

© Коллектив авторов, 2016

М.Г. Ипатова^{1,2}, С.И. Куцев³, П.В. Шумилов¹, Ю.Г. Мухина¹, Н.А. Финогенова⁴,
С.И. Полякова¹, Е.Ю. Захарова³, А.Ю. Щербина⁴, Е.А. Деордиева⁴, А.А. Пучкова⁵,
Е.А. Рославцева⁶, О.Н. Комарова⁷, А.И. Чубарова^{1,2}

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШВАХМАНА–ДАЙМОНДА

¹ФГБОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, ³ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ⁴ФГБНУ МГНЦ, ⁵ФГБУ НЦ Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. В.И. Кулакова, ⁶ФГАУ Научный Центр Здоровья Детей, ⁷Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, РФ

Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гематологическими нарушениями, задержкой роста и костными аномалиями. Заболевание обусловлено мутациями в гене *SBDS*. Данный синдром редко диагностируется в первые месяцы жизни. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения улучшают качество жизни и прогноз этих пациентов. В статье изложены рекомендации по ранней диагностике и тактике ведения детей с СШД.

Ключевые слова: синдром Швахмана–Даймонда, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гематологические нарушения, костные аномалии, диагностика, лечение, дети.

Цит.: М.Г. Ипатова, С.И. Куцев, П.В. Шумилов, Ю.Г. Мухина, Н.А. Финогенова, С.И. Полякова, Е.Ю. Захарова, А.Ю. Щербина, Е.А. Деордиева, А.А. Пучкова, Е.А. Рославцева, О.Н. Комарова, А.И. Чубарова. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда. Педиатрия. 2016; 95 (6): 181–186.

М.Г. Ipatova^{1,2}, S.I. Kutsev³, P.V. Shumilov¹, Y.G. Muhina¹, N.A. Finogenova⁴,
S.I. Polyakova¹, E.Y. Zaharova³, A.Y. Scherbina⁴, E.A. Deordieva⁴, A.A. Puchkova⁵,
E.A. Roslavitseva⁶, O.N. Komarova⁷, A.I. Chubarova^{1,2}

BRIEF RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SHWACHMAN–DIAMOND SYNDROME

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital; ³Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; ⁴Research Centre of Medical Genetics; ⁵Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov; ⁶Scientific Center of Children's Health; ⁷Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Moscow, Russia

Shwachman–Diamond syndrome (SDS) is a disease with autosomal recessive inheritance type, characterized by exocrine pancreatic insufficiency, hematologic abnormalities, growth retardation and bone abnormalities. The disease is caused by *SBDS* gene mutations. This syndrome is rarely diagnosed in first months of life. Early diagnosis and prompt treatment improve quality of life and

Контактная информация:

Ипатова Мария Георгиевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (499) 766-73-20, **E-mail:** mariachka1@mail.ru
Статья поступила 7.09.16, принята к печати 16.11.16.

Contact Information:

Ipatova Maria Georgievna – Ph.D., Associate Professor of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (499) 766-73-20, **E-mail:** mariachka1@mail.ru
Received on Sep. 7, 2016, submitted for publication on Nov. 16, 2016.

prognosis of these patients. The article describes recommendations for early diagnosis and tactics of treatment of children with SDS.

Keywords: Shwachman–Diamond syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, hematological disorders, bone abnormalities, diagnosis, treatment, children.

Quote: M.G. Ipatova, S.I. Kutsev, P.V. Shumilov, Y.G. Muhina, N.A. Finogenova, S.I. Polyakova, E.Y. Zaharova, A.Y. Scherbina, E.A. Deordieva, A.A. Puchkova, E.A. Roslavtseva, O.N. Komarova, A.I. Chubarova. Brief recommendations for management of patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 181–186.

