

## РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-213-224>

### Клинический профиль взрослых пациентов с синдромами врожденной костномозговой недостаточности: результаты амбиспективного клинического одноцентрового исследования

Ю.Н. Кузнецов<sup>ID</sup>, И.К. Голубовская<sup>ID</sup>,  
О.У. Климова<sup>ID</sup>, М.В. Марченко<sup>ID</sup>, Н.Ю. Цветков<sup>ID</sup>,  
Е.А. Кулагин<sup>ID</sup>, А.А. Осипова<sup>ID</sup>, Т.А. Быкова<sup>ID</sup>,  
А.М. Садыков<sup>ID</sup>, И.М. Бархатов<sup>ID</sup>, Д.С. Буг<sup>ID</sup>,  
В.В. Байков<sup>ID</sup>, А.Д. Кулагин<sup>ID</sup>

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

## РЕФЕРАТ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Врожденная костномозговая недостаточность (ВКМН) — это гетерогенная группа редких генетически детерминированных заболеваний с вариабельными гематологическими и негематологическими проявлениями. Внедрение высокоспецифичных методов генетической диагностики позволило расширить представление о ВКМН и вывести за пределы педиатрической практики. Это требует осведомленности о клинических особенностях и опорных признаках распознавания ВКМН у взрослых пациентов.

**ЦЕЛЬ.** Охарактеризовать клинический профиль взрослых пациентов с ВКМН.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В настоящее амбиспективное одноцентровое исследование включено 35 пациентов (10 женщин, 25 мужчин) с диагнозом ВКМН. Возраст больных варьировал от 18 до 51 года (медиана 26 лет). Распределение синдромов ВКМН: врожденный дискератоз ( $n = 10$ ; 28 %), анемия Даймонда—Блекфена ( $n = 9$ ; 26 %), анемия Фанкони ( $n = 7$ ; 20 %), дефицит GATA2 ( $n = 3$ ; 8 %), синдром Швахмана—Даймонда ( $n = 1$ ; 3 %), дефицит

## RARE HEMATOLOGIC TUMORS AND SYNDROMES

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-213-224>

### Clinical Profile of Adults with Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Results of an Ambispective Clinical Single-Center Study

Yu.N. Kuznetsov<sup>ID</sup>, I.K. Golubovskaya<sup>ID</sup>,  
O.U. Klimova<sup>ID</sup>, M.V. Marchenko<sup>ID</sup>, N.Yu. Tsvetkov<sup>ID</sup>,  
E.A. Kulagin<sup>ID</sup>, A.A. Osipova<sup>ID</sup>, T.A. Bykova<sup>ID</sup>,  
A.M. Sadykov<sup>ID</sup>, I.M. Barkhatov<sup>ID</sup>, D.S. Bug<sup>ID</sup>,  
V.V. Baykov<sup>ID</sup>, A.D. Kulagin<sup>ID</sup>

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) is a heterogenous group of rare genetically determined diseases with variable hematologic and nonhematologic manifestations. The implementation of highly specific methods of genetic diagnosis advanced the understanding of IBMFS and allowed its application also beyond pediatrics. That presupposes an awareness of clinical features and reference points for recognizing IBMFS in adults.

**AIM.** To describe the clinical profile of adult IBMFS patients.

**MATERIALS & METHODS.** This ambispective single-center study enrolled 35 patients (10 women and 25 men) with IBMFS. Patients were aged 18–51 years (median 26 years). The following IBMFS were identified: congenital dyskeratosis ( $n = 10$ ; 28 %), Diamond-Blackfan anemia ( $n = 9$ ; 26 %), Fanconi anemia ( $n = 7$ ; 20 %), GATA2 deficiency ( $n = 3$ ; 8 %), Shwachman-Diamond syndrome ( $n = 1$ ; 3 %), GATA2 deficiency ( $n = 1$ ; 3 %), amegakaryocytic thrombocytopenia ( $n = 1$ ; 3 %), bone marrow failure syndrome type 3 ( $n = 1$ ; 3 %), severe congenital neutropenia ( $n = 1$ ; 3 %), bone marrow failure

GATA1 ( $n = 1$ ; 3 %), амегакариоцитарная тромбоцитопения ( $n = 1$ ; 3 %), синдром костномозговой недостаточности 3-го типа ( $n = 1$ ; 3 %), тяжелая врожденная нейтропения ( $n = 1$ ; 3 %), костномозговая недостаточность с мутацией в гене *SAMD9* ( $n = 1$ ; 3 %). Проведен анализ гематологических и негематологических проявлений перечисленных заболеваний, основных этапов диагностики и факторов, способствующих распознаванию ВКМН.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Монолинейная цитопения, билинейная цитопения и панцитопения имели место в гематологическом дебюте у 18 (52 %), 6 (17 %) и 11 (31 %) пациентов соответственно. Медиана возраста больных ко времени гематологического дебюта составила 15 лет (диапазон 0–43 года), у 14 (40 %) пациентов цитопения впервые документирована в возрасте старше 18 лет. У 23 (63 %) пациентов костный мозг был гипоклеточным, у 7 (20 %) и 5 (14 %) — имелись парциальная красноклеточная аплазия и мультилинейная миелодисплазия соответственно. Хромосомные aberrации определены у 2 пациентов. Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не обнаружен ни у одного из 27 обследованных. У 12 (34 %) пациентов установлены критерии нетяжелой апластической анемии. Временное частичное или полное спонтанное восстановление показателей крови зафиксировано у 6 (17 %) больных. Аномалии развития с частичным или полным нарушением функции органов выявлены у 14 пациентов, малые врожденные дефекты имели место у всех больных. У всех 7 пациентов с анемией Фанкони и у 9 из 10 с врожденным дискератозом отмечались специфичные для этих заболеваний органные изменения. Семейный анамнез, преимущественно указывающий на наличие злокачественных новообразований у родственников, зафиксирован у 15 (43 %) больных. При первичном гематологическом обследовании ВКМН заподозрена у 12 (34 %) пациентов с медианой времени до постановки диагноза 6 мес. У 23 (66 %) больных гематологические нарушения в виде цитопении ошибочно расценивались как следствие различных приобретенных заболеваний, что приводило к отсроченной постановке корректного диагноза (медиана 7 лет). Основными факторами, позволившими заподозрить ВКМН, были аномалии органов и отягощенный семейный анамнез. Диагноз ВКМН подтвержден методом секвенирования следующего поколения (NGS) у 29 (83 %) больных, другими специфичными методами — у 4 (11 %). У 2 пациентов диагноз поставлен только на основании полных клинических критериев.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ВКМН представляет собой актуальную и трудно распознаваемую клиническую проблему во взрослой гематологической практике. Дифференциальную диагностику приобретенной и врожденной недостаточности костного мозга следует проводить независимо от возраста пациента. Детальное физикальное исследование больных, семейный анамнез, критический анализ клинического профиля и течения заболевания позволяют своевременно заподозрить ВКМН. Подозрение на ВКМН служит показанием для направления пациентов в специализированные центры и проведения генетической диагностики, включая NGS.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденная костномозговая недостаточность, апластическая анемия, миелодиспластический синдром, дифференциальная диагностика, наследственные заболевания, генетическая диагностика.

with *SAMD9* mutation ( $n = 1$ ; 3 %). These diseases were analyzed in terms of hematologic and nonhematologic manifestations as well as main diagnosis stages and factors that contribute to recognizing IBMFS.

