов слева. У сестры матери (родная тетя больного Б., 1969 г.р.) также в 2009 г. был диагностирован рак щитовидной железы I-й стадии, железа была полностью удалена. Бабушка больного (годы жизни 1936–1999) умерла от рака желудка, она была по специальности химик, работала со ртутьсодержащими материалами. Прабабушка по материнской линии по матери (годы жизни 1912–1988) умерла от рака легких. Прабабушка по материнской линии по отцу

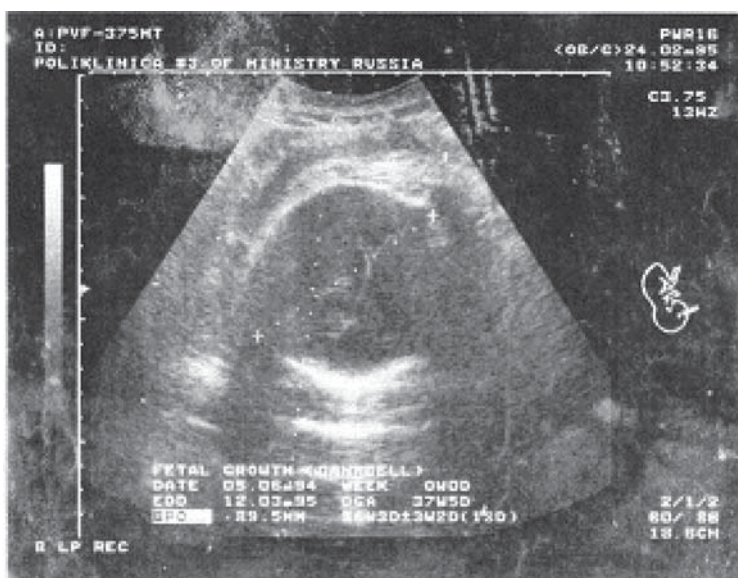
(годы жизни 1913?–1953) также умерла от рака легких (рис. 2).

С первых месяцев жизни больной отставал в физическом и психомоторном развитии. В норме у новорожденного в среднем окружность головы равна 35,5 см (нормальным считается диапазон 33,0–37,5 см). Окружность головы больного в возрасте 2 недели была 31 см, в 1 месяц 3 недели — 34 см (средней показатель нормы 37–38 см). Больной наблюдался у детских неврологов с различными диагнозами: истинная микроцефалия, резидуальная энцефалопатия, задержка психоречевого развития, конституциональный дизонтогенез, синдром раннего детского аутизма. В полтора года больному было проведено цитогенетическое исследование периферической крови — изменений кариотипа выявлено не было.

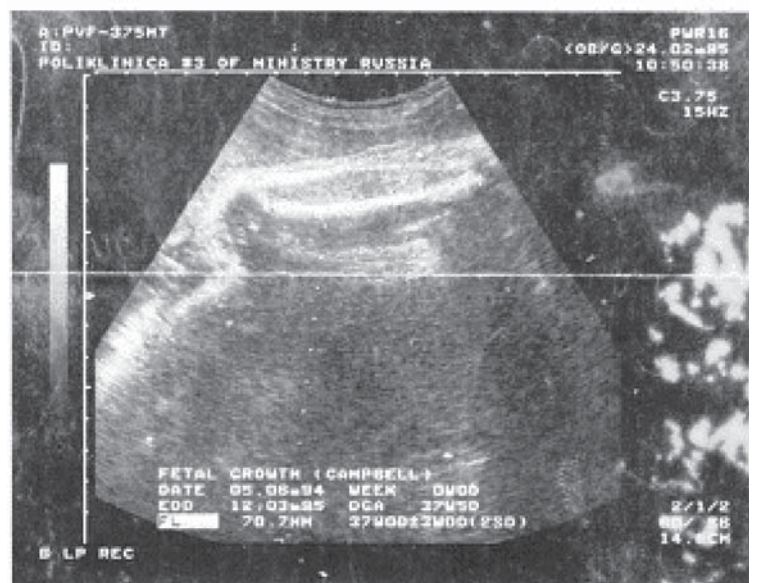
На первом году жизни больной перенес три эпизода острой респираторной вирусной инфекции, острый вирусный конъюнктивит. В детском и юношеском возрасте чаще сверстников страдал рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей.

С трехлетнего возраста с мальчиком проводились индивидуальные коррекционно-педагогические занятия дефектологом и логопедом. Окончил среднюю специальную (коррекционную) школу и колледж по специальности «столяр».

При обследовании в августе 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в клиническом анализе крови определялись бластные клетки 95%, лейкоцитоз $12,9 \times 10^9/\text{л}$, незначительная анемия (гемоглобин 125 г/л) и тромбоцитопения ($143 \times 10^9/\text{л}$). В миелограмме бластные клетки костного мозга составляли 95%. Результаты цитохимического исследования бластных



БПР ГОЛОВКИ ПЛОДА=89 мм.