Синдром Швахмана–Даймонда (Shwachman–Bodian–Diamond Syndrome, SBDS, Shwachman–Diamond Syndrome, SDS, СШД) – это синдром, характеризующийся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ), цитопениями (в первую очередь нейтропенией) и костными аномалиями [1]. Заболевание относится к наследственным синдромам с аутосомно-рецессивным типом наследования [2].

На сегодняшний день в МКБ-10 у СШД нет собственного кода, поэтому данное заболевание кодируется у педиатров и гастроэнтерологов как K86.8 – другие уточненные болезни поджелудочной железы или Q45.3 – другие врожденные аномалии поджелудочной железы и протока поджелудочной железы, у иммунологов и гематологов – D84.8 – другие уточненные иммунодефицитные нарушения или D70 – врожденная нейтропения (агранулоцитоз).

Точная популяционная частота СШД неизвестна по причине недостаточности соответствующих эпидемиологических данных, разнообразия клинического фенотипа и редкой встречаемости заболевания [1]. По предварительным оценкам, распространенность заболевания составляет 1:50 000–1:76 000 населения [3]. Частота СШД в Российской Федерации неизвестна.

Этиология

В 2001 г. исследователи из Торонто идентифицировали ген *SBDS*, мутации в котором вызывают развитие СШД. Ген локализован на длинном плече хромосомы 7 в позиции *7q11* [3]. Наиболее частыми мутациями в гене являются *c.183_184delinsCT* и *c.258+2T>C*, которые встречаются у 76% больных с СШД [4]. В 2014 г. L. Steele и соавт. описали новые мутации в гене *SBDS*: *c.170T>C* (p.Phe57Ser), *c.410T>C* (p.Met137Thr), *c.428C>T* (p.Ser143Leu), *c.650_651delinsCT* (p.Phe217Ser) [5]. Следует отметить, что примерно у 10% больных с клиническими проявлениями СШД патогенные мутации в гене *SBDS* могут отсутствовать, однако это не исключает диагноза СШД [6].

Белок *SBDS* присутствует во всех клетках человеческого организма, но в наибольшем количестве он находится в клеточном ядре, преимущественно в участке биосинтеза рибосом. Известно, что белок *SBDS* принимает участие в митозе, способствуя стабилизации генома [6, 7]. В настоящее время известно, что белок *SBDS* в небольшом количестве содержится в печени,

легких, почках, головном мозге, в тканях глаза и в наибольшем количестве обнаруживается в клетках ПЖ, костного мозга, костной ткани [8, 9]. Этим обусловлено разное сочетание поражения органов и систем при СШД.

Клинические проявления

Экзокринная недостаточность ПЖ проявляется с рождения в виде учащенного (до 8–14 раз/сут), разжиженного стула с жирным блеском и часто – со зловонным запахом. Позже, из-за нарушения всасывания жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, присоединяются симптомы гиповитаминоза (сухость кожи, геморрагический синдром, рахит, нарушение минерализации костной ткани) [6, 9, 10]. В случае отсутствия адекватной нутритивной и медикаментозной коррекции развиваются белково-энергетическая недостаточность и дефицитные состояния разной степени выраженности. Следует отметить, что у 30–35% больных отмечают явления пищевой аллергии, что может серьезно усложнить коррекцию нутритивного статуса ребенка [6].

По данным литературы, патология печени встречается у 50–75% таких пациентов в виде гепатомегалии и повышения активности печеночных ферментов в 2–10 раз выше нормальных значений [2, 6, 11, 12].

Среди гематологических нарушений наиболее часто (в 88–100% случаев) встречается абсолютная нейтропения, диагностируемая уже в неонатальном периоде [6, 13]. У детей в возрасте до 1 года нейтропения считается диагностически значимой при уменьшении числа нейтрофилов менее 1000 в 1 мкл, у детей старше года – менее 1500 клеток в 1 мкл [14, 15]. Помимо нейтропении у 80% пациентов наблюдаются анемия (нормохромная, норма- или макроцитарная), несколько реже (у 24–88% пациентов с СШД) – тромбоцитопения [15, 16]. Пациенты с СШД относятся к высокой группе риска по развитию цитогенетических аномалий, миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [15].

