

## Проект консенсусных рекомендаций по диагностике и лечению синдрома Швахмана-Даймонда

Йиغال Дрор<sup>1</sup>, Жан Донадьё<sup>2</sup>, Ютта Коглмайер<sup>3</sup>, Джон Додж<sup>4</sup>, Санна Тоивиаинен-Сало<sup>5</sup>, Оути Макити<sup>5</sup>, Элизабет Керр<sup>1</sup>, Корнелия Зейдлер<sup>6</sup>, Акико Шимакура<sup>7</sup>, Нил Ша<sup>3</sup>, Марко Чиполли<sup>8</sup>, Тако Куйперс<sup>9</sup>, Питер Дьюри<sup>1</sup>, Джоанна Ромменс<sup>1</sup>, Лизбет Сидериус<sup>10</sup> и Джонсон М. Лиу<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Госпиталь для больных детей, Университет Торонто, Онтарио, Канада. <sup>2</sup>Больница Армана Труссо, Париж, Франция. <sup>3</sup>Больница Грейт Ормонд-стрит и Институт здоровья ребенка, Лондон, Великобритания. <sup>4</sup>Уэльский университет Суонси, Великобритания. <sup>5</sup>Больница Хельсинкского университета и Детская больница, Хельсинкский университет, Хельсинки, Финляндия.

<sup>6</sup>Ганновская высшая медицинская школа, Ганновер, Германия. <sup>7</sup>Центр исследования раковых заболеваний Фреда Хатчинсона, Вашингтонский университет, Сиэтл, Вашингтон, США. <sup>8</sup>Центр кистозного фиброза, Больница Оспедале Маджоре, Верона, Италия. <sup>9</sup>Детская больница Эммы, Научный медицинский центр, Амстердам, Нидерланды. <sup>10</sup>Детский медицинский центр, Меппел, Нидерланды.

<sup>11</sup>Медицинский исследовательский институт Фейнштейна, Манхассет, Детский медицинский центр Коэн, Нью-Гайд-Парк, Нью-Йорк, США. Почтовый адрес: Johnson M. Liu, MD, The Feinstein Institute for Medical Research, Cohen Children's Medical Center of NY, Room 255, New Hyde Park, NY 11040, Jliu3@NSHS.edu

**Синдром Швахмана-Даймонда (SDS) – аутосомно-рецессивное расстройство, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы и недостаточностью костного мозга, часто связанными с задержками нервно-психического развития и костными аномалиями.**

**Исследования показали, что SDS обусловлен мутациями в гене SBDS. Данная статья является проектом рекомендаций по диагностике и оценке аномалий внутренних органов и систем, а также лечению гематологических, панкреатических, пищевых, стоматологических и неврологических осложнений. В статье представлены новейшие рекомендации по диагностике и лечению заболевания и отражены последние достижения в понимании его генетической основы и клинических проявлений, основанные на совместной оценке опытных врачей из Канады, Европы и США. Во всех случаях, когда это возможно, сделаны выводы, подкреплённые фактами. Тем не менее, как и в случае любых других редких заболеваний, данные о SDS часто не систематизированы. Авторы будут благодарны читателям за любые комментарии.**

### Введение

#### Лечение: координированная модель оказания помощи

Синдром Швахмана-Даймонда, впервые описанный в 1964 г. [1-3], - мультисистемное заболевание, поражающее костный мозг, поджелудочную железу, костный скелет и другие органы. Сложность клинического фенотипа, редкость заболевания и недостаток масштабных исследований затрудняют принятие решений по ведению пациентов. Последний доклад о консенсусных рекомендациях по СШД был опубликован в 2002 г. [4]. Открытие гена SBDS в 2003 г. [5] привело к изменению диагностических показателей. Теперь возможна диагностика SDS по анализу ДНК еще до формирования полной клинической картины. Дальнейшие клинические наблюдения и первые результаты исследований экспериментальных моделей показали, что мутации гена SBDS затрагивают широкий спектр функций, в результате чего был пересмотрен клинический фенотип и спектр болезней человека. В частности, по всей вероятности, до сих пор недостаточно учтены такие нейрокогнитивные проявления, как нарушения поведения и обучения. Многообразие проявлений SDS говорит о необходимости согласованного междисциплинарного подхода к лечебной работе. Консенсусные рекомендации, представленные в этом документе, освещая различные аспекты SDS, способствуют раннему распознаванию, профилактике и лечению болезни, и нацелены на улучшение качества лечебной работы.

#### Общие признаки SDS

Среди основных проявлений SDS выделяют недостаточность костного мозга, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы и неправильное развитие скелета<sup>6-8</sup>. Кроме того, могут быть затронуты печень, почки, зубы, мозг и иммунная система<sup>6,9-13</sup>. Также SDS связан с предрасположенностью к миелодиспластическому синдрому (MDS) и лейкемии<sup>6,9,14-16</sup>. SDS – редкий наследственный синдром костной недостаточности. По предварительным оценкам, частота возникновения заболевания составляет 1/76000. [17] Хотя SDS является заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, зарегистрировано в 1,7 раз больше пациентов мужского пола, чем женского. [10]

**Гематологические проявления.** Самая частая гематологическая патология, возникающая почти у всех пациентов и диагностируемая уже в неонатальный период<sup>6,18</sup> - нейтропения. Она может быть как персистирующей, так и периодической, при которой содержание нейтрофилов колеблется от чрезвычайно низкого до нормального уровня. У некоторых пациентов наблюдаются нарушения миграции и хемотаксиса нейтрофилов при SDS<sup>1,14,19</sup>. Анемия с низким уровнем ретикулоцитов наблюдается у около 80% пациентов. Эритроциты, как правило, нормохромные и нормоцитарные, но могут быть и макроцитарными<sup>20</sup>. Фетальный гемоглобин повышен у 80% пациентов<sup>21</sup>. Анемия,

как правило, бессимптомная. Временами наблюдается тромбоцитопения, с уровнем тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ , а также трехлинейная цитопения.

Отмечено несколько случаев тяжелой аплазии, требующей переливания крови<sup>6,22,23</sup>.

Биопсийный образец костного мозга, как правило, выглядит гипопластическим, с повышенным содержанием жировой ткани<sup>6,21</sup>, однако также встречаются образцы, у которых насыщенность клетками в норме или даже выше нормы<sup>10,14</sup>. У некоторых пациентов встречается однолинейная гипоплазия, как правило, миелоидная<sup>9,10</sup>. Часто наблюдается гранулопоэз со сдвигом влево<sup>6,10</sup>. Как правило, в эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клетках-предшественниках заметны лёгкие диспластические изменения, степень которых может варьировать. Однако выраженная мультилинейная дисплазия встречается реже и может сигнализировать о злокачественных изменениях спинного мозга.

### **Нарушение функции поджелудочной железы, питание и болезни печени**

Клинический признак СШД (SDS)- нарушение экзокринной функции поджелудочной железы варьирующей степени тяжести, как в сочетании с нарушением пищеварения, так и без него<sup>10</sup>. Гистологические исследования поджелудочной железы показывают обширное замещение панкреатических ацинусов жировой тканью с сохранением островков Лангерганса и протоков<sup>3,6</sup>. Нарушение функции поджелудочной железы, как правило, диагностируется в течение первых 6 месяцев жизни или (у 90% пациентов) в течение первого года жизни<sup>9</sup>. Секрция электролитов и жидкости в протоках остается в пределах нормы, однако секрция протеолитических ферментов существенно понижена, что приводит к стеаторее<sup>9,24</sup>. У детей старшего возраста функция поджелудочной железы может улучшиться сама по себе. К 4-летнему возрасту почти 50% пациентов перестают нуждаться в пищевых добавках, содержащих ферменты поджелудочной железы, если анализы подтверждают нормализацию всасывания жиров<sup>9</sup>. Хотя причинно-следственный механизм этого явления неизвестен, всасывание жиров нормализуется с годами лишь у части пациентов. Несмотря на облегчение субъективных симптомов, количественное исследование функции поджелудочной железы выявило у всех пациентов хронический недостаток панкреатической секреции<sup>9</sup>.

У маленьких детей с СШД часто возникает гепатомегалия. Повышенный уровень ферментов печени в сыворотке крови наблюдается у 75% пациентов, чаще всего у младенцев и маленьких детей, и нормализуется с возрастом. Хотя мы не располагаем достаточным количеством длительных наблюдений за пациентами с СШД, по всей видимости, печеночная недостаточность не имеет каких-либо серьезных или продолжительных клинически значимых последствий<sup>25</sup>. Случаев хронической печеночной недостаточности в недавних исследованиях не наблюдалось<sup>26</sup>.

Средний вес при рождении соответствует 25-му процентилю. На первом году жизни часто проявляются признаки, как правило, предшествующие диагностике: задержка роста, связанная с недостаточностью питания. Это обусловлено различными факторами, в т.ч. недостаточным получением питательных веществ (иногда в сочетании с трудностями с кормлением), недостаточностью функции поджелудочной железы и частыми инфекциями<sup>6,10</sup>. Более чем у половины пациентов показатели роста и веса опустились ниже 3-го перцентиля к первому дню рождения. После диагностики при адекватном лечении большинство детей демонстрирует нормальные темпы роста, но их рост и вес остаются стабильно ниже 3-го перцентиля<sup>9</sup>.

