

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.131>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СИНДРОМА ШВАХМАНА-ДАЙМОНДА

Обзор

Мелиева З.Ю.¹, Мелиева Ф.Ю.², Димов И.³, Захарова А.В.⁴*

³ORCID : 0000-0001-9155-1155;

^{1,4} Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (skstqwerty[at]gmail.com)

Аннотация

Синдром Швахмана-Даймонда (СШД, SDS) – редкое мультисистемное аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, относящееся к рибосомопатиям и проявляющееся костномозговой дисфункцией, аномалиями развития костной системы и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Симптомами заболевания являются депрессии клеточных линий дифференцировки, диффузная остеопения, сниженный мышечный тонус, недостаток пищеварительных ферментов, а также нейрокогнитивные расстройства. Люди с синдромом Швахмана-Даймонда имеют повышенный риск развития миелодиспластического синдрома с дальнейшей трансформацией в острый миелолейкоз. Заболевание встречается с частотой 1:75 000 и проявляется у новорождённых или в течение первых лет жизни.

Ключевые слова: синдром Швахмана-Даймонда, рибосомопатия.

PATHOLOGY OF SHWANMAN-DIAMOND SYNDROME

Review article

Melieva Z.Y.¹, Melieva F.Y.², Dimov I.³, Zakharova A.V.⁴*

³ORCID : 0000-0001-9155-1155;

^{1,4} Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (skstqwerty[at]gmail.com)

Abstract

Schwachman-Daimond syndrome (SDS) is a rare multisystem autosomal recessively inherited disease, a ribosomopathy that presents with medullary dysfunction, bone abnormalities and exocrine pancreatic insufficiency. Symptoms include depression of cell lineage differentiation, low muscle tone, osteopenia, lack of digestive enzymes, and neurocognitive disorders. People with Schwachman-Daimond syndrome have an increased risk of developing myelodysplastic syndrome, with further transformation into acute myeloleukaemia. The disease has an incidence of 1:75,000 and occurs in newborns or during the first years of life.

Keywords: Schwachman-Daimond syndrome, ribosomopathy.

Введение

В современном мире уровень развития медицинской генетики позволяет установить этиологию многих заболеваний, ранее считавшихся идиопатическими, в связи с чем возрастает актуальность вопроса генетических болезней, их диагностики и лечения. Такие патологии имеют разную частоту встречаемости – с одними врачи сталкиваются регулярно, другие наблюдаются редко. К последним и относится синдром Швахмана-Даймонда.

Основные результаты

2.1. Этиология

В основе возникновения СШД лежит мутация в генах *SBDS*, *DNAJC21*, *EFL1* или *SRP54*. *SBDS* – ген, локализованный в 7 хромосоме (7q11.21), который кодирует SBDS-белок (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, синдром Швахмана-Бодиана-Даймонда). Он назван в честь британского врача М. Бодиана и американских врачей Г. Швахмана и Л. Даймонда, впервые описавших симптомокомплекс в 1964 году. Этот белок в небольших количествах экспрессируется во всех органах и тканях человека, и обнаруживается в клетках костного мозга, костной ткани и поджелудочной железы в наибольшем количестве. Рядом с геном *SBDS* располагается псевдоген *SBDSP* (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein, белок синдрома Швахмана-Бодиана-Даймонда), гомологичный на 97%, однако неспособный к образованию функционального белка из-за делеций и изменений нуклеотидов. Приблизительно в 75% случаев заболевание возникает в результате конверсии между указанными генами. Определено 3 основных патогенных варианта *SBDS* в экзоне 2: 183_184TA > CT, 258+2T > C или комбинация 183_184TA > CT + 258 +2T > C. Первый из

них вводит внутрирамочный стоп-кодон K62X, а второй нарушает донорский сайт сплайсинга интрона 2. За историю изучения синдрома не было идентифицировано ни одного человека, гомозиготного по 183_184TA > CT [1].

