

Е.В. Дерипапа<sup>1</sup>, Ю.А. Родина<sup>1</sup>, А.Л. Лаберко<sup>1</sup>, Д.Н. Балашов<sup>1</sup>,  
Н.В. Мякова<sup>1</sup>, С.Б. Зимин<sup>2</sup>, Н.В. Давыдова<sup>1,2</sup>, М.А. Гордукова<sup>2</sup>, Д.С. Абрамов<sup>1</sup>,  
Г.В. Пай<sup>1</sup>, Л.Н. Шелихова<sup>1</sup>, А.П. Продеус<sup>1,2</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>, А.А. Масчан<sup>1</sup>, А.Ю. Щербина<sup>1</sup>

## СИНДРОМ НИЙМЕГЕН У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, <sup>2</sup>Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, РФ



В статье представлены клиничко-лабораторные данные 37 пациентов с синдромом Ниймеген (СН) в возрасте от 1 года до 19 лет, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ (Москва) в период с 2012 по 2017 гг. Отмечена выраженная задержка постановки диагноза (медиана возраста – 6,5 лет), несмотря на то, что у 80% пациентов микроцефалия была диагностирована при рождении. Хотя у 80% пациентов отмечены лабораторные признаки иммунодефицита, только у 48,6% пациентов наблюдались тяжелые инфекции. Аутоиммунные осложнения, включая интерстициальное лимфоцитарное заболевание легких и гранулемы кожи, отмечены у 32,4%, злокачественные новообразования – у 67,5% пациентов. У большинства пациентов уровни КРЕС, ТРЕС были низкими, отмечена корреляция низких уровней КРЕС с аутоиммунными и онкологическими осложнениями. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) проведена 15 пациентам, 12 из них живы, с хорошей функцией трансплантата. Вероятность общей выживаемости после диагностики СН составила 0,77 у пациентов с ТГСК и 0,32 в группе без проведения ТГСК. Ранняя диагностика СН, повышенная настороженность в отношении развития онкологических осложнений, проведение куративного метода лечения (ТГСК) являются важными аспектами ведения данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** дети, иммунодефицит, синдром Ниймеген, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ТРЕС, КРЕС, онкологические заболевания.

**Цит.:** Е.В. Дерипапа, Ю.А. Родина, А.Л. Лаберко, Д.Н. Балашов, Н.В. Мякова, С.Б. Зимин, Н.В. Давыдова, М.А. Гордукова, Д.С. Абрамов, Г.В. Пай, Л.Н. Шелихова, А.П. Продеус, М.А. Масчан, А.А. Масчан, А.Ю. Щербина. Синдром Ниймеген у детей: клиничко-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. Педиатрия. 2018; 97 (4): 116–124.

E.V. Deripapa<sup>1</sup>, Y.A. Rodina<sup>1</sup>, A.L. Laberko<sup>1</sup>, D.N. Balashov<sup>1</sup>, N.V. Myakova<sup>1</sup>, S.B. Zimin<sup>2</sup>,  
N.V. Davydova<sup>1,2</sup>, M.A. Gordukova<sup>2</sup>, D.S. Abramov<sup>1</sup>, G.V. Pai<sup>1</sup>, L.N. Shelikhova<sup>1</sup>,  
A.P. Prodeus<sup>1,2</sup>, M.A. Maschan<sup>1</sup>, A.A. Maschan<sup>1</sup>, A.Y. Shcherbina<sup>1</sup>

## NIJMEGEN SYNDROME IN CHILDREN: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS AND EVALUATION OF VARIOUS THERAPIES EFFICACY

<sup>1</sup>National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev;  
<sup>2</sup>G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Дерипапа Елена Васильевна – врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6291,  
E-mail: deripapa@mail.ru  
Статья поступила 9.02.18,  
принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

Deripapa Elena Vasilievna – allergologist-immunologist of the Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Адрес: Russia, 117997, Moscow, GSP7, Samora Mashel str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, ext. 6291,  
E-mail: deripapa@mail.ru  
Received on Feb. 9, 2018,  
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

The article presents clinical and laboratory data of 37 patients with Nijmegen syndrome (NS) aged 1 to 19 years, treated at the National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev (Moscow) in 2012–2017. There was a marked delay in the diagnosis (median age – 6,5 years), despite the fact that 80% of patients had microcephaly diagnosed at birth. Although 80% of patients had laboratory signs of immunodeficiency, only 48,6% had severe infections. Autoimmune complications, including interstitial lymphocytic lung disease and skin granuloma, were diagnosed in 32,4%, malignant neoplasms in 67,5% of patients. In most patients KREC, TREC levels were low, correlations of KREC low level with autoimmune and oncological complications were noted. Hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed in 15 patients, 12 of them are alive, with a good transplant function. The probability of overall survival after diagnosis of NS was 0,77 in patients with HSCT and 0,32 in the group without HSCT. Early diagnosis of NS, increased alertness to the development of cancerous complications, the implementation of curative method of treatment (HSCT) are important aspects of managing this cohort of patients.

**Keywords:** children, immunodeficiency, Nijmegen syndrome, hemopoietic stem cell transplantation, TREC, KREC, oncological diseases.

**Quote:** E.V. Deripapa, Y.A. Rodina, A.L. Laberko, D.N. Balashov, N.V. Myakova, S.B. Zimin, N.V. Davydova, M.A. Gordukova, D.S. Abramov, G.V. Pai, L.N. Shelikhova, A.P. Prodeus, M.A. Maschan, A.A. Maschan, A.Y. Shcherbina. Nijmegen syndrome in children: clinical and laboratory characteristics and evaluation of various therapies efficacy. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 116–124.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – заболевания, в основе которых лежат врожденные, генетически обусловленные стойкие нарушения функции иммунной системы [1]. Среди ПИДС выделяют синдромальные формы, при которых иммунологические дефекты сочетаются с пороками развития органов и систем. В этой группе особенно актуален синдром Ниймеген (СН) [2]. Это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *NBN* (старое название *NBS1*), клонированном в 1998 г. [3]. Большинство описанных пациентов имеет так называемую «славянскую» мутацию (с.657\_661del5) в гомозиготной форме. Частота носительства этой мутации особенно высока в странах Восточной Европы (Польше, России, Украине и др.), что связано с «эффектом основателя» – частота гетерозиготного носительства данной мутации у славянских народов достигает 1:154 [4]. К фенотипическим особенностям СН относятся микроцефалия, присутствующая с рождения и даже внутриутробно, «птичьи» черты лица, отставание в росте, гипо- и гиперпигментированные очаги на коже и различные пороки развития [5].