ДЛИНА БЕДРА=70 мм.

Рисунок 1. УЗИ плода на сроке 40 недель беременности

Figure 1. Ultrasound examination of the fetus at 40 weeks of gestation

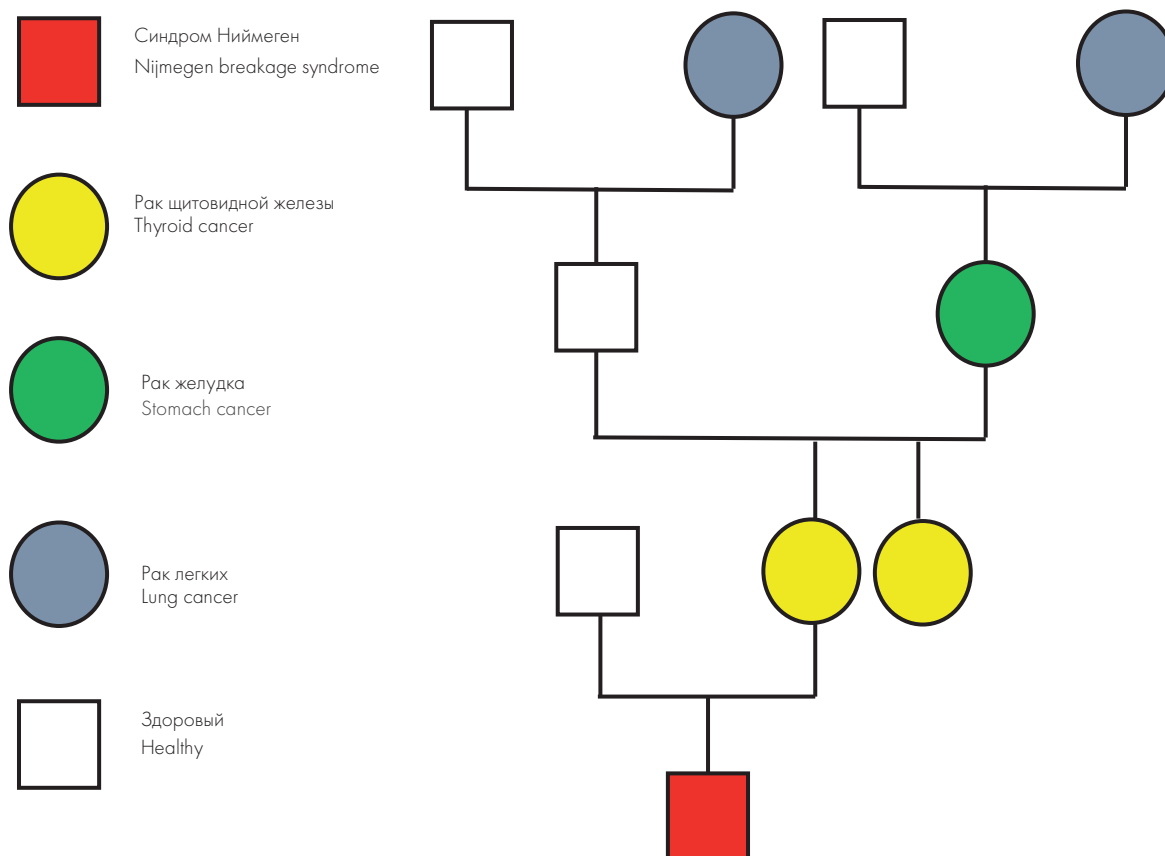


Рисунок 2. Родословная больного Б.

Figure 2. Genealogy of patient B.

клеток были следующими: миелопероксидаза отрицательная, α-нафтилэстераза следовая, PAS-позитивный материал слабо выражен в отдельных клетках в виде мелких гранул, что не позволяло верифицировать принадлежность бластных клеток. При иммунофенотипировании клеток костного мозга опухолевые клетки экспрессировали на своей поверхности: CD45⁺TdT⁺CD38⁺CD99⁺CD10⁺CD2⁺CD3⁺CD5⁺CD7⁺суCD3⁺, что соответствовало Т-II острому лимфобластному лейкозу с коэкспрессией CD10⁺.

При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) удалось проанализировать 7 метафаз, в которых был определен нормальный каритотип: 46, XY. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) в 79% ядер была выявлена делеция 17 p13/TP53; транслокации с вовлечением генов *MLL/11q25* выявлено не было. Нейролейкемии обнаружено не было, цитоз ликвора составил 0,8 кл/мкл.