У 5-10% пациентов в процессе полноэкзомного секвенирования и секвенирования по Сэнгеру дефект *SBDS* обнаружен не был, в связи с чем была выдвинута гипотеза о связи заболевания с поломками в других генах. В 2017 году было опубликовано исследование, касающееся биаллельных мутаций в гене *DNAJC21* (5p13.2) и доказывающее их роль в развитии СШД [2]. Дефект *EFL1* (15q25.2) приводит к возникновению СШД, так как он препятствует образованию зрелых рибосом [3]. Позднее выявлено, что дефект *SRP54* (14q13.2) также вызывает состояние с симптоматикой СШД [4].

На финальном этапе процесса созревания рибосом 40S и 60S субъединицы выходят из ядра в клеточную цитоплазму, где формируют 80S рибосому [5]. Для того, чтобы предотвратить преждевременное соединение субъединиц, эукариотический фактор инициации 6 (eIF6) связывает 60S. Для его последующего устранения требуется взаимодействие *SBDS* и *EFL1*, дефекты которых при синдроме Швахмана-Даймонда препятствуют освобождению 60S-субъединицы. В результате формирование функциональной рибосомы становится невозможным, из-за чего останавливаются процессы биосинтеза белка [6].

Доказано, что дефект *SBDS* также негативно влияет на экспрессию критических генов, участвующих в развитии и функционировании костного мозга, пролиферации и дифференцировке клеток крови, клеточной адгезии. В процессе обследования пациентов с СШД было выявлено снижение количества $CD34^+$ клеток, которые отвечают за связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга, в костномозговом аспирате. Таким образом, нарушение компартиментализации клеток-предшественниц на ранних этапах развития организма ведёт к дальнейшему развитию различных цитопений. При исследовании гипоцеллюлярного костного мозга пациентов обнаруживается жировая инфильтрация, свидетельствующая о костномозговой недостаточности, выражающейся в депрессии как минимум одной линии клеточной дифференцировки: нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1500/\text{мм}^3$), тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<150\ 000/\text{мм}^3$), анемии или макроцитозе (с концентрацией гемоглобина ниже возрастной нормы) [7]. Нейтропения наблюдается у 88% пациентов и может быть периодической или персистирующей. В исследовании 2005 года, однако, связь между дефектом *SBDS* и развитием цитопении у некоторых пациентов была опровергнута [8].

При СШД затрагиваются гены ответа на повреждение ДНК [9]. В 2009 году были исследованы гены рибосомных белков при СДШ; 27 из 85 генов были даун-регулированы (7 из них ассоциированы с ингибированием апоптоза). Ген *RPS27L*, отвечающий за индукцию апоптоза, был единственным ап-регулированным [10].

2.2. Костный мозг

Как и при остальных синдромах недостаточности костного мозга, при синдроме Швахмана-Даймонда имеется повышенный риск развития миелодисплазии и малигнизации, конкретнее – острого миелогенного лейкоза. Механизмы, приводящие к развитию опухолевого процесса, неизвестны. Предполагается, что хромосомная нестабильность может послужить фактором развития МДС, так как ускоренный апоптоз может приводить к репликативному стрессу и повышать риск развития злокачественных клонов. Вероятность развития острого миелогенного лейкоза у пациентов с СШД составляет 36% в 30 лет и увеличивается до 71% к 50 годам. *SBDS* способствует стабильности митотического веретена и участвует в регуляции расхождения хромосом, таким образом, высокая частота хромосомных аномалий в костном мозге пациентов частично связана с нарушением устойчивости веретена деления [11].

Морфологическая атипия в образцах наиболее выражена в миелоидной линии, где встречаются зрелые нейтрофилы с комбинацией неполной ядерной сегментации и гипогрануляции. Преобладающими дисморфическими признаками при МДС являются гипосегментированные ядра по типу Пельгера-Хьюэта и выраженная цитопластическая гипогрануляция. Корреляция между количеством бластов и тяжестью дисплазии при миелодиспластическом синдроме не наблюдается [12].

При синдроме Швахмана-Даймонда дисплазия эритроидного ростка нетипична. 80% пациентов от 1 до 16 лет имеет повышенный уровень фетального гемоглобина. Высокий HbF отражает стрессовый гемопоэз на фоне ускоренного FAS-опосредованного апоптоза [13].