Ген *NBN* кодирует белок нибрин – компонент ядерного комплекса белков Mre11/Rad50/NBN, который отвечает за выявление и коррекцию физиологических (в первую очередь возникающих при VDJ-рекомбинации в процессе формирования Т- и В-клеточных рецепторов) и патологических двухцепочечных разрывов ДНК [6] (рис. 1).

В связи с этим, помимо синдромальных черт, для СН характерна склонность к повышенному спонтанному и индуцированному облучением мутагенезу, что в первую очередь проявляется в высокой частоте развития лимфогенных и других опухолей [7]. В настоящее время не существует стандартных протоколов лечения опухолей у пациентов с СН, по аналогии с другим

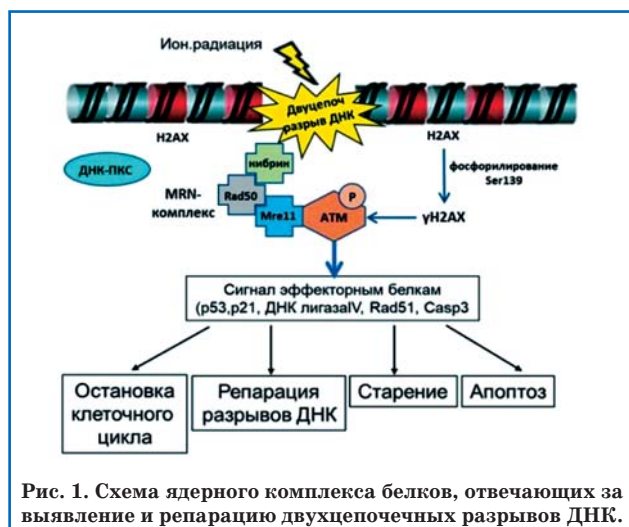


Рис. 1. Схема ядерного комплекса белков, отвечающих за выявление и репарацию двухцепочечных разрывов ДНК.

синдромом с повышенной ломкостью хромосом, синдромом атаксии–телеангиэктазии Луи-Бар [7] многие центры используют редуцированные протоколы химиотерапии (ХТ) и избегают облучения [8].

Иммунологические дефекты у пациентов с СН варьируют по своей выраженности и затрагивают как гуморальное, так и клеточное звенья иммунитета. В связи с этим пациенты с СН нередко страдают тяжелыми бактериальными и оппортунистическими инфекциями, а также аутоиммунными осложнениями [5].

Вопрос проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при СН остается открытым, так как успешная ТГСК корригирует иммунологический дефект, но не устраняет синдромальные черты заболевания, а, главное, не устраняет полностью риск онкологических заболеваний [9].

В данной публикации мы представляем характеристику клинических проявлений и опыт ведения 37 пациентов с СН, наблюдавшихся в нашем Центре.

## Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. Дмитрия Рогачева. С 2012 по 2017 гг. нами обследованы 37 пациентов с СН из 34 семей, из них 17 пациентов мужского пола и 20 пациентов женского пола, в возрасте на момент исследования от 1 до 19 лет (медиана 8 лет). Диагноз СН был выставлен на основании диагностических критериев ESID [10] и верифицирован молекулярно-генетическим методом: у 35 пациентов в гене *NBN* обнаружена гомозиготная делеция в 6 экзоне 657\_661 delACAAA и у 2 пациентов (азербайджанцев по национальности) – в 8 интроне гомозиготная замена с. 995-2A>G.

Клинические проявления у каждого пациента оценивали ретроспективно с рождения и проспективно во время наблюдения. Проанализированы типы, степень и частота инфекций, аутоиммунных осложнений и злокачественных новообразований, а также протоколы лечения и их результаты.

Инфекционные осложнения были разделены на две группы в зависимости от их тяжести. Тяжелые инфекции определялись как более чем два эпизода пневмонии в год; любая инфекция, требующая использования внутривенного введения антибиотиков; дыхательная недостаточность, требующая дотации кислородом и/или явно связанная со смертью пациента в течение 2 недель.

Определение субпопуляций лимфоцитов проводили с использованием метода проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD19 (фирма Becton Dickinson) согласно инструкции производителя на приборе BD FACS Canto II. Показатели IgG, IgM и IgA анализировали с помощью метода нефелометрии на приборе BN ProSpecSiemens с использованием наборов NAntiserum to Human IgG, IgM, IgA согласно инструкции производителя. Как сниженные классифицировали показатели Т-лимфоцитов менее 1000 кл/мкл, В-лимфоцитов – менее 200 кл/мкл, снижение одного или нескольких классов иммуноглобулинов менее 2 стандартных отклонений от средневозрастной нормы.

Выявление мутации гена *NBN* проводили методом прямого бидерекционного секвенирования, последовательность праймеров может быть предоставлена по запросу.

Вирус краснухи определяли из биоптата гранулематозных изменений кожи методом ПЦР с использованием набора «АмплиСенс® Rubellavirus-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

TREC (Т-клеточные эксцизионные кольца) и KREC (Каппа-эксцизионные кольца) являются молекулярно-генетическими маркерами тимопоэза и В-лимфопоэза соответственно. TREC и KREC анализировали методом количественной ПЦР в реальном времени. ДНК экстрагировали из 100 мкл цельной крови с антикоагулянтом EDTA с помощью набора для экстракции нуклеиновых кислот РИБО-преп (АмплиСенс®, Россия). Для проведения амплифи-

кации использовали набор T&V (АБВ-тест, Россия). Амплификацию проводили на системе ПЦР в реальном времени CFX 96 (BioRad, США). В качестве внутреннего контроля использовали альбумин. Количество копий TREC (KREC) рассчитывали на  $10^5$  лейкоцитов с использованием формулы: [количество копий TREC (KRECs) / количество копий альбумина (ALB)] · 200,000.

15 пациентам с СН проведена аллогенная ТГСК в соответствии с протоколом нашего Центра. Показаниями к ТГСК у 5 пациентов были частые и тяжелые инфекции, у 8 – онкологические осложнения, у 2 – лимфоматозный гранулематоз. Все пациенты с опухолевыми осложнениями находились в полной ремиссии во время ТГСК, медиана времени ремиссии до ТГСК составила 20,8 мес (2,4–52,5 мес).

