

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-185-191

Синдром Швахмана–Даймонда: взгляд гематолога

И.П. Тесаков¹, Е.А. Деордиева¹, Т.Г. Бронтвейн², А.Н. Свешникова^{1,2}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) – редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее часто (более 90% случаев) развитие СШД связано с наличием биаллельных патогенных вариантов в высококонсервативном гене *SBDS*, локализованном на длинном плече 7-й хромосомы. Тем не менее примерно у 10% пациентов с клиническим фенотипом СШД отсутствуют мутации в *SBDS*, но обнаруживаются патогенные варианты в других генах, например *DNAJC21* или *EFL1*. Заболевание носит мультисистемный характер и отличается экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, белково-энергетической недостаточностью, задержкой физического развития, когнитивными расстройствами, аномалиями костной системы, иммунологическими нарушениями. Кроме описанных симптомов СШД характеризуется наличием явлений костномозговой недостаточности (наиболее часто – нейтропении и анемии), а также повышенным риском появления цитогенетических аномалий и предрасположенностью к развитию миелодиспластических синдромов и острого миелобластного лейкоза. В этой статье авторы поставили перед собой цель описать спектр гематологических нарушений, наблюдаемых при СШД, а также обобщить и актуализировать знания о молекулярных механизмах, лежащих в их основе.

Ключевые слова: синдром Швахмана–Даймонда, ген *SBDS*, врожденная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Тесаков И.П. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 185–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-185-191

Shwachman–Diamond syndrome: a hematologist's view

I.P. Tesakov¹, E.A. Deordieva¹, T.G. Brontveyn², A.N. Sveshnikova^{1,2}¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Lomonosov Moscow State University, Moscow

Shwachman–Diamond syndrome is a rare genetic disorder with an autosomal recessive inheritance pattern. Most often (in more than 90% of cases) this disease is caused by biallelic pathogenic variants in the highly conserved *SBDS* gene located on the long arm of chromosome 7. However, approximately 10% of patients with the clinical phenotype of Shwachman–Diamond syndrome lack mutations in *SBDS* but have pathogenic variants in other genes, such as *DNAJC21* or *EFL1*. Shwachman–Diamond syndrome is a multisystemic disorder characterized by exocrine pancreatic insufficiency, protein-energy undernutrition, delayed physical development, cognitive disorders, anomalies of the skeletal system, and immunological disorders. In addition to the described symptoms, Shwachman–Diamond syndrome is characterized by the presence of bone marrow failure (most often neutropenia and anemia), as well as an increased risk of cytogenetic abnormalities and a predisposition to myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. In this review, the authors summarize the spectrum of hematological disorders observed in Shwachman–Diamond syndrome, as well as describe the molecular mechanisms underlying them.

Key words: Shwachman–Diamond syndrome, *SBDS* gene, congenital neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor

Tesakov I.P., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 185–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-185-191

Впервые описанный в 1964 г. синдром Швахмана–Даймонда (СШД) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, для которого характерна триада клинических проявлений: нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, явления костномозговой недостаточности и наличие скелетных аномалий [1, 2]. Кроме этих симптомов у пациентов с СШД могут наблюдаться различные нарушения со стороны печени, почек и иммунной системы [3–5]. Гематологические проявления СШД заключаются в цитопении различной степени тяжести и повышенном риске развития миелодиспластических синдромов (МДС) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [5].

По данным ряда авторов, СШД является третьей по частоте причиной врожденной костномозговой недостаточности у детей после анемии Фанкони и анемии Даймонда–Блекфена, а также самой частой причиной врожденной панкреатической недостаточности после муковисцидоза [5]. В общемировой популяции распространенность заболевания составляет от 1:50 000 до 1:76 000 новорожденных [6]. Несмотря на то, что заболевание имеет аутосомно-рецессивный характер наследования, у мальчиков СШД встречается в 1,7 раза чаще, чем у девочек [7].

СШД в 90% случаев вызван патогенными вариантами гена *SBDS* (OMIM 607444) [8]. Известно, что продукт гена – белок SBDS – преимущественно

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 12.09.2022

Принята к печати 26.04.2023

Контактная информация:

Тесаков Иван Павлович, лаборант-исследователь лаборатории клеточной биологии и трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ivan.tesakov@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 12.09.2022

Accepted 26.04.2023

Correspondence:

Ivan P. Tesakov, research scientist of the Laboratory of cell biology and translational medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: ivan.tesakov@yandex.ru

локализуется в ядрышках и играет роль в биогенезе рибосом и поддержании стабильности митотического веретена [9]. Тем не менее точные молекулярные механизмы, объясняющие наблюдаемые фенотипические проявления у пациентов с СШД, до конца не известны.