Некоторые пациенты с СШД более восприимчивы к рецидивирующим вирусным, бактериальным и грибковым инфекциям, например, к бронхопневмонии, кожным инфекциям; к остеомиелиту ввиду нейтропении и дефектного хемотаксиса нейтрофилов. Недостаточность хемотаксиса заключается в том, что нейтрофилы, сохраняя способность перемещаться в область инфекции, не могут эффективно следовать локальным сигналам и отслеживать микроорганизмы [14]. Другие факторы, обуславливающие аномалии строения нейтрофилов, включают дефекты нейтрофильного цитоскелета и аномальное распределение рецепторов конканавалина-A, вещества, повышающего активность иммунного ответа. Несмотря на это, многие пациенты с СШД имеют достаточное количество нейтрофилов для формирования абсцесса при инфекции. Не у всех пациентов наблюдается иммунодефицит; это позволяет предположить, что разные мутации *SBDS* имеют различные иммунологические фенотипы.

2.3. Пищеварительная система

Эзокринная панкреатическая дисфункция – классический симптом СШД, возникающий из-за нарушения развития ацинарных клеток поджелудочной железы. Патология диагностируется более чем у 90% пациентов в первый год жизни, а отсутствие этого синдрома не является показанием для пересмотра диагноза СШД [15]. Ранее предполагалось, что дефект *SBDS*, отражающийся на метаболизме РНК, критически влияет на ранние стадии развития ацинарных клеток, однако дальнейшие исследования показали, что функция этого белка заключается в поддержании их функционирования и предотвращении их гибели на более поздних этапах дифференцировки [16]. Клетки экзокринной части поджелудочной железы при СШД содержат сниженный уровень митогенов, из-за чего наблюдается остановка клеточного цикла в условиях повышенной экспрессии ингибитора циклинов. Также имеется снижение

активности МУС – гена, кодирующего фактор транскрипции Мус, активирующего экспрессию про-пролиферативных генов. Таким образом, на стадии эмбрионального развития происходит дегенерация экзокринной части панкреатической железы. Клинические проявления варьируют от значительной мальабсорбции, стеатореи, снижения прибавки массы тела и отставания в росте до полного отсутствия симптомов. Несмотря на это, состояние 50% пациентов может внезапно улучшиться к четырём годам жизни за счёт активации нормальной продукции таких панкреатических ферментов как трипсин, колипаза и липаза. Причины описанного феномена неизвестны.

На КТ и МРТ поджелудочная железа имеет гиподенсивный внешний вид, наблюдается панкреатический липоматоз [15]. На УЗИ это часто проявляется повышением эхогенности паренхимы. Гистологически выявляются рассеянные ацинарные клетки либо их отсутствие, однако морфология панкреатических протоков и островков Лангерганса не нарушена. Функциональные исследования экзокринной функции поджелудочной железы демонстрируют дефект секреции ферментов при относительном сохранении секреции электролитов и жидкости. У некоторых людей с СШД клетки экзокринной части поджелудочной железы имеют секрет с значительно повышенной протеазной активностью, что приводит к их частому самоперевариванию, предположительно, из-за дефекта формирования вакуолей. Наблюдается синдром цитолиза с повышением АЛТ в 2 и более раза, особенно у детей раннего возраста [17].

Люди с этим заболеванием имеют выраженную стеаторею, дефицит жирорастворимых витаминов и сниженную концентрацию эластазы-1 в кале (<200 мкг/г). У пациентов с нарушением переваривания жиров обнаруживается низкая концентрация трипсиногена; пациенты без такого нарушения имеют нормальную или высокую его концентрацию. Вне зависимости от наличия нарушенного переваривания жиров, у пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда всех возрастов наблюдается низкая общая и панкреатическая изоамилазная активность. В связи с этим у некоторых выявляется дефект изоамилазы слюны, продуцируемой околоушной железой. Концентрация хлоридов в секрете железы находится в корреляции с концентрацией амилазы, что объясняет широкий диапазон количества хлоридов у пациентов с СШД. Люди с тяжёлым дефицитом ацинарных клеток и низкой концентрацией околоушной амилазы имеют высокие концентрации хлоридов из-за дефицита секреции жидкости. У людей с интактной функцией ацинарных клеток концентрации хлоридов находятся в пределах нормы. Пациенты с низкой концентрацией хлоридов, обеспечивающих оптимальную среду для работы амилазы, имеют нарушения переваривания крахмала.