Источником стволовых клеток у 2 пациентов был костный мозг, у 13 – периферическая кровь от родственных (3 – 10/10 и 1 – 9/10 HLA-совместимых) или неродственных (10 – 10/10 и 1 – 9/10 HLA-совместимых) доноров. При использовании периферических стволовых клеток у всех пациентов проводили обработку трансплантата – TCR альфа/бета и CD19-деплеция иммуномагнитным методом в соответствии с инструкцией производителя (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany). Кондиционирование состояло из Бусульфана (4 мг/кг), Флударабина (150 мг/м<sup>2</sup>), Циклофосамида (20–40 мг/кг) и Тимоглобулина (5 мг/кг). На 1-й день большинство пациентов (12 из 15) получали ритуксимаб в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> с целью снижения риска развития EBV-ассоциированного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) состояла из Такролимуса в 10 случаях или сочетания Такролимуса с коротким курсом Метотрексата у 5 пациентов.

**Статистический анализ.** Характеристики, связанные с заболеванием или с трансплантацией, определяли частотами для категориальных переменных, медианами и диапазонами для количественных переменных. Вероятность общей выживаемости (ОВ) определяли пределом продукта Каплана–Мейера и выражали в % ±SD. Для сравнения показателей TREC и KREC использовали тест Манна–Уитни. Для анализа корреляции между значениями TREC и KREC и возрастом использовали метод линейной регрессии. В качестве отправной точки для оценки выживаемости было выбрано время постановки диагноза СН (время, когда принимается решение об общей стратегии лечения – с проведением ТГСК или без ТГСК). Показатели TREC и KREC были выражены как среднее ±SEM. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2015.

## Результаты

**Характеристика пациентов и клинические проявления СН.** В исследуемой группе, как и ожидалось, преобладали славяне: из 37 пациентов 32 пациента являлись русскими, 2 – украинцами, одна цыганка и 2 азербайджанца

## Инфекционные, аутоиммунные и онкологические осложнения у пациентов с СН

Симптомы	Число пациентов	Возраст манифестации, медиана (диапазон), годы	Причина смерти (число пациентов)
<b>Инфекции</b>			
Нет/легкие	19	5 (1–11)	
Тяжелые	18	7,1 (2–17)	Сепсис (3)
<b>Аутоиммунные осложнения</b>			
Артрит	1	14	
Тиреоидит	2	10 (6–14)	
Гранулематозный дерматит	5	9,4 (4–13)	
Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких	4	9,75 (6–13)	
<b>Опухоли</b>			
В-клеточная лимфома	12	8,5 (5–13)	Прогрессия опухоли (5)
Т-клеточная лимфома	4	9,5 (4–18)	
Острый лимфобластный лейкоз (Т – 5 пациентов, В – 2 пациента)	7	7 (2–12)	
Т-пролимфоцитарный лейкоз	1	6	Прогрессия опухоли (1)
Ганглиоглиома	1	15	Прогрессия опухоли (1)
<b>Другое</b>			
Лимфоматоидный гранулематоз	3	13 (8–17)	

– от близкородственного брака (пациенты с мутацией, описанной впервые, отличной от «славянской»). У 3 пациентов микроцефалия определена внутриутробно с помощью ультразвукового метода исследования (УЗИ), у 20 пациентов микроцефалия выявлена сразу после рождения. 5 пациентов с первого года жизни наблюдались неврологом в связи с микроцефалией. Несмотря на это, у 16 пациентов диагноз СН был поставлен только онкогематологом в момент выявления опухолевого заболевания, у остальных пациентов из нашей группы впервые диагноз СН верифицирован иммунологом в старшем возрасте. Возраст постановки диагноза СН варьировал от 12 мес до 16 лет (медиана 6,5 лет).

При осмотре у всех пациентов исследуемой группы выявлены микроцефалия, «птичьи» черты лица (рис. 2), отставание в росте и умственном развитии разной степени выраженности. Помимо этого, у большинства пациентов отмечены гипо- и гиперпигментированные очаги на коже (рис. 2) и различные пороки развития (полисиндактилия, аномалии строения почек, гипоспадия, крипторхизм) (рис. 2).

У всех пациентов отмечались те или иные инфекционные проявления, у 18 пациентов (48,6%) они расценены как тяжелые, у 3 пациентов они закончились летально (см. таблицу). В связи с этим все пациенты с момента постановки диагноза СН получали терапию внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) независимо от уровня сывороточных иммуноглобулинов.

**Аутоиммунные осложнения** отмечены у 12 пациентов (32,4%), медиана возраста дебюта составила 10,5 лет (4–14 лет). Аутоиммунные осложнения включали артрит – у одного пациента, тиреоидит – у 2, интерстициальную лимфоцитарную болезнь легких (ИЛБЛ) – у 4 пациентов.



Рис. 2. Фенотипические особенности пациентов с СН.

а–е – микроцефалия, ж – пятна «кофе с молоком», з – пороки развития – раздвоение фаланги пальца. Фотографии публикуются с письменного согласия родителей пациентов.

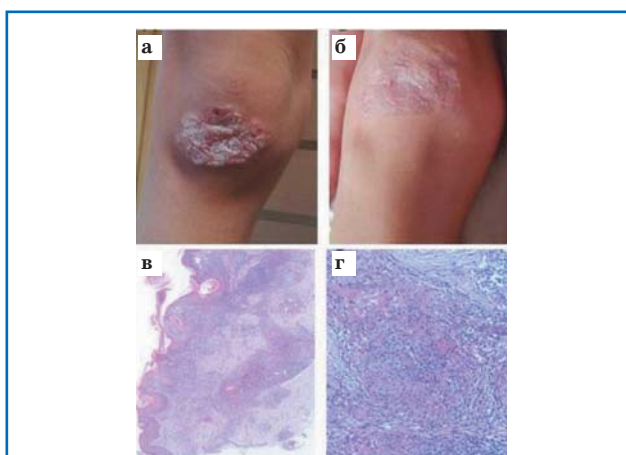


Рис. 3. Макроскопическая и гистологическая картина гранулематозного дерматита у пациента с СН.