**Другие проявления.** СШД вызывает такие болезни костей, как дисплазия скелета<sup>6,10,27-30</sup> и остеопороз с низким костным обменом<sup>31</sup>. Дисплазия скелета обычно выражается в метафизарных изменениях длинных трубчатых костей и реберно-хрящевых соединений (Рис. 1), однако встречаются также некоторые более редкие костные патологии, такие как добавочные или сросшиеся пальцы<sup>12,32</sup>. У всех пациентов из небольшой группы на определенном этапе проявлялись некоторые признаки метафизарной дисплазии, но частота и темп развития на данный момент неизвестны<sup>27</sup>.

Также возможны запоздалое прорезывание коренных зубов, дисплазия зубов, повышенный риск кариеса зубов, заболевания пародонта. В редких случаях встречаются патологии почек, глаз, кожи, яичек, эндокринной ткани поджелудочной железы, сердца, нервной системы и черепно-лицевой области<sup>6,10,33,34</sup>.

### **Как диагностировать СШД?**

У большинства пациентов в грудном возрасте отмечается задержка роста, трудности с кормлением и/или частые инфекции. Клинический диагноз обычно ставится в течение первых лет жизни, но в некоторых случаях СШД может быть обнаружен у детей старшего возраста и даже у взрослых.

Для того, чтобы установить диагноз (таблица 1), необходимо: а) зарегистрировать характерное нарушение экзокринной функции поджелудочной железы и гематологические патологии<sup>10,35,36</sup> и б) исключить все известные причины нарушения экзокринной функции поджелудочной железы и недостаточности костного мозга.

Важно исключить кистозный фиброз (самая частая причина панкреатической недостаточности) тестом на содержание хлорида натрия в потовой жидкости; синдром Пирсона (недостаточность функции поджелудочной железы и цитопения, кольцевидные сидеробласты в костном мозге и вакуолизованные эритроидные и миелоидные клетки-предшественники); хрящево-волосную гипоплазию (диарея и цитопения, метафизарная хондродисплазия, чаще встречается в некоторых изолированных популяциях, например, у амишей) и другие наследственные синдромы недостаточности костного мозга (например, врожденный дискератоз).

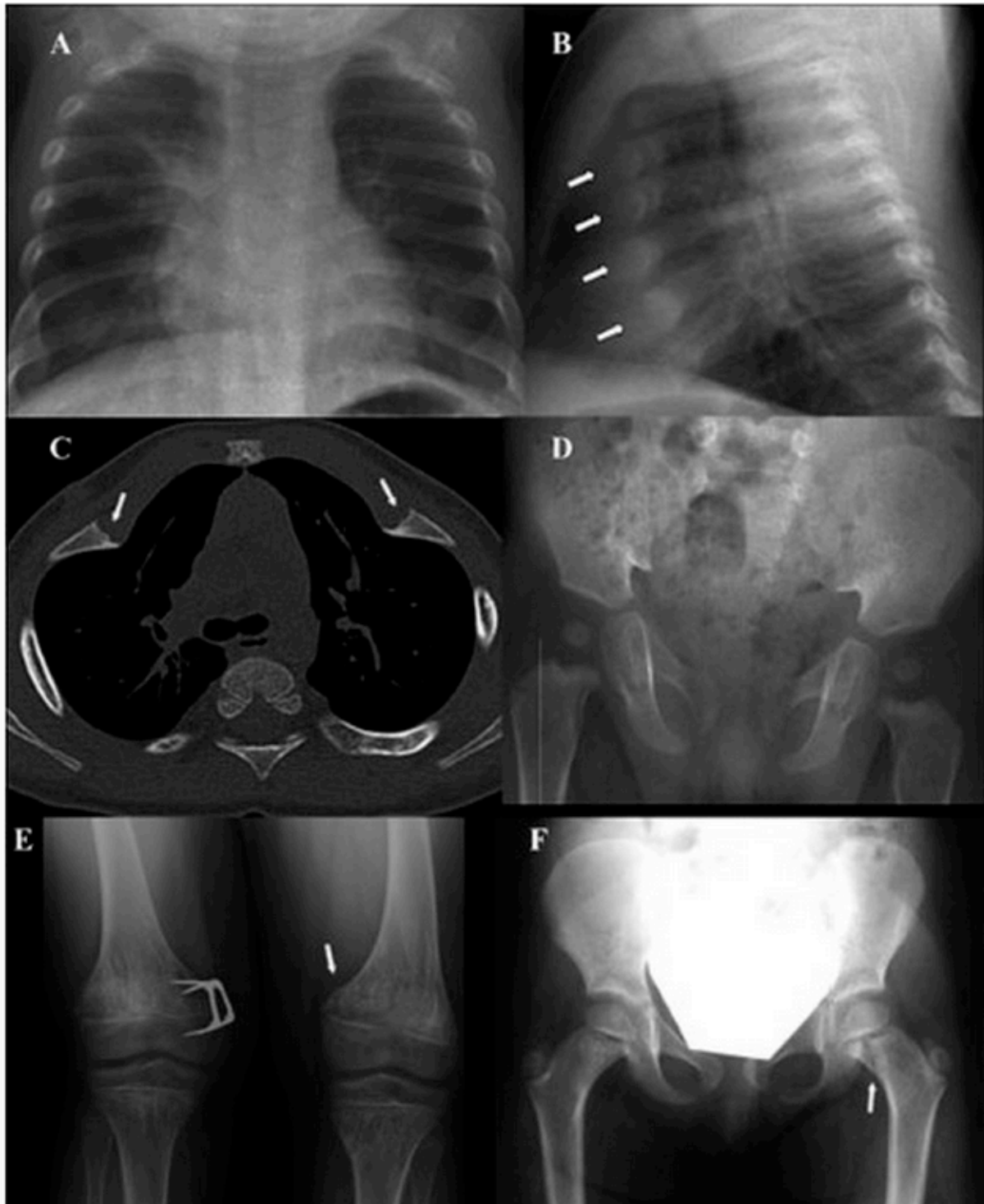


Рисунок 1. Особенности скелетной рентгенографии при СШД. (А и В) Короткие ребра с выраженной экскавацией и расширенными передними концами (отмечены стрелками) на рентгеновском снимке 11-месячного ребенка. (С) На компьютерной томограмме видна деформированная грудная клетка с короткими ребрами и экскавацией, а также аномально расширенные реберно-хрящевые соединения (отмечены стрелками). (D) Широкий таз, короткие подвздошные впадины, вальгусное положение шеек бедра и широкие проксимальные метафизы бедренных костей на рентгеновском снимке таза 11-месячного ребенка. (E) Выраженные метафизарные изменения и полосы уплотненной костной ткани в бедрях и коленях 14-летнего ребенка. Вследствие наружного отклонения голени был проведен медиальный гемиепифизеодез правого дистального отдела бедра. Усталостный перелом левого дистального отдела бедра (отмечен стрелкой). (F) Широкие шейки бедра с патологией метафизарной структуры и усталостный перелом метафиза левой шейки бедра (отмечен стрелкой).

Таблица 1. Клинические и молекулярные диагностические критерии

Диагностические критерии

Клинический диагноз ставится на основании совокупности гематологической цитопении любого вида (чаще всего нейтропении) и нарушения экзокринной функции поджелудочной железы.

Возможны следующие гематологические отклонения:

- а) нейтропения  $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ , выявленная как минимум дважды за последние минимум 3 месяца;
- б) гипопродуктивная цитопения, выявленная как дважды за последние минимум 3 месяца.

Признаки, подтверждающие диагноз, но требующие дополнительных доказательств:

- а) стойкий повышенный уровень гемоглобина F, выявленный как минимум дважды с промежутком как минимум 3 месяца;
- б) стойкий макроцитоз эритроцитов, выявленный как минимум дважды с промежутками как минимум 3 месяца, не имеющий другой этиологии, такой как гемолиз или нехватка питательных веществ.

Дисфункцию поджелудочной железы можно диагностировать на следующих основаниях:

- а) пониженный уровень ферментов поджелудочной железы с учетом возраста [фекальная эластаза, трипсиноген сыворотки крови, (изо-)амилаза сыворотки крови, липаза сыворотки крови].

Признаки, подтверждающие диагноз, но требующие дополнительных доказательств:

- а) аномальное содержание жира в 72-часовой пробе кала;
- б) пониженный уровень как минимум 2 жирорастворимых витаминов (A, D, E, K);
- в) признаки липоматоза поджелудочной железы (например, выявленные во время УЗИ, КТ, МРТ или медико-патологического исследования поджелудочной железы при патологоанатомическом вскрытии).

Некоторые дополнительные косвенные признаки, подкрепляющие диагноз СШД:

- а) патологии костей;
- б) поведенческие расстройства;
- в) наличие родственника первой степени с ранее диагностированным СШД.

Другие причины недостаточности поджелудочной железы должны быть исключены, особенно в случае отрицательного результата анализа на мутации гена SBDS.