Помимо широко освещаемых симптомов поражения поджелудочной, синдром Швахмана-Даймонда может сопровождаться другими нарушениями работы желудочно-кишечного тракта. Например, в раннем возрасте у некоторых пациентов наблюдается гепатомегалия и повышенный уровень трансаминаз печени, однако к пяти годам значения нормализуются. Зафиксированы случаи повышения уровня жёлчных кислот, а также развитие микрокист печени у пациентов старше 30 лет. Тяжёлые печёночные нарушения человека с СШД могут проявляться в виде перипортального фиброза, перипортального мононуклеарного инфильтрата.

Описаны случаи рождения детей с аноректальными аномалиями и болезнью Гиршпрунга, при которых постановка диагноза СШД была отсрочена, так как основным симптомом являлся запор, а не характерная диарея.

2.4. Костная система

Дефекты костной системы наблюдаются у 100% пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда, однако степень их проявления и локализация варьируют в зависимости от возраста. Тяжесть указанных дефектов различна даже у людей с одинаковыми мутациями SBDS. Типичными проявлениями СШД являются: задержка развития точек вторичного окостенения, утолщение и неравномерный рост метафизов рёбер и проксимальной и дистальной частей бедренной кости, неравномерный рост эпифизарных пластин и их недостаточная васкуляризация, неравномерное распределение хондробластов и пролиферация фибробластов по периферии эпифизарной пластинки, генерализованная остеопения, метафизарная хондродисплазия. При электронной микроскопии наблюдается заметное увеличение размеров шероховатого эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Это может быть связано с дефектом белкового метаболизма, внутриклеточного накопления белков, приводящего к преждевременной клеточной гибели. Более детальные гистоморфометрические исследования костных биопсий демонстрируют наличие ремоделирования кости в условиях пониженной активности остеокластов и остеобластов [18].

Продолжительные исследования показали возрастную тенденцию к нормализации эпифизарного созревания и к постепенному ухудшению состояния метафизов. Заметное расширение метафизов рёбер в рёберно-хрящевых соединениях наблюдается при выполнении рентгенологического исследования пациентов двухлетнего возраста. Некоторые пациенты имеют аномально короткие рёбра и сужение грудной клетки. Позвонки на рентгенограммах имеют шаровидную форму. У детей с диффузной остеопенией имеются признаки остеопороза с деформацией замыкательной пластинки позвонков и незначительным уменьшением их высоты. Зарегистрированы компрессионные переломы позвоночника, предположительно обусловленные дефицитом витамина D и дефектами усваивания питательных веществ.

Радиографические исследования черепа детей с СШД демонстрируют его нормальную форму и истончение компактного вещества. Редко встречаются вормиевы кости.

При обследованиях детей видны расширение и неравномерность роста метафизов пястных костей, лучевой и локтевой костей, которые нормализуются после появления центров вторичного окостенения. Обнаружено, что кости нижних конечностей в большей мере подвержены деформации, чем кости верхних конечностей. При исследовании костей таза наблюдается истончение надкостницы. В тазобедренном суставе у некоторых пациентов имеется вальгусная деформация шейки бедренной кости; центры вторичного окостенения головок бедренной кости меньше нормы. Пациенты с обширными участками просветления в метафизе склонны к возникновению стрессовых переломов, приводящих к варусной деформации шейки бедра.

Дети с СШД имеют низкий ИМТ, низкий рост, сниженную массу тела, узкую грудную клетку, узкий плечевой пояс, уменьшенную окружность головы. Их биологический возраст может отставать от календарного на 2 года и больше [19], [20].

2.5. Нервная система

Клетки головного мозга также являются местом экспрессии *SBDS*, в связи с чем пациенты с синдромом Швахмана-Даймонда страдают когнитивной дисфункцией, дефицитом внимания и поведенческими расстройствами. На структурной МРТ видно уменьшение размеров содержимого задней черепной ямки, мозолистого тела, червя мозжечка, таламуса и ствола головного мозга [21].

