

УДК 616.37-008.64-06:616.419-008.64-056.7-07

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-98-100

Сложности в диагностике синдрома Швахмана–Даймонда

Н.Н. Мартынович¹, Ю.П. Сьемщикова¹, В.М. Шинкарева², Л.В. Холмогорова²,
Т.В. Барзунова¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия

Описан случай синдрома Швахмана–Даймонда с типичными проявлениями данного заболевания (костными, кишечными, гематологическими), диагностированный в раннем возрасте. Авторы полагают, что активное внедрение в обучающие программы, в том числе последиplomной подготовки, дисциплины по орфанным болезням с формированием междисциплинарного диагностического и лечебного подходов – насущная необходимость подготовки современного специалиста в области педиатрии.

Ключевые слова: синдром Швахмана–Даймонда, ультразвуковое исследование поджелудочной железы, генетический анализ

Поступила в редакцию 27.06.2019 г. Принята к печати 08.11.2019 г.

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Сьемщикова Ю.П., Шинкарева В.М., Холмогорова Л.В., Барзунова Т.В. Сложности в диагностике синдрома Швахмана–Даймонда. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-98-100

Для корреспонденции: Мартынович Наталья Николаевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 ИГМУ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1), ORCID: 0000-002-5428-602X; e-mail: mn-07@bk.ru

Difficulties in the diagnosis of Shwachman–Diamond syndrome

N.N. Martinovich¹, Yu.P. Semschikova¹, V.M. Shinkareva², L.V. Holmogorova²,
T.V. Barzunova¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Summary: A case of Shwachman–Diamond syndrome with typical symptoms of this disease (bone, intestinal, hematological) diagnosed in at an early age is described. Authors believe that the mainstreaming of discipline on orphan diseases with interdisciplinary diagnostic and medical approaches in training programs including post-graduate training is a compelling need to train a modern professional in the field of pediatrics.

Keywords: Shwachman–Diamond syndrome, pancreas ultrasound examination, genetic analysis

Received: 27 June 2019; Accepted: 8 November 2019

For citation: Martinovich NN, Semschikova YuP, Shinkareva VM, Holmogorova LV, Barzunova TV. Difficulties in the diagnosis of Shwachman–Diamond syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2019;4:98–100. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-98-100

Corresponding author: Natalya N. Martinovich, MD, PhD, professor, head of the Department of Pediatrics of Irkutsk State Medical University (1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 6640036 Russian Federation); ORCID: 0000-002-5428-602X; e-mail: mn-07@bk.ru

Синдром Швахмана–Даймонда – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы и недостаточностью костного мозга, часто ассоциированное с костными аномалиями и задержкой нервно-психического развития. Это заболевание, как врожденную гипоплазию поджелудочной железы, впервые описали в мае 1964 г. M. Bodian et al. [1]. В ноябре того же года Н. Shwachman и L.K. Diamond охарактеризовали его как синдром экзокринной недостаточности поджелудочной железы с дисфункцией костного мозга [2, 3]. Открытие гена *SBDS* в 2003 г. [4] привело к изменению диагностических критериев синдрома, и ДНК-диагностика позволяет сегодня верифицировать это заболевание еще до формирования его развернутой клинической картины. Мутации гена *SBDS* затрагивают широкий спектр органов и систем, и в первую

очередь ассоциированы с недостаточностью костного мозга, нарушением экзокринной функции поджелудочной железы и неправильным развитием скелета, а также с возможным поражением печени, почек, зубов, мозга и иммунной системы, предрасположенностью к миелодиспластическому синдрому и нейрокогнитивным расстройствам. Частота заболевания составляет 1:76 000 [3]. Хотя синдром Швахмана–Даймонда считается заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, зарегистрировано в 1,7 раза больше пациентов мужского пола, чем женского [5, 6].

Явные симптомы синдрома Швахмана–Даймонда, как правило, обнаруживаются в 5–6-месячном возрасте, после начала прикорма. Первый симптом – диарея, для которой характерно значительное увеличение доли жира в каловых массах (стеаторея). На этом фоне у ребенка снижается аппетит, появляется метеоризм

(признаки недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы). Помимо этого, выявляются эндокринные нарушения, результатом которых впоследствии становится низкорослость. Постепенно развивается дистрофия костной ткани, задерживается физическое и психическое развитие ребенка. В большинстве случаев регистрируется деформация костей, сопровождающаяся беспричинными переломами [6]. Приводим собственное наблюдение.