#### **Молекулярная диагностика: биаллельная мутация гена SBDS**

Положительные результаты анализа как на доказанно вредные мутации гена SBDS, так и на мутации, вредные по прогнозам, например с помощью моделирования белков или систем экспрессии мутантного SBDS

Внимание:

Часто возникают ситуации, когда при наличии клинических симптомов молекулярный диагноз НЕ подтверждается:

- Нет выявленных мутаций (около 10% случаев)
- Мутация только в одном аллеле
- Ранее неизвестные вариации нуклеотидной последовательности гена или НЕ фенотипическая последовательность: новая мутация, например, предсказанное изменение с утратой смысла, относительно которого еще невозможно предсказать, вызывает ли оно СШД.
- Полиморфизм SBDS хотя бы в одном аллеле из двух. Возможно, необходимо провести исследование среди больших групп населения, чтобы определить, имеет ли полиморфизм последовательности гена диагностическое значение.

#### **Фенотип экзокринной функции поджелудочной железы**

Диагностировать нарушения экзокринной функции поджелудочной железы довольно сложно, т.к. большинство тестов для определения функции поджелудочной железы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Это осложняется тем, что почти у половины пациентов с СШД функция поджелудочной железы улучшается с возрастом. Симптомы нарушения пищеварения появляются только в том случае, если экзокринные резервы поджелудочной железы уже исчерпаны на 98%. Т.е. результаты анализа 72-часовой

пробы кала могут быть в норме, несмотря на существенное нарушение функции ацинарного отдела поджелудочной железы. Термины недостаточность поджелудочной железы (НПЖ) и достаточность поджелудочной железы (ДПЖ) были введены искусственно, чтобы различать пациентов с НПЖ, нуждающихся в пищевых добавках с ферментами поджелудочной железы, и пациентов с ДПЖ, ресурсы поджелудочной железы которых постоянно сокращаются без клинических проявлений нарушений пищеварения.

По этим причинам при оценке данных пациентов с предполагаемым диагнозом СШД рекомендуются альтернативные подходы для подтверждения панкреатической дисфункции. Концентрация серологических ферментов поджелудочной железы является полезным маркером панкреатического фенотипа у пациентов с СШД. У пациентов с СШД и НПЖ наблюдается низкая концентрация иммунореактивного трипсиногена в сыворотке крови ( $< 6$  мг/л). Однако у пациентов с ДПЖ концентрация серологического трипсиногена обычно превышает 6 мг/л, а у одной пятой пациентов с ДПЖ измеренная концентрация совпадает с нормальными значениями. Таким образом, низкий уровень серологического трипсиногена помогает определить панкреатический фенотип, однако нормальный показатель не исключает нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Напротив, у пациентов с СШД всех возрастов наблюдается низкая серологическая активность изоамилазы поджелудочной железы, независимо от панкреатического статуса или концентрации трипсиногена. К сожалению, серологическую активность изоамилазы нельзя использовать в качестве единственного маркера панкреатического фенотипа СШД, потому что выработка изоамилазы свидетельствует о характере постнатального развития в зависимости от возраста. У здоровых детей наблюдается низкая концентрация панкреатической изоамилазы (как у пациентов с СШД), которая повышается и достигает показателей взрослых примерно к трехлетнему возрасту.

Чтобы преодолеть данные ограничения, серологический трипсиноген, изоамилаза и возраст были включены в принцип диагностики панкреатического фенотипа СШД с использованием метода Древа Классификации и Регрессии (CART), изобретенного Breiman *et al.*<sup>37</sup> За исключением пациентов младше трехлетнего возраста, данный принцип помог эффективно разграничить контрольную группу и пациентов с подтвержденным клиническим диагнозом СШД.

Можно рассмотреть несколько альтернативных неинвазивных подходов для установления или исключения панкреатической дисфункции, включая многомерные снимки (ультразвук, КТ или МРТ) для обнаружения жирового перерождения поджелудочной железы и концентрации фекального фермента панкреатической эластазы или химотрипсина. Концентрация фекальной эластазы менее 200 мг/г стула свидетельствует о серьезной дисфункции поджелудочной железы, а уровень фекальной эластазы  $< 100$  мг/г может говорить о нарушении пищеварения из-за экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Исследования экскреции жира с калом напрямую свидетельствуют о серьезности нарушения адсорбции, но, как было сказано выше, они не указывают на конкретную проблему поджелудочной железы, если обнаружено нарушение адсорбции жира.

Метод «золотого стандарта», подразумевающий прямое измерение панкреатической секреции с использованием перфузионного исследования кишечного маркера для количественного определения хронированных накоплений поджелудочного сока во время гормональных стимуляций холецистокинином и секретинном, позволил получить полезную информацию о патофизиологии экзокринной поджелудочной железы. Тем не менее, этот комплексный неинвазивный тест играет незначительную роль в клинических условиях и преимущественно используется только в исследовательской деятельности. Не рекомендуется использовать альтернативные неколичественные методы сбора секретов, включая отсасывание поджелудочного сока с помощью дуоденоскопа или однопросветного дуоденального зонда, так как они демонстрируют значительную вариативность результатов, и приблизительно 25% пациентов с ДПЖ с низким панкреатическим резервом могут быть ошибочно классифицированы как пациенты с НПЖ.

Гематологический фенотип

Гематологический фенотип чаще всего характеризуется периодической или постоянной нейтропенией, но при этом часто наблюдается цитопения других последовательностей кровяных клеток. Типичными признаками также являются макроцитоз эритроцитов, высокий уровень гемоглобина F и гипоплазия костного мозга различной степени.

Рекомендуется исследование хромосомных разрывов с применением дизэпоксибутана и митомицина C для исключения анемии Фанкони, за исключением случаев, когда анамнез, осмотр и начальное обследование являются средствами диагностики СШД. Для первоначальной оценки основными являются пункция костного мозга и биопсия, которые должны включать оценку насыщенности клетками, дифференциал, содержание железа и цитогенетику. Цитогенетические показатели костного мозга, равные  $i(7q)$  или  $del(20q)$ , скорее всего, связаны с СШД. Исследования в области вирусологии (например, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус и парвовирус В19) можно рассматривать в качестве клинически установленных для исключения других случаев подавления деятельности костного мозга и невозможности развития.

#### Скелетный фенотип

Характерные скелетные аномалии в сочетании гематологическими или панкреатическими аномалиями, вероятнее всего, являются признаком СШД. Костная дисплазия СШД характеризуется небольшим ростом, замедленным проявлением, но последующим нормальным развитием вторичных центров окостенения, а также переменными метафизарными расширениями и неравномерностями, которые чаще всего наблюдаются в области ребер в раннем детстве и в области проксимальной и дистальной бедренной кости в более позднем детском и подростковом возрасте.<sup>10,27</sup> В редких случаях поражение скелета может быть очень серьезным, с сопутствующими распространенными костными аномалиями<sup>38</sup>. Хотя со временем метафизарные изменения часто становятся незаметными и неважными с клинической точки зрения, они также могут прогрессировать и приводить к деформации конечностей, особенно часто в области бедер и колен, или усталостным переломам шейки бедра. Помимо метафизарной хондродисплазии, СШД связан с ранним остеопорозом, характеризующимся низкой костной массой и остеопоротическими переломами позвоночника<sup>31</sup>.

#### Другие клинические данные

Небольшой рост с или без нарушения питания также является характерной чертой СШД. Гепатомегалия с незначительными или средними биохимическими аномалиями печени часто наблюдается у младенцев и маленьких детей с СШД.

#### Молекулярные исследования

Так как диагностировать СШД в клинических условиях обычно бывает трудно, а пациенты могут находиться на стадии болезни, при которой еще нет очевидных клинических признаков недостаточности поджелудочной железы, рекомендуется проводить исследования на мутацию гена SBDS в большинстве или во всех предполагаемых случаях (Таблица 1). Примечательно, что результаты исследований мутации могут быть отрицательными у приблизительно 10% пациентов с СШД и что в некоторых семьях были впервые обнаружены мутации SBDS.

#### **Как контролировать пациента после постановки диагноза?**

Рекомендованные базовые исследования указаны в Таблице 2.

#### Гематология

Гематологическая оценка должна включать общий (полный) анализ крови, среднее гематокритное число, мазок периферической крови, дифференциал, анализ ретикулоцитов, уровень гемоглобина F и коагулограмму в случае клинических симптомов кровотечения. Если есть подозрение на СШД или диагноз подтвержден, для базового осмотра рекомендуется провести мазок пунктата костного мозга, биопсию и цитогенетическую оценку (см. раздел IV).

Полный анализ крови – основной параметр, который необходимо контролировать: для стабильных пациентов его надо повторять каждые 3-6 месяцев. Любые клинические осложнения, включая рецидивы инфекции, синяки, астению и бледность, могут потребовать проведения дополнительного анализа в промежутке между запланированными обследованиями. Цель планового анализа – определить базовый профиль пациентов, оценить риск инфекции и, возможно, определить характерные черты, связанные с дефицитом питания, такими как дефицит железа или фолата, а также обнаружить развитие аномалий костного мозга, таких как серьезное поражение костного мозга, миелодиспластический синдром (МДС) или лейкемия.