Этиология и патогенез

Высококонсервативный ген *SBDS* локализован на длинном плече 7-й хромосомы (7q11) [6]. Он содержит 5 экзонов и кодирует белок длиной 250 аминокислотных остатков. Псевдоген *SBDSP* гомологичен *SBDS* примерно на 97%, однако содержит делеции и нуклеотидные замены, которые делают невозможным образование полноценного функционального белка. Примерно у 75% пациентов с СШД патогенные варианты *SBDS* возникают вследствие его конверсии с *SBDSP* [8].

К наиболее распространенным патогенным вариантам *SBDS*, выявляемым у пациентов с СШД, относятся мутации с.258+2T>C и с.183_184delTAinsCT [10]. Первый вариант приводит к нарушениям в донорском сайте сплайсинга во 2-м интроне гена, а второй – к преждевременному образованию стоп-кодона и укорочению белка *SBDS*. Кроме этих 2 генетических вариантов при СШД описаны разнообразные инсерции, делеции и однонуклеотидные замены в гене *SBDS*, однако они встречаются реже [11–13].

Примечательно, что примерно у 10% пациентов с клинической картиной СШД отсутствуют мутации в гене *SBDS*, однако обнаруживаются патогенные варианты в других генах: *DNAJC21* и *EFL1*, белковые продукты которых также задействованы в биогенезе рибосом. Так, в 2016 г. Tummala и соавт. описали 4 пациента с явлениями костномозговой недостаточности, задержкой внутриутробного роста и/или низкорослостью, у которых были обнаружены биаллельные мутации в гене *DNAJC21*. У 1 из этих пациентов развился ОМЛ (вариант М7) в возрасте 12 лет [14]. Позже Stepensky и соавт. описали 6 пациентов с панцитопенией, клинической картиной экзокринной недостаточности поджелудочной железы и скелетными аномалиями, у которых не выявлялись патогенные варианты в гене *SBDS*, однако были обнаружены мутации в гене *EFL1* [15].

Патогенез СШД объясняется нарушением сборки рибосом. Биогенез рибосом является критически важным внутриклеточным процессом, необходимым для роста клетки, ее пролиферации и дифференцировки. Известно, что нарушение транскрипции рибосомальных белков приводит к остановке клеточного цикла, преждевременному старению клетки и ее гибели вследствие апоптоза или аутофагии [16, 17]. Ранее Finch и соавт. продемонстрировали, что белок *SBDS* преимущественно функционирует на поздних

стадиях цитоплазматического созревания 60S-субъединиц рибосом [18]. Белок eIF6 (эукариотический фактор инициации 6) является трансдействующим фактором, удерживающим зарождающуюся субъединицу 60S в функционально неактивном состоянии. Для иницирования трансляции он должен быть удален до того, как субъединица 60S сможет присоединиться к субъединице 40S. Белок *SBDS* способствует высвобождению eIF6, стимулируя ГТФ-азную активность EFL1 (рисунк). Обеспечивая необходимую дестабилизацию связи между рибосомой и eIF6, *SBDS* участвует в правильном формировании 60S-субъединицы рибосомы [18]. Белок *DNAJC21* тоже участвует в созревании 60S до начала сборки 80S [14]. Этим объясняются схожие клинические проявления у пациентов с патогенными вариантами в 3 упомянутых генах.

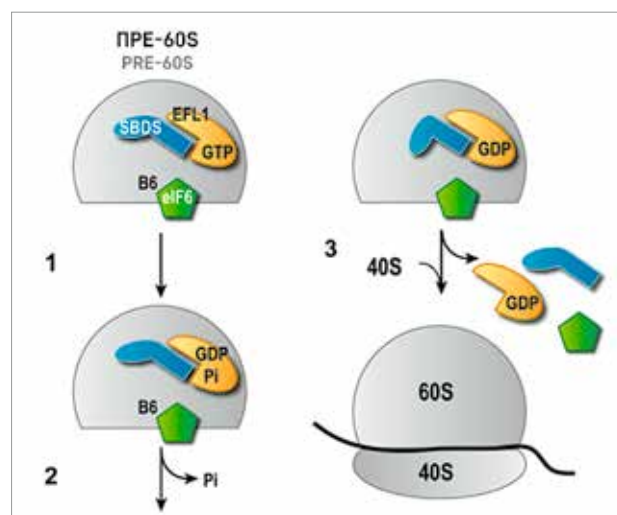
Рисунок

Роль белков *SBDS* и *EFL1* в процессе биогенеза рибосом (адаптировано из [18], с изменениями)
1 – *SBDS* стимулирует гидролиз гуанозинтрифосфата (ГТФ) ГТФ-азой *EFL1*; 2 – после высвобождения неорганического фосфата домен I *SBDS* изменяет свое положение относительно доменов II и III, прямо или косвенно воздействуя на межсубъединичный мостик B6; 3 – это запускает высвобождение eIF6, а также диссоциацию *EFL1* и *SBDS*. Высвобождение eIF6 приводит к формированию функционально активной 80S-рибосомы