**RESULTS.** Monoclonal cytopenia, bilinear cytopenia, and pancytopenia were identified at hematologic onset in 18 (52 %), 6 (17 %), and 11 (31 %) patients, respectively. The median age of patients by hematologic onset was 15 years (range 0–43 years), in 14 (40 %) patients cytopenia was newly diagnosed at the age of > 18 years. In 23 (63 %) patients hypocellular bone marrow was reported, 7 (20 %) and 5 (14 %) patients had pure red cell aplasia and multilineage myelodysplasia, respectively. Chromosomal aberrations were identified in 2 patients. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone was detected in none of 27 examined patients. In 12 (34 %) patients, the criteria for non-severe aplastic anemia were met. Temporary partial or complete spontaneous hematologic recovery was observed in 6 (17 %) patients. Abnormalities with partial or complete organ dysfunctions were identified in 14 patients, whereas all patients showed minor congenital defects. All 7 Fanconi anemia patients and 9 out of 10 congenital dyskeratosis patients demonstrated organ damage specific to these diseases. Family history predominantly showing malignant neoplasms in relatives was reported in 15 (43 %) patients. Initial hematological examination yielded suspect of IBMFS in 12 (34 %) patients with the median time to diagnosis of 6 months. In 23 (66 %) patients, hematologic defects with cytopenia were erroneously accounted for by various acquired diseases, which led to a delayed correct diagnosis (median 7 years). The key factors in suspecting IBMFS were organ abnormalities and positive family history. The IBMFS diagnosis was verified by the next-generation sequencing (NGS) in 29 (83 %) patients and by other specific methods in 4 (11 %) patients. In 2 patients, the diagnosis was established on the basis of complete clinical criteria alone.

**CONCLUSION.** IBMFS is a matter of current concern and a difficult-to-recognize clinical challenge in adult hematology patients. Differential diagnosis of acquired and congenital bone marrow failure needs to be performed irrespective of patient's age. A detailed physical examination of patients, family history, and critical analysis of clinical profile and disease course allow for early suspicion of IBMFS. Suspected IBMFS is an indication for referral of patients to specialized centers and performing genetic diagnostics including NGS.

**KEYWORDS:** inherited bone marrow failure, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, differential diagnosis, inherited diseases, genetic diagnostics.

**Получено:** 12 января 2024 г.

**Принято в печать:** 20 мая 2024 г.

*Для переписки:* Юрий Николаевич Кузнецов, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-62-65; e-mail: dr.kuznetsovyuriy@gmail.com

*Для цитирования:* Кузнецов Ю.Н., Голубовская И.К., Климова О.У. и др. Клинический профиль взрослых пациентов с синдромами врожденной костномозговой недостаточности: результаты амбиспективного клинического одноцентрового исследования. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):213–24. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-213-224.

**Received:** January 12, 2024

**Accepted:** May 20, 2024

*For correspondence:* Yurii Nikolaevich Kuznetsov, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)338-62-65; e-mail: dr.kuznetsovyuriy@gmail.com

*For citation:* Kuznetsov Yu.N., Golubovskaya I.K., Klimova O.U., et al. Clinical Profile of Adults with Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Results of an Ambispective Clinical Single-Center Study. Clinical oncohematology. 2024;17(3):213–24. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-213-224. (In Russ).

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденная костномозговая недостаточность (ВКМН), в англоязычной литературе обозначаемая как «inherited bone marrow failure syndromes» (IBMFS), — это гетерогенная группа редких генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся наличием цитопении, врожденными аномалиями, специфическими поражениями органов и высоким риском развития гематологических и солидных злокачественных новообразований [1–3]. К настоящему времени известно более 100 генов, ассоциированных с ВКМН, и этот спектр постоянно пополняется в связи с внедрением полногеномного секвенирования [4, 5].

Самыми изученными среди ВКМН являются анемия Даймонда—Блекфена (АДБ), анемия Фанкони (АФ), синдром Швахмана—Даймонда (СШД) и врожденный дискератоз (ВД) [6]. Ранее ВКМН считалась прерогативой врачей детской клинической практики, однако в последнее время в литературе все чаще публикуются случаи диагностики данных синдромов у взрослых [7–9]. В отечественной литературе эта проблема представлена в единичных публикациях, посвященных описанию клинических наблюдений [10]. Наряду с этим прогресс в диагностике и лечении ВКМН позволил значимо улучшить показатели выживаемости при ряде синдромов. Пациенты с диагнозом, поставленным в детстве, стали чаще переходить под наблюдение во взрослую клинику [11–14].

В настоящее время остаются нерешенными проблемы дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных форм костномозговой недостаточности [3, 15]. Частично это связано с низкой доступностью высокоспецифичных методов диагностики, однако более значимый вклад вносит отсутствие должной информированности о редких вариантах костномозговой недостаточности у врачей. В результате у значительной части взрослых больных первично ставится ошибочный диагноз, включая различные приобретенные цитопении (такие, как иммунная тромбоцитопения, приобретенная апластическая анемия [AA] и др.), и проводится неадекватное лечение.

Своевременная диагностика ВКМН позволяет отказаться от применения заведомо неэффективных методов лечения, таких как иммуносупрессивная терапия, мониторировать и предупреждать возможные

негематологические проявления болезни на ранних этапах, оптимизировать выбор донора и режим кондиционирования при планировании аллогенной трансплантации костного мозга [3, 13, 16].

**Цель настоящего исследования** — формирование клинического профиля взрослого больного с ВКМН, что, в свою очередь, может помочь врачу в дифференциальной диагностике между приобретенными и врожденными формами костномозговой недостаточности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России в период с 01.09.2021 по 01.06.2023 г. В амбиспективное одноцентровое исследование включено 35 пациентов. Критериями включения в исследование были возраст больного старше 18 лет и диагноз ВКМН. В данном фрагменте исследования проведен анализ гематологических и негематологических проявлений заболевания, основных этапов диагностики и факторов, способствовавших распознаванию ВКМН.

### Анализ гематологических проявлений

Дата гематологического дебюта определялась на основании впервые зафиксированных в медицинской документации данных о снижении показателей крови. Наличие цитопении констатировалось при снижении показателей крови ниже пороговой нормы, применимой к возрасту и полу пациента [17–19]. Трансфузионная зависимость фиксировалась при наличии анамнестических или документальных данных о выполнении трансфузий компонентов крови. Показатель среднего объема эритроцитов (MCV) определялся по первому доступному анализу в медицинской документации при условии отсутствия предшествовавших трансфузий эритроцитосодержащих сред в течение 4 мес. [20].

Спонтанная ремиссия оценивалась согласно критериям ответа AA при достоверном исключении применения патогенетической терапии на момент развития ответа [19, 21].

Оценка состояния костного мозга (КМ) проводилась по впервые документированным данным цитологического, гистологического и цитогенетического исследований. Гипоклеточность КМ констатировалась при выявлении в трепанобиоптате гипоплазии миелоидной ткани относительно возрастной нормы. Красноклеточная аплазия диагностировалась при селективном уменьшении количества эритроидных предшественников (< 6 %) и абсолютной ретикулоцитопении. Критериями миелодисплазии были выраженные признаки диспоза (> 10 %) в двух или более ростках, описанные при цитологическом и/или гистологическом исследовании КМ [22, 23]. Наличие цитогенетических аберраций устанавливалось на основании результатов первого стандартного карiotипирования клеток КМ [24]. Тестирование клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) проводилось согласно ранее описанному протоколу высокочувствительной проточной цитометрии [25].