Когда происходит регулярный рецидив инфекций, необходимо проверить уровень иммуноглобулина и поствакцинальных антител с целью исключения сопутствующего иммунодефицита.

Систематическая оценка нейтрофильного хемотаксиса не является необходимой при обычном наблюдении пациентов.

Поджелудочная железа.

Как только появилось подозрение на СШД, или диагноз был подтвержден, рекомендуется провести объективное исследование для оценки функции поджелудочной железы. Для определения НПЖ или ДПЖ анализ концентрации серологического трипсиногена может способствовать выяснению следующей информации:

(а) Если значения не выявлены или малы, для подтверждения статуса НПЖ можно провести 72-часовое исследование экскреции жира. Так как в большинстве случаев заболевание диагностируется у младенцев и детей, подробное документирование количества поглощенного жира (и других макронутриентов) позволит определить коэффициент адсорбции жира и общее потребление калорий.

(б) Если значения равны 6 мг/л и выше, необходимо подтвердить ДПЖ с помощью 72-часового исследования экскреции жира, как описано выше. Тем не менее, последние исследования пациентов с кистозным фиброзом показали, что результаты повторных исследований коэффициента адсорбции жира часто сильно разнятся.

(в) Измерение содержания фекальной эластазы или химотрипсина широко используется в Европе в качестве альтернативного показателя недостаточности поджелудочной железы, хотя оно не было подтверждено у большого количества пациентов с СШД. У него есть теоретические преимущества в качестве особого теста панкреатической функции, несмотря на то, что адсорбция жира может быть аномальной в случае заболеваний, не связанных с поджелудочной железой, таких как глютеновая болезнь.

Необходимо определять базовые уровни жирорастворимых витаминов (А, D, E) и протромбиновое время как суррогатный маркер статуса витамина К. Низкие значения следует связывать с результатами тестов функции поджелудочной железы, и их необходимо повторять для пациентов с НПЖ приблизительно через месяц после проведения ферментозаместительной терапии. Неизменно низкие уровни на фоне ферментной терапии потребуют использования добавок жирорастворимых витаминов. Наблюдение за усвоением жирорастворимых витаминов должно проводиться, по крайней мере, раз в год и может включать параметры коагуляции (обусловленные витамином К), когда наблюдаются клинические симптомы.

**Таблица 2. Клинические испытания при постановке диагноза и наблюдении**

	Для постановки диагноза	Для наблюдения
Генетика Мутация гена SBDS (тест может быть предложен членам семьи-донорам гемопоэтических стволовых клеток)	Да	Да, если не применялось для постановки диагноза

Генетическая консультация (членам семьи может быть предложено молекулярное исследование для скрининга носителей)		
Гематология и иммунология		
Полный анализ крови	Да	2-4 раза в год
Пункция костного мозга и биопсия	Да	Каждые 1-3 года или по клиническим показаниям
Уровни железа, фолата, В12		
Уровни Hb F	Да	
Уровни IgG, IgA, IgM	Да	по клиническим показаниям
Поствакцинальная серология	Да	-
Лимфоцитарный фенотип	-	по клиническим показаниям
Тестирование HLA	-	по клиническим показаниям
Гастроэнтерология		
Ферменты поджелудочной железы (выбор основан на местной доступности: серологический трипсиноген, изоамилаза, 72-часовое испытание экскреции жира, эластаза и т.д.)	Да	
Жирорастворимые витамины А, D, Е и протромбиновое время (суррогат для витамина К)	Да	1 месяц после ферментной терапии поджелудочной железы, потом 1-2 раза в год
Другие витамины и микронутриенты		
Биохимия печени	-	по клиническим показаниям
Снимки поджелудочной железы	Да	по клиническим показаниям
Эндоскопия	Ультразвук (брюшной полости)	
Скелет, рост		
Оценка развития: рост, вес и окружность головы	по клиническим показаниям	
Обследование скелета		
Денситометрия	Да	Ежегодно
	Да	по клиническим показаниям
Уход за полостью рта и зубами		Базовые обследования: один раз в период до наступления половой зрелости. Последующее наблюдение: один раз в период половой зрелости, затем по клиническим показаниям
Оценка развития и нейрофизиологического состояния	Да	Один раз в год и по клиническим показаниям
	Да	Стандартизированный скрининг развития: Младенчество/дошкольный возраст: нейрофизиологическая оценка: в возрасте 6-8, 11-13, 15-17 лет. Умственные способности Внимание, включая рабочую



		память, устойчивое и распределенное внимание Уровень речи Интеграция визуальных и моторных функций и скорости Исполнительные функции Академическая успеваемость Поведение (самооценка и оценка родителей) Адаптивная деятельности (оценка родителей)
--	--	--

Сейчас нет опубликованных работ по дозировке добавок панкреатических ферментов для пациентов с СШД и НПЖ. Более того, существует мало опубликованных данных об эффективности ферментозаместительной терапии. По этой причине можно рассмотреть опубликованные руководства по лечению пациентов с кистозным фиброзом.

#### Пищевой статус

У детей с диагностированным СШД обычно имеются нарушения питания. По этой причине рекомендуется тщательная базовая оценка роста, веса и антропометрических данных. При введении соответствующей терапии нарушения питания необходимо корректировать к годовалому возрасту.

#### Кости

При постановке диагноза рекомендуется обследование скелета. Наблюдение основывается на индивидуальных клинических и радиологических данных. Для биохимической оценки и оценки плотности костных минералов см. раздел о костных патологиях.

#### Зубы

Рекомендуется ежегодная оценка, в идеале дантистом, являющимся опытным ортодонтом и имеющим опыт лечения пародонтоза

#### Неврологическое развитие

Для СШД существует общая характерная схема сложностей в обучении и поведении<sup>40</sup>. По этой причине важно наблюдать за неврологическим развитием и поддерживать его. Стандартизированные перечни параметров развития должны использоваться для плановых оценок младенцев, маленьких детей и детей дошкольного возраста с отсылкой к специалистам (например, речевая и языковая терапия, трудотерапия, педиатр по развитию, психолог по развитию) при необходимости. Комплексные нейропсихологические оценки показаны в качестве минимума, когда ребенку исполняется 6, 12 15 лет, для установления соответствия развитию мозга и изменениям ожиданий в школе.

#### Гематологические осложнения

##### Определение гематологических осложнений

Наряду с нейтропенией (даже серьезной), которая обычно является особенностью синдрома Швахмана-Даймонда, анемия (<7г/дл или 4.3 ммоль/л или симптоматическая) и тромбоцитопения (<20 X 10<sup>9</sup>/л или симптоматическая) представляют собой дополнительные осложнения, которые требуют быстрой оценки и медицинского решения.

Классифицировать различные формы поражения костного мозга в случае с синдромом Швахмана-Даймонда сложно, и эта тема малопонятна. В целом цитогенетические исследования должны проводиться одновременно с морфологическими исследованиями. Двумя основными категориями

осложнения являются апластическая анемия (гипопролиферативная цитопения без диспластической морфологии и обычно без клональной эволюции) и миелодиспластический синдром (цитопения без диспластической морфологии и клональной эволюции). Несмотря на это, большинство типичных сценариев развития синдрома Швахмана-Даймонда отличаются от стандартных определений, установленных в соответствии с критериями Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), потому что морфология костного мозга пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда часто претерпевает небольшие диспластические изменения в эритроидном, миелоидном или мегакариоцитарном рядах даже при отсутствии клональных цитогенетических отклонений.

#### Апластическая анемия

Апластическую анемию можно разделить на умеренную и тяжелую<sup>47,48</sup>. Тяжелая степень болезни определяется уменьшением двум из трех значений форменных элементов крови (ретикулоциты <40,000/мл, тромбоциты <20,000/мл, нейтрофилы <500/мл) на фоне биопсии гипоцеллюлярного костного мозга (<25% насыщенность клетками или <50% кроветворные клетки) без значительного фиброза. Умеренная болезнь определяется при несоответствии критериям тяжелого заболевания, но с как минимум двумя пониженными значениями форменных элементов крови (ретикулоциты <40,000/мл, тромбоциты <40,000/мл, нейтрофилы 1,500/мл) на фоне биопсии гипоцеллюлярного костного мозга.

Диагностика апластической анемии обычно, но не всегда, рассматривается при отсутствии клональных цитогенетических нарушений костного мозга. Апластическая анемия может быть временной (длящейся менее 3 месяцев) или может продолжаться более 3 месяцев и стать клинически значимой (J.Donadieu, неопубликованные данные).

#### Клональное цитогенетическое нарушение в костном мозге

Клональное цитогенетическое нарушение в костном мозге определяется: двумя или больше клетками костного мозга (из двадцати) с одинаковыми хромосомными или цитогенетическими нарушениями или с нарушениями в трех или более клетках с потерей такой же хромосомы, как обнаружено G-бэндингом; или цитогенетическое нарушение, обнаруженное анализом флуоресцентной гибридизацией *in situ* на более высокой частоте, чем номинальные лабораторные значения, также выше, чем у контрольного экземпляра, который исследуется параллельно.