Из костных аномалий наиболее часто встречаются отставание костного возраста, низкий рост, аномалии развития грудной клетки, клинодактилия, гипоплазия фаланг, метафизарная дисхондроплазия, вальгусная или варусная деформация стоп [13, 17]. Почти у половины (45%) детей с СШД имеет место нарушение минеральной плотности костной ткани [6]. Еще одной существенной проблемой у детей с СШД

являются заболевания полости рта и зубов: рецидивирующие стоматиты, ассоциирующиеся с нейтропенией, периодонтиты, нарушение минерализации эмали молочных и постоянных зубов, приводящее к кариесу [6, 13].

Таким образом, для СШД характерен изменчивый фенотип, который включает, в первую очередь, экзокринную недостаточность ПЖ, патологию костного мозга (цитопении, с возможным исходом в МДС или ОЛ), патологию костной системы, а также различные поражения других органов и систем, что затрудняет раннюю диагностику у детей.

Диагностика

Для выявления нарушений экзокринной функции ПЖ применяют копрологическое исследование, липидограмму кала и тест на панкреатическую эластазу-1. В копрограмме для СШД характерна выраженная стеаторея 1-го (наличие нейтрального жира) или 3-го типа (наличие нейтрального жира, жирных кислот и мыла). Липидограмма кала является более чувствительным и информативным методом. Этот анализ позволяет количественно оценить липолитическую функцию ПЖ по уровню экскреции с калом три-, ди- и моноглицеридов. Однако существенным недостатком обоих методов является необходимость отмены ферментных препаратов и оптимизации питания во время подготовки к исследованию. Поэтому в настоящее время в качестве маркера нарушения экзокринной функции ПЖ широко применяется тест на панкреатическую эластазу-1 в кале. Преимуществом этого анализа является то, что на результаты данного метода не влияют ни характер питания пациента, ни прием панкреатических ферментов. Концентрация эластазы менее 200 мг/г в стуле свидетельствует о снижении панкреатической функции, а уровень фекальной эластазы <100 мг/г – о тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ.

Важными маркерами панкреатической функции служат панкреатические ферменты в сыворотке крови. У пациентов с СШД наблюдается низкая сывороточная концентрация иммунореактивного трипсиногена и панкреатической амилазы.

Инструментальные методы визуализации ПЖ необходимы для исключения врожденных аномалий развития ПЖ, оценки размеров и структурных изменений органа. При проведении ультразвукового исследования для пациентов с СШД характерны уменьшение размеров и диффузная неоднородность ПЖ, а также снижение показателей постспрадиальной пробы, нарушение внутриорганный кровотока в виде снижения скоростных показателей и повышения сосудистого сопротивления в мелких сосудах, что косвенно свидетельствует о сниженной функциональной активности и микроциркуляторных нарушениях ПЖ [18]. В сложных диагностических случаях проводится магнитно-резонансная томография ПЖ.

Диагностика недостаточности костного мозга проводится гематологом. К критериям недостаточности костного мозга относят следующие гематологические отклонения: преходящая или постоянная нейтропения; гипопролиферативная анемия с концентрацией гемоглобина меньше возрастной нормы; стойкий повышенный уровень фетального гемоглобина; необъясненный макроцитоз эритроцитов; количество тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, необъясненное альтернативной этиологией; пониженное количество клеток в костном мозге.

При тяжелых, рецидивирующих инфекциях на фоне нормального числа гранулоцитов необходимо контролировать уровень иммуноглобулинов и поствакцинальных антител с целью исключения сопутствующего иммунодефицита.

В биохимическом анализе крови для пациентов с СШД характерны повышение щелочной фосфатазы от 2 до 6 норм, синдром цитолиза от легкой до высокой степени активности (повышение АЛТ и АСТ от 2 до 10 норм), гипопропротеинемия, гипохолестеринемия (ниже 3 ммоль/л), снижение кальция, сывороточного железа, нормальное значение или повышение уровня фосфора.