В процессе изучения когнитивных функций детей (9-19 лет) с СШД были обнаружены следующие показатели:

- в заданиях на зрительно-моторную интеграцию отклонений не выявлено;
- толщина КБП пациентов выше нормы, особенно в височной и правой теменной областях. Указанные величины находятся в негативной корреляции с вербальной, мышечной и перцептивной памятью детей. Аномальная толщина коркового слоя предположительно связана с аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивности;
- в процессе выполнения заданий в мозге детей задействуется меньшее количество нейронных сетей. В процессе выполнения теста Струпа обнаружилось, что, в отличие от контрольной группы, в мозге исследуемых не была обнаружена активность дорсолатеральной префронтальной и передней поясной частей коры, а активность префронтальных областей оказалась значительно ниже нормы;
- фракционная анизотропия (величина, отражающая уровень белого вещества в нервных трактах) на 30% выше, чем у контрольной группы.

Данное исследование показало, что дети с синдромом Швахмана-Даймонда имеют нарушения когнитивных функций, зависящих от планирования и последовательных ответов как в вербальных, так и в невербальных задачах. В мозге пациентов обнаружены негативные изменения экстрастриарной коры, веретенообразной извилины и средней височной извилины, ответственных за обработку зрительных и слуховых сигналов, а также теменной доли и верхней теменной борозды, которые ассоциированы с интерпретацией символов и абстрактным мышлением. 45 поле Бродмана является единственной частью коры, подвергшейся истончению [22].

Окружность головы и общий объём мозга некоторых пациентов ниже нормы. Зарегистрированы случаи рождения детей с микроцефалией. Белково-энергетический дефицит, недостаток жирных кислот и жирорастворимых витаминов могут оказывать глобальное воздействие как на антенатальное, так и на постнатальное развитие головного мозга.

При исследовании активности дофамина в головном мозге пациентов была выявлена повышенная активность переносчика дофамина (DAT), осуществляющего обратный захват медиатора из синаптической щели, в связи с чем у некоторых людей с СШД наблюдаются симптомы СДВГ. Исследования мозолистого тела с помощью диффузной МРТ показали, что нарушения его строения также связаны с развитием синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Более того, предполагается, что дефекты задней части мозолистого тела связаны с уменьшением качества межполушарного взаимодействия.

2.6. Сердце

В процессе исследования функции сердца у пациентов с СШД выявлено, что небольшая доля имеет аномальные значения окружной деформации желудочков, что может приводить к снижению фракции сердечного выброса; при этом наблюдаются нарушения диастолической функции правого желудочка в покое и сократительной способности левого желудочка при физической активности [23]. Описаны случаи возникновения кардиомиопатий на фоне инфекционных заболеваний у пациентов с нейтропенией – зафиксированы дилатационные и рестриктивные облитеративные КМП [24].

В 2022 году опубликован материал о первом случае аритмии у новорождённого с синдромом Швахмана-Даймонда. В процессе поиска причины возникновения патологии у ребёнка (1 месяц, 24 дня) был обнаружен дефект гена *SBDS*. Этиология возникновения аритмии не была установлена, в связи с чем предполагается, что она связана с СШД [25].

2.7. Прогноз

Прогнозируемый средний возраст выживания пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда составляет до 60 лет при условии проведения симптоматической терапии. Люди с такими осложнениями как апластическая анемия или острый миелогенный лейкоз имеют меньшие значения средней продолжительности жизни – 24 года и 10 лет соответственно.

2.8. Лечение

Симптоматическая поддерживающая терапия при СШД направлена на (1) восполнение недостатка ферментов поджелудочной железы, (2) профилактику и лечение инфекционных заболеваний, (3) коррекцию гематологических нарушений и (4) ортопедических деформаций. Большое число пациентов нуждается во введении панкреатических ферментов и жирорастворимых витаминов, высокобелковом и/или высококалорийном рационе с низким содержанием жиров и регулярной оценке нутритивного статуса.

Для предотвращения развития инфекций может быть показана антибиотикопрофилактика, а при наличии инфекционного заболевания – эмпирическое лечение парентеральными антибиотиками широкого спектра.