#### Диагностические критерии для миелодиспластического синдрома и острого миелоцитарного лейкоза

Самым важным составляющим миелодиспластического синдрома является диспластическая морфология, согласно определению ВОЗ<sup>41</sup>. Опубликованные критерии по миелодиспластическому синдрому у детей включают два из трех следующих пунктов: хроническая трехлинейная цитопения, значительная двухлинейная цитопения, клональное цитогенетическое нарушение в костном мозге, количество миелобластов 5-29%<sup>44,45</sup>. Но, поскольку цитогенетические нарушения, так же как и слабые диспластические отклонения, встречаются у некоторых больных с синдромом Швахмана-Даймонда без превращения в миелоцитарный лейкоз, маркеры, которые отличают миелодиспластический синдром от апластической фазы, все еще неоднозначны. Миелоцитарный лейкоз определяется количеством миелобластов в костном мозгу >20% (ВОЗ)<sup>41</sup> или >30% (франко-американско-британская классификация)<sup>46</sup>.

На данный момент существует две системы классификации для детского миелодиспластического синдрома<sup>44,45</sup>, но прогностическая значимость систем еще не была изучена. Обзор литературы<sup>47</sup> показывает, что больные с миелодиспластическим синдромом обычно имеют клональное цитогенетическое нарушение в костном мозге (СМСА), миелодиспластический синдром или острый миелоцитарный лейкоз. Среди тех, у кого были установлены клональное цитогенетическое нарушение в костном мозге/ миелодиспластический синдром в детстве, приблизительно у 50% развивается явная лейкемия в возрасте от 1 до 37 лет. Важно, что мужчины составляют 68% и 92% всех пациентов с клональным цитогенетическим нарушением в костном мозге/ миелодиспластическим синдромом и лейкемией, соответственно.

Цитогенетические нарушения костного мозга 17(q) и del (20q) довольно часто проявляются при синдроме Швахмана-Даймонда, встречаются не так часто при других злокачественных новообразованиях или синдромах поражения костного мозга, и могут регрессировать спонтанно<sup>16,48</sup>. Эти особые цитогенетические изменения могут быть относительно специфичными для синдрома Швахмана-Даймонда и в отдельности могут не быть абсолютным предвестником злокачественного новообразования. В целом, цитогенетические нарушения нечеткой клинической важности объясняются в контексте морфологии костного мозга и количества бластных клеток<sup>14,15,48-54</sup>. У некоторых из этих пациентов развилась серьезная аплазия, у других – более серьезное клональное цитогенетическое нарушение в костном мозге/ миелодиспластический синдром. Пациенты с синдромом Швахмана-Даймонда также могут обнаруживать при обследовании стадию трудно поддающейся лечению цитопении с дисплазией<sup>14,15,48-54</sup> или с чрезмерным содержанием бластов, некоторые из которых прогрессируют в острый миелобластный лейкоз.

У пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда были описаны различные типы острого миелобластного лейкоза: M0, M4, M5 и M6. Острая лимфобластная лейкемия и юношеский миеломоноцитарный лейкоз встречались редко. МЛ M6 особенно часто встречался у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда, составляя примерно 30% случаев классифицируемой лейкемии. Также сообщается о случаях злокачественных изменений костного мозга в миелодиспластический синдром и острую лимфобластную лейкемию при лечении Г-КСФ, но причинно-следственная связь не доказана. В случаях, когда лейкемия связана с синдромом Швахмана-Даймонда, прогноз негативный, если лечение происходит только посредством химиотерапии. Но за последнее несколько лет, благодаря улучшенному результату при трансплантации стволовых клеток у пациентов, прогноз синдрома Швахмана-Даймонда с вторичной лейкемией значительно улучшился, однако данных все еще недостаточно.

#### Контроль

В случае серьезной панцитопении обязательны пункция, биопсия и исследование костного мозга. Но показания стандартных мазков костного мозга и цитогенетики спорны. На данный момент в случае отсутствия серьезной цитопении цитогенетический анализ костного мозга в целом не позволяет прогнозировать результат. Но нарушения pop-i(7q) хромосомы 7, особенно моносомия 7, ассоциируются с плохими результатами и могут выявить прогрессирующий миелодиспластический синдром/острую лимфобластную лейкемию или развитие с ранних стадий миелодиспластического синдрома. Кроме того, для контроля за пациентами, получающими долгосрочное лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, может играть важную роль систематическое цитогенетическое исследование костного мозга (Г-КСФ, см. ниже).

В общем, пункция и биопсия костного мозга рекомендуются при диагностике синдрома Швахмана-Даймонда, в случаях с изменениями в общем анализе крови и ежегодно у пациентов, которые проходят лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Пациентам же со стабильным клиническим статусом и общим анализом крови (не проходящих лечение гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) пункцию костного мозга с цитогенетическим исследованием рекомендуется проводить регулярно каждые 1-3 года.

#### Лечение гематологических и инфекционных осложнений

##### Цитопении

Тромбоцитопения и анемия могут требовать соответствующих хронических переливаний с назначением железохелатообразующей программы по клиническим показаниям. Если показаны переливания, то продукты крови должны быть иррадиированы.

##### Колониестимулирующий фактор гранулоцитов

Большинству пациентов колониестимулирующий фактор гранулоцитов (Г-КСФ) не нужен из-за низкого количества инфекций. Хроническое использование колониестимулирующего фактора гранулоцитов

должно рассматриваться в случае повторяющихся инвазивных бактериальных и/или грибковых инфекций на фоне тяжелой нейтропении. Колонистимулирующий фактор гранулоцитов, который дается при глубокой и стойкой нейтропении, показал свою эффективность в получении клинически полезного нейтрофильного ответа. Пациенты могут отвечать на лечение по прерывистой схеме с небольшими дозами колонистимулирующего фактора гранулоцитов (например, 2-3 мкг/кг каждые 3 дня), или высокие дозы могут требоваться постоянно. Целью долгосрочного лечения с использованием G-CSF является не получение нормальных гематологических параметров, а профилактика инфекций. В случаях с резистентностью Г-КСФ, связанной с серьезными инфекциями, необходимо рассматривать возможность трансплантации гематопозитических стволовых клеток.

#### Андрогены

Данные о проценте положительного клинического ответа на андрогены у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда недостаточны. Несколько пациентов получали андрогены, и клинические ответы были зарегистрированы. Но андрогены не рекомендованы повсеместно как терапия первой линии при серьезных нарушениях в костном мозге у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда. Сопутствующие нарушения работы печени, которые случаются у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда, могут привести к более высокой токсичности печени, чем при анемии Фанкони. Использование андрогенов должно, вероятно, быть прекращено для пациентов, у которых нет серьезного нарушения в костном мозге и для которых не найден донор гематопозитических стволовых клеток.

#### Профилактика и лечение инфекций

Пациенты с инфекционными обострениями, вытекающими из повышенной температуры или других острых симптомов, должны быть осмотрены немедленно. Некоторые пациенты могут проходить лечение оральными антибиотиками, в то время как пациенты с тяжелой нейтропенией или те, у кого могут быть серьезные инфекции, должны быть госпитализированы и проходить лечение внутривенными антибиотиками с широким спектром действия до улучшения. Возможность лечения Г-КСФ также должна рассматриваться при возникновении инфекций у пациентов с тяжелой нейтропенией. В случаях с повторными инфекциями или серьезным хроническим стоматитом с глубокой нейтропенией необходимо рассматривать возможность длительного лечения Г-КСФ (см. выше).

#### Гемморагические события

На фоне тромбоцитопении или низких витамин К-зависимых факторов свертывания крови может возникнуть кровотечение. Небольшие и среднее гемморагические события могут лечиться местными средствами (ксилومتазолин назальный спрей 0,05%), транекзамовая кислота или аминокaproновая кислота. Если на коагуляцию влияет низкое содержание витамина К и/или, что реже, нарушенная функция печени, необходимо вводить витамин К. Для пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда с серьезным кровотечением и тромбоцитопенией показаны переливания тромбоцитов. Профилактическое введение тромбоцитов необходимо пациентам с содержанием тромбоцитов  $<10 \times 10^9/\text{л}$  или тем, у кого наблюдается тенденция к значительным гемморагическим событиям.

Для хирургических вмешательств или инвазивных процедур тромбоциты необходимо переливать, если к этому есть клинические показания. Если имеются известные или подозреваемые коагуляционные нарушения, могут быть показаны переливания свежей замороженной плазмы или полученных из плазмы продуктов коагуляции (таких как протромбиновый комплекс, содержащий факторы 2, 7, 9 и 10).

Пациенты женского пола, страдающие от потери крови во время менструации, могут получить положительный результат от фармакологического лечения, вызывающего аменорею.

Миелодиспластический синдром и острый миелобластный лейкоз: химиотерапия

При миелодиспластическом синдроме на фоне синдрома Швахмана-Даймонда химиотерапия не показана. Необходимо предпринять попытку пересадки гемопоэтических стволовых клеток в срочном порядке. Поэтому высокодозная химиотерапия показана в большинстве случаев для подготовки перед пересадкой гемопоэтических стволовых клеток.