Мальчик Р. родился в мае 2017 г. от второй беременности и вторых родов. Семейный анамнез отягощен бронхиальной астмой (мать), односторонней расщелиной слева верхней губы, твердого и мягкого неба с оперативной коррекцией (отец). Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в течение всего срока, на 24–25-й и на 33–34-й неделях проводилась профилактика преждевременных родов (дексаметазоном по схеме). При ультразвуковом скрининге на 20–21-й неделе беременности выявлена двухсторонняя сквозная расщелина верхней губы и твердого неба. Роды в срок, в 37–38 недель, со стимуляцией. Масса при рождении 2380 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов.

С первых часов жизни вскармливание выполнялось через назогастральный зонд, с третьих суток – через зонд и ортодонтическую соску смесью «Пренутрилон». Затем, в связи с кишечной диспепсией (частый разжиженный стул до 5–6 раз в сутки) и беспокойством, ребенок переведен на смесь «Симилак-Неошур», после чего стал обильно срыгивать и был госпитализирован в грудное отделение с аспирационным синдромом. На фоне антибактериальной терапии (пенициллиновый ряд) отмечено дальнейшее ухудшение стула (разжиженный, учащенный, до 10–12 раз в сутки), кишечные колики. Из кала высеяны клебсиеллы. В последующем, несмотря на смену смесей и терапию дисбиоза, эффекта не получено, улучшение клинической ситуации произошло на фоне приема креона (10 тыс. ЕД в сутки).

При подготовке к хейлопластике (в возрасте 3,5 месяца) в биохимическом анализе крови впервые определены повышенные уровни трансаминаз: аланинаминотрансфераза – 270 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 250 Ед/л. При дообследовании установлен диагноз постанатальной цитомегаловирусной инфекции с поражением печени (гепатит средней степени активности), легких (пневмония средней степени тяжести) с аспирационным компонентом и дыхательной недостаточностью II ст.). Рентгеноскопически определен гастроэзофагеальный рефлюкс 4-й степени (при отсутствии эндоскопических изменений). После 2-недельного курса «Цимевена» ребенок выписан с улучшением состояния и уменьшением признаков цитолиза (аланинаминотрансфераза – 141 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 108 Ед/л). Однако через две недели, при отсутствии серологических и вирусологических признаков активности цитомегаловирусной инфекции, уровень трансаминаз снова повысился (до 205 и 180 Ед/л, соответственно). На фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой признаки цитолиза уменьшились до умеренных значений, и была проведена ранее запланированная хейлопластика. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, но к моменту выписки опять зарегистрирован подъем содержания в крови аланинаминотрансферазы (252 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (231 Ед/л), стул участился до 10 раз в день.

При поступлении в пульмонологическое отделение Иркутской областной детской клинической больницы состояние

ребенка тяжелое, беспокойство, аппетит снижен, обильное срыгивание после кормления (до половины объема съеденной пищи), влажный кашель. Сознание ясное. Физическое развитие низкое, дисгармоничное, телосложение правильное, конституция астеническая, подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Обнаруживались множественные стигмы дисэмбриогенеза, облысение затылка, определялась расщелина твердого неба. Пальпировались одиночные подчелюстные лимфатические узлы размером около 0,3 см, округлые, безболезненные, не спаянные с кожей и окружающими тканями. Отмечена задержка роста трубчатых костей: укорочение конечностей, уменьшение в размерах грудной клетки (суставы не изменены, движения в них в полном объеме). Мышечный тонус достаточный. Грудная клетка уменьшена в размерах, с килевидной деформацией (больше слева). Носовое дыхание затруднено, отделяемого из носовых ходов нет. Дыхание шумное, с участием вспомогательной мускулатуры (тахипноэ до 50–56 в мин., дистанционные хрипы). Пальпация грудной клетки безболезненна, перкуторно – коробочный звук. Аускультативно – дыхание равномерно ослаблено, выдох удлинен, масса сухих рассеянных и влажных разнокалиберных хрипов. Насыщение артериальной крови кислородом 95 %. Перкуторные границы сердца в пределах нормы, аускультативно – тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 136 в мин. Артериальное давление 85/50 мм рт. ст. Язык свободен от налета, влажный. Живот округлой формы мягкий, безболезненный во всех отделах, несколько вздут. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги, стул – кашеобразный, иногда жирный, до 8 раз в сутки.