Для выявления дефицита жирорастворимых витаминов А, D, E, К необходимо определение их концентрации в крови. Как правило, при СШД они снижены в 2 раза и более.

Нарушения развития скелета выявляют с помощью лучевых методов диагностики (рентгенологическое исследование, компьютерная томография, денситометрия). Рентгенологическое исследование скелета проводится для определения костного возраста, остеопороза и выявления костных аномалий. Интерпретировать результаты денситометрии у пациентов с СШД нужно осторожно, так как задержка физического и полового развития влияют на результаты обследования. Целесообразно до проведения денситометрии сначала определить костный возраст пациента.

Золотым стандартом диагностики СШД является генетическое исследование с целью выявления мутаций. Генетический анализ на мутации в гене *SBDS* позволяет подтвердить клинический диагноз СШД и выявить членов семьи с обнаруженной мутацией. У большинства пациентов с СШД обнаруживается мутация гена *SBDS* в обеих копиях хромосомы 7. Первым этапом для верификации диагноза возможно выявление двух наиболее распространенных мутаций (с.183_184delinsCT и с.258+2T>C). При отрицательном результате с диагностической целью показано полное секвенирование гена *SBDS* с целью выявления более редких мутаций.

Дифференциальная диагностика панкреатической недостаточности проводится в первую очередь с муковисцидозом, синдромом Йохансона–Близзарда, синдромом Шелдона–Рея, реже с синдромом Пирсона, муколипидозом типа II.

Дифференциальная диагностика гематологических нарушений проводится с приобретен-

ными нейтропениями, гемобластозами (острый лимфобластный или миелобластный лейкоз, МДС), тяжелой врожденной нейтропенией, вторичными нейтропениями, врожденными синдромальными состояниями, важным симптомом которых является нейтропения (синдром Чедиака—Хигаси, гликогеноз, WHIM-синдром, синдром Барт (Barth)), апластическими анемиями, анемией Фанкони, анемией Даймонда—Блекфана.

Лечение

В лечении СШД необходим мультидисциплинарный подход. Особое внимание уделяется диетотерапии, включающей специализированное лечебное питание, заместительной ферментной терапии препаратами панкреатина, коррекции гематологических нарушений препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Важным является дополнительное назначение жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и макро/микроэлементов под контролем их содержания в сыворотке крови. При возможности проводят профилактику ортопедических деформаций и хирургическое лечение костных деформаций.

Учитывая схожесть клинико-лабораторных проявлений экзокринной недостаточности ПЖ при муковисцидозе и СШД, в основу диетотерапии СШД положены те же основные принципы диетологической коррекции, которые разработаны для пациентов с муковисцидозом [19].

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ, с добавлением микрогранулированных панкреатических ферментных препаратов в каждое кормление. Важную роль играет активность термолabileй липазы в нативном (не пастеризованном) женском молоке. Грудное молоко может полностью обеспечить потребности ребенка до 4–6 месяцев жизни, однако в некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке в весе молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка со среднепечечными триглицеридами (СЦТ).

При смешанном/искусственном вскармливании предпочтительны высококалорийные смеси, имеющие в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу препаратов панкреатина.

Для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни предпочтительны смеси: Пре-Нан (Нестле, Швейцария); Пре-Нутрилон (Нутриция, Голландия), Фрисо-Пре (Фрисленд, Голландия), Хумана ЛП+СЦТ (Хумана, Германия), Пре-Нутрилак (Нутритек, Россия); для детей старше

1 года – Клинутрен Юниор (Нестле, Швейцария). При непереносимости или аллергии на белок коровьего молока рекомендуются смеси на основе гидролизатов белка с включением СЦТ в состав жирового компонента (Нутрилак-Пептиды СЦТ (Инфаприм, Россия); Нутрилон-Пепти Гастро (Нутриция, Голландия), Альфаре (Нестле, Швейцария), Пептамен Юниор, Пептамен Юниор Энтрал (Нестле, Швейцария).

