

Научная статья

УДК 616-092: 612.017.1]008.64-021.3-053.2-056.76: 612.6.05

DOI: 10.17816/pmj421130-138

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ШВАХМАНА – ДАЙМОНДА У ДЕТЕЙ С РЕДКИМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ГЕНА SBDS C.653G>A (P.ARG218GLN)

Н.Н. Грымова^{1,2*}, В.В. Шадрина^{3,4}, Е.Г. Фурман¹

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Краевая детская клиническая больница, г. Пермь,

³Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства
здравоохранения Московской области, г. Мытищи,

⁴Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, г. Москва,
Российская Федерация

A FAMILY CASE OF SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME IN CHILDREN WITH A RARE GENETIC VARIANT OF THE SBDS GENE C.653G>A (P.ARG218GLN)

N.N. Grymova^{1,2*}, V.V. Shadrina^{3,4}, E.G. Furman¹

¹Ye.A. Vagner Perm State Medical University

²Perm Regional Children's Clinical Hospital

³Research Clinical Institute of Childhood, Mytishchi

⁴N. P. Bockhov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Синдром Швахмана – Даймонда относится к наследственным рибосомопатиям и проявляется экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гематологическими нарушениями, замедленным ростом и костными деформациями. Причиной патологии являются мутации в гене *SBDS*. Ранее выяв-

© Грымова Н.Н., Шадрина В.В., Фурман Е.Г., 2025

e-mail: tashagrymova@gmail.com

[Грымова Н.Н. (*контактное лицо) – доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0001-5217-5089; Шадрина В.В. – кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом наследственных и метаболических заболеваний, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ORCID: 0000-0002-2588-2260; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, член-корреспондент РАН, ORCID: 0000-0002-1751-5532].

© Grymova N.N., Shadrina V.V., Furman E.G., 2025

e-mail: tashagrymova@gmail.com

[Grymova N.N. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Allergist Immunologist, ORCID: 0000-0001-5217-5089; Shadrina V.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Head of the Research Clinical Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Leading Researcher of the Research Clinical Department of Cystic Fibrosis, Pediatrician, ORCID: 0000-0002-2588-2260; Furman E.G. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, ORCID: 0000-0002-1751-5532].

ление заболевания и своевременно начатое лечение, включающее применение ферментных препаратов, специализированное питание и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, способствуют улучшению качества жизни и прогноза у пациентов. В работе представлен клинический случай семейного проявления данного синдрома. Диагноз ребенку был установлен и подтвержден генетическим исследованием только в возрасте одного года. С рождения у девочки отмечались клинические проявления атопического дерматита, который имел торпидное к терапии течение, характерный стул, изменения в общем анализе крови (ОАК) в виде лейкопении и нейтропении различной степени тяжести, изменения в биохимическом анализе крови (БХАК) в виде повышения печеночных ферментов. Также у пациентки имеется родная старшая сестра с аналогичными изменениями в ОАК. Для исключения наличия патогенных генетических вариантов гена *SBDS* в цис-положении были обследованы родители девочки. У матери выявлен патогенный вариант гена *SBDS* с.258+2Т > С в гетерозиготном состоянии, у отца – вариант с.653G > А (p.Arg218Gln) в гетерозиготном состоянии. С учетом наследственной природы заболевания генетическое исследование было проведено и родной старшей сестре девочки в возрасте семи лет. При исследовании также было выявлено два патогенных варианта гена *SBDS* с.653G > А (p.Arg218Gln) и с.258+2Т > С в компаунд-гетерозиготном состоянии. Таким образом, синдром Швахмана – Даймонда у ребенка был подтвержден генетическими методами исследования. Описанный случай имеет целью привлечение внимания врачей-педиатров к правильной оценке показателей ОАК (знание возрастных норм количества клеток крови и возрастных особенностей лейкоформулы), умение считать абсолютное количество гранулоцитов. Для уточнения характера нейтропении (врожденная, приобретенная) необходимо оценивать ОАК в динамике.

Ключевые слова. Швахмана – Даймонда синдром, нейтропения, поджелудочная железа.