#### **Анализ негематологических проявлений и семейного анамнеза**

При анализе врожденных аномалий учитывались как пороки развития с нарушением функции органов, так и стигмы дисморфогенеза. Заключение о наличии аномалии органа формулировалось на основании общего осмотра и данных инструментальных исследований. Врожденность изменений подтверждалась анамнестически [26–28]. Ранней сединой считалось появление диспигментированных волос в возрасте младше 25 лет [29].

При сборе семейного анамнеза проводился анализ в 5 поколениях при наличии у исследуемого пациента детей или в 4 — при их отсутствии, где первым поколением считались прадедушки и прабабушки пробанда [30]. К интересующим признакам относились возможные проявления ВКМН: цитопения неустановленной этиологии или ассоциированная с костномозговой недостаточностью, солидные и гематологические опухоли, пороки развития, а также характерные для установленной формы ВКМН органические поражения. В настоящем исследовании семейный анамнез считался отягощенным при идентификации одного из перечисленных признаков в семье [31–34].

Негематологические проявления у исследуемых пациентов с диагнозом АФ и ВД сравнивались с таковыми в мировой литературе. При АФ это аномалии развития из фенотипов PHENOS (аномалии пигментации кожи, микроцефалия, микрофтальм, структурные аномалии ЦНС, аномалии уха, низкий рост) и VACTERL-H (аномалии позвонков, атрезия ануса, аномалии сердца, трахеоэзофагеальная фистула, атрезия пищевода/двенадцатиперстной кишки, аномалии почек, верхних конечностей, гидроцефалия). Для ВД характерны кожно-слизистая триада (лейкоплакия слизистой оболочки полости рта, дистрофия ногтей пластин и ретикулярная диспигментация кожи) и специфические поражения органов [32, 34–36].

#### **Анализ этапов диагностики**

Анализ первичного диагноза и этапов лечения осуществлялся по информации, полученной из медицинской документации.

На этапах первичного обследования, еще до постановки диагноза, лечащими врачами были распознаны и документированы некоторые клинические и параклинические особенности, которые способствовали формированию концепции о наличии у пациента врожденного заболевания. В исследовании они отражены как факторы, позволившие заподозрить ВКМН.

Диагноз ВКМН ставили при наличии цитопении и признаков костномозговой недостаточности на основании критериев соответствующего варианта болезни и/или положительных результатов высокоспецифичных лабораторных тестов, таких как тест с диэпоксипутаном при АФ и укорочение длины теломера менее 1 центиля при ВД, либо выявления мутаций в генах, коррелирующих с фенотипом больного [37, 38].

Наличие мутаций определяли методом секвенирования нового поколения (NGS) на платформах MiSeq Illumina и NextSeq Illumina. Из 29 пациентов, кому проводилось NGS, у 27 применялись таргетные панели генов, ассоциированных с ВКМН, у остальных выполнялось полноэкзомное секвенирование. Для приготовления библиотеки использовался метод гибридационного селективного обогащения. У 2 пациентов дополнительно применялась технология уникальных молекулярных индексов (Roche, Швейцария) [39]. Для биоинформатической обработки использовались автоматизированные алгоритмы, включавшие в себя выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека версии hg19 или hg38, постпроцессинг выравниваний, выявление и фильтрацию вариантов по качеству, а также описание выявленных генетических вариантов с использованием аннотаций RefSeq, баз данных популяций и интерпретаций вариантов (COSMIC, GnomAD, ClinVar), инструментов прогнозирования и иных источников [40–43].

#### **Статистический анализ**

При статистической обработке полученных данных использовались описательные характеристики (пропорции, медианы, минимальные и максимальные значения). Статистическую значимость различий между анализируемыми группами оценивали с помощью точного теста Фишера и критерия Манна—Уитни (две группы) для категориальных и количественных характеристик соответственно. Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов RStudio Team 2020 (RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL) [44].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

#### **Общая характеристика пациентов**

На 01.06.2023 г. в анализ включено 35 взрослых больных с ВКМН. Ключевые характеристики пациентов представлены в табл. 1.

В сформированной когорте преобладали пациенты мужского пола (71 %). В структуре нозологических вариантов ВКМН подавляющее большинство составляли ВД (28 %), АДБ (26 %), АФ (20 %), дефицит

**Таблица 1.** Характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов, n (%)
Всего пациентов	35
Пол	
Мужчины	25 (71)
Женщины	10 (29)
Медиана (диапазон) возраста на момент включения в исследование, лет	26 (18–51)
Медиана (диапазон) возраста ко времени появления первых гематологических признаков ВКМН, лет	15 (0–43)
Вариант ВКМН	
Врожденный дискератоз	10 (28)
Анемия Даймонда—Блекфена	9 (26)
Анемия Фанкони	7 (20)
Дефицит GATA2	3 (8)
Синдром Швахмана—Даймонда	1 (3)
Дефицит GATA1	1 (3)
Амегакариоцитарная тромбоцитопения	1 (3)
Синдром костномозговой недостаточности 3-го типа	1 (3)
Тяжелая врожденная нейтропения	1 (3)
Костномозговая недостаточность с мутацией в гене <i>SAMD9</i>	1 (3)
Медиана (диапазон) времени наблюдения от дебюта, годы	10 (1–45)
Медиана (диапазон) времени наблюдения от постановки диагноза, годы	4 (0,5–45,0)

ВКМН — врожденная костномозговая недостаточность.

GATA2 (8 %). Все остальные варианты ВКМН были представлены единичными клиническими наблюдениями.

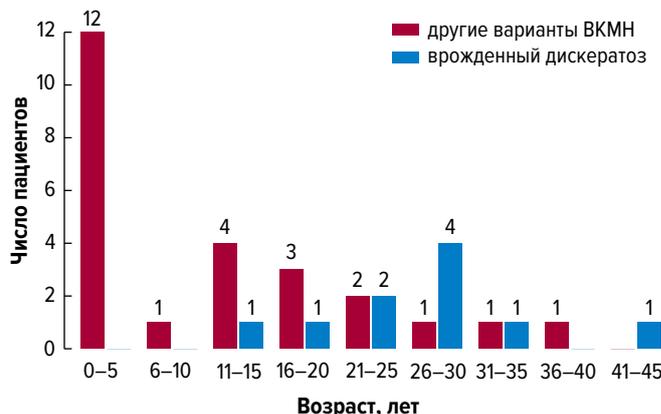
Возраст пациентов ко времени включения в анализ варьировал от 18 до 51 года, медиана составила 26 лет. При этом медиана возраста больных с гематологическим дебютом составила 15 лет (диапазон 0–43 года), в т. ч. у 14 (40 %) пациентов снижение показателей крови впервые выявлено в возрасте старше 18 лет. По результатам анализа возраста больных ко времени появления первых гематологических изменений при различных вариантах ВКМН отмечалось превалирование ВД с дебютом у взрослых (рис. 1).

Таким образом, медиана возраста больных с гематологическим дебютом при ВД составила 27 лет (диапазон 14–43 года). Этот показатель оказался статистически значимо выше, чем у больных с другими вариантами ВКМН (медиана 5 лет, диапазон 0–36 лет;  $p = 0,0003$ ).