Была выполнена биопсия подмышечного лимфатического узла, при гистологическом исследовании которого был выявлен диффузный пролиферат из мономорфных клеток среднего размера с бластной структурой хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, морфологическими признаками апоптоза, высокой митотической активностью (до 20 митозов в поле зрения,

увеличение × 400). Таким образом, морфологическая картина была характерна для лимфобластной лимфомы.

При иммуногистохимическом исследовании с панелью антител к CD1a, CD3 (клон эпсилон), CD10, CD19, CD20, CD34, CD45, PAX-5, TdT, MPO, с-Мус клетки опухолевого субстрата мономорфно экспрессировали CD45 (мембранная реакция), CD3 (цитоплазматическая реакция), TdT (интенсивная ядерная реакция), среди опухолевого пролиферата были рассеяны и расположены в виде небольших рыхлых скоплений мелкие В-клетки (CD20⁺, CD19⁺, PAX5⁺), а также выявлена слабая гетерогенная экспрессия опухолевыми клетками с-Мус (около 40% позитивных опухолевых клеток, ядерная реакция). С остальными маркерами реакции в лимфоидных клетках были негативны. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали Т-лимфобластной тимической лимфоме/Т-острому лимфобластному лейкозу.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была выявлена лимфаденопатия аксиллярных, интерпекторальных, яремно-околоключичных и внутригрудных лимфатических узлов. При УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических узлов обнаружены спленомегалия, абдоминальная лимфаденопатия, увеличение всех групп периферических лимфатических узлов.

На основании полученных данных был установлен диагноз: «Т-клеточный тимический острый лимфобластный лейкоз, Т-II вариант с коэкспрессией CD10, с делецией гена *TP53/17 p13*, генерализованной лимфаденопатией».

При поступлении была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлены МРТ-признаки микроаденомы гипофиза, гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстных пазух, киста в левой верхнечелюстной пазухе.

Больной был консультирован эндокринологом, проводили обследование с целью исключения синдрома множественных эндокринных неоплазий. При исследовании гормонального статуса: нейронспецифическая энолаза, адренкортикотропный гормон, соматотропный гормон, пролактин были в пределах нормы. Тиреотропный гормон был повышен до 8,5 мМЕ/л (референсные значения 0,34–5,6 мМЕ/л), антитела к тиреопероксидазе повышены до 20,9 ед/мл (референсные значения менее 5,6 ед/мл), фолликулостимулирующий гормон — в норме, тестостерон снижен до 7,6 нмоль/л (референсные значения 8,9–42 нмоль/л), глобулин, связывающий половые гормоны, снижен до 13,5 нмоль/л (референсные значения 16,2–68,5 нмоль/л), индекс свободного тестостерона был в норме — 56,3% (референсные значения 24,5–113,3%). Также был выявлен дефицит витамина D, концентрация его в сыворотке крови составляла 8,9 нг/мл (референсные значения 30–100 нг/мл). Таким образом, гормональный статус соответствовал микроаденоме гипофиза, гормонально неактивной, хроническому аутоиммунному тиреоидиту, первичному впервые выявленному гипотиреозу, нормогонадотропному гипогонадизму, дефициту витамина D. Во время госпитализации была начата терапия L-тироксином в дозе 50 мкг в сутки и витамином D₃.

По заключению психиатра, у больного отмечалась умственная отсталость, варьировавшая от легкой до умеренной степени.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови был выявлен дефицит IgG — 73 МЕ/мл (норма 95–235 МЕ/мл), в связи с чем выполняли инфузии иммуноглобулина человека.

После верификации диагноза Т-острого лимфобластного лейкоза больному была начата химиотерапия согласно протоколу «ОЛЛ-2016» (*ClinicalTrials.gov* NCT03462095), который состоит из двух индукционных и пяти консолидирующих курсов и построен на принципах непрерывности лечения после достижения полной ремиссии и модификации доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины цитопении [29].

После 7 дней предфазы преднизолоном (60 мг/м²/сут) ремиссии достигнуто не было, бластные клетки в периферической крови составили 60%, в костном мозге — 82%; по данным УЗИ, сохранялась периферическая лимфаденопатия всех групп лимфатических узлов.

В соответствии с протоколом «ОЛЛ-2016» преднизолон был заменен на дексаметазон с 8 дня терапии. С 10.08.2017 по 07.09.2017 была реализована I-я фаза индукционной химиотерапии (дексаметазон 10 мг/м² 8–28-й дни, постепенная отмена дексаметазона 29–35-й дни, даунорубин 45 мг/м² и винкристин 2 мг 8, 15, 22-й дни, L-аспарагиназа 10 000 ед/м² 29 и 36-й дни, 6 люмбальных пункций). В связи с развитием токсической полинейропатии в виде парестезий и онемения кончиков пальцев рук проводилась терапия витаминами группы B.