Figure

The role of *SBDS* and *EFL1* proteins in ribosome biogenesis (adapted from [18], with changes)

1 – *SBDS* stimulates the hydrolysis of guanosine triphosphate (GTP) by GTPase *EFL1*; 2 – following release of inorganic Pi, domain I of *SBDS* is rotated relative to domains II and III, directly or indirectly disrupting the intersubunit bridge B6; 3 – this triggers the release of eIF6 as well as the dissociation of *EFL1* and *SBDS*. The release of eIF6 leads to the formation of a functionally active 80S ribosome



Помимо своей роли в биогенезе рибосом белок *SBDS* принимает участие в стабилизации веретена деления [9]. Так, в исследовании Orelio и соавт. было установлено, что внутри клетки *SBDS* преимущественно локализуется в ядре, перинуклеарной области и цитоплазме [19]. Кроме того, было показано, что *SBDS* колокализуется с микротрубочками, центрами организации микротрубочек и центросо-

мами как в гемопоэтических предшественниках, так и в других клеточных линиях, и что SBDS способен *in vitro* связываться с микротрубочками [20]. Более того, была продемонстрирована колокализация SBDS с F-актином в активированных нейтрофилах. Учитывая то, что для пациентов с СШД описаны нарушения поляризации актинового цитоскелета в нейтрофилах в ответ на хемоаттрактанты [21], полученные данные подтверждают, что SBDS играет определенную роль в актин-зависимых клеточных процессах.

Считается, что белок SBDS принимает участие еще в целом ряде внутриклеточных процессов: Fas-индуцируемом апоптозе [22], Rac2-зависимой миграции моноцитов [23], регуляции гомеостаза лизосом [24] и др. Интересно, что одним из последствий снижения экспрессии SBDS является гипер-активация сигнального пути mTOR, что приводит к усилению пролиферации гемопоэтических стволовых клеток и может predispose к развитию МДС и ОМЛ. В то же время на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства непосредственного участия белка SBDS в этих процессах, а наблюдаемые изменения могут носить вторичный характер по отношению к нарушению биогенеза рибосом и снижению эффективности трансляции [25].

Белок SBDS экспрессируется в различных клетках организма. В наибольшем количестве он обнаруживается в гемопоэтических клетках, клетках поджелудочной железы, костной ткани, гепатоцитах [9]. Это объясняет характерный спектр клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с СШД.

Гематологические проявления синдрома Швахмана–Даймонда

Цитопения

Для пациентов с СШД характерно наличие признаков костномозговой недостаточности, проявляющихся цитопенией различной степени тяжести. Нейтропения обнаруживается у большинства пациентов (по данным различных авторов, от 88 до 100%) и чаще всего наблюдается с первых лет жизни [26, 27]. Нейтропения обычно носит интермиттирующий характер, при котором возможны колебания числа нейтрофилов от крайне низких значений до нормального уровня. У детей до 1 года клинически значимой нейтропенией считается при снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 1000 кл/мкл, а у детей старше 1 года – менее 1500 кл/мкл [28]. Интересно, что у большинства пациентов с СШД могут выявляться дефекты подвижности, миграции и хемотаксиса нейтрофилов [21]. Эти нарушения могут быть связаны с аномальным распределением рецепторов конканавалина А на нейтрофилах [4, 5], а также с нарушениями полимеризации и деполимеризации F-актина, описанными при этом заболевании [21].

Анемия, как правило, легкой степени с низким уровнем ретикулоцитов встречается примерно у 80% пациентов с СШД, носит характер нормохромной и нормоцитарной, но (реже) может быть и макроцитарной [11, 26, 27]. Примерно у 80% пациентов отмечается повышение уровня фетального гемоглобина выше нормы, что может свидетельствовать о стрессовом характере гемопоэза или неэффективном эритропоэзе, связанном с апоптозом клеток еще до выхода из костного мозга.