**Гематологический дебют**

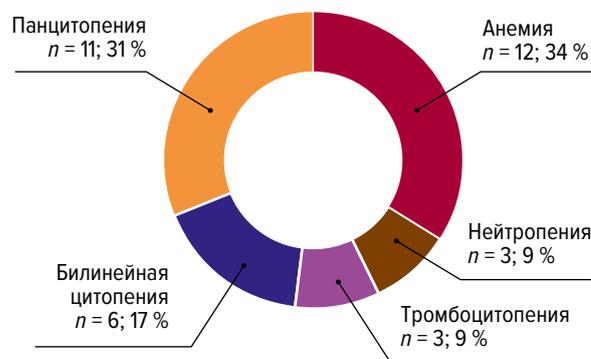
В половине наблюдений в дебюте заболевания имелась монолинейная цитопения: анемия ( $n = 12$ ), тромбоцитопения ( $n = 3$ ), нейтропения ( $n = 3$ ) (рис. 2). Билинейная цитопения и панцитопения в дебюте имели место у 6 (17 %) и 11 (31 %) больных соответственно. Дебют ВКМН в возрасте до 18 лет чаще протекал по типу монолинейной цитопении (71 vs 21 % в возрасте старше 18 лет;  $p = 0,006$ ).

За время наблюдения у 13 (54 %) из 24 пациентов с моно- и билинейной цитопенией в дебюте в после-



**Рис. 1.** Распределение пациентов с гематологическим дебютом по возрасту при врожденном дискератозе и других вариантах врожденной костномозговой недостаточности (ВКМН)

**Fig. 1.** Distribution of patients by age at hematologic onset in congenital dyskeratosis and other variants of inherited bone marrow failure (ВКМН)

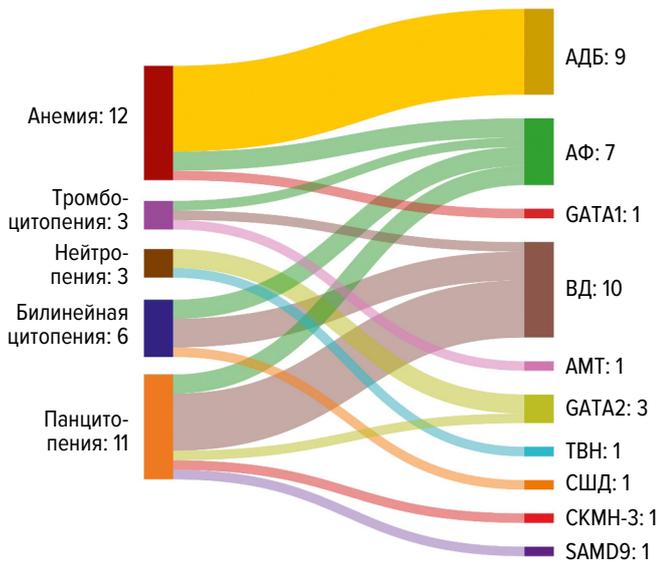


**Рис. 2.** Варианты гематологического дебюта ВКМН у взрослых ( $n = 35$ )

**Fig. 2.** Variants of hematologic onset of IBMFS in adults ( $n = 35$ )

дующем развилась панцитопения. Таким образом, ко времени проведения анализа в 69 % наблюдений имелась панцитопения. Во всей исследуемой когорте значимое снижение гемоглобина и тромбоцитов с потребностью в заместительной гемотранфузионной терапии документировано у 28 (80 %) пациентов. Эпизоды снижения абсолютного числа нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/л$  отмечались у 12 (34 %) больных. У 27 пациентов определен MCV, в 17 случаях имелся макроцитоз. Медиана MCV составила 108 фл (диапазон 83,4–122,4 фл).

В дебюте картина гипоклеточного КМ без признаков миелодисплазии описана у 23 (66 %) пациентов, парциальной красноклеточной аплазии — у 7 (20 %). Морфологические признаки мультилинейной дисплазии выявлены у 5 (14 %) пациентов, из них в одном наблюдении документирован избыток бластных клеток ( $> 5 %$ ). При первом цитогенетическом исследовании КМ только у 2 из 35 пациентов обнаружены хромосомные aberrации: трисомия хромосомы 8 и дополнительная X-хромосома. В последнем случае имело место сочетание АДБ с синдромом Клайнфелтера. Проточная цито-



**Рис. 3.** Спектр первичных гематологических изменений (монолинейная цитопения, билинейная цитопения, панцитопения) при различных вариантах ВКМН (выполнен с использованием ресурса SankeyMATIC) ( $n = 35$ )

GATA1/GATA2 — дефицит GATA1/GATA2; SAMD9 — мутации в гене SAMD9; АДБ — анемия Даймонда—Блекфена; АМТ — амегакариоцитарная тромбоцитопения; АФ — анемия Фанкони; ВД — врожденный дискератоз; СКМН-3 — синдром костномозговой недостаточности 3-го типа; СШД — синдром Швахмана—Даймонда; ТВН — тяжелая врожденная нейтропения.

**Fig. 3.** Spectrum of primary hematologic abnormalities (monoliner cytopenia, bilinear cytopenia, and pancytopenia) in different variants of IBMFS (using SankeyMATIC resource) ( $n = 35$ )

GATA1/GATA2 — GATA1/GATA2 deficiency; SAMD9 — SAMD9 mutation; АДБ — Diamond-Blackfan anemia; АМТ — amegakaryocytic thrombocytopenia; АФ — Fanconi anemia; ВД — congenital dyskeratosis; СКМН-3 — bone marrow failure syndrome type 3; СШД — Shwachman-Diamond syndrome; ТВН — severe congenital neutropenia.



**Рис. 4.** Примеры специфических поражений и аномалий развития при ВКМН:

А — ретикулярная диспигментация (ВД); Б — дистрофия ногтевых пластин (ВД); В — пятно по типу «кофе с молоком» (АФ); Г — микроаномалия стопы по типу «сандалевидной щели» (АФ); Д — полидактилия и синдактилия I пальца кисти (АФ)  
АФ — анемия Фанкони; ВД — врожденный дискератоз.

**Fig. 4.** Examples of specific lesions and developmental anomalies in IBMFS:

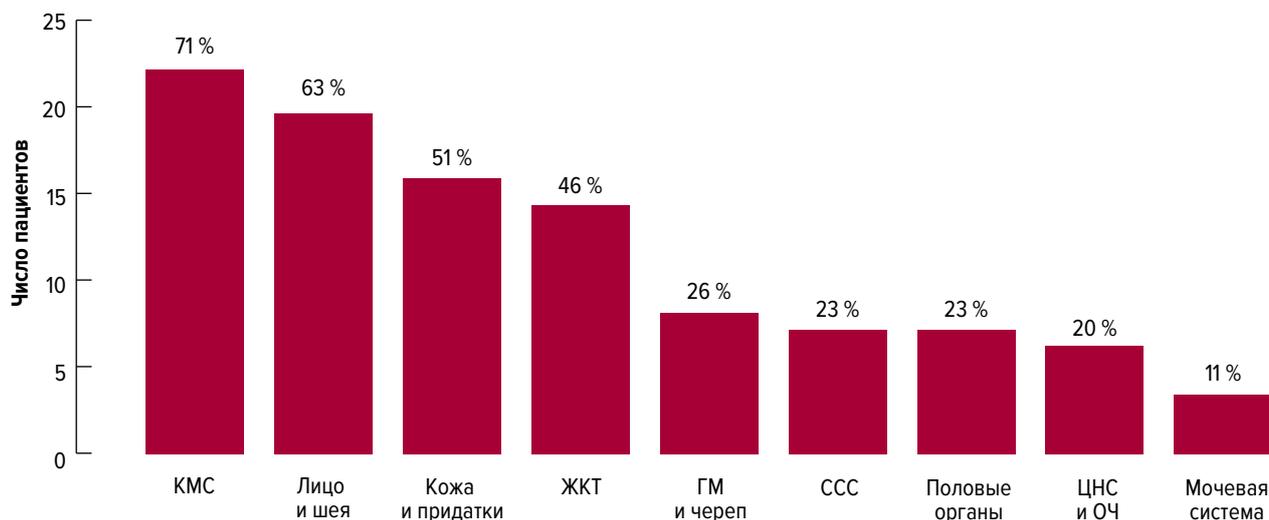
А — reticulate dyspigmentation (congenital dyskeratosis); Б — nail dystrophy (congenital dyskeratosis); В — cafe au lait spot (Fanconi anemia); Г — sandal-gap-like foot microdeformity (Fanconi anemia); Д — polydactyly and syndactyly of a thumb (Fanconi anemia)

