

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 12.01.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Клинический профиль взрослых пациентов с синдромами врожденной костномозговой недостаточности

Ю.Н. Кузнецов, И.К. Голубовская, О.У. Климова, М.В. Марченко, Н.Ю. Цветков, Е.А. Кулагин, А.А. Осипова, Т.А. Быкова, А.М. Садыков, И.М. Бархатов, Д.С. Буг, В.В. Байков, А.Д. Кулагин
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 переменными гематологическими и негематологическими проявлениями. Внедрение высокоспецифичных методов генетической диагностики расширило представление о ВКМН за пределы педиатрической практики, что требует осведомленности о клинических особенностях и опорных признаках распознавания ВКМН у взрослых пациентов.

Цель. Охарактеризовать клинический профиль взрослых больных с ВКМН.

Материалы и методы. В амбиспективное одноцентровое исследование включено 35 пациентов (25 мужчин и 10 женщин) с верифицированным диагнозом ВКМН и медианой возраста 26 лет (диапазон, 18-51). Распределение синдромов ВКМН: врожденный дискератоз (n=10, 28%), анемия Даймонда-Блекфена (n=9, 26%), анемия Фанкони (n=7, 20%), дефицит GATA2 (n=3, 8%), дефицит GATA1 (n=1, 3%), амегакариоцитарная тромбоцитопения (n=1, 3%), синдром костномозговой недостаточности тип 3 (n=1, 3%), тяжелая врожденная нейтропения (n=1, 3%), костномозговая недостаточность с мутацией в гене *SAMD9* (n=1, 3%). Проведён анализ гематологических и негематологических проявлений заболевания, основных этапов диагностики и факторов, способствовавших распознаванию ВКМН.

Результаты. Монолинейная цитопения, билинейная цитопения и панцитопения имелись в гематологическом дебюте у 18 (52%), 6 (17%) и 11 (31%) пациентов, соответственно. Медиана возраста гематологического дебюта составила 15 лет (диапазон 0-43 года), у 14

(40%) больных цитопения впервые документирована в возрасте старше 18 лет. Морфологическое исследование костного мозга выявило гипоклеточность у 23 (63%) пациентов, тогда как у 7 (20%) и 5 (14%) пациентов имелись чистая красноклеточная аплазия и мультилинейная миелодисплазия, соответственно. Хромосомные aberrации имели 2 пациента. Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не был обнаружен ни у одного из 27 обследованных больных. За период наблюдения у 12 (34%) пациентов были установлены критерии нетяжелой апластической анемии. Временное частичное или полное спонтанное восстановление показателей крови зафиксировано у 6 пациентов (17%). Аномалии развития с частичным или полным нарушением функции органов выявлены у 14 пациентов, малые врожденные дефекты имели все больные. У всех пациентов с анемией Фанкони и у 9 из 10 больных с врожденным дискератозом имелись специфичные органые изменения. Семейный анамнез, преимущественно указывающий на злокачественные новообразования у родственников, установлен у 15 больных (43%). ВКМН была заподозрена при первичном гематологическом обследовании у 12 пациентов (34%) с медианой времени установления диагноза 6 месяцев. В остальных 23 (66%) случаях цитопении длительно ошибочно расценивались как следствие различных приобретенных заболеваний, что приводило к отсрочке установления корректного диагноза (медиана 7 лет). В процессе диагностики основными факторами, позволившими заподозрить врожденную этиологию КМН, были аномалии органов и отягощенный семейный анамнез. Диагноз ВКМН подтвержден методом секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) у 29 больных (83%), другими специфичными методами у 4 (11%). В 2 случаях диагноз был установлен только на основании полных клинических критериев.

Заключение. ВКМН является актуальной и трудно распознаваемой клинической проблемой во взрослой гематологической практике. Дифференциальную диагностику приобретенной и врожденной недостаточности костного мозга следует проводить независимо от возраста пациента. Детальное физикальное обследование больных, семейный анамнез, критический анализ клинического фенотипа и течения заболевания позволяют своевременно заподозрить ВКМН. Клиническое подозрение на ВКМН является 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

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

Clinical profile of adult patients with inherited bone marrow failure syndromes

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

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

Background: Inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) is a heterogeneous group of rare genetically determined diseases with variable hematologic and extra-hematologic manifestations. The introduction of highly specific genetic diagnostic methods has expanded the understanding of IBMFS beyond pediatric practice, which requires awareness of the clinical features and basic recognition signs of IBMFS in adult patients.

Aim. To characterize the clinical profile of adult patients with IBMFS.

Materials & Methods. The ambispective single-center study included 35 patients (25 males and 10 females) with a verified diagnosis of IBMFS and a median age of 26 years (range, 18-51). Distribution of IBMFS: congenital dyskeratosis (n=10, 28%), Diamond-Blackfan anemia (n=9, 26%), Fanconi anemia (n=7, 20%), GATA2 deficiency (n=3, 8%), GATA1 deficiency (n=1, 3%), amegakaryocytic thrombocytopenia (n=1, 3%), bone marrow failure (BMF) syndrome type 3 (n=1, 3%), severe congenital neutropenia (n=1, 3%), SAMD9 syndrome (n=1, 3%). The features of hematologic and extra-hematologic manifestations of IBMFS, the main steps and factors contributing to the diagnostic pathway were analyzed.