а – тяжелый дерматит после курса противомикробной терапии и топических стероидов; б – рубцовые изменения после ХТ и ТГСК; в – гистологические признаки диффузной периваскулярной клеточной инфильтрации эпидермиса и дермы; окраска гематоксилином и эозином, ув. 40; г – воспалительные инфильтраты (гранулемы), представленные гистиоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами с базофильным изменением коллагена; окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.

Гранулематозное поражение кожи выявлено у 5 пациентов. Гранулематозный дерматит является симптомом, высокоспецифичным для заболевания с нарушением репарации ДНК (СН и синдром атаксии–телеангиэктазии Луи-Бар) [11]. Медиана возраста развития гранулематозного дерматита составила 9,4 года. Во всех случаях для подтверждения диагноза проводили биопсию кожи, по данным гистологического исследования у всех пациентов выявлены признаки эпителиоидных гранулем с очагами некроза (рис. 3).

У 3 пациентов в биопсийном материале обнаружен вирус краснухи методом ПЦР. Пациенты с гранулематозным поражением кожи получали в лечении топические и системные антибиотики, противогрибковые препараты и топические стероиды с неудовлетворительным результатом. У 2 пациентов гранулематозное поражение кожи полностью разрешилось после проведения ХТ, которая была в одном случае частью кондиционирования при ТГСК, в другом – лечения лимфомы (рис. 3).

**Онкологические осложнения.** 25 (67,5%) из 37 пациентов с СН имели онкологические осложнения, которые развились в возрасте от 2 до 18 лет (медиана 6 лет) (см. таблицу). У 6 пациентов развились повторные опухоли. У большинства пациентов отмечены опухоли лимфоидного происхождения: 12 зрелых В-клеточных лимфом (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 11, лимфома Беркитта – 1), 4 Т-клеточные лимфомы (2 лимфобластные и 2 периферические), 7 случаев острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ – у 5, В-ОЛЛ – у 2 пациентов) и Т-пролимфоцитарный лейкоз развивался в одном случае.

Пациенты со зрелыми В-клеточными лимфомами получали ХТ и ритуксимаб в соответствии с протоколом BFM-NHL 2010 [12]. Стандартным подходом у этих пациентов были снижение доз алкиляторов, ингибиторов топоизомераз в блоках ХТ и плановые заместительные трансфузии препаратами иммуноглобулинов в сопроводительной терапии.

При периферических Т-клеточных лимфомах лечение проводили с применением схемы СНОР.

Терапию лейкозов осуществляли в соответствии с утвержденными протоколами MB-ALL-2008 или ALL-BFM-2005.

Редукция доз алкилирующих агентов проведена в 7 случаях. Большинство (18 пациентов) получали стандартную ХТ, на фоне которой значимой токсичности отмечено не было.

Лучевая терапия (ЛТ) проведена 2 пациентам (до диагностики СН) без радиотоксичности или развития вторичной опухоли на момент исследования.

Рецидив лимфомы наблюдался у 2 пациентов (у одного с ДВККЛ без ТГСК и у одного с Т-клеточной лимфомой после ТГСК). При лейкозах развития рецидивов не отмечено.

У одной пациентки развилась солидная опухоль – ганглиоглиома, ей проводили паллиативное лечение.

Общая прогрессия опухолей была причиной смерти у 7 пациентов.

Лимфоматоидный гранулематоз диагностирован у 3 пациентов (у 2 – II степени и у одного – III степени), у всех лечение привело к выздоровлению.

**Лабораторные данные и анализ TREC/ KREC.** У всех пациентов были проанализированы основные иммунологические параметры (количество Т-, В-лимфоцитов и концентрация сывороточных иммуноглобулинов). Большинство (28 пациентов) имели лабораторные признаки иммунодефицита. У 24 пациентов отмечено снижение числа Т-лимфоцитов ниже 1000 клеток/мкл, у 20 – снижение числа В-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. Значительное количественное снижение (более двух стандартных отклонений) концентрации сывороточного IgG (изолированно) было отмечено у 5 пациентов, двух или более классов иммуноглобулинов – у 17 пациентов.

28 пациентам определяли значения TREC и KREC. 22 пациента имели низкий уровень (ниже  $1000 \cdot 10^5/\text{л}$ ) TREC и 24 имели низкие (ниже  $1000 \cdot 10^5/\text{л}$ ) значения KREC.

При сравнении групп пациентов с тяжелыми инфекционными эпизодами или без них показатели TREC не отличались между группами (среднее значение  $293,2 \pm 178$  против  $581,1 \pm 301$ ,  $p=0,8$ ). Тем не менее, показатели KREC были значительно ниже в группе с тяжелыми инфекциями ( $168,4 \pm 143$  против  $6316,3 \pm 4,955$ ,  $p=0,07$ ).

Такая же тенденция отмечалась при сравнении пациентов с аутоиммунными осложнениями или без них: не было выявлено различий в значениях TREC между группами ( $430,7 \pm 192$  против  $431,4 \pm 329$ ,  $p=0,6$ ), однако количество KREC было ниже в группе с аутоиммунными осложнениями, хотя разница не достигла статистической достоверности ( $2,7 \pm 0,4$  против  $782 \pm 546$ ,  $p=0,15$ ).

В группах с развитием и без онкологических осложнений показатели KREC были достоверно ниже в первой группе ( $53,5 \pm 27$  против  $5588,3 \pm 5,142$ ,  $p=0,05$ ), а значения TREC не отличались между группами ( $420 \pm 187$  против  $440 \pm 312,6$ ,  $p=0,7$ ).

При анализе величин TREC и KREC с учетом возраста пациентов зависимости значений TREC от возраста не выявлено, тогда как показатели KREC уменьшались с возрастом пациентов (рис. 4).

**ТГСК.** 15 пациентам проведена аллогенная ТГСК. Медиана периода наблюдения после ТГСК составила 18 мес ( $0,5$ – $52,1$  мес). Ни у одного из 15 пациентов не отмечено развитие РТПХ II–IV степени и тяжелой висцеральной токсичности после проведения кондиционирования. У 3 пациентов констатировано отторжение трансплантата (медиана отторжения – 6 мес после ТГСК, диапазон  $2$ – $10,7$  мес), один из них умер

через 17 мес после трансплантации от развития лимфомы. Один пациент умер от рецидива лимфомы через 2,7 мес после ТГСК, один пациент умер на 15-е сутки после ТГСК от фульминантного аденовирусного гепатита.