На 36-й день терапии (07.09.2017) была выполнена контрольная пункция костного мозга: в миелограмме бластные клетки составили 1,6%. Показатель минимальной остаточной болезни (МОБ), по данным иммунофенотипирования, сохранялся высоким — 4,83%. Таким образом, была констатирована клинико-гематологическая ремиссия заболевания с сохранением МОБ.

С 15.09.2017 по 12.10.2017 была выполнена II фаза индукции (меркаптопурин 25 мг/м² 43–70-й дни, циклофосфамид 1000 мг/м² 43-й день, цитарабин 75 мг/м² на 45–48, 59–62-й дни курса химиотерапии, L-аспарагиназа 10 000 МЕ/м² на 50, 57, 64-й дни курса химиотерапии, 1 люмбальная пункция). На 70-й день констатирована МОБ-негативность. Однако при повторном цитогенетическом исследовании костного мозга были выявлены дополнительные хромосомные аномалии — клон с делецией короткого плеча хромосомы 3 и субклон с дополнительной маркерной хромосомой.

По данным КТ органов грудной клетки, на 70-й день была отмечена значительная регрессия лимфаденопатии.

Во время консолидирующего этапа лечения 07.11.2017 (96-й день протокола) у больного развились инфекционные осложнения в виде острого правостороннего отита, по поводу которого получал амоксициллин/клавуланат.

14.11.2017 (103-й день протокола) у больного отмечалось усугубление течения инфекционных осложнений. Развилась двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, пансинусит, ринит, правосторонний средний отит, герпесвирусная инфекция (*Herpes simplex*) при удовлетворительных показателях гемограммы и нормотермии. По данным микробиологического исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), был получен рост грибов *Aspergillus ludowii*. Таким образом, был констатирован инвазивный аспергиллез легких (категория «вероятный» согласно критериям EORTC/MSG [30]). Был назначен вориконазол внутривенно, выполнялись инфузии иммуноглобулина человека. В связи с развитием инфекционных осложнений химиотерапия была прервана. Через 9 суток применения вориконазола было

отмечено существенное уменьшение объема поражения в легких по данным КТ органов грудной клетки. Лечение острого лейкоза по протоколу было возобновлено на фоне продолжения приема вориконазола в таблетках (по 200 мг 2 раза в сутки). В последующем проводилась вторичная профилактика аспергиллеза вориконазолом в период лейкопении (количество лейкоцитов крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$).

В связи с выявленными цитогенетическими аномалиями в костном мозге на 70-й день был выполнен тест с диэпоксиданом (ДЕВ-тест) периферической крови. В фитогемагглютинин-стимулированной культуре лимфоцитов выявлен клон с дериватом хромосомы 7 (перестройка? ТСВ (7q34)); один митоз с транслокацией t (7;7;14) — (перестройка? ТСА (14q11)). Было выполнено FISH-исследование — транслокация с вовлечением локуса гена *TCR A/D/14q11* не подтвердилась.

Таким образом, обнаруженный клон отличался от клона, выявленного при СЦИ костного мозга на 70-й день терапии.

При контрольной пункции костного мозга на 105-й (27.11.2017) день протокола сохранялась клинко-гематологическая ремиссия заболевания, при СЦИ в проанализированных 6 митозах хромосомные aberrации выявлены не были — 46, XY [6]. Повторно выполненный ДЕВ-тест соответствовал пограничному значению (митозов было мало, клеток с фигурами межхроматидного обмена и хроматидными разрывами было около 30%).

С учетом фенотипических особенностей, анамнестических данных, а также выявленных хромосомных нарушений был заподозрен генетический синдром. Наличие микроцефалии, гипогонадизма характерно для синдромов, протекающих с хромосомной

нестабильностью: Дубовица, Ниймеген, Баллера — Герольда. При анализе кодирующей последовательности гена *NBN* (экзон 6) была обнаружена делеция с. 657_651delACAAA в гомозиготном состоянии, что позволило установить синдром Ниймеген.

В дальнейшем при контрольных исследованиях костного мозга подтверждали МОБ-негативную ремиссию заболевания, однако при СЦИ определялись новые генетические поломки. На 133-й день протокола (22.12.2017) был выявлен клон с делецией короткого плеча хромосомы 3 (тот же, что и на 70-й день) с множественными хромосомными aberrациями других хромосом: дицентрики, маркерные хромосомы, а также множественные неклональные перестройки, хроматидные разрывы (хромосомная нестабильность) (рис. 3).