Стандартная химиотерапия при остром миелобластном лейкозе может быть эффективной для временного контроля болезни. Но использование одной лишь химиотерапии для получения полной пролонгированной ремиссии при синдроме Швахмана-Даймонда не было успешным. Поэтому из-за высокого риска трудноизлечимой аплазии должен быть начат немедленный поиск родственного или неродственного донора для пересадки гемопоэтических стволовых клеток, а также необходимо рассматривать возможность минимальной химиотерапии для обеспечения временного контроля болезни.

Пересадка гемопоэтических стволовых клеток

**Показания для пересадки гемопоэтических стволовых клеток.** Критерии для подготовки пациентов к пересадке (родственной или альтернативной) включают:

(А) Тяжелую цитопению [гемоглобин <7 г/л (4.3 ммоль/л), абсолютное содержание нейтрофилов < 0.5 X10<sup>9</sup>/л с параллельными инфекциями, содержание тромбоцитов <20X10<sup>9</sup>/л]

(Б) миелодиспластический синдром с чрезмерным содержанием бластов

(В) выраженную лейкемию

В случаях выраженной лейкемии пациент может начать прохождение химиотерапии, чтобы уменьшить опухолевую массу перед пересадкой гемопоэтических стволовых клеток, но сразу же после постановки диагноза необходимо начать поиски донора из-за высокого риска аплазии, связанной с лечением.

Рассматривая показания к пересадке гемопоэтических стволовых клеток, необходимо оставить возможность спонтанного излечения от аплазии. В зависимости от уровня потенциальных непосредственных рисков тяжелой цитопении, необходимо рассматривать контрольный период до 3 месяцев с параллельно начатым процессом HLA-типирования и поиска донора.

**Установление режима приема лекарств и профилактика пересадки гемопоэтических стволовых клеток.**

В настоящий момент пересадка гемопоэтических стволовых клеток представляет собой единственный вариант лечения гематологических осложнений синдрома Швахмана-Даймонда. Зарегистрированные случаи пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда, которым были пересажены гемопоэтические стволовые клетки, включают не более чем 80 пациентов по всему миру<sup>57,58</sup>. Многочисленные разнообразные режимы приема лекарств/поддерживающих режимов в небольших группах пациентов осложняют общие выводы и рекомендации. В целом, похоже, что результаты зависят от типа донора (генотипически идентичный донор даст лучший трансплантат, чем подобранный неродственный донор или совместимый неродственный донор) почти во всех отчетах. Несмотря на это, показания на пересадку гемопоэтических стволовых клеток также представляются решающим фактором для выживания. Выживание пациентов, получивших трансплант при апластической анемии, составляет около 80%, в то время как выживание пациентов, получивших трансплант при миелодиспластическом синдроме или острой лейкемии – от 30% до 40%. Это несоответствие, скорее всего, является причиной возрастной разницы больных, потому что апластическая анемия чаще всего является осложнением в первые десять лет жизни, а миелодиспластический синдром/острая миелоцитарная лейкемия, скорее всего, представляет собой осложнение второго или третьего десятилетия (результаты пересадки гемопоэтических стволовых клеток у молодых пациентов, в целом, лучше). Большинство данных было собрано за последнее 20 лет и настоящие результаты могут быть более перспективными благодаря улучшенным стандартам поиска доноров и лечения осложнений.

Осложнения при химиотерапии или пересадке гематопозитических стволовых клеток встречаются более часто у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда, чем у пациентов с идиопатической дискразией крови. В ходе исследования 36 случаев пациентов с синдромом Швахмана-Даймонд, которых лечили только химиотерапией или пересадкой гематопозитических стволовых клеток с или без облучения<sup>9,14,20,33,49-51,59-63</sup>, 83% умерли от осложнений, связанных с лечением, которые включали затяжную серьезную аплазию, инфекции, кардиотоксичность, неврологические или почечные осложнения, веноокклюзионную болезнь, посттрансплантанционное отторжение трансплантата и БПТХ. Токсичность, особенно кардиотоксичность<sup>64</sup>, судя по всему, встречается чаще, если диагностируется миелодиспластический синдром/острая лимфобластная лейкемия, а не апластическая анемия. Недавно для снижения токсичности был предложен щадящий режим приема лекарственных препаратов.

### **Лечение панкреатической дисфункции, нарушений питания и заболеваний печени**

#### **Ферменты поджелудочной железы**

Клинический ответ на лечение ферментами у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда, в отличие от пациентов с фиброзным кистозом, для которых могут существовать дополнительные желудочно-кишечные факторы, обычно превосходный, несмотря на то, что рост может и дальше быть ограничен из-за костных проблем. Течение болезни синдрома Швахмана-Даймонда у многих пациентов предполагает, что панкреатическая функция может улучшиться до достаточного уровня, что разрешает им приостановить употребление ферментов по мере взросления. Поэтому желудочно-кишечное состояние всех пациентов должно время от времени подвергаться переоценке в соответствии с их клиническим прогрессом.

Как только установлен диагноз и подтверждена стеаторея, необходимо начать замену панкреатических ферментов. Первоначальная доза должна быть 2,000 ед липазы/кг веса тела/день. Необходимо придерживаться рекомендаций относительно доз для больных кистозным фиброзом (максимум 10,000 липаз ед/кг тела вес/день)<sup>39</sup>. Необходимо принимать со всеми трапезами и перекусами, которые содержат белок, жир и комплекс углеводов, панкреатин. Детям с трудноизлечимым синдромом недостаточного всасывания жиров, несмотря на оптимальную дозу замены, кроме этого, необходимо давать блокатор H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или блокатор протонного насоса. Более высокие требования панкреатических ферментов должны беспокоить врача из-за возможности сопутствующей не связанной энтеропатии.

Покрытые желудочно-резистентной оболочкой ферменты предотвращают желудочное кислотнопептидное разрушение и тем самым поставляют высокую концентрацию ферментов в кишечник, чем препараты без покрытия. Капсулы нужно проглатывать полностью, не разжевывая. Если пациент не может проглотить капсулы, их можно открыть и смешать покрытые желудочно-резистентной оболочкой гранулы с молоком, соком или фруктовым пюре. Полученная в результате смесь должна быть проглочена сразу же без разжевывания. Панкреатин активируется при высоких температурах, и необходимо избегать чрезмерного нагревания, когда гранулы смешаны с жидкостью или едой.

#### **Витаминные добавки**

Уровень жирорастворимых витаминов в крови должен измеряться каждые 6-12 месяцев у маленьких детей, и необходимо начинать лечение с помощью добавок, если значения низкие. Необходимо убедиться в совместимости с ферментными панкреатическими добавками, потому что нехватка этих витаминов является непрямым показателем нарушения всасывания жиров.

#### **Диетические рекомендации и контроль**

При каждом посещении больницы необходимо регистрировать рост и вес. Все пациенты должны проходить обследование у диетолога. Обычным явлением считаются плохой аппетит и поведенческие сложности с кормлением. Таким детям необходима тщательная психологическая оценка, а семье необходимо предложить поддержку больничного психолога.

Если оральный прием недостаточен, необходимо подумать про пищевые добавки. Если постоянно возникает беспокойство по поводу плохого набора веса, несмотря на адекватное лечение панкреатическими ферментами, возможно, необходимо провести у ребенка оценку других причин или состояний, таких как желудочно-пищеводный рефлюкс, аллергия на еду и энтеропатия<sup>67</sup>.

В серьезных случаях как последний вариант при устойчивом нарушении развития или проблемах с кормлением может рассматриваться введение гастростомии с проведением ночных кормлений, но необходимо делать попытки отнимать детей от груди, как только пациент обнаружит стабильность.

### **Лечение стоматологических осложнений**

Проблемы с зубами и ротовой полостью – обычное явление у детей с синдромом Швахмана-Даймонда. Образование язв в ротовой полости может быть связано с нейтропенией. Частота и серьезность образования язв варьирует. Были замечены проблемы с эмалью как молочных, так и постоянных зубов. Области с нарушенной минерализацией поверхности зубов могут привести к кариесу и в некоторых случаях к серьезным последствиям. Желудочно-пищеводный рефлюкс может привести к потере зубного покрытия или его разрушению, и для уменьшения этих проблем с зубами и ротовой полостью необходима регулярная стоматологическая помощь и соответствующие консультации.

### **Лечение патологий костей**

Лечение и последующий контроль

Пороки развития костей из-за метафизарной хондродисплазии обычно образуются в бедрах или коленях и могут требовать ортопедической консультации и хирургических вмешательств. Причиной остеопороза с низким метаболизмом костной ткани может быть первичный дефект костного метаболизма, который связан с дисфункцией костного мозга и нейтропенией. Необходимо предпринять усилия для оптимизации профилактических мер, таких как питание и употребление жирорастворимых витаминов, а также поощрять упражнения с весовой нагрузкой. Необходимо начинать добавки витамина Д (в дополнение к другим жирорастворимым витаминам) и кальция, если питание недостаточно. В настоящий момент неизвестно, являются ли безопасными и эффективными для лечения остеопороза при синдроме Швахмана-Даймонда бисфосфонаты, антирезорбтивные средства, которые используются для лечения постменопаузального остеопороза с высоким метаболизмом костной ткани. Оптимальное лечение остеопороза при синдроме Швахмана-Даймонда все еще не установлено.