**Выживаемость.** В группе пациентов, перенесших ТГСК, 12 (80%) из 15 живы, 10 (83,3%) из них в хорошем клиническом статусе с удовлетворительной функцией трансплантата. Причины смерти в этой группе описаны выше. ОВ пациентов после ТГСК составила 0,72 (95% ДИ 0,43–1). При этом ОВ пациентов после ТГСК от момента постановки диагноза СН была значительно выше – 0,77 (95% ДИ 0,54–1), чем у пациентов, которым не проводилась ТГСК – 0,32 (95% ДИ 0–0,78) ( $p=0,41$ ) (рис. 5).

В группе пациентов, которым не проводилась ТГСК, живы 15 из 22. Причинами смерти у умерших пациентов без ТГСК были сепсис в одном случае, сепсис во время лечения лимфомы в одном случае и прогрессирование опухоли в 5 случаях.

### Обсуждение

СН является первичным иммунодефицитом, распространенность которого имеет очень неравномерное распределение в мире. Возможно этим обусловлены небольшое количество публикаций по данной тематике и отсутствие международных стандартов терапии пациентов с СН. В самом крупном исследовании Wolska-Kuśniercz и соавт. проведен ретроспективный анализ 149 пациентов с СН, зарегистрированных в базе данных ESID [13]. Ранее были опубликованы данные обследования несколько меньших когорт пациентов из Польши и других восточноевропейских стран [14, 15]. Учитывая высокую частоту носительства «славянской» мутации гена *NBN*, это заболевание крайне актуально и для российских педиатров.

В нашем проспективном исследовании изучены 37 пациентов с СН, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Таким образом, преимуществом данного исследования является единый подход к лабораторным тестам и лечению пациентов.

Как и следовало ожидать, большинство обследованных пациентов имели славянское происхождение – были русскими или украинцами. Интересно, что одна девочка со «славянской» мутацией происходила из близкородственной цыганской семьи. Кроме того, нами описаны брат и сестра из азербайджанской семьи с дефектом в гене *NBN*, отличным от славянской мутации, что говорит о необходимости настороженности в отношении СН при наличии соответствующего фенотипа, независимо от национальной принадлежности пациента.

Казалось бы, учитывая характерные типичные фенотипические и синдромальные особен-

сти, СН легко заподозрить уже в раннем младенческом возрасте. Однако в нашей группе средняя задержка постановки диагноза составила 6,5 лет и большинство пациентов были диагностированы не педиатрами или неврологами, которые постоянно наблюдали этих пациентов, а гематологами-онкологами в дебюте онкологического заболевания, а в некоторых случаях и позднее.

Основными клиническими проявлениями в нашей группе пациентов были онкологические и аутоиммунные осложнения. Среди последних было 4 пациента с интерстициальной лимфоцитарной болезнью легких – осложнением, которое лишь недавно стало выделяться из смешанной патологии легких при первичных иммунодефицитах [16, 17] и до настоящего времени не было описано при СН.

Интересно, что в отличие от других первичных иммунодефицитов, при которых цитопении являются основным аутоиммунным осложнением [16], в нашем исследовании у пациентов с СН их зафиксировано не было.

Еще одним редким осложнением ПИДС являются саркоидоподобные гранулематозные поражения кожи, которые были ранее описаны при различных ПИДС, при этом лишь у 2 пациентов с СН [17, 18], и большим преобладанием пациентов с атаксией–телеангиэктазией [19, 20].

В исследуемой нами группе это осложнение выявлено у 5 пациентов, диагноз верифицирован на основании гистологического исследования. По нашему опыту и согласно публикациям других авторов, гранулемы резистентны к различным способам терапии, и у наших пациентов полностью разрешились только после проведения интенсивной ХТ в рамках лечения опухолей или кондиционирования при ТГСК. При СН, как и при других ПИДС, патогенез гранулематозного поражения кожи до сих пор неясен. Интересной находкой было определение в кожных гранулемах части пациентов с ПИДС вакцинного штамма вируса краснухи RA27/3 [21, 22].

Мы обнаружили вирус краснухи в гранулемах кожи у 3 из 5 пациентов. Эта находка крайне интересна и требует дальнейшего изучения, так как возможно открывает новые пути терапии

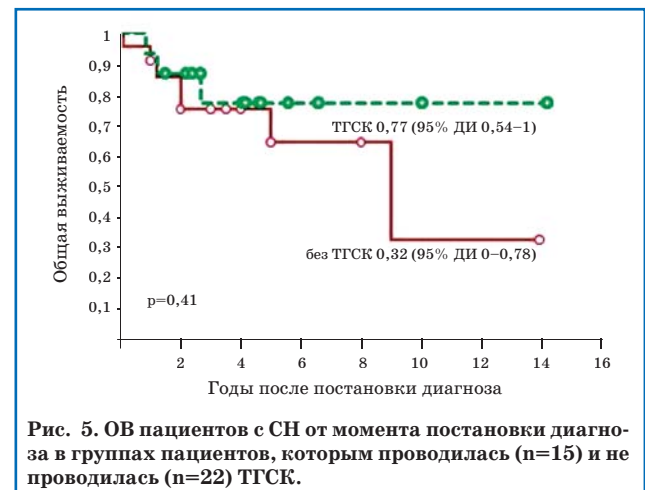


Рис. 5. ОВ пациентов с СН от момента постановки диагноза в группах пациентов, которым проводилась (n=15) и не проводилась (n=22) ТГСК.