Поддержка людей с нейтропенией может осуществляться с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, однако риск ускорения развития миелопролиферативных заболеваний при его применении ещё не определён. Пациентам с анемией назначают регулярные трансфузии, а также введение эритропоэтина. Лимфопролиферативные и миелопролиферативные злокачественные новообразования при СШД обычно не поддаются стандартной химиотерапии, в связи с чем требуется аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток – единственный радикальный метод лечения.

В России в 2016 году была проведена успешная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и костного мозга шестилетней девочке; донором стал её младший брат (2 года). Такая операция стала возможна после проведения преимплантационной генетической диагностики (ПГД) с определением, полученного при экстракорпоральном оплодотворении стопроцентно тканесовместимого эмбриона и имплантации его матери девочки. В послеоперационном периоде на 23 день было отмечено восстановление лейкоцитов, на 28 день –

нейтрофилов, на 62 день – тромбоцитов. На 100 день зафиксировано, что 99% клеток имеют донорское происхождение (донорский химеризм) [26].

Надлежащее ортопедическое наблюдение при метафизарной дисплазии может предотвратить возникновение деформаций. Экспериментальное лечение подкожным введением гормона роста показало свою эффективность только в течение первых двух лет терапии, однако последующая скорость роста оказалась неудовлетворительной даже в условиях введения более высоких доз препарата.

Причинами смерти пациентов с СШД являются осложнения, связанные с апластической анемией, острым миелогенным лейкозом или вторичными инфекционными заболеваниями, или отсутствие требуемого лечения.

Заключение

Синдром Швахмана-Даймонда – редкая наследственная патология, которая требует систематического всестороннего планирования лечения координированной группой специалистов: педиатров, эндокринологов, гастроэнтерологов, ортопедов, гематологов, хирургов и диетологов. К сожалению, на данный момент патофизиология синдрома не изучена до конца, что затрудняет разработку полноценного лечения.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.131.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.131.1>

Список литературы на английском языке / References in English

- Warren A.J. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman-Diamond syndrome / A.J. Warren // *Advances in Biological Regulation*. — 2018. — Vol. 67. — P. 109–127.
- Dhanrai S. Biallelic mutations in DNAJC21 cause Shwachman-Diamond syndrome / S. Dhanrai, A. Matveev, H. Li [et al.] // *Blood*. — 2017. — Vol. 129 (11). — P. 1557–1562.
- Tan S. EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome S. Tan, L. Kermasson, A. Hoslin [et al.] // *Blood*. — 2019. — Vol. 134 (3). — P. 277–290.
- Carapito R. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features / R. Carapito, M. Konantz, C. Paillard [et al.] // *JCI*. — 2017. — Vol. 127 (11). — P. 4090–4103.
- Ruggero D. Marrow failure: a window into ribosome biology / D. Ruggero, A. Shimamura // *Blood*. — 2014. — Vol. 124 (18). — P. 2784–2792.
- Stepensky P. Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome / P. Stepensky, M. Chacón-Flores, K. H. Kim // *J Med Genet*. — 2017. — Vol. 54 (8). — P. 558–566.
- Nelson A. Shwachman-Diamond Syndrome / A. Nelson, K. Myers // *GeneReviews*. — 2018.
- Kuijpers T.W. Hematologic abnormalities in Shwachman Diamond syndrome: lack of genotype-phenotype relationship / T.W. Kuijpers, M. Alders, A.T. Tool [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106 (1). — P. 356–61.
- Hesling C. Shwachman-Bodian-Diamond syndrome associated protein interacts with HsNip7 and its down-regulation affects gene expression at the transcriptional and translational levels / C. Hesling, C.C. Oliveira, B.A. Castilho [et al.] // *Exp Cell Res*. — 2007. — Vol. 313 (20). — P. 4180–95.
- Rujkijyanont P. Bone marrow cells from patients with Shwachman-Diamond syndrome abnormally express genes involved in ribosome biogenesis and RNA processing / P. Rujkijyanont, S. Adams, J. Beyene [et al.] // *Br J Haematol*. — 2009. — Vol. 145 (6). — P. 806–15.
- Austin K.M. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome / K.M. Austin, M.L. Gupta, S.A. Coats [et al.] // *J Clin Invest*. — 2008. — Vol. 118. — P. 1511–1518.
- Myers K.C. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients with Shwachman Diamond syndrome: a multicentre, retrospective, cohort study / K.C. Myers, E. Furutani, E. Weller [et al.] // *Lancet Haematol*. — 2020. — Vol. 7 (3). — P. 238–246.
- Spoto-Cannons A.C. Shwachman-Diamond Syndrome / A.C. Spoto-Cannons // *Medscape*. — 2022.
- Grinspan Z.M. Infections in Patients with Shwachman-Diamond Syndrome / Z.M. Grinspan, C.A. Pikora // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2005. — Vol. 24 (2). — P. 179–181.
- Myers K.C. Variable Clinical Presentation of Shwachman–Diamond Syndrome: Update from the North American Shwachman–Diamond Syndrome Registry / K.C. Myers, A.A. Bolyard, B. Otto [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2014. — Vol. 164 (4). — P. 866–870.
- Tulpule A. Pluripotent stem cell models of Shwachman-Diamond syndrome reveal a common mechanism for pancreatic and hematopoietic dysfunction / A. Tulpule, J.M. Kelley, M.W. Lensch [et al.] // *Cell Stem Cell*. — 2013. — Vol. 12 (6). — P. 727–736.
- Ipatova M.G. Genetic and Clinical Features of Shwachman-Diamond Syndrome in Russian Population: Prospective Study / M.G. Ipatova, E.A. Deordieva, O.A. Shvets [et al.] // *Current Pediatrics*. — 2019 — Vol. 18. — № 5. — P. 393–400.