На 149-й день, в период IV фазы консолидации (январь 2018 г.), вновь было отмечено развитие инфекционных осложнений в виде острого бронхита. Применение моксифлоксацина, а затем амоксициллин/клавуланата привело к улучшению. Однако в феврале 2018 г. вновь было отмечено появление кашля с мокротой, а при КТ легких (от 05.02.2019) выявлены признаки распространенного бронхолита. При микробиологическом исследовании мокроты были выделены *Aspergillus niger*, и возобновлено внутривенное введение вориконазола. Затем вновь было отмечено возобновление симптомов отита и пансинусита, регрессия которых была достигнута после лечения цефтаролином.

На 190-й день терапии перед началом поддерживающего этапа было выполнено контрольное исследование костного мозга: сохранялась МОБ-негативная костномозговая ремиссия. При СЦИ определялся клон с del 3p, а также множественные неклональные хромосомные перестройки.

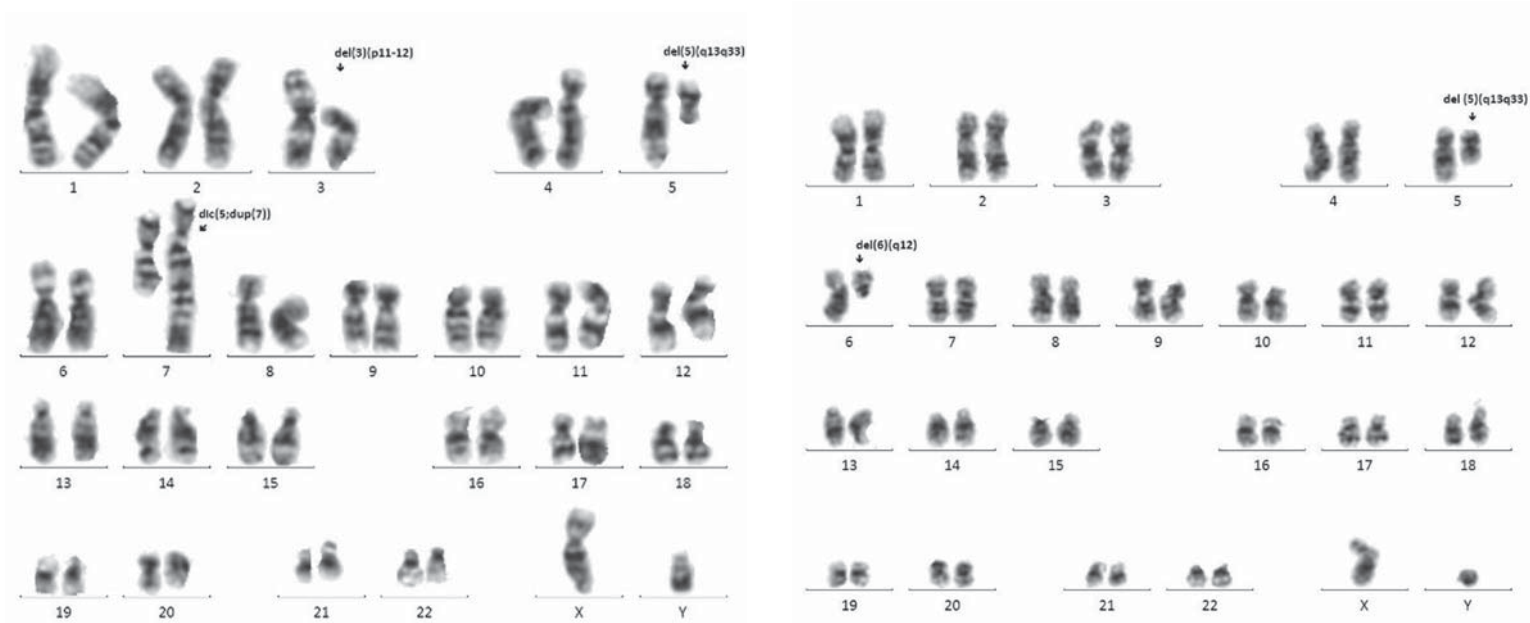


Рисунок 3. Цитогенетическое исследование на 133-й день протокола

Figure 3. Cytogenetic investigation on day 133 of the protocol

К моменту завершения V фазы консолидации в апреле 2018 г. развился миелотоксический агранулоцитоз, и вновь было отмечено появление симптомов пансинусита, отита среднего уха. Была возобновлена терапия антибиотиками, и продолжено лечение инвазивного аспергиллеза легких. Микробиологическое исследование содержимого гайморовой пазухи справа не выявило микроорганизмов.

После восстановления кроветворения и купирования инфекционных осложнений была начата поддерживающая терапия. Всего было проведено 4 курса поддерживающей терапии, затем 10.08.2018 была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора из российского регистра.

Восстановление гранулоцитов было зарегистрировано на 25-е сутки после трансплантации. В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи. Рецидива инвазивного аспергиллеза легких в посттрансплантационном периоде не было. В настоящее время срок наблюдения за больным составляет 23 месяца от момента диагностики острого лейкоза. Сохраняется полная ремиссия заболевания и хроническая РТПХ с поражением кожи.