Тромбоцитопения, определяемая как снижение концентрации тромбоцитов в крови ниже уровня 150 тыс/мкл, наблюдается при СШД несколько реже, чем нейтропения и анемия. По данным различных авторов, она присутствует у 24–88% пациентов [11, 26, 28]. В редких случаях у пациентов может наблюдаться тяжелая тромбоцитопения. В частности, в литературе есть сообщения о летальных исходах у пациентов с СШД из-за кровотечений на фоне глубокой тромбоцитопении [27].

Трехлинейная цитопения наблюдается у 10–65% пациентов. В литературе существуют описания случаев тяжелой аплазии, потребовавшей многократных заместительных трансфузий донорскими компонентами крови [29, 30].

Цитогенетические аномалии

На сегодняшний день хорошо известно, что пациенты с СШД имеют предрасположенность к приобретению нескольких характерных цитогенетических аномалий и появлению соответствующих новых клонов гемопоэза. К наиболее часто встречаемым перестройкам при СШД относят моносомию 7, делецию 7q, образование изохромосомы 7, трисомию 8 и делецию 20q [11, 28]. Обнаружение у пациента моносомии 7, делеции 7q, изохромосомы 7 или трисомии 8 служит угрожающим признаком и обычно свидетельствует о скором прогрессировании до МДС/ОМЛ. Тем не менее некоторые пациенты, у которых ранее была обнаружена изохромосома 7 или делеция 20q, могут являться носителями одной из этих цитогенетических аномалий в течение многих лет, не проявляя симптомов МДС [31].

Предрасположенность к развитию миелодиспластического синдрома/острого миелобластного лейкоза

Как и анемия Фанкони и врожденный дискератоз, СШД относится к группе синдромов предрасположенности к МДС и ОМЛ. Ввиду низкой распространенности заболевания данные о частоте и скорости развития МДС/ОМЛ у пациентов с СШД различаются в разных регистрах. Так, по данным французского регистра, развитие МДС/ОМЛ к 20 годам наблюдается у 18,8% пациентов с СШД, а к 30 годам – у 36,1% [11].

По данным канадского регистра, у пациентов с СШД наблюдается промежуточная кумулятивная частота развития МДС/ОМЛ (18%) по сравнению с другими врожденными синдромами предрасположенности к МДС/ОМЛ: анемией Фанкони (41%), врожденным дискератозом (13%), тяжелой врожденной нейтропенией (10%) и анемией Даймонда–Блекфена (0%) [32]. По данным французского регистра, средний возраст развития МДС/ОМЛ составляет 19 лет [11], по данным канадского регистра, – 20 лет [32].

Для пациентов с СШД в литературе описаны случаи развития различных вариантов ОМЛ: М0, М4, М5 и М6. Острый лимфобластный лейкоз и юношеский миеломоноцитарный лейкоз также могут развиваться у этих пациентов, однако реже, чем ОМЛ. Вариант М6 ОМЛ является самым часто наблюдаемым при СШД и составляет примерно 30% всех случаев лейкозов у этих пациентов [33].

Несмотря на то, что МДС и ОМЛ являются основными причинами смерти при СШД, к сожалению, на сегодняшний день не идентифицированы однозначные факторы риска их развития у таких пациентов. В связи с этим идентификация начальных клональных событий, запускающих лейкемогенез, является крайне важной проблемой с точки зрения разработки инструментов для раннего мониторинга пациентов, находящихся в предлейкемической фазе [34].

В недавнем исследовании Xia и соавт. были продемонстрированы поразительные ассоциации между специфическими соматическими мутациями при 2 различных врожденных нейтропениях с предрасположенностью к МДС/ОМЛ [35]. Так, было показано, что для тяжелой врожденной нейтропении с мутациями в гене *ELANE* характерно появление соматических мутаций в гене *CSF3R*, а для СШД – мутаций в гене *TP53*. Клональный гемопоэз, обусловленный соматическими мутациями *TP53*, наблюдался у 48% пациентов с СШД без признаков МДС на момент исследования, однако не обнаруживался ни у пациентов с мутациями *ELANE*, ни у здоровых добровольцев контрольной группы. У ряда пациентов с СШД обнаруживались множественные мутации *TP53*. Несмотря на отсутствие продольного наблюдения, результаты исследования свидетельствуют о том, что распространенность мутаций *TP53* при СШД имеет тенденцию к увеличению с возрастом [34, 35]. Появление соматических мутаций *TP53* на ранних стадиях клонального гемопоэза (до появления признаков МДС) убедительно свидетельствует о том, что гемопоэтические стволовые клетки с этими мутациями обладают некоторым преимуществом по сравнению с остальными. Обнаружение мутаций *TP53* как раннего признака клонального кроветворения в будущем может стать полезным инструментом для его мониторинга [34].