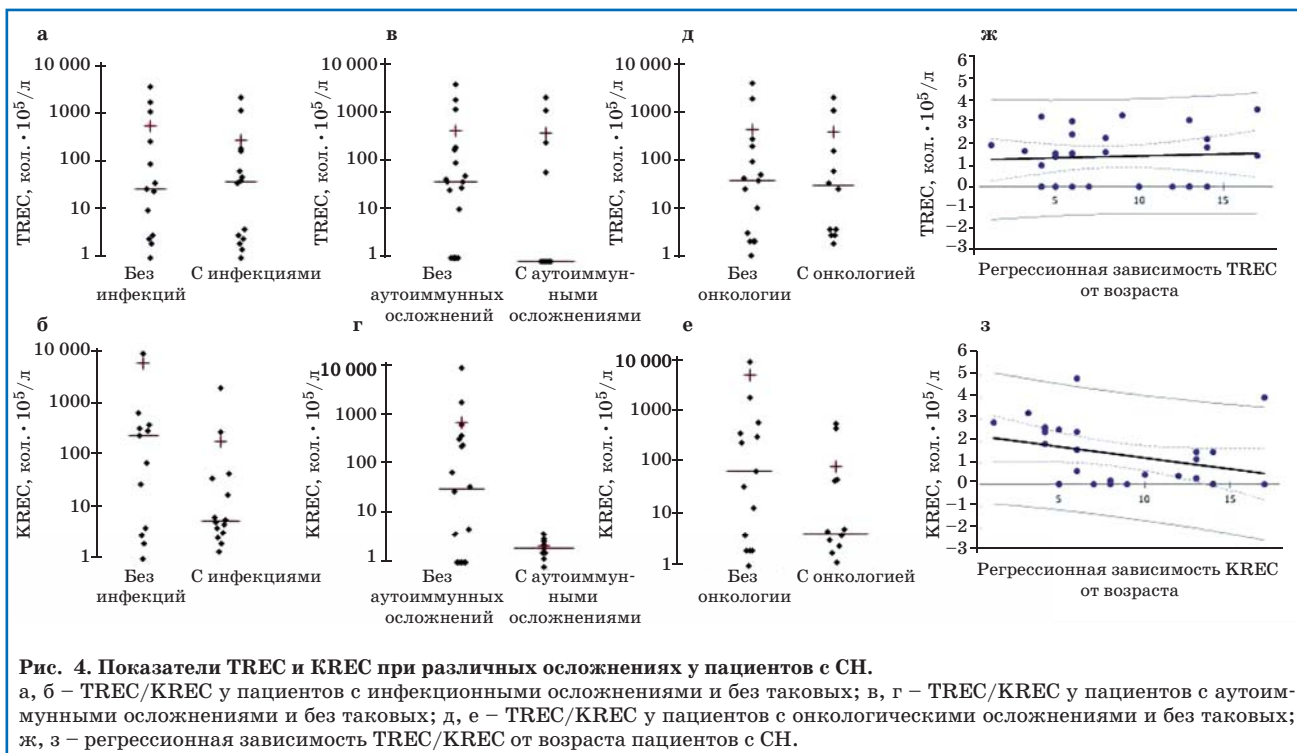


Рис. 4. Показатели TREC и KREC при различных осложнениях у пациентов с СН.

а, б – TREC/KREC у пациентов с инфекционными осложнениями и без таковых; в, г – TREC/KREC у пациентов с аутоиммунными осложнениями и без таковых; д, е – TREC/KREC у пациентов с онкологическими осложнениями и без таковых; ж, з – регрессионная зависимость TREC/KREC от возраста пациентов с СН.

этих инвалидирующих состояний. Так, было показано, что терапия интерфероном-альфа-2b эффективна при лечении гипертрофических поражений кожи, связанных с вирусом герпеса 1-го типа, у пациентов с дефицитом DOCK8 [23]. Мы планируем в перспективе апробировать данный подход в лечении гранулематозного поражения кожи у пациентов с СН.

Известно, что высокая частота злокачественных новообразований является отличительной чертой многих комбинированных ПИДС, с вариабельностью между группами иммунодефицитов и наибольшей частотой среди синдромов хромосомных поломок [24]. Wolska-Kuśnierz и соавт. сообщают, что в их исследовании частота опухолей достигла 42%, и почти половина этих случаев (44%) закончилась летально [13].

Мы наблюдали еще более высокую частоту онкологических осложнений (67,5%) при СН, однако смертность от опухолей в нашей когорте была намного ниже и составила 28%. Частично это может быть объяснено тем фактом, что в отличие от исследования Wolska-Kuśnierz и соавт. наши пациенты были в основном моложе 18 лет, а педиатрические опухоли часто имеют лучший прогноз. Однако, по нашему мнению, основным фактором, способствующим высокой выживаемости в нашей когорте пациентов с лимфоидными опухолями, является применение ХТ без редукции доз в соответствии с принятыми протоколами, наряду с регулярным введением ВВИГ, независимо от предшествующего инфекционного анамнеза. Несмотря на предположенную ранее повышенную непереносимость ХТ в виде токсичности при синдромах с дефектами репарации ДНК [8], большинство этих исследований были проведены у пациентов с атаксией-телеангиэктазией или в смешанных группах больных с атаксией-телеангиэктазией и СН [8, 25–27].

В нашем исследовании мы отмечали хорошую переносимость немодифицированных режимов ХТ. Объяснением этому может служить тот факт, что, как было продемонстрировано ранее [28], пациенты с мутацией с.657\_661del5 имеют частичную активность белка нибрина из-за сохраненной остаточной функции его редуцированных фрагментов р26 и р70, и это, вероятно, способствует частичной репарации ДНК при СН, в отличие от пациентов с атаксией-телеангиэктазией. Учитывая высокий риск развития рецидивов опухолей при СН, переносимость стандартных протоколов ХТ опухолей при СН требует дальнейшего изучения в больших и однородных группах пациентов.

СН относится к комбинированным иммунодефицитам, основные иммунологические нарушения при котором были подробно описаны ранее [1].

В нашей группе 22 пациента (59,4%) имели снижение уровня одного или нескольких классов иммуноглобулинов, у 20 (54%) были низкие значения В-лимфоцитов, а 24 пациента (64,8%) имели низкие значения Т-лимфоцитов. Несмотря на то, что многие из наших пациентов начали заместительную терапию ВВИГ и профилактическую антимикробную терапию в старшем возрасте из-за поздней постановки диагноза, все они во время исследования, независимо от концентрации IgG, получали ВВИГ (препарат Октагам® 10%), который доказал эффективность и безопасность как клинических исследований, так и в рутинной практике. В недавнем исследовании PISA эффективность терапии на фоне препарата Октагам® была оценена экспертами как «благоприятная»: в 80% снизилась частота инфекционных заболеваний, в 77% – их тяжесть, в 74% – продолжительность инфекции, в 72% – потребность в антибиотикотерапии [29]. Этот факт может объяснить меньшую частоту развития тяжелых и летальных инфекций в нашей

когорте по сравнению с тем, что описано Wolska-Kuśnierz и соавт., и то, что у наших пациентов не отмечено развитие оппортунистических или грибковых инфекций. Эти данные подтверждают важность заместительной терапии ВВИГ при СН, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии опухолей и аутоиммунных осложнений.