Обсуждение

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики наследственных генетических синдромов на ранних этапах. В некоторых случаях больные с раннего детского возраста наблюдаются у специалистов различного профиля с симптомами основного заболевания, при этом генетическая диагностика не проводится и диагноз остается долгое время неустановленным. У описываемого больного Б. синдром Ниймеген был диагностирован во взрослом возрасте, в 22 года, когда у него развилось позднее осложнение, а именно Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, и генетическая природа этого феномена стала более очевидной. В свете всего вышеописанного большое значение имеет как можно более раннее выявление у ребенка наследственного генетического синдрома.

В случае больного Б. отличительная фенотипическая особенность (микроцефалия) была выявлена еще в период внутриутробного развития: обращали на себя внимание отставание в физическом и психомоторном развитии, частые вирусные инфекции. В полтора года СЦИ периферической крови не выявило изменений кариотипа, однако стоит отметить, что данное исследование выполнялось более 20 лет назад. В настоящее время современные методы диагностики, такие как ДЕВ-тест, полимеразная цепная реакция, позволяют быстро и точно верифицировать врожденные генетические синдромы.

У представленного больного диагноз синдрома Ниймеген установлен на основе критериев Европейского общества по изучению иммунодефицитов: микроцефалия, увеличенное количество хромосомных разрывов в культивируемых клетках (DEB-test), мутация гена *NBS1* в гомозиготном состоянии [13]. Таким образом, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим анализом, выявившим в гомозиготном состоянии одну из наиболее частых мутаций 657del5 — делецию 5 пар оснований (657–661 del АСААА) в шестом экзоне гена *NBN*.

Развитие острого лимфобластного лейкоза у больного является хорошо известным осложнением описываемого генетического синдрома. Основная проблема, с которой сталкиваются онкологи и онкогематологи, связана с подходами к лечению этих больных.

Воздействие химиотерапевтических агентов и ионизирующего излучения только увеличивает уже имеющуюся хромосомную нестабильность. У больных с дефектами в системе восстановления ДНК во многих исследованиях продемонстрирована токсичность, связанная с химиотерапией. Поэтому в ряде медицинских центров уменьшают дозы алкилирующих препаратов (в соответствии с индивидуальной переносимостью) и не используют ионизирующее облучение в качестве лучевой терапии. Кроме того, резко ограничивается использование рентгенологических методов обследования, их замещают другими методами визуализационной диагностики (УЗИ и МРТ).

В настоящем наблюдении не наблюдали выраженной токсичности в процессе лечения больного. Все препараты вводили в полной дозе, и не было перерывов между курсами индукций и консолидаций, обусловленных токсичностью проводимого лечения. Перерыв в лечении на 9 суток был связан с развитием тяжелых инфекционных осложнений. Имеющийся врожденный иммунодефицит увеличивает частоту инфекционных осложнений, в том числе и во время проведения химиотерапии, вне периодов миелотоксического агранулоцитоза, что диктует необходимость профилактического введения препаратов иммуноглобулинов, а также проведения антибактериальной терапии с учетом выявленного возбудителя инфекционного процесса.

Вопрос о выполнении больным синдромом Ниймеген трансплантации аллогенных стволовых клеток крови еще до развития онкологических заболеваний стоит еще более остро, так как нет доказательств, что этот метод лечения снижает риск развития злокачественных новообразований, обладая при этом токсичностью, связанной с кондиционированием. Сторонники трансплантационного подхода утверждают, что безопаснее избегать опасных для жизни инфекционных осложнений и злокачественных новообразований, чем лечить их [28, 31, 32]. Однако противники аргументируют, что небольшая группа больных, которым была выполнена трансплантация аллогенных стволовых

клеток крови, и относительно короткий период наблюдения (около 10 лет) не позволяют сделать окончательные выводы о долгосрочных перспективах и рисках этой терапии [33].

Опыт лечения больных синдромом Ниймеген со злокачественными новообразованиями в мировой практике очень небольшой и основывается на описании всего нескольких десятков больных, которым была выполнена трансплантация аллогенных стволовых клеток крови [28, 31, 32]. Связано это, вероятнее всего, с тем, что синдром Ниймеген является редким генетическим заболеванием, которое, кроме того, имеет ограниченное территориальное распределение (наиболее распространен в славянской популяции).