Shwachman – Diamond syndrome is a hereditary ribosomopathy which is manifested by exocrine pancreatic insufficiency, hematological disorders, stunted growth and bone deformities. The pathology is caused by mutations in the *SBDS* gene. Early detection of the disease and timely treatment, including the use of enzyme preparations, specialized nutrition and granulocytic colony-stimulating factors, contribute to improving the patients' quality of life and prognosis.

A clinical case of a family manifestation of this syndrome is presented in the article. The diagnosis was made and confirmed by a genetic study only at the age of 1. From birth, the girl had clinical manifestations of atopic dermatitis, with a torpid course to therapy, characteristic stools, changes in the general blood test (GBT) in the form of leukopenia and neutropenia of varying severity, changes in the biochemical blood test (BCBT) in the form of increased liver enzymes. Also, the patient has an 8-year-old elder sister with similar changes in the GBT. To exclude the presence of pathogenic genetic variants of the *SBDS* gene in the cis-position, the girl's parents were examined.

A pathogenic variant of the *SBDS* gene C.258+2T>C in a heterozygous state was revealed in the girl's mother, while the father had the variant C.653G>A (p.Arg218Gln) in a heterozygous state. Taking into account the hereditary nature of the disease, the girl's elder sister underwent a genetic examination as well at the age of seven. The study also revealed two pathogenic variants of the *SBDS* gene C.653G>A (p.Arg218Gln) and C.258+2T>C in a compound heterozygous state. Thus, SDS in the child was confirmed by genetic methods of examination.

The case described in the article is aimed at attraction the pediatricians' attention to the correct assessment of GBT indicators (knowledge of age-related norms of the blood cells count and age-specific features of the leukoformula), the ability to count the absolute number of granulocytes. To clarify the nature of neutropenia (congenital, acquired), it is necessary to evaluate the GBT results in dynamics.

Keywords. Shwachman – Diamond syndrome, neutropenia, pancreas.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Швахмана – Даймонда (СШД) является наследственной рибосомопатией, для которой характерны нарушения экзокринной функции поджелудочной железы,

дисфункция костного мозга и повышенный риск развития миелоидных злокачественных опухолей [1; 2]. По частоте тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы СШД уступает только муковисцидозу. При СШД наблюдаются нарушения

со стороны иммунной системы, в первую очередь тяжелые нейтропении, поражение печени, повреждение эмали зубов, нейрокognитивные расстройства и другие симптомы, что говорит о мультисистемном заболевании [4] с вариативным типом течения [6]. В редких случаях (3,23 %) наблюдали развитие сахарного диабета 1-го типа, что считается нехарактерным и редким осложнением данной патологии, однако это в 30 раз чаще, по сравнению с частотой возникновения сахарного диабета 1-го типа в общей популяции [5].

Согласно литературным данным, распространенность синдрома Швахмана – Даймонда в мире оценивается в пределах 1:50 000–1:76 000 человек. Однако точное число пациентов с данным заболеванием в Российской Федерации неизвестно [7]. Белок SBDS (Shwachman – Bodian – Diamond Syndrome), связанный с созреванием рибосом, присутствует во всех клетках организма, с наибольшей концентрацией в клеточном ядре, особенно в области синтеза рибосом. Этот белок играет важную роль в митозе, обеспечивая стабильность генома [8; 9]. Примерно у 90 % пациентов с СШД выявляются биаллельные патогенные варианты в гене *SBDS*, который расположен на длинном плече 7-й хромосомы (7q11) [10; 11]. Гомологичный на 97 % псевдоген *SBDSP* (*SBDS* Pseudogene), также находящийся в этой области, может содержать делеции и мутации, препятствующие синтезу функционального белка [12]. СШД относится к орфанным заболеваниям. Приводим случай собственных наблюдений СШД у двух сестер с генетическим вариантом гена *SBDS* с.653G > A (p.Arg218Gln).

Клинический случай

Девочка М. в возрасте одного года поступила в отделение аллергологии-иммуно-

логии ГБУЗ ПК КДКБ г. Перми с жалобами на обострение атопического дерматита.