**Радиография и денситометрия костей.** Оценка костной дисплазии (таблицы 2 и 3): при постановке диагноза - радиографическое исследование скелета; контроль на основе полученных индивидуальных клинических и радиографических результатов; рентгенография для выявления пороков развития или усталостных переломов (бедра, колени). Оценка остеопороза: денситометрия костей с помощью ДЭРА в период до половой зрелости (исследование исходного состояния), во время половой зрелости, контрольные исследования периода после половой зрелости, основанные на индивидуальных полученных результатах (низкая плотность костей, компрессионные переломы позвоночника, многочисленные периферические трещины). Интерпретировать результаты ДЭРА у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда нужно осторожно; маленький размер тела и запоздалое половое развитие влияют на результаты ДЭРА.

**Биохимия.** Проверка содержания в сыворотке 25-ОН-витамина Д и паратиреоидного гормона (ПТГ) должна производиться регулярно и находиться в пределах нормы после постановки диагноза.

### **Последствия для нервно-психического развития и поддержка**

Недостатки когнитивных способностей в разнообразных областях деятельности очевидны для большинства людей с синдромом Швахмана-Даймонда различных степеней тяжести, что указывает на их разнородность. Родительские отзывы показывают, что более 50% детей испытывают задержку речевого развития<sup>6,40</sup>. Также очевиден уровень интеллектуальных способностей к осмыслению ниже среднего,<sup>6,40,69,70</sup> среди них приблизительно 1 из 5 соответствует критериям умственной отсталости

(например, IQ <2-го перцентиля)<sup>40</sup>. Также были отмечены сложности с созданием ментальных образов для дальнейшей с ними работы и зрительно-моторной интеграции<sup>40,70</sup>, высоким уровнем организации языка (например, понимание фигуральных выражений, знание синонимов), исполнительные проблемы решения и внимание<sup>40</sup>.

Обычно отмечают важные поведенческие проблемы. При исследовании 32 детей/взрослых (возраст от 6 до 17 лет)<sup>40</sup> 19 процентам пациентов был ранее поставлен диагноз «синдром гиперактивности с дефицитом внимания», «общее расстройство психологического развития» или «оппозиционно-вызывающее расстройство», в то время как еще у 31 процента наблюдалось сочетание невнимательности, беспокойства, импульсивности и оппозиционного поведения. Кроме того, по шкале оценки поведения родители указали повышенную частоту проблем с вниманием (50%) и социальные проблемы (34%). Было заключено, что нейрокогнитивные недостатки развития не зависят от панкреатического поражения, отита среднего уха, хронической болезни, семейного окружения и возраста<sup>40</sup>. Принимая во внимание структурные дефекты, которые очевидны при нейровизуализации мозга<sup>71-73</sup>, нейрокогнитивные и нейроповеденческие проблемы, скорее всего, являются последствиями дисфункции гена синдрома Швахмана-Даймонда в мозгу.

#### Оценка, контроль и лечение

Чтобы максимизировать текущее развитие, со времени постановки диагноза до взрослого возраста производятся разносторонние оценки с использованием стандартных испытаний и клинических наблюдений для контроля за когнитивным, поведенческим, социальным и адаптивным функционированием. Особенно рекомендуется использовать многосторонние контрольные списки для проверки развития во время младенчества/дошкольного возраста (диагноз вплоть до 4 лет), чтобы осуществлять направление к специалистам (например, логопеду, врачу-травмотерапевту, педиатру по вопросам развития, психологу по вопросам развития), оценку и вмешательство при самых ранних признаках возможных проблем. Кроме того, рекомендуется проводить комплексные нейропсихологические оценки, чтобы проверять основные стадии взросления мозга, а именно, 6-8, 11-13 и 15-17 лет. Также проводятся параллели этих возрастных групп с ожиданиями в школьной учебе. Обследования должны включать оценку умственных способностей, внимания (рабочая память, состояние поддержания длительного пристального внимания и распределенное внимание), высокоорганизованный язык, визуальное восприятие, визуально-моторное функционирование, исполнительные навыки, академическую готовность/успеваемость, поведение и функциональную независимость. Определение индивидуальных сильных и слабых сторон, в свою очередь, ведет к индивидуальным рекомендациям по вмешательству, которые пересматриваются и изменяются в ходе контрольного обследования в следующий критический этап развития. Параллельно с нейропсихологическим обследованием ребенка его родители должны получать консультацию и поддержку для улучшения общения и развития реалистичных ожиданий от своего ребенка.

#### Личная заинтересованность.

Автора заявляют об отсутствии личной заинтересованности.

**Таблица 3 Долгосрочные изменения в скелетном фенотипе при синдроме Швахмана-Даймонда**

Когда?	Что?	Где?
Младенчество и раннее детство	Отсроченное появление вторичных центров окостенения Широкие, нерегулярные метафизы Остеопороз, вормиевы кости	Запястье, рука, бедро  Ребра, запястье Трубчатые кости, череп
Середина детства	Медленное развитие вторичных центров окостенения Нерегулярность и уплотнение метафизов Остеопороз	Запястье, рука, бедро  Бедро Трубчатые кости, остистый отросток
Позднее детство/половое созревание	Нерегулярность, уплотнение и ассиметричный рост метафизов	Бедро



	Стрессовые переломы, деформация Компрессионные переломы	Бедро Остистый отросток
Взрослый возраст	Компрессионные переломы	Остистый отросток

#### Список литературы

#### References

- Shwachman, H., L.K. Diamond, F.A. Oski & K.T. Khaw. 1964. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J. Pediatr.* **65**: 645–663.
- Nezelof, C. & M. Watchi. 1961. [Lipomatous congenital hypoplasia of the exocrine pancreas in children. (2 cases and review of the literature)]. *Arch. Fr. Pediatr.* **18**: 1135–1172.
- Bodian, M., W. Sheldon & R. Lightwood. 1964. Congenital Hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta. Paediatr.* **53**: 282–293.
- Rothbaum, R., J. Perrault, A. Vlachos, *et al.* 2002. Shwachman-Diamond syndrome: report from an international conference. *J. Pediatr.* **141**: 266–270.
- Boocock, G.R., J.A. Morrison, M. Popovic, *et al.* 2003. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat. Genet.* **33**: 97–101.
- Aggett, P.J., N.P. Cavanagh, D.J. Matthew, *et al.* 1980. Shwachman's syndrome. A review of 21 cases. *Arch. Dis. Child.* **55**: 331–347.
- Burke, V., J.H. Colebatch, C.M. Anderson & M.J. Simons. 1967. Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. *Arch. Dis. Child.* **42**: 147–157.
- Pringle, E.M., W.F. Young & E.M. Haworth. 1968. Syndrome of pancreatic insufficiency, blood dyscrasia and metaphyseal dysplasia. *Proc. R. Soc. Med.* **61**: 776–778.
- Mack, D.R., G.G. Forstner, M. Wilschanski, *et al.* 1996. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* **111**: 1593–1602.
- Ginzberg, H., J. Shin, L. Ellis, *et al.* 1999. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J. Pediatr.* **135**: 81–88.
- Dror, Y., H. Ginzberg, I. Dalal, *et al.* 2001. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **114**: 712–717.
- Dror, Y., P. Durie, P. Marcon & M.H. Freedman. 1998. Duplication of distal thumb phalanx in Shwachman-Diamond syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **78**: 67–69.
- Dror, Y. & M.H. Freedman. 2002. Shwachman-diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **118**: 701–713.
- Smith, O.P., I.M. Hann, J.M. Chessells, *et al.* 1996. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **94**: 279–284.
- Dror, Y., J. Squire, P. Durie & M.H. Freedman. 1998. Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia* **12**: 1591–1595.
- Dror, Y., P. Durie, H. Ginzberg, *et al.* 2002. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp. Hematol.* **30**: 659–669.
- Goobie, S., M. Popovic, J. Morrison, *et al.* 2001. Shwachman-Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* **68**: 1048–1054.
- Kuijpers, T.W., E. Nannenberg, M. Alders, *et al.* 2004. Congenital aplastic anemia caused by mutations in the SBDS gene: a rare presentation of Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrics* **114**: e387–e391.