18. Levin T.L. Shwachman–Bodian–Diamond syndrome: metaphyseal chondrodysplasia in children with pancreatic insufficiency and neutropenia / T.L. Levin, O. Mäkitie, W.E. Berdon [et al.] // *Pediatr Radiol.* — 2015 — Vol. 45 (7). — P. 1066–71.
19. Cipolli M. Normative growth charts for Shwachman-Diamond syndrome from Italian cohort of 0–8 years old / M. Cipolli, G. Tridello, A. Micheletto [et al.] // *BMJ Open.* — 2019. — Vol. 9. — e022617 p.
20. Bogusz-Wójcik A. Somatic development in children with Shwachman-Diamond syndrome / A. Bogusz-Wójcik, H. Kołodziejczyk, M. Klaudel-Dreszler [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics.* — 2020. — Vol. 46. — 151 p.
21. Booji J. Increase in central striatal dopamine transporters in patients with Shwachman-Diamond syndrome: additional evidence of a brain phenotype / J. Booji, L. Reneman, M. Alders [et al.] // *American Journal of Medical genetics. Part A.* — 2012. — Vol. 161A (1). — P. 102–107.
22. Perobelli S. Diffuse alterations in grey and white matter associated with cognitive impairment in Shwachman–Diamond syndrome: Evidence from a multimodal approach / S. Perobelli, F. Alessandrini, G. Zoccatelli [et al.] // *Neuroimage Clin.* — 2015. — Vol. 7. — P. 721–731.
23. Ryan T.D. Abnormal circumferential strain measured by echocardiography is present in patients with Shwachman-Diamond syndrome despite normal shortening fraction / T.D. Ryan, J.L. Jefferies, C. Chin [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* — 2015. — Vol. 62 (7). — P. 1228–1231.
24. Hauet Q. Cardiomyopathies and congenital heart diseases in Shwachman–Diamond syndrome: A national survey / Q. Hauet, B. Beaupain, M. Micheau [et al.] // *International Journal of Cardiology.* — 2013. — Vol. 167 (3). — P. 1048–1050.
25. Yu H. Shwachman Diamond Syndrome with Arrhythmia as the First Manifestation a Case Report and Literature Review / H. Yu, W. Zhao, Y. Ni [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* — 2022. — Vol. 15. — P. 867–872.
26. Isaev A.A. Report on a unique successful hematopoietic stem cell transplantation to a child with Shwachman-Diamond Syndrome / A.A. Isaev, R.V. Deev, A. Kyliiev [et al.] // *Hemabank. Cell Technology Digest.* — 2017. — Vol. 1. — P. 2–3.