Из представленных в России смесей особого внимания заслуживает лечебная смесь на основе гидролиза сывороточных белков Пептамен Юниор для детей от 1 года до 10 лет. Известно, что гидролизный белок молочной сыворотки в данной смеси обеспечивает хорошую переносимость и усвоение в пищеварительном тракте. Липидный компонент смеси преимущественно (на 60%) представлен СЦТ, что способствует улучшению липидного обмена у детей с экзокринной недостаточностью ПЖ. Отличительной особенностью смеси является ее приятный вкус, поэтому дети охотно употребляют данный лечебный продукт.

Подбор диеты и сроки введения прикорма требуют индивидуального подхода под контролем общего состояния пациента, его нутритивного статуса и лабораторных показателей и сопутствующей патологии.

Питание ребенка дошкольного и школьного возраста должно быть регулярным (6 раз в день, формула 3+3): 3 основных (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекусов (2-й завтрак, полдник, на ночь).

При значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания: Ресурс-2 Файбер (Нестле); Нутридринк, Нутридринк Крем; Фортикер 3 вкуса (Нутриция, Голландия). К высококалорийным относятся смеси, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 12 мес; более 100 ккал/100 мл – для детей 1–6 лет; от 150 до 200 ккал/100 мл – для детей старше 7 лет и взрослых. При назначении специализированных высококалорийных смесей необходим дополнительный прием панкреатических ферментов (расчет: 1–2 ТЕ липазы на 1 г жира в смеси, содержание жира в смеси указано на упаковке). Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста; фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля.

В качестве дополнительного жирового компонента можно использовать жировую эмульсию Ликвиджен (Liquigen), содержащую СЦТ фракционированного кокосового и пальмового масел. Эмульсия Ликвиджен показана как энергетическая добавка для пациентов, нуждающихся в дополнительной легко усваиваемой энергии. Рекомендуемая доза Ликвиджен определяет-

ся врачом и рассчитывается исходя из возраста, веса и клинического состояния пациента. Подходит детям старше 1 года и взрослым, при этом желательно детям до 5 лет разводить водой или добавлять в пищу.

Все больные СШД с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать жирорастворимые витамины (А, D, Е и К) и бета-каротин. У детей контроль за уровнем жирорастворимых витаминов в крови должен проводиться каждые 6–12 месяцев. При адекватной нутритивной поддержке и нормальных показателях жирорастворимых витаминов в сыворотке крови можно воздержаться от их назначения, учитывая, что лечебное питание обогащено витаминами.

Детям и подросткам необходим дополнительный прием кальция от 500 до 1200 мг/сут – под контролем общего и ионизированного кальция в крови, и/или рентгенологического исследования (контроль остеопороза). В ряде случаев требуются препараты йода, магния, цинка, селена.

Заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина показана, как правило, пожизненно. При назначении ферментных препаратов дозы необходимо подбирать такие же, как и для больных муковисцидозом. Наиболее предпочтительны микросферические формы ферментных препаратов с различной липазной активностью [20]. Начальная доза панкреатических заменителей должна составлять 2000 МЕ по липазе на 1 кг веса в сутки, и в дальнейшем может увеличиваться в соответствии с показателями копрограммы (наличием нейтрального жира). При дозах выше 6 ЛЕ/кг на еду или более 18 ЛЕ/кг/день возможно развитие тяжелого осложнения – фиброзной колонопатии и непроходимости кишечника. Важно помнить, что лабораторный показатель уровня стеатореи при СШД может превышать нормативный показатель, при этом определяющим для коррекции заместительной ферментной терапии является оценка физического развития ребенка и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (метеоризм, диспепсия).