Негематологические проявления синдрома Швахмана–Даймонда

Как уже было сказано ранее, СШД – мультисистемное заболевание и кроме гематологических проявлений для пациентов характерно наличие ряда других клинических симптомов: экзокринной недостаточности поджелудочной железы, костных аномалий, нарушений функции печени и др.

Панкреатическая недостаточность различной степени выраженности наблюдается у большинства пациентов с СШД [5, 8, 17]. Чаще всего она проявляется с самого рождения в виде учащенного (до 15 раз/сут) разжиженного стула с жирным блеском и зловонным запахом. Как правило, тяжесть недостаточности поджелудочной железы не согласуется с выраженностью гематологических нарушений и скелетных аномалий [7]. В случаях, когда пациент не получает своевременной нутритивной коррекции и адекватной заместительной ферментной терапии, возможно быстрое появление симптомов гиповитаминоза (сухость кожи, рахит, нарушение минерализации костной ткани, геморрагический синдром) вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) [3, 6]. Примечательно, что примерно у трети пациентов с СШД могут наблюдаться признаки пищевой аллергии, что в ряде случаев затрудняет коррекцию нутритивного статуса [7].

Нарушения функции печени в виде гепатомегалии или повышения активности печеночных трансаминаз, по данным литературы, наблюдаются у 50–75% пациентов с СШД. Наиболее часто гепатомегалия наблюдается у маленьких детей и, как правило, проходит с возрастом [13, 36].

Большинство пациентов с СШД также имеют те или иные скелетные аномалии, среди которых наиболее часто встречаются отставание костного возраста, низкорослость, аномалии развития грудной клетки, клинодактилия, гипоплазия фаланг, вальгусная или варусная деформация стоп, сколиоз [20]. Кроме того, для пациентов характерны различные заболевания полости рта и зубов (стоматиты, периодонтиты, кариес), которые могут быть обусловлены как нейтропенией, так и нарушением минерализации эмали зубов [5, 20, 36].

У части пациентов с СШД описано наличие поражений других органов и систем (почки, глаза, кожа, семенники, сердце, нервная система и черепно-лицевые структуры), однако изменения, наблюдаемые в них, не являются специфическими для этого заболевания [11, 15, 31].

Диагностика

СШД представляет собой мультисистемное заболевание, и заподозрить его можно по характерному сочетанию клинических проявлений. Пациентам

необходимо комплексное обследование на предмет наличия нарушений функций органов и систем, наиболее часто поражаемых при этом заболевании.

Выявление признаков костномозговой недостаточности проводится врачом-гематологом. К критериям недостаточности кроветворения относятся следующие лабораторные отклонения: нейтропения (преходящая или постоянная), тромбоцитопения, гипопролиферативная анемия, макроцитоз, стойкое повышение концентрации фетального гемоглобина, который невозможно объяснить какой-либо другой причиной.

При исследовании костного мозга у пациентов с СШД часто наблюдаются сниженная клеточность, умеренное или большое количество нейтрального жира. Могут встречаться клетки макрофагально-гистиоцитарного ряда (липофаги, макрофаги с «остатками» клеточных элементов, единичные макрофаги с эритрофагоцитозом). Важной особенностью является сужение нейтрофильного ростка, сдвиг гранулоцитопоза влево и задержка созревания нейтрофилов [7, 26]. Также нередкой находкой являются признаки диспоза в нейтрофильном, мегакариоцитарном, эритроидном ростках. Выраженная мультилинейная дисплазия встречается реже и чаще всего свидетельствует о злокачественной миелоидной трансформации. В целом морфология костного мозга при СШД неспецифична, но может помочь дифференцировать это заболевание от других врожденных синдромов костномозговой недостаточности.

Дифференциальную диагностику гематологических проявлений при СШД необходимо проводить с тяжелой врожденной нейтропенией, приобретенными нейтропениями, различными синдромальными заболеваниями (WHIM-синдром, синдром Чедиака–Хигачи, анемия Фанкони, анемия Даймонда–Блекфена, гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ, МДС)) [36].