флуориметрия периферической крови с целью выявить клон ПНГ выполнена у 27 (77 %) пациентов, GPI-дефицитные популяции клеток в крови не обнаружены. Критериям нетяжелой формы АА за все время наблюдения соответствовало 12 (34 %) пациентов.

Временное спонтанное частичное или полное восстановление показателей крови зафиксировано у 6 (17 %) пациентов, в т. ч. с ВД ( $n = 3$ ), АДБ ( $n = 2$ ) и АФ ( $n = 1$ ). Возраст больных на момент спонтанного

гематологического улучшения варьировал от 10 до 44 лет (медиана 26 лет). Ко времени проведения анализа спонтанное гематологическое восстановление утрачено у 5 (83 %) из 6 больных. Медиана продолжительности спонтанного восстановления показателей крови составила 6 лет (диапазон 1–8 лет).

Взаимосвязь между вариантами гематологического дебюта и финальным диагнозом представлена на рис. 3. У всех больных с АДБ первые изменения в анализах крови ассоциировались с изолированной



**Рис. 5.** Аномалии развития по различным органам и системам при ВКМН

ГМ — головной мозг; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; КМС — костно-мышечная система; ОЧ — органы чувств; СССР — сердечно-сосудистая система; ЦНС — центральная нервная система (под аномалиями развития ЦНС подразумеваются неструктурные нарушения, например расстройства интеллекта и др.).

**Fig. 5.** Developmental anomalies in different organs and systems in IBMFS

ГМ — bone marrow; ЖКТ — gastro-intestinal tract; КМС — musculoskeletal system; ОЧ — sense organs; СССР — cardiovascular system; ЦНС — central nervous system (developmental anomalies of CNS mean non-structural disorders, e.g. intellectual impairments, etc.).

**Таблица 2.** Клинический профиль пациентов с анемией Фанкони

Показатель	Число пациентов, n (%)
Всего пациентов	7 (100)
Фенотип	
Аномалии пигментации кожи	5 (71)
Низкий рост	5 (71)
Аномалии верхних конечностей	5 (71)
Микроцефалия	3 (43)
Аномалии почек	3 (43)
Аномалии позвонков	3 (43)
Атрезия ануса	2 (29)
Аномалии сердца	2 (29)
Микрофтальм	1 (14)
Отологические аномалии	1 (14)

**Таблица 3.** Органные поражения при врожденном дискератозе

Показатель	Число пациентов, n (%)
Всего пациентов	10 (100)
Аномалии пигментации кожи	9 (90)
Дистрофия ногтевых пластин	6 (60)
Фиброз легких	5 (50)
Фиброз печени	4 (40)
Лейкоплакия полости рта	4 (40)
Асептические некрозы	3 (30)
Нейросенсорная тугоухость	1 (10)
Стеноз мочеточников	1 (10)
Ангиоретинопатия	1 (10)
Сколиоз	1 (10)
Стриктура пищевода	1 (10)
Гипоплазия мозжечка	1 (10)

анемией, тогда как при АФ, ВД и дефиците GATA2 наблюдались различные варианты цитопении.

#### Аномалии развития и органные поражения

Аномалии развития с частичным или полным нарушением функции органов выявлены у 14 больных. Стигмы дисморфогенеза имелись у всех пациентов. Количество функционально незначимых аномалий на одного больного варьировало от 1 до 10, медиана составила 4. Примеры специфичных поражений и аномалий развития приведены на рис. 4.

Распределение и частота аномалий развития по органам и системам представлены на рис. 5.

Среди врожденных микроаномалий наиболее часто встречались гиперпигментные пятна на коже по типу «кофе с молоком» ( $n = 15$ ) и деформации желчного пузыря ( $n = 14$ ). Ранняя седина, не учитываемая в анализе аномалий развития, зафиксирована у 7 (20%) больных.

Все пациенты с АФ имели признаки классических фенотипов (PHENOS и VACTERL-H) (табл. 2). Такие аномалии развития, как трахеоэзофагеальная фистула, атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки, гидроцефалия и структурные нарушения ЦНС, в исследуемой когорте пациентов с АФ не встречались.

У 9 из 10 пациентов с ВД присутствовали элементы кожно-слизистой триады, у 5 — другие специфичные для заболевания органные поражения (табл. 3). У 1 пациента с ВД не было характерных для этого заболевания негематологических проявлений.

#### Семейный анамнез

Отягощенный семейный анамнез имелся у 15 (43%) пациентов. Данные о наличии цитопении неустановленного генеза получены в семьях 2 больных: первая семья — 2 случая в третьем поколении по материнской линии, вторая — 1 случай в третьем поколении (отец). В двух семьях имелась информация



**Рис. 6.** Этапы и сроки диагностики синдромов ВКМН

GATA1/GATA2 — дефицит GATA1/GATA2; SAMD9 — мутации в гене SAMD9; АА — апластическая анемия; АДБ — анемия Даймонда—Блекфена; АМТ — амегакариоцитарная тромбоцитопения; АФ — анемия Фанкони; ВД — врожденный дискератоз; ВКМН — врожденная костномозговая недостаточность; ИТП — иммунная тромбоцитопения; МДС — миелодиспластический синдром; СКВ — системная красная волчанка; СКМН-3 — синдром костномозговой недостаточности 3-го типа; СШД — синдром Швахмана—Даймонда; ТВН — тяжелая врожденная нейтропения.

**Fig. 6.** Stages and time to diagnosis in IBMFS

GATA1/GATA2 — GATA1/GATA2 deficiency; SAMD9 — SAMD9 mutation; AA — aplastic anemia; АДБ — Diamond-Blackfan anemia; АМТ — amegakaryocytic thrombocytopenia; АФ — Fanconi anemia; ВД — congenital dyskeratosis; ВКМН — inherited bone marrow failure; ИТП — immune thrombocytopenia; МДС — myelodysplastic syndrome; СКВ — systemic lupus erythematosus; СКМН-3 — bone marrow failure syndrome type 3; СШД — Shwachman-Diamond syndrome; ТВН — severe congenital neutropenia.

о родственниках с миелодиспластическим синдромом (второе и третье поколения), в одной — с острым миелоидным лейкозом у дяди по отцовской линии.