Определение и оценка TREC/KREC являются широко используемым тестом для раннего выявления ПИДС и их последующего наблюдения. Низкие показатели TREC и KREC были описаны ранее у нескольких пациентов с СН [30, 31].

При исследовании значений TREC и KREC в подгруппе из 28 пациентов с СН мы обнаружили, что 78% пациентов имели значительно сниженные значения TREC, а 85% – сниженные значения KREC.

Таким образом, мы продемонстрировали теоретическую основу для включения СН в список ПИДС, которые могут выявляться при неонатальном скрининге с использованием TREC/KREC [32].

Кроме того, мы показали, что низкие значения KREC (в отличие от TREC), по-видимому, являются предикторами развития тяжелых инфекций, онкологических и, возможно, аутоиммунных осложнений при СН и, следовательно, предикторами тяжелого течения заболевания.

Интересно, что в то время как уровни TREC варьировали у пациентов разных возрастов, уровни KREC постепенно уменьшались с возрастом в противоположность здоровым людям, у которых KREC остаются примерно на одном уровне в течение жизни. Следует отметить, что, хотя Wolska-Kuśnierz и соавт. не изучали показатели TREC/KRECs, они также продемонстрировали, что тяжесть заболевания при СН коррелирует в большей степени с дефектом В-клеток, но не с дефектом Т-клеток [13]. В совокупности, эти данные говорят о значительной роли дефекта В-лимфоцитов в патогенезе СН и требуют дальнейшего изучения.

Ранее проведение ТГСК пациентам с СН не применялось широко из-за риска токсичности, связанной с кондиционированием, и того факта, что восстановление иммунитета не в состоянии


полностью устранить предрасположенность к злокачественным заболеваниям в этой группе пациентов. Имеется лишь несколько публикаций о проведении успешной ТГСК пациентам с СН: описывают около 30 пациентов из всех стран [33–36], однако выживаемость у них составила выше 70%. Наш довольно большой опыт ТГСК при СН согласуется с международным и говорит об успешности этого вида терапии при СН: из 15 пациентов, получивших ТГСК в ходе исследования, 12 живы и 10 имеют хороший химеризм и восстановление иммунитета.

Мы проанализировали вероятность выживания с момента постановки диагноза СН (когда принимается решение о ТГСК) и показали, что в группе пациентов, получивших ТГСК, она была намного выше.

Поскольку проведение ТГСК не устраняет полностью предрасположенности к злокачественным новообразованиям у пациентов с СН, требуется более длительное наблюдение за данной когортой больных после трансплантации.

Тем не менее, краткосрочное наблюдение говорит о том, что ТГСК является успешным куративным методом лечения пациентов с СН, и, по нашему мнению, должна рассматриваться в качестве метода лечения для всех пациентов с СН до развития злокачественных осложнений или тяжелой инфекции, особенно для лиц с низкими показателями TREC и KREC, которые свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Deripapa E.V.  0000-0002-9083-4783  
Rodina Y.A.  0000-0001-9857-4456  
Laberko A.L.  0000-0002-2354-2588  
Balashov D.N.  0000-0003-2689-0569  
Myakova N.V.  0000-0002-4779-1896  
Zimin S.B.  0000-0002-4514-8469  
Davydova N.V.  0000-0002-7325-6045  
Gordukova M.A.  0000-0002-3948-8491  
Abramov D.S.  0000-0003-3664-2876  
Maschan A.A.  0000-0002-0016-6698  
Maschan M.A.  0000-0003-1735-0093  
Shcherbina A.Y.  0000-0002-3113-4939

## Литература

1. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4 (3): 51–57.
2. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, van Munster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. Acta Paediatr. Scand. 1981; 70: 557–564. doi: 10.1111/j.1651-2227.1981.tb05740.x
3. Varon R, Vissinga C, Platzer M, Cerosaletti KM, Chrzanowska KH, Saar K, Beckmann G, Seemanová E, Cooper PR, Nowak NJ, Stumm M, Weemaes CM, Gatti RA, Wilson RK, Digweed M, Rosenthal A, Sperling K, Concannon P, Reis A. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. Cell. 1998; 93 (3): 467–476. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81174-5
4. Varon R, Seemanová E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, Sykut-

5. Cegielska J, Sperling K, Reis A. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three slavic populations. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8: 900–902. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200554
6. Wren J, Cerosaletti K, Schultz KJ, Wright JA, Concannon P. NBN phosphorylation regulates the accumulation of MRN and ATM at sites of DNA double-strand breaks. Oncogene. 2013; 32 (37): 4448–4456. doi: 10.1038/onc.2012.443
7. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005.
8. Seidemann K, Henze G, Beck JD, Sauerbrey A, Kühl J, Mann G, Reiter A. 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): 141–145. doi: 10.1023/A:1008391923792