19. Rothbaum, R.J., D.A. Williams & C.C. Daugherty. 1982. Unusual surface distribution of concanavalin A reflects a cytoskeletal defect in neutrophils in Shwachman's syndrome. *Lancet* **2**: 800–801.
20. Woods, W.G., W. Krivit, B.H. Lubin & N.K. Ramsay. 1981. Aplastic anemia associated with the Shwachman syndrome. In vivo and in vitro observations. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **3**: 347–351.
21. Dror, Y. & M.H. Freedman. 1999. Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood* **94**: 3048–3054.
22. Tsai, P.H., I. Sahdev, A. Herry & J.M. Lipton. 1990. Fatal cyclophosphamide-induced congestive heart failure in a 10-year-old boy with Shwachman-Diamond syndrome and severe bone marrow failure treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **12**: 472–476.
23. Barrios, N., D. Kirkpatrick, O. Ragueira, *et al.* 1991. Bone marrow transplant in Shwachman Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **79**: 337–338.
24. Hill, R.E., P.R. Durie, K.J. Gaskin, *et al.* 1982. Steatorrhea and pancreatic insufficiency in Shwachman syndrome. *Gastroenterology* **83**: 22–27.
25. Cipolli, M. 2001. Shwachman-Diamond syndrome: clinical phenotypes. *Pancreatology* **1**: 543–548.
26. Toiviainen-Salo, S., P.R. Durie, K. Numminen, *et al.* 2009. The natural history of Shwachman-Diamond syndrome associated liver disease from childhood to adulthood. *J. Pediatr.* **155**: 807–811.
27. Makitie, O., L. Ellis, P.R. Durie, *et al.* 2004. Skeletal phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin. Genet.* **65**: 101–112.
28. Taybi, H., A.D. Mitchell & G.D. Friedman. 1969. Metaphyseal dysostosis and the associated syndrome of pancreatic insufficiency and blood disorders. *Radiology* **93**: 563–571.
29. Danks, D.M., R. Haslam, V. Mayne, *et al.* 1976. Metaphyseal chondrodysplasia, neutropenia, and pancreatic insufficiency presenting with respiratory distress in the neonatal period. *Arch. Dis. Child.* **51**: 697–702.
30. Labrune, M., J.P. Dommergues, C. Chaboche & J.J. Benichou. 1984. [Shwachman's syndrome with neonatal thoracic manifestations]. *Arch. Fr. Pediatr.* **41**: 561–563.
31. Toiviainen-Salo, S., M.K. Mayranpaa, P.R. Durie, *et al.* 2007. Shwachman-Diamond syndrome is associated with low turnover osteoporosis. *Bone* **41**: 965–972.
32. Dror, Y., H. Ginzberg, I. Dalal, *et al.* 2001. Immune function in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **114**: 712–717.
33. Dokal, I., S. Rule, F. Chen, *et al.* 1997. Adult onset of acute myeloid leukaemia (M6) in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **99**: 171–173.
34. Savilahti, E. & J. Rapola. 1984. Frequent myocardial lesions in Shwachman's syndrome. Eight fatal cases among 16 Finnish patients. *Acta. Paediatr. Scand.* **73**: 642–651.
35. Thornley, I., Y. Dror, L. Sung, *et al.* 2002. Abnormal telomere shortening in leucocytes of children with Shwachman-Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* **117**: 189–192.
36. Woloszynek, J.R., R.J. Rothbaum, A.S. Rawls, *et al.* 2004. Mutations of the SBDS gene are present in most patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Blood* **104**: 3588–3590.
37. Ip, W.F., A. Dupuis, L. Ellis, *et al.* 2002. Serum pancreatic enzymes define the pancreatic phenotype in patients with Shwachman-Diamond syndrome. *J. Pediatr.* **141**: 259–265.
38. Nishimura, G., E. Nakashima, Y. Hirose, *et al.* 2007. The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene mutations cause a neonatal form of spondylometaphyseal dysplasia (SMD) resembling SMD Sedaghatian type. *J. Med. Genet.* **44**: e73.

39. Borowitz, D., K.A. Robinson, M. Rosenfeld, *et al.* 2009. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **155**: S73–S93.
40. Kerr, E.N., L. Ellis, A. Dupuis, *et al.* 2010. The behavioral phenotype of school-age children with Shwachman-Diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene function. *J. Pediatr.* **156**: 433–438.
41. Vardiman, J.W., J. Thiele, D.A. Arber, *et al.* 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**: 937–951.
42. Camitta, B.M. 1988. Criteria for severe aplastic anaemia. *Lancet* **1**: 303–304.
43. Young, N., P. Griffith, E. Brittain, *et al.* 1988. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* **72**: 1861–1869.
44. Mandel, K., Y. Dror, A. Poon & M.H. Freedman. 2002. A practical, comprehensive classification for pediatric myelodysplastic syndromes: the CCC system. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **24**: 596–605.
45. Hasle, H., C.M. Niemeyer, J.M. Chessells, *et al.* 2003. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* **17**: 277–282.
46. Bennett, J.M., D. Catovsky, M.T. Daniel, *et al.* 1982. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* **51**: 189–199.
47. Dror, Y. 2005. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr. Blood Cancer* **45**: 892–901.
48. Smith, A., P.J. Shaw, B. Webster, *et al.* 2002. Intermittent 20q and consistent i(7q) in a patient with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **19**: 525–528.
49. Davies, S.M., J.E. Wagner, T. DeFor, *et al.* 1997. Unrelated donor bone marrow transplantation for children and adolescents with aplastic anaemia or myelodysplasia. *Br. J. Haematol.* **96**: 749–756.
50. Passmore, S.J., I.M. Hann, C.A. Stiller, *et al.* 1995. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* **85**: 1742–1750.
51. Kalra, R., D. Dale, M. Freedman, *et al.* 1995. Monosomy 7 and activating RAS mutations accompany malignant transformation in patients with congenital neutropenia. *Blood* **86**: 4579–4586.
52. Sokolic, R.A., W. Ferguson & H.F. Mark. 1999. Discordant detection of monosomy 7 by GTG-banding and FISH in a patient with Shwachman-Diamond syndrome without evidence of myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia. *Cancer. Genet. Cytogenet.* **115**: 106–113.
53. Cunningham, J., M. Sales, A. Pearce, *et al.* 2002. Does isochromosome 7q mandate bone marrow transplant in children with Shwachman-Diamond syndrome? *Br. J. Haematol.* **119**: 1062–1069.
54. Raj, A.B., S.J. Bertolone, M.J. Barch & J.H. Hersh. 2003. Chromosome 20q deletion and progression to monosomy 7 in a patient with Shwachman-Diamond syndrome without MDS/AML. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **25**: 508–509.
55. Freedman, M.H., M.A. Bonilla, C. Fier, *et al.* 2000. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* **96**: 429–436.
56. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, A.A. Bolyard, *et al.* 2006. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* **107**: 4628–4635.
57. Cesaro, S., R. Oneto, C. Messina, *et al.* 2005. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* **131**: 231–236.
58. Donadieu, J., G. Michel, E. Merlin, *et al.* 2005. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant.* **36**: 787–792.

59. Gretillat, F., N. Delepine, F. Taillard, *et al.* 1985. [Leukemic transformation of Shwachman's syndrome]. *Presse.Med.* **14**: 45.
60. Faber, J., R. Lauener, F. Wick, *et al.* 1999. Shwachman-Diamond syndrome: early bone marrow transplantation in a high risk patient and new clues to pathogenesis. *Eur. J. Pediatr.* **158**: 995–1000.
61. Stevens, M.J., J.S. Lilleyman & R.B. Williams. 1978. Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br. Med. J.* **2**: 18.
62. MacMaster SA & T.M. Cummings. 1993. Computed tomography and ultrasonography findings for an adult with Shwachman syndrome and pancreatic lipomatosis. *Can. Assoc. Radiol. J.* **44**: 301–303.
63. Lesesve, J.F., F. Dugue, M.J. Gregoire, *et al.* 2003. Shwachman-Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur. J. Haematol.* **71**: 393–395.
64. Toiviainen-Salo, S., O. Pitkanen, M. Holmstrom, *et al.* 2008. Myocardial function in patients with Shwachman-Diamond syndrome: aspects to consider before stem cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer* **51**: 461–467.
65. Sauer, M., C. Zeidler, B. Meissner, *et al.* 2007. Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow. Transplant.* **39**: 143–147.
66. Bhatla, D., S.M. Davies, S. Shenoy, *et al.* 2008. Reduced intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow. Transplant.* **42**: 159–165.
67. Shah, N., H. Cambrook, J. Koglmeyer, *et al.* 2010. Enteropathic histopathological features may be associated with Shwachman-Diamond syndrome. *J. Clin. Pathol.* **63**: 592–594
- Ho, W., C. Cheretakis, P. Durie, *et al.* 2007. Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome. *Spec. Care. Dentist.* **27**: 52–58.
69. Kent, A., G.H. Murphy & P. Milla. 1990. Psychological characteristics of children with Shwachman syndrome. *Arch. Dis. Child.* **65**: 1349–1352.
70. Cipolli, M., C. D'Orazio, A. Delmarco, *et al.* 1999. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **29**: 265–272.
71. Toiviainen-Salo, S., O. Makitie, M. Mannerkoski, *et al.* 2008. Shwachman-Diamond syndrome is associated with structural brain alterations on MRI. *Am. J. Med. Genet. A.* **146A**: 1558–1564.
72. Todorovic-Guid, M., O. Krajnc, V.N. Marcun, *et al.* 2006. A case of Shwachman-Diamond syndrome in a male neonate. *Acta. Paediatr.* **95**: 892–893.
73. Kamoda, T., T. Saito, H. Kinugasa, *et al.* 2005. A case of Shwachman-Diamond syndrome presenting with diabetes from early infancy. *Diabetes. Care.* **28**: 1508–1509.