Большинству пациентов с СШД не требуется терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Однако все больные, имеющие тяжелую нейтропению (менее 500 кл/мкл) или абсолютное количество нейтрофилов стойко менее 1000 кл/мкл, сопровождающееся рецидивирующими инвазивными бактериальными и/или грибковыми инфекциями, рецидивирующими стоматитами и гингивитами, нуждаются в терапии препаратами Филграстим или Ленограстим. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально. Обычно препарат вводится в начальной дозе 3–5 мкг/кг массы тела 1 раз в день. Пациенты могут отвечать на лечение по прерывистой схеме с небольшими дозами Г-КСФ (например, 2–3 мкг/кг каждые 3–5 дней). Дозу введения и частоту определяет

врач-гематолог под контролем клинической картины и гемограммы.

После подбора дозы и кратности введения препарата Г-КСФ клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1–2 раза в месяц. Анализ крови следует проводить не ранее 18–24 ч после последнего введения препарата Г-КСФ. Пункцию костного мозга с морфологическим и цитологическим исследованием костномозговых клеток желательно проводить ежегодно.

У пациентов с нейтропенией с осторожностью следует применять анальгин, сульфаниламиды, левомицетин, тетрациклины, противопаразитарные препараты, а также другие препараты с доказанным миелотоксичным эффектом.

Назначение антибактериальных препаратов у пациентов с СШД должно быть обдуманным, с учетом побочных эффектов данной группы препаратов. Некоторые антибиотики, применяемые в детской практике, способны вызывать различные нежелательные эффекты, в т.ч. нарушение кроветворения (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия). Учитывая, что большинство пациентов уже имеют гематологические нарушения, неоправданное назначение антибиотиков может усугубить гематологические проявления СШД.

Пациентам, имеющим нормальные показатели гемограммы, или при легкой нейтропении, при отсутствии в анамнезе тяжелых бактериальных/грибковых заболеваний, отсутствии рецидивирующих стоматитов решение о назначении антибактериальной терапии принимается индивидуально. С осторожностью назначаются антибактериальные препараты, в составе которых присутствует клавулановая кислота, метронидазол, так как эти вещества могут вызывать лекарственный панкреатит (уровень доказательности класса А), тем самым усугубить течение мальабсорбции. Реже лекарственный панкреатит вызывают эритромицин и цефтриаксон (уровень доказательности В и С).

При выявлении у ребенка персистенции вирусов семейства герпесов целесообразно рассмотреть вопрос о назначении противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир). Решение принимается коллегиально с участием инфекционистов, гематологов, иммунологов.

Для коррекции микробиологических нарушений курсами назначаются пробиотические препараты с доказанной эффективностью и безопасностью. Однако детям с тяжелой нейтропенией назначение пробиотиков противопоказано.

При выявлении патологии печени в виде синдромов цитолиза и холестаза назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–30 мг/кг/сут длительными курсами.

Для предупреждения формирования фиброза и улучшения биохимических показателей печени в случае клинической необходимости показано назначение адеметионина. Вопрос о

назначении адеметионина решается через консилиум или при разрешении локального этического комитета при информированном согласии родителей. Рекомендуемые курсы назначения детям – 2 раза в год по 10 инъекций внутривенно капельно в первой половине дня. Детям до 10 кг назначается 50–100 мг/сут, от 10 до 20 кг – 100–200 мг/сут, выше 20 кг – 200–400 мг/сут [21].

С целью коррекции метаболических нарушений, улучшения липидного и углеводного обмена пациентам с СШД назначается L-карнитин. Детям в возрасте до 3 лет режим дозирования устанавливается индивидуально. Детям от 3 до 6 лет – 100–300 мг/сут, в возрасте от 6 до 12 лет – 400–500 мг/сут. Курс лечения – не менее 1 месяца.