Согласно анамнезу, ребенок родился от второй беременности, которая протекала без осложнений, и вторых срочных родов. При рождении масса тела составила 2970 г, а рост – 50 см. С возраста одного месяца появилась аллергическая сыпь на коже лица и туловища, и в стационаре по месту жительства был диагностирован атопический дерматит. В общем анализе крови (ОАК) отмечалась лейкопения $2,9 \cdot 10^9$ /л и тяжелая нейтропения (абсолютное количество гранулоцитов 493 кл./мкл), что было расценено как проявление перенесенной вирусной инфекции. Далее аллергические высыпания сохранялись. С четырех месяцев жизни присоединились признаки синдрома мальабсорбции, что было расценено как проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии, в связи с чем в экстренном порядке девочка была госпитализирована в отделение аллергологии-иммунологии ГБУЗ ПК КДКБ № 13. При обследовании в ОАК вновь зафиксирована лейко- и нейтропения 2–3-й степени, в биохимическом анализе крови (БАК) – повышение АСТ до 189,9 Е/л, АЛТ до 270,4 Е/л; иммуноглобулины А, М, G были в пределах возрастной нормы. Пациентка была выписана с диагнозом: атопический дерматит, младенческая форма, тяжелое течение. Гастроинтестинальная пищевая аллергия. Реактивный гепатит. Синдром цитолиза. Учитывая сохраняющиеся высыпания на коже, девочка была переведена на вскармливание лечебной смесью на основе аминокислот, получала наружную терапию топическими глюкокортикостероидами, препарат урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК). На фоне терапии отмечалась нормализация стула, но сохранялись высыпания на коже.

В возрасте 5 месяцев в связи с непрерывно-рецидивирующим течением атопиче-

ского дерматита пациентка была госпитализирована в отделение раннего возраста ГБУЗ ПК КДКБ. При обследовании в ОАК сохранялись лейкопения и тяжелая нейтропения (лейкоциты $3,4 \cdot 10^9$, нейтрофилы абс. 374 кл/мкл), в БХАК АСТ – 76 Е/л, АЛТ – 92 Е/л, уровень IgM, IgA и IgE – в норме, IgG – 1,44 г/л (норма 2,32–14,11). Учитывая длительно сохраняющийся синдром цитолиза, у ребенка были исключены вирусные гепатиты, и далее она была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии ГБУЗ ПК ГДКБ № 13, где были исключены муковисцидоз (потовая проба в норме), дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Вильсона – Коновалова и наследственные болезни обмена. Впервые было заподозрено первичное иммунодефицитное состояние (ИДС) на основании результатов ОАК и иммунограммы (снижение Ig G). Пациентке было выполнено исследование на TREC-KREC: TREC – снижен незначительно, KREC – ниже на порядок референсного интервала.

В возрасте 11 месяцев девочка была вновь госпитализирована в отделение аллергологии-иммунологии ГБУЗ ПК ГДКБ № 13. В ОАК по-прежнему сохранялись лейкопения, тяжелая нейтропения, в БХАК синдром цитолиза. Проведено CD-типирование лимфоцитов – патологии не выявлено. Учитывая клиническую картину заболевания в виде стойкой нейтропении, синдрома мальабсорбции и синдрома цитолиза, ребенок в возрасте одного года был госпитализирован в отделение аллергологии-иммунологии ГБУЗ ПК КДКБ для исключения синдрома Швахмана – Даймонда. Объективно при поступлении в ГБУЗ ПК КДКБ состояние по заболеванию средней степени тяжести, самочувствие хорошее, активная. Рост = 84 см, SDS роста = -1,42; масса тела = 13,1 кг, ИМТ = 18,6 кг/м², SDS ИМТ = +1, 9. Видимых деформаций опорно-двигательного аппарата не отмечено. Отмечалась общая сухость