Для выявления нарушений экзокринной функции поджелудочной железы могут быть использованы тест на панкреатическую эластазу-1 в кале, копрологическое исследование и липидограмма кала. Важно отметить, что для проведения 2 последних необходимы отмена ферментных препаратов и оптимизация питания во время подготовки к исследованию. В связи с этим тест на панкреатическую эластазу-1, параметры которого не зависят от питания и приема панкреатических ферментов, на сегодняшний день нашел более широкое применение в качестве маркера экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Также у пациентов с СШД может наблюдаться снижение сывороточной концентрации иммунореактивного трипсинагена и панкреатической амилазы. При проведении ультразвукового исследования для

пациентов с СШД характерны уменьшение размеров поджелудочной железы и диффузная неоднородность ее структуры. Дифференциальную диагностику СШД стоит проводить с другими заболеваниями, сопровождающимися проявлениями панкреатической недостаточности: муковисцидозом, синдромом Шелдона–Рей, муколипидозом II типа, синдромом Пирсона [36].

Для выявления скелетных аномалий помимо объективного осмотра могут применяться различные рентгенологические методы (рентгенография, компьютерная томография, денситометрия). Важно отметить, что задержка физического и полового развития могут влиять на результаты денситометрии, поэтому проводить это исследование целесообразно только после определения костного возраста пациента [36].

При биохимическом исследовании крови у пациентов могут наблюдаться повышение щелочной фосфатазы, признаки синдрома цитолиза (повышение концентрации печеночных трансаминаз) и белково-энергетической недостаточности (гипохолестеринемия, гипопроteinемия), различные электролитные нарушения [5].

Несмотря на то, что диагноз СШД может быть заподозрен по характерному сочетанию клинических проявлений, окончательно он устанавливается лишь после проведения генетического исследования. Для верификации диагноза первым этапом возможен поиск 2 наиболее часто встречающихся мутаций в гене *SBDS*: с.183_184delinsCT и с.258+2T>C. Следующим этапом может быть выполнено секвенирование гена *SBDS* в целях поиска более редких генетических вариантов [36].

Лечение

Лечение пациентов с СШД – комплексное мероприятие, в котором участвуют специалисты различных профилей. Для коррекции нарушений, связанных с панкреатической недостаточностью, основную роль играют заместительная терапия препаратами панкреатина и диетотерапия. Кроме того, пациентам необходима супплементация жирорастворимыми витаминами (A, D, E, K) и микроэлементами под контролем их содержания в сыворотке крови [36, 37].

В случае наличия у пациента выраженных скелетных деформаций возможно проведение специального лечения, в ряде случаев – хирургического. Также немаловажным компонентом лечения является разработка и проведение индивидуального комплекса ортопедических мероприятий, направленных как на коррекцию уже существующих проблем, так и на профилактику возникновения новых.

Пациентам, у которых имеется тяжелая нейтропения (менее 500 кл/мкл) или наблюдаются частые рецидивирующие бактериальные или грибковые инфекции на фоне стойкого снижения абсолютного числа нейтрофилов менее 1000 кл/мкл, показана терапия препаратами гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ). Обычно используются схемы терапии, когда препарат вводится подкожно в дозе 2–3 мкг/кг каждые 3–5 дней [37]. Интервалы введения препарата могут как увеличиваться, так и сокращаться. Доза препарата и частота введения определяются врачом-гематологом или врачом-иммунологом индивидуально под контролем показателей гемограммы. Пациентам, получающим терапию Г-КСФ, показано проведение костномозговой пункции с морфологическим и цитогенетическим исследованием клеток каждые 12 мес [37].

Вопрос о точных показаниях к трансплантации костного мозга у пациентов с СШД до конца не решен. Большинство авторов рекомендуют задуматься о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в случае развития у пациента трехростковой цитопении, МДС или острого лейкоза [38]. По данным недавнего крупного исследования Myers и соавт., 5-летняя выживаемость после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составляет 72% для пациентов с СШД, трансплантированных в связи с развитием серьезных проявлений костномозговой недостаточности (трехростковой цитопении или апластической анемии), и всего 15% для пациентов, трансплантированных по поводу МДС/ОМЛ [38]. Это указывает на необходимость совершенствования подходов к лечению таких пациентов, в частности режимов кондиционирования и профилактики тяжелых посттрансплантационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы накопилось много новых знаний о молекулярных процессах, лежащих в основе патогенеза СШД, и его характерных клинических и лабораторных проявлениях. Кроме того, были выработаны определенные подходы к мониторингу и лечению пациентов с этим заболеванием. Тем не менее на сегодняшний день остается целый ряд нерешенных вопросов. Прежде всего, не установлено, в каких внутриклеточных процессах белок SBDS принимает прямое участие, а на какие влияет опосредованно. До конца не ясна его роль в гемопоэзе. Кроме того, требуются дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов лейкомогенной трансформации при СШД, а также уточнения факторов риска развития МДС/ОМЛ и подходов к лечению этих пациентов. Также, несмотря на однозначное увеличение осведомленности врачей-педиатров о характерной клинической и лабораторной картине заболевания, часть пациентов все еще проходят долгий путь до окончательной постановки диагноза. Для своевременной диагностики и эффективного лечения этого редкого заболевания необходимы мультидисциплинарный подход и слаженная работа специалистов самых разных специальностей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Tesakov I.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-3449>