Наличие солидных опухолевых заболеваний в семье установлено у 6 (17 %) больных. В первом и втором поколениях злокачественные новообразования зафиксированы в 5 семьях, в трех из них известно о 2 случаях и более. В третьем поколении онкологический анамнез прослеживался только у 1 пациента (дядя по отцовской линии). Данных о наличии солидных опухолей у сибсов не получено.

Наличие родственников со специфичными органными поражениями подтверждено у 5 (14 %) пациентов с ВД: изолированный фиброз печени или в сочетании с признаками легочного фиброза у одного из родителей ( $n = 4$ ) или сибса ( $n = 1$ ). Кроме того, имелась информация о функционально значимом пороке развития у ребенка одного из исследуемых пациентов с синдромом костномозговой недостаточности 3-го типа.

Подтвержденный диагноз ВКМН у родственников имелся в двух семьях: первая представлена 3 пациентами с ВД, включенными в настоящее исследование, вторая — 3 пациентами с АФ, однако в исследование включен только пробанд.

#### Постановка диагноза и выявление факторов риска

Корректная диагностическая концепция ВКМН при первом обращении к гематологу применена у 12 (34 %) пациентов, из них с гематологическим дебютом в возрасте старше 18 лет — только у 3, имевших родственников с уже подтвержденным диагнозом. В остальных случаях заболевание ошибочно трактовалось как приобретенная АА ( $n = 11$ ; 31 %), иммунная тромбоцитопения ( $n = 6$ ; 17 %), миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией ( $n = 5$ ; 14 %), системная красная волчанка ( $n = 1$ ; 3 %). В связи

с ошибочным диагнозом иммуносупрессивную терапию получали 10 (29 %) пациентов: циклоспорин А в монорежиме ( $n = 4$ ), комбинацию антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А 1 цикл ( $n = 3$ ) либо 2 цикла и более ( $n = 3$ ). Одному пациенту выполнена спленэктомия.

На различных этапах диагностики были распознаны следующие факторы, позволившие заподозрить врожденную недостаточность кроветворения: врожденные аномалии органов ( $n = 21$ ), отягощенный семейный анамнез ( $n = 13$ ), ранний возраст в дебюте ( $n = 13$ ), отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию ( $n = 10$ ), монолинейная цитопения при аплазии кроветворения ( $n = 9$ ), длительный анамнез цитопении ( $n = 9$ ), специфичные органные поражения ( $n = 9$ ), наличие родственников с подтвержденной ВКМН ( $n = 3$ ), спонтанное восстановление показателей крови ( $n = 3$ ), близкородственные браки в семье ( $n = 1$ ), предшествующие цитопении тяжелые инфекционные эпизоды ( $n = 1$ ), лабораторные признаки иммунной дисрегуляции ( $n = 1$ ), миелодиспластический синдром в детском возрасте ( $n = 1$ ).

Диагноз ВКМН подтвержден методом NGS у 29 (83 %) больных, другими специфичными методами — у 4 (11 %). У 2 пациентов диагноз поставлен на основании полного соответствия критериям заболевания без дополнительных высокоспецифичных методов диагностики (ВД — 1, АДБ — 1). Медиана времени от появления первых гематологических нарушений до подтверждения ВКМН составила 3 года (диапазон 1 мес. — 26 лет). В возрасте старше 18 лет диагноз поставлен 20 (57 %) пациентам. У больных с заподозренной ВКМН диагноз ставился значительно быстрее (медиана 6 мес. vs 7 лет;  $p = 0,0283$ ). Возраст больных на момент гематологического дебюта не влиял на время постановки диагноза: медиана времени 3,7 года (диапазон 1 мес. — 26 лет) у пациентов в возрасте до 18 лет в сравнении с медианой 1,5 года (диапазон

5 мес. — 13 лет) у пациентов старше 18 лет ( $p = 0,855$ ). Этапы и сроки постановки диагноза с учетом распознавания факторов, позволивших заподозрить ВКМН, приведены на рис. 6.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время благодаря доступности специфических методов генетической диагностики и накоплению клинических данных становится очевидной актуальность и значительная гетерогенность синдромов ВКМН не только в практике детских гематологов, но и во взрослой клинике. Однако следует отметить, что несмотря на значительное число опубликованных работ, опорные клинические данные, позволяющие заподозрить ВКМН у взрослых, охарактеризованы лишь фрагментарно [7–10, 45–47]. В настоящем, одном из наиболее крупных (35 подтвержденных наблюдений) одноцентровых исследований предпринята попытка систематизировать анамнестические и клинико-лабораторные особенности ВКМН у взрослых.

Закономерным ограничением анализа стал отбор пациентов по возрасту, что не позволяет детально охарактеризовать конкретный вариант ВКМН в целом. Кроме того, все синдромы ВКМН анализировались в общей группе, поэтому не было возможности учитывать уникальные особенности патогенеза и клинического течения каждого из них.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что ВКМН может как дебютировать у взрослых, так и перейти нераспознанным из педиатрической во взрослую службу. Гематологические дебюты были вариабельными, однако в половине случаев имела монолинейная цитопения с картиной гипоклеточного КМ. Следует отметить, что не у всех больных с моно-/билинейной цитопенией в дебюте в дальнейшем развивается панцитопения, при этом глубокое снижение числа нейтрофилов имело меньше чем у половины больных из всей когорты. Это означает, что некоторые пациенты на этапе первичного обследования могут соответствовать критериям нетяжелой формы АА.

Сочетание GPI-дефицитного кроветворения (наличие клона ПНГ) и ВКМН казуистично и представлено лишь единичными клиническими наблюдениями [48], тогда как в ряде клинических исследований продемонстрирована крайне высокая прогностическая значимость ПНГ-клона в исключении ВКМН [49, 50]. В настоящем исследовании у пациентов, кому выполнялась высокочувствительная проточная цитометрия периферической крови, клон ПНГ не был идентифицирован. Это позволяет констатировать, что наличие ПНГ-клона у больного с цитопенией с высокой вероятностью исключает ВКМН. Напротив, пациенты с АА и отсутствием клона ПНГ являются подозрительными в отношении ВКМН. Одновременно, по нашим данным, необъяснимая цитопения требует проведения дифференциального диагноза с ПНГ, частота ошибок распознавания которой у детей и взрослых остается крайне высокой [51, 52].

Наряду с цитопенией на фоне гипоклеточного КМ у 5 (14 %) больных обнаружены признаки миелодис-

плазии при инициальном морфологическом исследовании КМ. Следует отметить связь таких изменений с определенным вариантом ВКМН (дефицитом GATA2).

Дополнительные гематологические особенности, такие как макроцитоз, также были выделены в ряде международных исследований и продемонстрированы в настоящей работе [53, 54]. Однако необходимо помнить о неинформативности этого показателя при наличии в анамнезе трансфузий эритроцитсодержащих сред.

Симптомы и другие анамнестические признаки, указывающие на возможную врожденную этиологию, в большинстве своем очевидны, входят в структуру заболеваний и не раз описаны в литературе [1–3, 7, 15, 53]. Наиболее распознаваемыми среди них в нашем исследовании были врожденные аномалии развития. Следует отметить, что менее половины больных имели значимые пороки развития, а стигмы дисморфогенеза выявлены у всех 35 пациентов. Функционально значимые врожденные аномалии, как правило, хорошо документируются, однако их связь с нарушениями кроветворения не всегда распознается клиницистами сразу. Гораздо более сложным является поиск микроаномалий, требующих детального физикального осмотра и проведения рутинных инструментальных исследований. В классических работах по медицинской генетике постулируется клиническое значение трех и более стигм дисморфогенеза [26, 27], в настоящем исследовании медиана числа микроаномалий составила 4 на 1 пациента.