Вакцинопрофилактика

Большинство пациентов с СШД имеют интактные компоненты специфического иммунитета, что позволяет им вырабатывать нормальный уровень поствакцинальных антител, в связи с чем абсолютных противопоказаний для проведения вакцинации нет. Решение о проведении вакцинации принимает гематолог совместно с иммунологом в каждом случае индивидуально (индивидуальный график вакцинации). Следует отметить, что острые забо-

левания и обострение хронических заболеваний являются обоснованием для временного отвода от вакцинопрофилактики по медицинским показаниям. При проведении вакцинации следует отдавать предпочтение инактивированным вакцинам.

Прогноз

СШД относится к неизлечимым заболеваниям, поэтому пациенты нуждаются в непрерывной терапии и активном диспансерном наблюдении в течение всей жизни. После установления диагноза, коррекции нутритивного статуса, подбора дозы ферментных препаратов и препарата Г-КСФ пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра, гематолога и гастроэнтеролога по месту жительства.

Факторы, влияющие на прогноз заболевания: своевременная диагностика; образ жизни; режим питания; качество проводимой терапии; регулярность наблюдений; комплаентность между врачом и пациентом; профилактика и своевременное лечение вирусных, бактериальных и грибковых инфекций и гематологических осложнений.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Shwachman, H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J. Pediatr.* 1964; 65: 645–663.
2. Ginzberg, H, Shin J, Ellis L, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J. Pediatr.* 1999; 135: 81–88.
3. Goobie S, Popovic M, Morrison J, 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: 1048–1054.
4. Boockock, GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat. Genet.* 2003; 33: 97–101.
5. Steele L, Rommens JM, Stockley T, Baskin B, Ray PN. De Novo Mutations Causing Shwachman–Diamond Syndrome and a Founder Mutation in *SBDS* in the French Canadian Population. *J. Invest. Genomics.* 2014; 1 (2): 00008.
6. Yigal Dror, Jean Donadieu, Jutta Kogelmeier, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1242: 40–55.
7. Austin KM, Leary RJ, Shimamura A. The Shwachman–Diamond *SBDS* protein localizes to the nucleolus. *Blood* 2005; 106: 1253–1258.
8. Austin KM, Gupta ML, Coats SA, et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman–Diamond syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 1511–1518.
9. Cipolli M, D’Orazio C, Delmarco A, et al. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29: 265–272.
10. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, et al. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology.* 1996; 111: 1593–1602.
11. Cipolli M, D’Orazio C, Delmarco A, et al. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29: 265–272.
12. Maki M, Sorto A, Hallstrom O, et al. Hepatic dysfunction and dysgammaglobulinaemia in Shwachman–Diamond syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1978; 53: 693–694.
13. Aggett PJ, Cavanagh NP, Matthew DJ, et al. Shwachman’s syndrome. A review of 21 cases. *Arch. Dis. Child.* 1980; 55: 331–347.
14. Smith OP, Hann IM, Chessells JM, et al. Haematological abnormalities in Shwachman–Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* 1996; 94: 279–284.
15. Lesesve JF, Dugue F, Gregoire MJ, et al. Shwachman–Diamond syndrome with lateonset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur. J. Haematol.* 2003; 71: 393–395.
16. Dror Y, Durie P, Ginzberg H, et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman–Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp. Hematol.* 2002; 30: 659–669.
17. Makitie O, Ellis L, Durie PR, et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman–Diamond syndrome and mutations in *SBDS*. *Clin. Genet.* 2004; 65: 101–112.
18. Полещук Л.А., Пыков М.И., Османов И.М. Редкие врожденные заболевания поджелудочной железы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 3: 74–80.
19. Sinaasappel M, Stem M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Hiejerma HGM, et al. Consensus Report Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2002; 1: 51–75.
20. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2009; 155: S73–S93.
21. Инатова М.Г., Финогенова Н.А., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. Тактика врача-педиатра в диагностике и ведении детей с синдромом Швахмана–Даймонда. *Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение.* 2016; 1: 51–57.