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

Sveshnikova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4720-7319>

Литература

- Shwachman H., Diamond L., Oski F., Khaw K.-T. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964; 65: 645–63. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
- Bodian M., Sheldon W., Lightwood R. Congenital Hypoplasia of the Exocrine Pancreas. *Acta Paediatrica (Stockh)* 1964; 53: 282–93. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07237.x
- Mack D., Forstner G., Wilschanski M., Freedman M., Durie P. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996; 111 (6): 1593–602. DOI: 10.1016/s0016-5085(96)70022-7
- Dror Y., Ginzberg H., Dalal I., Cherepanov V., Downey G., Durie P., et al. Immune function in patients with Shwachman–Diamond syndrome: Immune Profile in Shwachman–Diamond Syndrome. *Br J Haematol* 2001; 114 (3): 712–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02996.x
- Dror Y. Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (7): 892–901. DOI: 10.1002/pbc.20478
- Goobie S., Popovic M., Morrison J., Ellis L., Ginzberg H., Boocock G.R.B., et al. Shwachman–Diamond Syndrome with Exocrine Pancreatic Dysfunction and Bone Marrow Failure Maps to the Centromeric Region of Chromosome 7. *Am J Hum Genet* 2001; 68 (4): 1048–54. DOI: 10.1086/319505
- Ginzberg H., Shin J., Ellis L., Morrison J., Ip W., Dror Y., et al. Shwachman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr* 1999; 135 (1): 81–8. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70332-x
- Boocock G.R.B., Morrison J.A., Popovic M., Richards N., Ellis L., Durie P.R., Rommens J.M. Mutations in SBDS are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33 (1): 97–101. DOI: 10.1038/ng1062
- Austin K.M., Gupta M.L., Coats S.A., Tulpule A., Mos-