Results. Monocytic cytopenia, bilinear cytopenia and pancytopenia were present at hematological onset in 18 (52%), 6 (17%) and 11 (31%) patients, respectively. The median age of hematological onset was 15 years (range 0-43 years), in 14 patients (40%) cytopenia was first documented at the age of over 18 years. Morphological examination of the bone marrow revealed hypocellularity in 23 (63%) patients, whereas 7 (20%) and 5 (14%) patients had pure red cell aplasia and multilineage myelodysplasia, respectively. Chromosomal aberrations were present in 2 patients. The paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone was not detected in all 27 patients examined. During the follow-up period, 12 (34%) patients achieved the criteria for non-severe aplastic anemia. A temporary partial or complete spontaneous recovery of blood counts was recorded in 6 patients (17%). Developmental abnormalities with partial or complete organ dysfunction were detected in 14 patients; all patients had minor physical anomalies. All patients with Fanconi anemia and 9 of 10 patients with congenital dyskeratosis had specific organ defects. A family history was established in 15 patients (43%), mainly indicating the malignant neoplasms in relatives. IBMFS was suspected during the initial hematological examination in 12 patients (34%) with a median time to diagnosis of 6 months. In the remaining 23 (66%) cases, cytopenia was misinterpreted for a long time as a consequence of various acquired diseases, that led to a delay in establishing the correct diagnosis (median 7 years, $p=0.0283$). In the diagnostic path, organ abnormality and family history were the main factors that led to the suspicion of congenital etiology of BMF. The diagnosis of IBMFS was confirmed by next generation sequencing (NGS) in 29 patients (83%), and by other specific methods in 4 (11%). In 2 cases, the diagnosis was established only on the basis of full clinical criteria.

Conclusion. IBMFS is an actual and difficult to recognize clinical problem in adult hematological practice. Differential diagnosis between acquired and congenital BMF syndromes should be carried out regardless of the patient's age. Detailed physical examination of patients, family

history, critical analysis of the clinical phenotype and disease course allow timely suspicion of IBMFS. Clinical suspicion of IBMFS is an indication for referral of patients to specialized centers and genetic diagnostics, including NGS.

Keywords: inherited bone marrow failure, aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, differential diagnosis, inherited diseases, genetic diagnostics

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

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная костномозговая недостаточность (ВКМН), в англоязычной литературе чаще обозначаемая как inherited bone marrow failure syndromes (IBMFSs) – это гетерогенная группа редких генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся наличием цитопении, врожденными аномалиями, специфичными поражениями органов и высоким риском развития гематологических и солидных злокачественных новообразований [1, 2, 3]. К настоящему моменту известно о более чем 100 генах, ассоциированных с ВКМН, и этот спектр постоянно пополняется в связи с внедрением полногеномного секвенирования [4, 5].

Самыми изученными нозологиями 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 все чаще в литературе публикуются случаи диагностики данных синдромов у взрослых больных [7, 8, 9]. В отечественной литературе эта проблема представлена в единичных публикациях, посвященных описанию клинических случаев [10]. Наряду с этим прогресс в диагностике и лечении ВКМН позволил значительно увеличить выживаемость при ряде синдромов, и пациенты с верифицированным диагнозом в детстве стали чаще переходить под наблюдение во взрослую практику [11, 12, 13, 14].

В настоящее время не решены 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 данных редких вариантах костномозговой недостаточности среди врачей. В результате у значительной части взрослых больных первично устанавливается ошибочный диагноз, включая различные приобретенные цитопении (иммунная тромбоцитопения, приобретенная апластическая анемия (АА) и другие), и проводится неадекватное лечение.

Своевременная диагностика ВКМН позволяет отказаться от применения заведомо неэффективных методов лечения, таких как иммуносупрессивная терапия, мониторировать и профилактировать возможные негематологические проявления болезни на ранних этапах и оптимизировать выбор донора и режим кондиционирования при планировании аллогенной трансплантации костного мозга [3, 13, 16].

Целью настоящего исследования стало формирование клинического профиля взрослого больного с ВКМН, что в свою очередь может помочь врачу в дифференциальной диагностике между приобретёнными 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. ак. И.П.Павлова» Минздрава России в период с 01.09.2021 по 01.06.2023. В амбиспективное одноцентровое исследование включено 35 пациентов. Критериями включения в исследование являлись возраст больного старше 18 лет и верифицированная ВКМН. В данном фрагменте исследования проведён 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, 18, 19]. Трансфузионная зависимость констатировалась при наличии анамнестических или документальных данных о выполнении трансфузий гемокомпонентов. Показатель среднего объема эритроцитов (MCV) определялся по первому доступному анализу в медицинской документации при условии отсутствия предшествующих трансфузий эритроцитсодержащих гемокомпонентов в течение 4 месяцев, референтные интервалы MCV учитывали возраст и пол [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 числа эритроидных предшественников (<6%) и абсолютной ретикулоцитопении. Критериями миелодисплазии были выраженные признаки диспоэза (>10%) в двух или более ростках, описанные при цитологическом и/или гистологическом исследовании КМ [22, 23]. Наличие цитогенетических aberrаций устанавливалось на основании результатов первого стандартного кариотипирования 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 с функциональной значимостью, так и стигмы дисморфогенеза. Заключение о наличии аномалии органа формулировалось на основании общего осмотра и данных инструментальных исследований, врожденность изменений подтверждалась анамнестически [26, 27, 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]. Интересующими признаками являлись возможные проявления ВКМН: цитопения неустановленной этиологии или ассоциированная с костномозговой недостаточностью, солидные и гематологические опухоли, пороки развития, а также характерные для верифицированной формы ВКМН