Литература

1. Hustinx T.W., Scheres J.M., Weemaes C.M. et al. Karyotype instability with multiple 7/14 and 7/7 rearrangements. *Hum Genet. Germany.* 1979; 49(2): 199–208. DOI: 10.1007/bf00277643.
2. Weemaes C.M., Hustinx T.W., Scheres J.M. et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70(4): 557–64.
3. Jaspers N.G., Taalman R.D., Baan C. Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly, and chromosomal instability: genetic relationship to ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(1): 66–73.
4. Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 61–7. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6.
5. Seemanova E., Passarge E., Beneskova D. et al. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet.* 1985; 20(4): 639–48. DOI: 10.1002/ajmg.1320200410.
6. Chrzanowska K.H., Kleijer W.J., Krajewska-Walasek M. et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 57(3): 462–71. DOI: 10.1002/ajmg.1320570321.
7. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K. et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(11): 900–2. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200554.
8. Varon R., Vissinga C., Platzer M. et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell. United States.* 1998; 93(3): 467–76. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81174-5.
9. Iijima K., Ohara M., Seki R., Tauchi H. Dancing on damaged chromatin: functions of ATM and the RAD50/MRE11/NBS1 complex in cellular responses to DNA damage. *J Radiat Res.* 2008; 49(5): 451–64. DOI: 10.1269/jrr.08065.
10. Schiller C.B., Lammens K., Guerini I. et al. Structure of Mre11-Nbs1 complex yields insights into ataxia-telangiectasia-like disease mutations and DNA damage signaling. *Nat Struct Mol Biol.* 2012; 19(7): 693–700. DOI: 10.1038/nsmb.2323.
11. Becker E., Meyer V., Madaoui H., Guerois R. Detection of a tandem BRCT in Nbs1 and Xrs2 with functional implications in the DNA damage response. *Bioinformatics.* 2006; 22(11): 1289–92. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl075.
12. Kruger L., Demuth I., Neitzel H. et al. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein. *Carcinogenesis.* 2007; 28(1): 107–17. DOI: 10.1093/carcin/bgl126.

В случае больного Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом в состоянии МОБ-негативной ремиссии было принято решение о выполнении трансплантации аллогенных стволовых клеток крови от неродственного донора из российского регистра, и на момент публикации больной находится в полной ремиссии заболевания, срок наблюдения 23 месяца.

Таким образом, клинические признаки и фенотипические особенности у взрослого больного лейкозом, а также наличие хромосомной нестабильности позволяют заподозрить врожденные генетические синдромы, ассоциированные с развитием опухолей, и определить соответствующую тактику ведения больного.

References

1. Hustinx T.W., Scheres J.M., Weemaes C.M. et al. Karyotype instability with multiple 7/14 and 7/7 rearrangements. *Hum Genet. Germany.* 1979; 49(2): 199–208. DOI: 10.1007/bf00277643.
2. Weemaes C.M., Hustinx T.W., Scheres J.M. et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70(4): 557–64.
3. Jaspers N.G., Taalman R.D., Baan C. Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly, and chromosomal instability: genetic relationship to ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 1988; 42(1): 66–73.
4. Kondratenko I., Paschenko O., Polyakov A., Bologov A. Nijmegen breakage syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 61–7. DOI: 10.1007/978-0-387-72005-0_6.
5. Seemanova E., Passarge E., Beneskova D. et al. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet.* 1985; 20(4): 639–48. DOI: 10.1002/ajmg.1320200410.
6. Chrzanowska K.H., Kleijer W.J., Krajewska-Walasek M. et al. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 57(3): 462–71. DOI: 10.1002/ajmg.1320570321.
7. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K. et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(11): 900–2. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200554.
8. Varon R., Vissinga C., Platzer M. et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell. United States.* 1998; 93(3): 467–76. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81174-5.
9. Iijima K., Ohara M., Seki R., Tauchi H. Dancing on damaged chromatin: functions of ATM and the RAD50/MRE11/NBS1 complex in cellular responses to DNA damage. *J Radiat Res.* 2008; 49(5): 451–64. DOI: 10.1269/jrr.08065.
10. Schiller C.B., Lammens K., Guerini I. et al. Structure of Mre11-Nbs1 complex yields insights into ataxia-telangiectasia-like disease mutations and DNA damage signaling. *Nat Struct Mol Biol.* 2012; 19(7): 693–700. DOI: 10.1038/nsmb.2323.
11. Becker E., Meyer V., Madaoui H., Guerois R. Detection of a tandem BRCT in Nbs1 and Xrs2 with functional implications in the DNA damage response. *Bioinformatics.* 2006; 22(11): 1289–92. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl075.
12. Kruger L., Demuth I., Neitzel H. et al. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein. *Carcinogenesis.* 2007; 28(1): 107–17. DOI: 10.1093/carcin/bgl126.

13. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. et al. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93(3): 190–7. DOI: 10.1006/clim.1999.4799.
14. Hiel J.A., Weemaes C.M., van den Heuvel L.P. et al. Nijmegen breakage syndrome. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. *Arch Dis Child.* 2000; 82(5): 400–6. DOI: 10.1136/adc.82.5.400.
15. Michalkiewicz J., Barth C., Chrzanowska K. et al. Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2003; 134(3): 482–90. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02285.x.
16. Reina-San-Martin B., Nussenzweig M.C., Nussenzweig A., Difilippantonio S. Genomic instability, endoreduplication, and diminished Ig class-switch recombination in B cells lacking Nbs1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(5): 1590–5. DOI: 10.1073/pnas.0406289102.
17. Piqtosa B., van der Burg M., Siewiera K. et al. The defect in humoral immunity in patients with Nijmegen breakage syndrome is explained by defects in peripheral B lymphocyte maturation. *Cytometry A.* 2012; 81(10): 835–42. DOI: 10.1002/cyto.a.22108.
18. Gregorek H., Chrzanowska K.H., Dzierzanowska-Fangrat K. et al. Nijmegen breakage syndrome: Long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clin Immunol.* 2010; 135(3): 440–7. DOI: 10.1016/j.clim.2010.01.008.
19. Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families. *J Pediatr.* 2002; 140(3): 355–61. DOI: 10.1067/mpd.2002.122724.
20. Gregorek H., Chrzanowska K.H., Michalkiewicz J. et al. Heterogeneity of humoral immune abnormalities in children with Nijmegen breakage syndrome: an 8-year follow-up study in a single centre. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130(2): 319–24. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01971.x.
21. Lim S-T., Fei G., Quek R. et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol.* 2007; 79(2): 132–7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00878.x.
22. Dembowska-Baginska B., Perek D., Brozyna A. et al. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(2): 186–90. DOI: 10.1002/pbc.21789.
23. Gladkowska-Dura M., Dzierzanowska-Fangrat K., Dura W.T. et al. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. *J Pathol.* 2008; 216(3): 337–44. DOI: 10.1002/path.2418.
24. Meyer S., Kingston H., Taylor A.M. et al. Rhabdomyosarcoma in Nijmegen breakage syndrome: strong association with perianal primary site. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004; 154(2): 169–74. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2004.02.022.
25. Distel L., Neubauer S., Varon R. et al. Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41(1): 44–8. DOI: 10.1002/mpo.10275.
26. de Villartay J-P. V(D)J recombination and DNA repair: lessons from human immune deficiencies and other animal models. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002; 2(6): 473–9. DOI: 10.1097/01.all.0000044531.45448.e3.
27. Seidemann K., Henze G., Beck J.D. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol.* 2000; 11 Suppl 1: 141–5.
28. 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; 8: 807. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00807.

29. De-escalated treatment approach for adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov; 2018. <https://clinicaltrials.gov>.
30. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008; 46(12): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
31. Slack J., Albert M.H., Balashov D. et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(1): 322–8.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.036.
32. Albert M.H., Gennery A.R., Greil J. et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(4): 622–6. DOI: 10.1038/bmt.2009.207.
33. Dvorak C.C., Cowan M.J., Radiosensitive severe combined immunodeficiency disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30(1): 125–42. DOI: 10.1016/j.jiac.2009.10.004.

Информация об авторах

Зарубина Ксения Игоревна*, аспирант, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ksenijazarubina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: elenap@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anilako@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Гаврилина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

29. De-escalated treatment approach for adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov; 2018. <https://clinicaltrials.gov>.
30. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008; 46(12): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
31. Slack J., Albert M.H., Balashov D. et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(1): 322–8.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.036.
32. Albert M.H., Gennery A.R., Greil J. et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. Bone Marrow Transplant. 2010; 45(4): 622–6. DOI: 10.1038/bmt.2009.207.
33. Dvorak C.C., Cowan M.J., Radiosensitive severe combined immunodeficiency disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30(1): 125–42. DOI: 10.1016/j.jiac.2009.10.004.

Information about the authors

Kseniya I. Zarubina*, Post-graduate student, Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: ksenijazarubina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

Elena N. Parovnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hemoblastosis Chemotherapy, Hematopoiesis Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology e-mail: elenap@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology e-mail: anilako@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

Olga A. Gavrilina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verat@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova.t@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лаборатория клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: klias@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-20>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 14.08.19

Принята к печати: 25.12.2019

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive High-dose Chemotherapy Department of Hemoblastosis and Hematopoiesis Depressions, National Research Center for Hematology
e-mail: verat@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Tatiana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Research Center for Hematology
e-mail: obukhova.t@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Galina A. Klyasova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic therapy, National Research Center for Hematology,
e-mail: klias@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Elena V. Raikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Molecular Biology Laboratory, Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology
e-mail: Elena.Raikina@fccho-moscow.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-20>

*** Corresponding author**

Received 14 Aug 19

Accepted 25 Dec 2019