кожи, в локтевых сгибах и на коже лба была неяркая гиперемия, корочки. Аускультативно в легких выслушивалось пуэрильное дыхание, сердечные тоны звучные, ритмичные. Печень выступала на 1см из-под края реберной дуги. Стул у ребенка оформленный. Пациентке проведено исследование уровня панкреатической эластазы-1 кала (уровень 10,7 мкг/г при норме > 200 мкг/к.), что соответствовало тяжелой экзокринной панкреатической недостаточности. Уровень 25(OH)D₃ был 13,1 нг/мл при норме 30–100 нг/мл, в копрограмме мыла ++, сохранялся синдром цитолиза. При генетическом исследовании (панель «Первичные иммунодефициты и наследственные анемии») выявлено два патогенных варианта гена *SBDS* с.653G > A (p.Arg218Gln) и с.258+2T > C в компаунд-гетерозиготном состоянии. Чтобы исключить наличие патогенных генетических вариантов гена *SBDS* в цис-положении, было проведено обследование родителей ребенка. У матери обнаружен вариант гена *SBDS* с.258+2T > C в гетерозиготной форме, у отца – вариант с.653G > A (p.Arg218Gln) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, СЩД у ребенка был подтвержден генетическими методами исследования.

При анализе ОАК ребенка в динамике (таблица) обращала на себя внимание практически постоянная лейко- и нейтропения, вплоть до агранулоцитоза, за исключением случаев респираторной инфекции. После установления диагноза СЩД ребенок регулярно наблюдался у педиатра, аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога. Девочка получала препараты УДХК, витамины D₃, A и E, терапию ферментами ПЖ и нутритивную поддержку. Контроль ОАК проводился ежемесячно. В возрасте двух лет однократно потребовалось введение стимулятора гранулоцитопоэза «Филграстим» при снижении гранулоцитов до 323 кл/мкл на фоне

Динамика показателей ОАК ребенка М. на первом году жизни

Возраст, мес.	Эр, кл·10 ¹² /л	Нв, г/л	ЦП	Тр, кл·10 ⁹ /л	Лей, кл·10 ⁹ /л	Э, %	Ю, %	П/я, %	С/я, %	АКН, кл/мкл	Лф, %	Мо, %	СОЭ, мм/ч
1	4,0	120		200	2,9	-	-	1	16	493	54	20	2
1	3,7	114		301	4,1	1	-	1	18	820	60	20	12
*3	4,8	133	27,7	308	5,5	-	-	2	29	1705	59	10	3
4	4,69	127	27,1	415	4,3	1	1	1	32	1376	56	9	2
5	4,2	126	29,0	271	4,57	-	-	6	6	552	79	9	1
5	4,1	117	28,0	253	3,4	1	-		11	408	84	9	2
8	4,9	142	29,0	193	2,4	1	-	1	19	504	69	10	1
*8	4,8	138	28,7	216	5,2	-	-	7	28	1820	55	10	3
*8,5	3,8	111		196	6,4	-	9	10	26	2880	38	17	11
*9	3,8	106		278	7,7	-	-	4	55	4543	31	10	3
9	4,45	128	28,8	183	2,7			-	7	189	92	1	2

Примечание: * – ОАК взяты на фоне респираторных инфекций.

респираторной инфекции. В этом же возрасте был проведен контроль панкреатической эластазы-1 кала, результат – 376 мкг/г, что соответствовало нормальным показателям. По данным копрограммы на фоне приема панкреатина сохранялась умеренная стеаторрея (мыла +), амилоррея (крахмал +). На фоне терапии у ребенка к двум годам отмечалось увеличение ИМТ до 18,6 (SDS ИМТ = +1,97), что потребовало отмены панкреатина и нутритивной поддержки. С учетом наследственной природы заболевания генетическое исследование было проведено и родной старшей сестре девочки в возрасте семи лет. При исследовании у сестры также было выявлено два патогенных варианта гена *SBDS* с.653G > A (p.Arg218Gln) и с.258+2T > C в компаунд-гетерозиготном состоянии, диагноз СЩД был установлен и старшей сестре нашей пациентки. При сборе анамнеза заболевания старшей сестры мать упомянула наличие частого, жирного стула в раннем возрасте. В ОАК данного ребенка с раннего возраста также обращали на себя внимание лейко- и нейтропения. Данная пациентка была впер-