Второй признак, позволяющий заподозрить ВКМН, — это отягощенный семейный анамнез. Однако в настоящем исследовании его удалость установить только в 43 % случаев, что может означать наличие у остальных пациентов герминальных мутаций *de novo* или отсутствие презентации заболевания у родственников ко времени исследования. Кроме того, нельзя исключить социальный фактор неполной семьи, когда сбор семейного анамнеза затруднителен. Тем не менее на основании результатов настоящего и крупных международных исследований [31, 55] можно сделать вывод о том, что негативный семейный анамнез не исключает ВКМН. Напротив, большинство авторов определяют данный фактор как специфичный и рекомендуют учитывать его в рамках дифференциальной диагностики [2, 3, 7, 15, 21, 56]. Одновременно с этим следует отметить наличие хорошо документированных семейных случаев приобретенной АА и ПНГ в нашем центре (11 случаев в 5 семьях, неопубликованные данные) и в литературе [57].

Специфичные органые поражения в данном исследовании подробно не анализировались, однако этот клинический признак является наиболее трудным для распознавания ввиду большого количества нозологий внутри ВКМН. В группе пациентов с ВД особое внимание врача должны привлекать идиопатические фиброзные поражения органов, в первую очередь легких и печени [34, 35, 58]. Необходимо отметить, что при ВД гематологические и негематологические симптомы могут появляться независимо друг от друга со значительными временными интервалами, что необходимо учитывать и при сборе семейного анамнеза даже в случае отсутствия у родственников документированной цитопении [59].

Дополнительно стоит упомянуть о ранней седине. Данный признак был включен в некоторых международных исследованиях как указывающий на врожденную патологию [34, 35]. Нами этот симптом наблюдался преимущественно у пациентов с ВД.

Среди других клинических особенностей ВКМН следует обратить внимание на спонтанное восстановление показателей крови, документированное в нашем исследовании у 17 % пациентов с разными вариантами болезни. Впрочем, восстановление показателей крови без специфического лечения описано и в отдельных случаях приобретенной АА [19].

Метод NGS позволил уточнить конкретную нозологию ВКМН в большинстве случаев, что имеет решающее значение при «стертых» фенотипах и отсутствии необходимых диагностических критериев. Без сомнений, NGS станет «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике вариантов костномозговой недостаточности. Однако низкая доступность данного метода в клинической практике требует тщательного отбора пациентов, наличие ВКМН у которых наиболее вероятно. Кроме того, следует упомянуть о риске гипердиагностики ВКМН при выполнении NGS без предшествующей характеристики профиля пациента рутинными лабораторно-инструментальными методами, что, в свою очередь, может привести к запоздалому назначению или отказу от лечения у пациентов с приобретенными формами костномозговой недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВКМН является актуальной клинической проблемой во взрослой гематологической практике. У всех пациентов с костномозговой недостаточностью вне зависимости от возраста необходимо проведение дифференциальной диагностики между приобретенными и врожденными формами. Тщательный осмотр пациентов, сбор семейного анамнеза, критический анализ течения заболевания и ответа на предшествующую терапию, рутинные инструментальные методы диагностики позволяют своевременно заподозрить ВКМН, а высокоспецифичные методы (NGS, тест с диэпоксидом, измерение длины теломера) — уточнить конкретную нозологическую форму.

## УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** The authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Обеспечение реактивами для проведения секвенирования нового поколения поддержано грантом ООО «Новartis Фарма».

**FUNDING.** The provision of reagents for next-generation sequencing was granted by Novartis Pharma.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** А.Д. Кулагин, Ю.Н. Кузнецов.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** Ю.Н. Кузнецов, А.Д. Кулагин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** A.D. Kulagin, Yu.N. Kuznetsov.

**Data collection and processing:** all authors.

**Research materials provision:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** all authors.

**Manuscript writing:** Yu.N. Kuznetsov, A.D. Kulagin.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written informed consent for publication was obtained from all patients.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

Ю.Н. Кузнецов — <https://orcid.org/0000-0001-5738-7953>

И.К. Голубовская — <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>

О.У. Климова — <https://orcid.org/0000-0001-7238-729X>

М.В. Марченко — <https://orcid.org/0009-0003-2740-4590>

Н.Ю. Цветков — <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>

Е.А. Кулагин — <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>

А.А. Осипова — <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

Т.А. Быкова — <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

А.М. Садыков — <https://orcid.org/0000-0003-4360-9767>

И.М. Бархатов — <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Д.С. Буг — <https://orcid.org/0000-0002-5849-1311>

В.В. Байков — <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>

А.Д. Кулагин — <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol.* 2017;177(4):526–42. doi: 10.1111/bjh.14535.
2. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010;95(8):1236–40. doi: 10.3324/haematol.2010.025619.
3. Groarke EM, Young NS, Calvo KR. Distinguishing constitutional from acquired bone marrow failure in the hematology clinic. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021;34(2):101275. doi: 10.1016/j.beha.2021.101275.
4. Galvez E, Vallespin E, Arias-Salgado EG, et al. Next-generation Sequencing in Bone Marrow Failure Syndromes and Isolated Cytopenias: Experience