- toslavsky G., Balazs A.B., et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118 (4): 1511–8. DOI: 10.1172/JCI33764
10. Woloszynek J.R., Rothbaum R.J., Rawls A.S., Minx P.J., Wilson R.K., Mason P.J., et al. Mutations of the *SBDS* gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* 2004; 104 (12): 3588–90. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1516
 11. Donadieu J., Fenneteau O., Beaupain B., Beaufils S., Bellanger F., Mahlaoui N., et al.; Associated investigators of the French Severe Chronic Neutropenia Registry. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2012; 97 (9): 1312–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.057489
 12. Ball H.L., Zhang B., Riches J.J., Gandhi R., Li J., Rommens J.M., Myers J.S. Shwachman-Bodian Diamond syndrome is a multi-functional protein implicated in cellular stress responses. *Hum Mol Genet* 2009; 18 (19): 3684–95. DOI: 10.1093/hmg/ddp316
 13. Nishimura G., Ikegawa S., Makita Y., Masuno M., Ohashi H., Nakashima E., Mabuchi A. Novel *SBDS* mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Hum Genet* 2004; 114 (4): 345–8. DOI: 10.1007/s00439-004-1081-2
 14. Tummla H., Walne A.J., Williams M., Bockett N., Collopy L., Cardoso S., et al. *DNAJC21* Mutations Link a Cancer-Prone Bone Marrow Failure Syndrome to Corruption in 60S Ribosome Subunit Maturation. *Am J Hum Genet* 2016; 99 (1): 115–24. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.002
 15. Stepensky P., Chacón-Flores M., Kim K.H., Abuzaitoun O., Bautista-Santos A., Simanovsky N., et al. Mutations in *EFL1*, an *SBDS* partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet* 2017; 54 (8): 558–66. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104366
 16. Quin J.E., Devlin J.R., Cameron D., Hannan K.M., Pearson R.B., Hannan R.D. Targeting the nucleolus for cancer intervention. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842 (6): 802–16. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.12.009
 17. Ganapathi K.A., Austin K.M., Lee C.-S., Dias A., Malsch M.M., Reed R., Shimamura A. The human Shwachman-Diamond syndrome protein, *SBDS*, associates with ribosomal RNA. *Blood* 2007; 110 (5): 1458–65. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075184
 18. Finch A.J., Hilcenko C., Basse N., Drynan L.F., Goyenechea B., Menne T.F., et al. Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome. *Genes Dev* 2011; 25 (9): 917–29. DOI: 10.1101/gad.623011
 19. Orelia C., Verkuiljen P., Geissler J., van den Berg T.K., Kuijpers T.W. *SBDS* expression and localization at the mitotic spindle in human myeloid progenitors. *PLoS One* 2009; 4 (9): e7084. DOI: 10.1371/journal.pone.0007084
 20. Mäkitie O., Ellis L., Durie P., Morrison J., Sochett E., Rommens J., Cole W. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in *SBDS*. *Clin Genet* 2004; 65 (2): 101–12. DOI: 10.1111/j.0009-9163.2004.00198.x
 21. Orelia C., Kuijpers T.W. Shwachman-Diamond syndrome neutrophils have altered chemoattractant-induced F-actin polymerization and polarization characteristics. *Haematologica* 2009; 94 (3): 409–13. DOI: 10.3324/haematol.13733
 22. Rujkijyanont P., Watanabe K.-I., Ambekar C., Wang H., Schimmer A., Beyene J., Dror Y. *SBDS*-deficient cells undergo accelerated apoptosis through the Fas-pathway. *Haematologica* 2008; 93 (3): 363–71. DOI: 10.3324/haematol.11579
 23. Leung R., Cuddy K., Wang Y., Rommens J., Glogauer M. *Sbds* is required for Rac2-mediated monocyte migration and signaling downstream of RANK during osteoclastogenesis. *Blood* 2011; 117 (6): 2044–53. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282574
 24. Vitiello S.P., Benedict J.W., Padilla-Lopez S., Pearce D.A. Interaction between Sdo1p and Btn1p in the *Saccharomyces cerevisiae* model for Batten disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19 (5): 931–42. DOI: 10.1093/hmg/ddp560
 25. Warren A.J. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome. *Adv Biol Regul* 2018; 67: 109–27. DOI: 10.1016/j.jbior.2017.09.002
 26. Aggett P.J., Cavanagh N.P., Matthew D.J., Pincott J.R., Sutcliffe J., Harries J.T. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. *Arch Dis Child* 1980; 55 (5): 331–47. DOI: 10.1136/adc.55.5.331
 27. Kuijpers T.W., Nannenberg E., Alders M., Bredius R., Hennekam R.C.M. Congenital Aplastic Anemia Caused by Mutations in the *SBDS* Gene: A Rare Presentation of Shwachman-Diamond Syndrome. *Pediatrics* 2004; 114 (3): e387–91. DOI: 10.1542/peds.2003-0651-F
 28. Smith O.P., Hann I.M., Chessells J.M., Reeves B.R., Milla P. Hematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1996; 94 (2): 279–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1788.x
 29. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C.P. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta* 2009; 30 (6): 473–82. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.02.009
 30. Barrios N., Kirkpatrick D., Regueira O., Wuttke B., McNeil J., Humbert J. Bone marrow transplant in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1991; 79 (2): 337–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04545.x
 31. Valli R., Minelli A., Galbiati M., D'Amico G., Frattini A., Montalbano G., et al. Shwachman-Diamond syndrome with clonal interstitial deletion of the long arm of chromosome 20 in bone marrow: hematological features, prognosis and genomic instability. *Br J Haematol* 2019; 184 (6): 974–81. DOI: 10.1111/bjh.15729
 32. Hashmi S., Allen C., Klaassen R., Fernandez C., Yanofsky R., Shereck E., et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2011; 79 (5): 448–58. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01468.x
 33. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J., Dodge J., Toiviainen-Salo S., Mäkitie O., et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1242: 40–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x
 34. Donadieu J., Delhommeau F. TP53 mutations: the dawn of Shwachman clones. *Blood* 2018; 131 (4): 376–7. DOI: 10.1182/blood-2017-11-815431
 35. Xia J., Miller C.A., Baty J., Ramesh A., Jotte M.R.M., Fulton R.S., et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in congenital neutropenia. *Blood* 2018; 131 (4): 408–16. DOI: 10.1182/blood-2017-08-801985
 36. Ипатова М.Г., Деордиева Е.А., Швец О.А., Мухина А.А., Моисеева А.А., Родина Ю.А. и др. Генетические и клинико-лабораторные особенности синдрома Швахмана-Даймонда в России: проспективное исследование. *Вопросы современной педиатрии* 2019; 18 (5): 393–400. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2057
 37. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Фиононова Н.А., Полякова С.И. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана-Даймонда. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95 (6): 181–6.
 38. Myers K., Hebert K., Antin J., Boulad F., Burroughs L., Hofmann I., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Shwachman-Diamond Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (8): 1446–51. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.04.029