вые обследована в нашей клинике в возрасте 7 лет. При объективном осмотре девочки: рост = 122 см, SDS роста = -1,62. Масса тела = 25,2 кг, ИМТ = 17,2, SDS ИМТ = +0,56. Кожные покровы были физиологической окраски, чистые. При аускультации легких отмечалось везикулярное дыхание без хрипов, частота дыхательных движений составляла 20 в минуту. Сердечные тоны были четкими и ритмичными, с частотой 80 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выходила за пределы края реберной дуги, селезенка не прощупывалась. Стул был оформленным, до двух раз в день, мочеиспускание проходило безболезненно. В ОАК у пациентки в возрасте 7 лет отмечалась лейкопения – $5,8 \cdot 10^9$ /л, нейтропения – 696 кл/мкл. В копрограмме – амилоррея и стеаторрея (мыла ++), панкреатическая эластаза-1 кала была 40 мкг/г; иммуноглобулины – в пределах нормы; $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ – 14 нг/мл (дефицит); признаков синдрома цитолиза в БХАК не было. Девочка наблюдается у педиатра, аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога. Проводилась терапия ферментами ПЖ, жи-

рорастворимыми витаминами, нутритивная поддержка. Введений стимуляторов гранулопоэза не требовалось. В возрасте 9 лет уровень панкреатической эластазы-1 кала у данной пациентки был более 500 мкг э/г, что соответствовало нормальным показателям, а клинически отмечались запоры, что потребовало отмены дозы ферментов ПЖ. В связи с тем, что в России всем новорожденным проводится определение иммунореактивного трипсиногена в крови (ИРТ) и встречались сообщения о низких показателях ИРТ у детей с СШД [13], мы сделали запрос в лабораторию неонатального скрининга о предоставлении результатов ИРТ у сестер. У старшей девочки показатели ИРТ были 11,5 нг/мл, у младшей – 13,1 нг/мл. Кроме того, мы запросили ОАК родителей наших пациентов. В ОАК матери девочек (33 года), взятом на фоне полного здоровья, выявлено преобладание лимфоцитов до 52,20 % при наличии нейтрофилов 30,87 %. Возможно, это было обусловлено носительством патогенного варианта гена *SBDS* с.258+2Т > С. В ОАК отца пациенток (34 года), носителя варианта с.653G > А (p.Arg218Gln), взятом на фоне полного здоровья, патологических изменений выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день диагноз СШД определяется на основе клинической картины, включающей экзокринную недостаточность поджелудочной железы и гематологические нарушения [15]. Одним из ключевых факторов для диагностики может служить нейтропения [14], которая встречается у 88–100 % пациентов с СШД [15]. «Золотым стандартом» для подтверждения диагноза СШД служит генетическое исследование [4]. Несмотря на ранние проявления нейтропении, первичный иммунодефицит у обоих детей

был заподозрен с опозданием, что, вероятно, было обусловлено нормализацией гематологических показателей на фоне респираторных инфекций. Вариант *SBDS* с.653G > А (p.Arg218Gln) является миссенс-вариантом, представлен в базе ClinVarMiner (<https://clinvarminer.genetics.utah.edu/>) как редкий и классифицируется как вероятно патогенный для СШД. В литературе описания данного варианта встречались лишь в единичных случаях. Donadieu с соавт. (2012) идентифицировали данный вариант у одного пациента с генотипом p.Arg218Gln/p.Cys84fs, однако клинических проявлений не представили [16]. М.Г. Ипатова с соавт. (2019) описали двух неродственных мальчиков 1,5 лет с вариантом p.Arg218Gln в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.258+2Т > С с клиникой тяжелой панкреатической недостаточности, выраженным синдромом цитолиза, нейтропенией, анемией и деформацией грудной клетки [2]. Furutani et al. (2022) описали подростка с генетическим вариантом *SBDS* с.653G > А (p.Arg218Gln) в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.258 + 2Т > С. Пациент имел нейтропению (400–700 клеток на мкл) и панкреатическую недостаточность, а в возрасте 16,9 года была диагностирована медиастинальная В-клеточная лимфома [17]. У наблюдаемых нами пациенток не наблюдалось выраженных признаков синдрома мальабсорбции, несмотря на низкие уровни панкреатической эластазы-1 в кале. Однако у обоих детей было зафиксировано улучшение показателей панкреатической эластазы-1 с возрастом, что привело к снижению потребности в постоянном применении ферментов поджелудочной железы [6]. По данным Nashmi et al., 2011, у 15 % пациентов с СШД отсутствовали признаки поражения ПЖ. Кроме того, стеаторея, требующая лечения, была зафиксирована только у 67 % па-