При анализе выписок из медицинской документации обращали на себя внимание отсутствие описаний размеров поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости из-за выраженного метеоризма, а также изменения со стороны крови в виде гранулоцитопении и определения с третьего месяца жизни в копрограмме большой доли нейтрального жира. После подготовки (эспумизан, сорбенты) поджелудочная железа была ультрасонографически визуализирована: контуры четкие, эхогенность диффузно повышена, размеры ниже возрастной нормы (головка – 0,5 см, тело – 0,5 см, хвост не более 0,5 см). Также определялись очаговые изменения паренхимы печени (вероятно, участки жировой инфильтрации).

По результатам других обследований: суммарные электролиты пота 35 ммоль/л (норма 0–60 ммоль/л), концентрация хлора в поте – 14 мэкв/л (норма до 40 мэкв/л), панкреатическая эластаза кала – 13,87 мкг/г (норма более 200 мкг/г). При ДНК-диагностике на восемь более частых мутаций в гене *CFTR* мутаций не обнаружено, муковисцидоз исключен. В клиническом анализе крови с июня 2017 г. – тенденция к гранулоцитопении. В иммунограмме определено снижение уровня фагоцитов, количество активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов находилось на нижней границе нормы.

Учитывая наличие костных аномалий, синдрома мальабсорбции (стеаторея 1-го типа), гипоплазии поджелудочной железы и иммунных нарушений была заподозрена болезнь Швахмана–Даймонда. В последующем при генетическом анализе крови ребенка в НМИЦ гематологии (г. Москва) выявлены мутации, характерные для данного синдрома. В дальнейшем ребенок проконсультирован в ГДБ им. Филатова (г. Москва) доц. Ипатовой М.Г и подтвержден диагноз:

Основное заболевание. Синдром Швахмана–Даймонда (генетически верифицирован) с тяжелой экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, персистирующей нейтропенией, синдромом цитолиза, расщелиной твердого и мягкого неба (состояние после оперативной коррекции).

Сопутствующие заболевания. Рецидивирующий бронхит, тяжелый, с бронхообструктивным синдромом, обострение, дыхательная недостаточность I ст. Постпневмонический пневмофиброз. Гастроэзофагеальный рефлюкс 4 ст. с синдромом хронической микроаспирации. Врожденная двухсторонняя сквозная расщелина верхней губы 3а степени и неба. Операции: первичная двухсторонняя ринохейлопластика (23.11.2017 г.); пластика мягкого неба (20.03.2018 г.). Энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза неонатального периода, задержка крупной моторики. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Белково-энергетическая недостаточность 2 ст. на фоне основного заболевания.

На момент написания статьи возраст ребенка 1 год 10 месяцев, вес – 9300 г, рост – 78 см. Находится на постоянной заместительной ферментативной (креон) и синдромальной терапии, что требует не только динамического контроля и коррекции лечения, но и комплексного наблюдения целым рядом специалистов. Состояние в целом стабильное, интересен факт умеренного роста поджелудочной железы в динамике по ультразвуковым данным, что позволяет надеяться на возможную субкомпенсацию состояния в ближайшие годы.

Настоящий клинический случай интересен манифестом симптоматики фактически во внутриутробном периоде с нарастанием клинических признаков синдрома Швахмана–Даймонда после рождения. В заключение следует отметить, что внедрение в обучающие программы, в том числе последиplomной подготовки, дисциплины по орфанным болезням с формированием междисциплинарного диагностического и лечебного подходов – насущная необходимость подготовки современного специалиста в области педиатрии [3].

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Bodian M, Sheldon W, Lightwood R. Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas. *Acta Paediatr.* 1964;53:282–93.
2. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr.* 1964;65(5):645–63.
3. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Сьемщикова Ю.П. Интегрированное обучение на кафедре педиатрии № 1 при преподавании учебной дисциплины по выбору «Орфанные заболевания». *Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: мат. Всерос. науч.-практ. конф.* Иркутск: ИНЦХТ, 2018;2:150–3. [Martynovich NN, Barzunova TV, Syemshikova YuP. Integrated training at the Department of Pediatrics No. 1 in teaching academic discipline on the choice of orphan diseases. *Actual issues of health care and health development at the level of the subject of the Russian Federation: materials of the All-Russian scientific and practical conference.* Irkutsk: ISTC; 2018;2:150–3 (In Russ.).]
4. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, N. Mutations in *SBDS* are associated with Shwachman–Diamond syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:97–101.
5. Goobie S., M. Popovic, Morrison J. Shwachman–Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1048–54.
6. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, et al. Shwachman syndrome: phenotypic manifestations of sibling sets and isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr.* 1999;135:81–8.