9. *Woźniak M, Krzywon M, Holda MK, Goździk J.* Reduced-intensity conditioning umbilical cord blood transplantation in Nijmegen breakage syndrome. *Pediatr. Transplant.* 2015; 19 (2): E51–5. doi: 10.1111/petr.12420
10. *Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2011; 2: 54.
11. *Chiam LY, Verhagen MM, Haraldsson A, Wulffraat N, Driessen GJ, Netea MG, Weemaes CM, Seyger MM, van Deuren M.* Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatology.* 2011; 223: 13–19.
12. *Samochatova EV, Maschan AA, Shelikhova LN, Myakova NV, Belogurova MB, Khlebnikova OP, Shamardina AV, Ryskal OV, Roumiantseva JV, Konovalov DM, Dubrovina ME, Rumyantsev AG.* Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36 (5): 395–401. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829d4900
13. *Wolska-Kuśnierz B, Gregorek H, Chrzanoska K, Piątosza B, Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Pac M, Klaudel-Dreszler M, Kostyuchenko L, Pasic S, Marodi L, Belohradsky BH, Čížnár P, Shcherbina A, Kilic SS, Baumann U, Seidel MG, Gennery AR, Syczewska M, Mikoluc B, Kalwak K, Styczyński J, Pieczonka A, Drabko K, Wakulińska A, Gathmann B, Albert MH, Skarżyńska U, Bernatowska E.* Nijmegen breakage syndrome: clinical and immunological features, long-term outcome and treatment options – a retrospective analysis. *J. Clin. Immunol.* 2015; 35 (6): 538–549. doi: 10.1007/s10875-015-0186-9
14. *Gregorek H, Chrzanoska KH, Dzierzanowska-Fangrat K, Wakulińska A, Pietrucha B, Zapaśnik A, Zborowska M, Pac M, Smółka-Afifi D, Kasztelewicz B, Piekutowska-Abramczuk D, Maldyk J.* Nijmegen breakage syndrome: long-term monitoring of viral and immunological biomarkers in peripheral blood before development of malignancy. *Clin. Immunol.* 2010; 135 (3): 440–447. doi: 10.1016/j.clim.2010.01.008
15. *Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP, van Engelen BG, Gabreëls FJ, Smeets DF, van der Burgt I, Chrzanoska KH, Bernatowska E, Krajewska-Walasek M, Bialecka M, Abramczuk D, Gregorek H, Michalkiewicz J, Perek D, Midro AT, Seemanová E, Belohradsky BH, Sölder B, Barbi G, Wegner RD, Sperling K, Dixon J, Maraschio P, Marseglia GL, Green A, Taylor AM, Der Kaloustian VM, Komatsu K, Matsuura S, Conley ME, Concannon P, Gatti RA.* Nijmegen breakage syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2000; 82 (5): 400–406. doi: 10.1136/adc.82.5.400
16. *Markus G.* Seide Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood.* 2014; 124 (15): 2337–2344.
17. *Yoo J, Wolgamot G, Torgerson TR, Sidbury R.* Cutaneous noncaseating granulomas associated with Nijmegen breakage syndrome. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 418–419. doi: 10.1001/archderm.144.3.418
18. *Rachisan AL, Gheban D, Miu N.* Cutaneous sarcoid-like granulomas in a child known with Nijmegen breakage syndrome. *Iran J. Pediatr.* 2013; 23 (1): 100–104.
19. *Chiam LY, Verhagen MM, Haraldsson A, Wulffraat N, Driessen GJ, Netea MG, Weemaes CM, Seyger MM, van Deuren M.* Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatology.* 2011; 223: 13–19. doi: 10.1159/000330335
20. *Bodemer C, Sauvage V, Mahlaoui N, Cheval J, Couderc T, Leclerc-Mercier S, Debré M, Pellier I, Gagnier L, Fraïtag S, Fischer A, Blanche S, Lecuit M, Eloit M.* Live rubella virus vaccine long-term persistence as an antigenic trigger of cutaneous granulomas in patients with primary immunodeficiency. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20 (10): 656–663. doi: 10.1111/1469-0691.12573
21. *Perelygina L, Plotkin S, Russo P, Hautala T, Bonilla F, Ochs HD, Joshi A, Routes J, Patel K, Wehr C, Icenogle J, Sullivan KE.* Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1436–1439. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.030
22. *Neven B, Pérot P, Bruneau J, Pasquet M, Ramirez M, Diana JS, Luzzi S, Corre-Catelin N, Chardot C, Moshous D, Leclerc Mercier S, Mahlaoui N, Aladjidi N, Le Bail B, Lecuit M, Bodemer C, Molina TJ, Blanche S, Eloit M.* Cutaneous and visceral chronic granulomatous disease triggered by a rubella virus vaccine strain in children with primary immunodeficiencies. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64 (1): 83–86. doi: 10.1093/cid/ciw675
23. *Keles S, Jabara HH, Reisli I, McDonald DR, Barlan I, Hanna-Wakim R, Dbaibo G, Lefranc G, Al-Herz W, Geha RS, Chatila TA.* Plasmacytoid dendritic cell depletion in DOCK8 deficiency: rescue of severe herpetic infections with IFN- $\alpha$ 2b therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1753–1755. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.03.
24. *Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS.* Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992; 52 (19) (Suppl.): 5465s–5467s.
25. *Pastorczyk 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
26. *Bienemann K, Burkhardt B, Modlich S, Meyer U, Möricke A, Bienemann K, Mauz-Körholz C, Escherich G, Zimmermann M, Körholz D, Janka-Schaub G, Schrappe M, Reiter A, Borkhardt A.* Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (ataxia telangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br. J. Haematol.* 2011; 155 (4): 468–476. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08863.x
27. *Tamminga RY, Dolma WV, Leeuw JA, Kampinga HH.* Chemo- and radio-sensitivity testing in a patient with ataxia telangiectasia and Hodgkin disease. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 19 (3): 163–171. doi: 10.1080/088800102753541314
28. *Cilli D, Mirasole C, Pennisi R, Pallotta V, D'Alessandro A, Antoccia A, Zolla L, Ascenzi P, di Masi A.* Identification of the interactors of human nibrin (NBN) and of its 26 kDa and 70 kDa fragments arising from the NBN 657del5 founder mutation. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114651. doi: 10.1371/journal.pone.0114651
29. *Frenzel W, Wietek S, Svae TE, Debes A, Svorc D.* Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2016; 54 (11): 847–855.
30. *Patel JP, Puck JM, Srinivasan R, Brown C, Sunderam U, Kundu K, Brenner SE, Gatti RA, Church JA.* Nijmegen breakage syndrome detected by newborn screening for T cell receptor excision circles (TRECs). *J. Clin. Immunol.* 2015; 35 (2): 227–233. doi: 10.1007/s10875-015-0136-6
31. *Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, Sack U, Pan-Hammarström Q, Borte M, Hammarström L.* Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012; 119 (11): 2552–2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021
32. *Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, Sack U, Pan-Hammarström Q, Borte M, Hammarström L.* Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012; 119 (11): 2552–2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021. Epub. 2011 Nov 30.
33. *Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A, Jeggo PA, Abinun M, Flood TJ, Cant AJ.* Bone marrow transplantation for Nijmegen breakage syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27: 239–246. doi: 10.1097/01.mph.0000158257.45823.80
34. *New HV, Cale CM, Tishkowitz M, Jones A, Telfer P, Veys P, D'Andrea A, Mathew CG, Hann I.* Nijmegen breakage syndrome diagnosed as Fanconianaemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2005; 44: 494–499. doi: 10.1002/pbc.20271
35. *Albert MH, Gennery AR, Greil J, Cale CM, Kalwak K, Kondratenko I, Mlynarski W, Notheis G, Führer M, Schmid I, Belohradsky BH.* Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45 (4): 622–626. doi: 10.1038/bmt.2009.207
36. *Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Blessing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Charadin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Gillio I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wauer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR.* Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA-double strand breakage repair disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 322–328. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.036