циентов [12]. Почти у половины пациентов, зарегистрированных в Североамериканском реестре США, не наблюдалась типичная нейтропения и стеаторрея. Улучшение экзокринной функции поджелудочной железы было отмечено у 50 % пациентов, что позволило им прекратить использование заместительной ферментной терапии [6]. Причины этого улучшения остаются неясными, хотя считается, что это связано с физиологическим созреванием процесса секреции ферментов ПЖ с возрастом [3].

Показатели ИРТ у наблюдаемых нами детей при рождении были ближе к низким значениям, что, возможно, отражало снижение экзокринной функции ПЖ уже с рождения. При этом родители отмечали наличие жирного стула у детей. Интересны дальнейшие исследования в отношении показателей ИРТ у детей при США, в особенности при доступности в стране проведения неонатального скрининга на муковисцидоз. С учетом того, что США является крайне редким заболеванием с клинически гетерогенной картиной и частым формированием злокачественных осложнений, ведение регистра пациентов с США было бы полезно для изучения генетики и фенотипических проявлений болезни, в том числе в возрастном аспекте.

Выводы

У наблюдаемых нами сестер с генотипами C258+2T > C / c.653G > A, p.Arg218Gln, несмотря на наличие клинических проявлений с раннего возраста в виде нейтропении, склонности к задержке физического развития, экзокринной недостаточности ПЖ, стойкого синдрома цитолиза, диагноз был установлен со значительным запозданием. В ходе динамического наблюдения была отмечена нормализация уровня пан-

креатической эластазы-1 кала и снижение потребности в заместительной ферментной терапии. Поздняя диагностика была обусловлена нормализацией показателей анализа крови на фоне респираторных инфекций. Для своевременной диагностики нейтропений необходимо обращать внимание врачей-педиатров амбулаторного звена на правильную интерпретацию ОАК (знание возрастных норм количества клеток крови и возрастных особенностей лейкоформулы), умение считать абсолютное количество гранулоцитов. Для уточнения характера нейтропении (врожденная, приобретенная) необходимо оценивать ОАК в динамике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. *Reilly C.R., Shimamura A.* Predisposition to myeloid malignancies in Shwachman-Diamond syndrome: biological insights and clinical advances. *Blood* 2023; 141 (13): 1513–1523. DOI: 10.1182/blood.2022017739
2. *Ипатова М.Г., Деордиева Е.А., Швец О.А., Мухина А.А. и др.* Генетические и клинико-лабораторные особенности синдрома Швахмана – Даймонда в России: проспективное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (5): 393–400. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2057) / *Ipatova M.G., Deordieva E.A., Shvec O.A., Mubina A.A. et al.* Genetic and clinical and laboratory features of Shwachman–Diamond syndrome in Russia: a prospective study. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2019; 18 (5): 393–400. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2057) (in Russian).
3. *Scheers I., Berardis S.* Congenital etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *Front. Pediatr.*, 22 July 2022 *Sec. Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* 2022; 10: 909–925. DOI: 10.3389/fped.2022.909925
4. *Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В.* Краткие рекомендации по ведению

больных с синдромом Швахмана – Даймонда. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95 (6): 181–186. / *Ipatova M.G., Kucev S.I., Shumilov P.V. et al.* Brief recommendations for the management of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2016; 95 (6): 181–186 (in Russian).