- of the Spanish Network on Bone Marrow Failure Syndromes. *Hemasphere*. 2021;5(4):e539. doi: 10.1097/HS9.0000000000000539.
5. Kim HY, Kim HJ, Kim SH. Genetics and genomics of bone marrow failure syndrome. *Blood Res*. 2022;57(Suppl 1):86–92. doi: 10.5045/br.2022.2022056.
  6. Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann Med*. 2014;46(6):353–63. doi: 10.3109/07853890.2014.915579
  7. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;29–39. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.29.
  8. Alter BP, Hogan W, Giri N, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in an asymptomatic adult with mosaicism and a molecular explanation. *Blood*. 2009;114(22):4213. doi: 10.1182/blood.V114.22.4213.4213.
  9. Марченко М.В., Кузнецов Ю.Н., Лапина А.В. и др. WHIM-синдром: обзор литературы и описание двух собственных клинических наблюдений в одной семье. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):14–26. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-14-26. [Marchenko M.V., Kuznetsov Yu.N., Lapina A.V., et al. WHIM Syndrome: A Literature Review and a Report of Two Cases in One Family. *Clinical oncohematology*. 2023;16(1):14–26. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-14-26. (In Russ)]
  10. Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Фидарова З.Т. и др. Семейный случай врожденного дискератоза. *Клиническое наблюдение. Терапевтический архив*. 2021;93(7):818–25. doi: 10.26442/00403660.2021.07.200955. [Luchkin A.V., Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., et al. A case report of familial dyskeratosis congenital. *Case report. Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(7):818–25. doi: 10.26442/00403660.2021.07.200955. (In Russ)]
  11. Doval D, Choudhary D, Sharma SK, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia: A Single Center Experience from India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(3):565–8. doi: 10.1007/s12288-020-01254-3.
  12. Strahm B, Loewecke F, Niemeier CM, et al. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia. *Blood Adv*. 2020;4(8):1760–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001210.
  13. Diaz-de-Heredia C, Bresters D, Faulkner L, et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for patients with Diamond-Blackfan anemia. On behalf of the Pediatric Diseases and Severe Aplastic Anemia Working Parties of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(12):2956–63. doi: 10.1038/s41409-021-01449-w.
  14. Bonfim C, Nichele S, Loth G, et al. Transplantation for Fanconi anaemia: lessons learned from Brazil. *Lancet Haematol*. 2022;9(3):e228–e236. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00032-1.
  15. West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):79–87. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.79.
  16. Tuysuz G, Guler E, Ozel D, Kupesiz A. Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia Caused by Bone Marrow Failure: Single-Regimen, Single-Center Experience of 14 Years. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(10):2017–23. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.039.
  17. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. 168 с. [Vorob'ev P.A. Anemicheskii sindrom v klinicheskoi praktike. (Anemic syndrome in clinical practice.) Moscow: Nyudiamed Publ.; 2001. 168 p. (In Russ)]
  18. Деордиева Е.А., Щербина А.Ю. Нейтропении в практике детского гематолога/онколога. *Онкогематология*. 2015;10(1):46–52. doi: 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52. [Deordieva E.A., Shcherbina A.Yu. Neutropenia in pediatric hematology/oncology practice. *Oncohematology*. 2015;10(1):46–52. doi: 10.17650/1818-8346-2015-1-46-52. (In Russ)]
  19. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новосибирск: Наука, 2008. 236 с. [Kulagin A.D., Lisukov I.A., Kozlov V.A. Aplasticheskaya anemiya: immunopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie. (Aplastic anemia: immunopathogenesis, clinical picture, diagnosis, and therapy.) Novosibirsk: Nauka Publ.; 2008. 236 p. (In Russ)]
  20. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 688. [Dolgov V.V., Menshikov V.V. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. *Natsionalnoe rukovodstvo*. (Clinical laboratory diagnosis. National guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016. pp. 688 (In Russ)]
  21. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187–207. doi: 10.1111/bjh.13853.
  22. Ковригина А.М., Глинкина С.А., Байков В.В. Принципы патоморфологической дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(1):62–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-62-68. [Kovrigina A.M., Glinkina S.A., Baikov V.V. Principles of Pathomorphological Differential Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes. *Clinical oncohematology*. 2015;8(1):62–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-1-62-68. (In Russ)]
  23. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008;142(6):859–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x
  24. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н. и др. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):129–43. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143. [Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., et al. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2023;68(1):129–43. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143. (In Russ)]
  25. Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;2(1):31–8. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000162.
  26. Adam M, Hudgins L. The importance of minor anomalies in the evaluation of the newborn. *NeoReviews*. 2003;4(4):e99–e103. doi: 10.1542/NEO.4.4.E99.
  27. Bodurtha J. Assessment of the newborn with dysmorphic features. *Neonatal Netw*. 1999;18(2):27–30. doi: 10.1891/0730-0832.
  28. Al-Dewik N, Samara M, Younes S, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of major congenital anomalies: A population-based register study. *Sci Rep*. 2023;13(1):2198. doi: 10.1038/s41598-023-27935-3.
  29. Tobin DJ, Paus R. Graying: Gerontobiology of the hair follicle pigimentary unit. *Exp Gerontol*. 2001;36(1):29–54. doi: 10.1016/s0531-5565(00)00210-2.
  30. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals*. Washington: Genetic Alliance; 2009.
  31. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30–9. doi: 10.3324/haematol.2017.178111.
  32. Wang YM, Loveless M, Miller E, et al. Phenotypes of adults with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2023;201(1):133–9. doi: 10.1111/bjh.18603.
  33. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008;142(6):859–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x
  34. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:480–6. doi: 10.1182/asheducation-2011.4.480.
  35. Agarwal S. Evaluation and Management of Hematopoietic Failure in Dyskeratosis Congenita. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(4):669–85. doi: 10.1016/j.hoc.2018.04.003.
  36. Кузнецов Ю.Н., Голубовская И.К., Кулагин А.Д. Теломеропатии как мультидисциплинарная проблема. Обзор литературы. *Вестник гематологии*. 2021;17(4):15–23. [Kuznetsov Yu.N., Golubovskaya I.K., Kulagin A.D. Telomeroopathies as a multidisciplinary problem. A literature review. *Vestnik gematologii*. 2021;17(4):15–23. (In Russ)]
  37. Oostra AB, Nieuwint AWM, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of Fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia*. 2012;2012:238731. doi: 10.1155/2012/238731.
  38. Dokal I, Vulliamy T, Mason P, Bessler M. Clinical utility gene card for: Dyskeratosis congenita – update 2015. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(4). doi: 10.1038/ejhg.2014.170.
  39. Kivioja T, Vaharautio A, Karlsson K, et al. Counting absolute numbers of molecules using unique molecular identifiers. *Nat Methods*. 2011;9(1):72–4. doi: 10.1038/nmeth.1778.
  40. O'Leary NA, Wright MW, Brister JR, et al. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D733–D745. doi: 10.1093/nar/gkv1189.
  41. Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(Database issue):D945–D950. doi: 10.1093/nar/gkq929.
  42. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581:434–43. doi: 10.1038/s41586-020-2308-7.
  43. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1062–D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153.
  44. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452–8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
  45. Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2018;180(1):100–9. doi: 10.1111/bjh.15006.
  46. Barbaro P, Vedi A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1152–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.001.
  47. Flores Ballester E, Gil-Fernandez JJ, Vazquez Blanco M, et al. Adult-onset Diamond-Blackfan anemia with a novel mutation in the exon 5 of RPL11: too late and too rare. *Clin Case Rep*. 2015;3(6):392–5. doi: 10.1002/ccr3.240.
  48. Narita A, Miwata S, Imaya M, et al. Minor PNH clones do not distinguish inherited bone marrow failure syndromes from immune-mediated aplastic anemia. *Blood Adv*. 2022;6(8):2517–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006044.
  49. DeZern AE, Symons HJ, Resar LS, et al. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones to exclude inherited bone marrow failure syndromes. *Eur J Haematol*. 2014;92(6):467–70. doi: 10.1111/ejh.12299.
  50. Shah YB, Priore SF, Li Y, et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv*. 2021;5(16):3216–26. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004201.
  51. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический

профиль и долгосрочный прогноз. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(3):11–21. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21. [Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(3):11–21. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21. (In Russ)]

**52.** Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. [Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. (In Russ)]

**53.** Gutierrez-Rodriguez F, Munger E, Ma X, et al. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning. *Blood*. 2023;141(17):2100–13. doi: 10.1182/blood.2022017518.

**54.** Alter BP, Rosenberg PS, Day T, et al. Genetic regulation of fetal haemoglobin in inherited bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol*. 2013;162(4):542–6. doi: 10.1111/bjh.12399.

**55.** Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica*. 2016;101(11):1343–50. doi: 10.3324/haematol.2016.149476.

**56.** Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:329–37. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.329.

**57.** Imi T, Mizumaki H, Hosomichi K, et al. Familial immune-mediated aplastic anaemia in six different families. *EJHaem*. 2023;4(3):714–8. doi: 10.1002/jha2.722.

**58.** Parry EM, Alder JK, Qi X, et al. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood*. 2011;117(21):5607–11. doi: 10.1182/blood-2010-11-322149.

**59.** Uria-Oficialdegui ML, Navarro S, Murillo-Sanjuan L, et al. Dyskeratosis congenita: natural history of the disease through the study of a cohort of patients diagnosed in childhood. *Front Pediatr*. 2023;11:1182476. doi: 10.3389/fped.2023.1182476.