5. *Gana S., Sainati L., Frau M.R., Monciotti C. et al.* Shwachman-Diamond syndrome and type 1 diabetes mellitus: more than a chance association? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (10): 610–2. DOI: 10.1055/s-0031-1275699. Epub 2011 May 6. PMID: 21553366.

6. *Myers K.C., Bolyard A.A., Otto B., Wong T.E. et al.* Variable Clinical Presentation of Shwachman-Diamond Syndrome: Update From the North-American Shwachman Diamond Syndrome Registry. *JPediatr.* 2014; 164 (4): 866–870. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.11.039]

7. *Ипатовна М.Г., Финогенова Н.А., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Чубарова А.И.* Семейный случай синдрома Швахмана – Даймонда. Педиатрическая фармакология 2016; 13 (2): 139–142. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1554 / *Ipatova M.G., Finogenova N.A., Mubina Ju.G., Shumilov P.V., Chubarova A.I.* A familial case of Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatricheskaja farmakologija* 2016; 13 (2): 139–142. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1554) (in Russian).

8. *Dror Y., Donadieu J., Kogmeier J. et al.* Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1242: 40–55.

9. *Austin K.M., Leary R.J., Shimamura A.* The Shwachman–Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood* 2005; 106: 1253–1258.

10. *Ипатовна М.Г.* Синдром Швахмана – Даймонда: современные генетические аспекты заболевания из группы рибосомопатий. *Доктор.Ру* 2020; 19 (10): 33–36. DOI:

10.31550/1727-2378-2020-19-10-33-36 / *Ipatova M.G.* Shwachman-Diamond syndrome: modern genetic aspects of a disease from the group of ribosomopathies. *Doktor.Ru* 2020; 19 (10): 33–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-33-36 (in Russian).

11. *Boocock G.R., Morrison J.A., Popovic M. et al.* Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat. Genet.* 2003; 33 (1): 97–101. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.007

12. *Hashmi S.K., Allen C., Klaassen R., Fernandez C.V. et al.* Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *ClinGenet.* 2011; 79 (5): 448–58. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01468.x. PMID: 20569259.

13. *Dossetor J.F., Spratt H.C., Rolles C.J., Seem C.P., Heeley A.F.* Immunoreactive trypsin Shwachman's syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64 (3): 395–6. DOI: 10.1136/ad.64.3.395. PMID: 2705805; PMCID: PMC1791888.

14. *BarÖú Z., Özoay F., Olcay L., Ceylaner S., Sezer T.* A Case of Shwachman–Diamond Syndrome who Presented with Hypotonia. *J Pediatr Genet* 2018; 7 (3): 117–121. DOI: 10.1055/s-0038-1636997

15. *Myers K.C., Davies S.M., Shimamura A.* Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman–Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27 (1): 117–28. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.10.003

16. *Donadieu J., Fenneteau O., Beaupain B., Beaufils S., Bellanger F. et al.* Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2012; 97 (9): 1312–9.

17. *Furutani E., Liu Sh., Galvin A., Steltz S. et al.* Hematologic complications with age in Shwachman-Diamond syndrome. *BloodAd-*

vances 2022; 6 (1): 297–306, ISSN 2473-9529, DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005539

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Грымова Н.Н. – осмотр и ведение пациента, написание статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Шадрина В.В. – осмотр и ведение пациента, написание статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Фурман Е.Г. – идея, окончательная проверка статьи, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическими комитетами всех организаций. Перед началом исследования все пациенты или их представители подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 26.12.2024

Одобрена: 24.01.2025

Принята к публикации: 29.01.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Грымова, Н.Н. Семейный случай синдрома Швахмана – Даймонда у детей с редким генетическим вариантом гена SBDS C.653G>A (P.ARG218GLN) / Н.Н. Грымова, В.В. Шадрина, Е.Г. Фурман // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 1. – С. 130–138. DOI: 10.17816/pmj421130-138

Please cite this article in English as: Grymova N.N., Shadrina V.V., Furman E.G. A family case of Shwachman – Diamond syndrome in children with a rare genetic variant of the SBDS gene C.653G>A (P.ARG218GLN). *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 1, pp. 130-138. DOI: 10.17816/pmj421130-138