органные поражения. В данном исследовании семейный анамнез считался отягощенным при идентификации одного из перечисленных признаков в семье [31, 32, 33, 34].

Фенотип исследуемых пациентов с предполагаемым диагнозом АФ и ВД сравнивался с наиболее часто встречаемым в мировых исследованиях. Для АФ – это аномалии развития из фенотипов PHENOS (аномалии пигментации кожи, микроцефалия, микрофтальмия, структурные аномалии центральной нервной системы, аномалии уха, низкий рост) и VACTERL-H (аномалии позвонков, атрезия ануса, аномалии сердца, трахео-эзофагеальная фистула, атрезия пищевода/двенадцатиперстной кишки, аномалии почек, аномалии верхних конечностей, гидроцефалия), для ВД – кожно-слизистая триада (лейкоплакия слизистой полости рта, дистрофия ногтевых пластин и ретикулярная диспигментация кожи) и специфичные поражения органов [32, 34, 35, 36].

Анализ этапов диагностики

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

На этапах диагностики до верификации 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 устанавливался при наличии цитопении и признаков костномозговой недостаточности на основании критериев соответствующего варианта и/или положительных результатов высокоспецифичных лабораторных тестов, таких как тест с диэпоксидом для АФ и укорочение длины теломер менее 1 центиля для ВД и/или верификации мутаций в гене, коррелирующих с фенотипом больного [37, 38].

Наличие мутаций определялись методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) на платформах MiSeq Illumina и NextSeq Illumina. Из 29 пациентов, кому было выполнено NGS – у 27 применялись таргетные панели генов, ассоциированных с ВКМН, у остальных выполнялось полноэкзомное секвенирование. Для приготовления библиотеки использовался метод гибридационного селективного обогащения, у двоих пациентов дополнительно применялась технология уникальных молекулярных индексов (Roche, Switzerland) [39]. Для биоинформатической обработки были использованы автоматизированные алгоритмы, включающие 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, 41, 42, 43].

Статистический анализ

При статистической обработке полученных данных использованы описательные характеристики (пропорции, медианы, минимальные и максимальные значения). Статистическую значимость различий между анализируемыми группами оценивали с помощью точного теста Фишера и критерия Манна–Уитни (2 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 когорты

На 01.06.2023 в анализ включено 35 взрослых больных с верифицированной ВКМН. Ключевые базовые характеристики сформированной когорты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Всего пациентов	35
Пол, n (%)	
Мужчины	25 (71)
Женщины	10 (29)
Возраст на момент включения в исследование, медиана (диапазон), лет	26 (18–51)
Возраст гематологической презентации, медиана (диапазон), лет	15 (0–43)
Вариант, n (%)	
Врожденный дискератоз (ВД)	10 (28)
Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ)	9 (26)
Анемия Фанкони (АФ)	7 (20)
Дефицит GATA2 (GATA2)	3 (8)
Синдром Швахмана-Даймонда (СШД)	1 (3)
Дефицит GATA1 (GATA1)	1 (3)
Амегакариоцитарная тромбоцитопения (САМТ)	1 (3)
Синдром костномозговой недостаточности тип 3 (СКМН3)	1 (3)
Тяжелая врожденная нейтропения (ТВН)	1 (3)
Костномозговая недостаточность с мутацией в гене SAMD9 (SAMD9)	1 (3)
Время наблюдения от дебюта, годы, медиана (диапазон)	10 (1–45)
Время наблюдения от постановки диагноза, годы, медиана (диапазон)	4 (0,5–45)

В сформированной когорте отчетливо преобладали пациенты мужского пола (71%). В структуре нозологических вариантов ВКМН подавляющее большинство случаев были представлены ВД (28%), АДБ (26%), АФ (20%) и дефицитом GATA2 (8%). Все остальные варианты ВКМН были представлены по 1 случаю.

Возраст пациентов на момент включения в анализ варьировал от 18 до 51 года, медиана составила 26 лет. При этом медиана возраста гематологического дебюта составила 15 лет (диапазон 0–43 года), в том числе у 14 (40%) пациентов снижение показателей крови впервые выявлено в возрасте старше 18 лет. При анализе возраста гематологического дебюта при разных вариантах ВКМН отмечено преобладание ВД с дебютом у взрослых (рисунок 1).



Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту гематологического дебюта при врожденном дискератозе (зеленые столбики) и других вариантах ВКМН (красные столбики)
Figure 1. Distribution of patients by age of hematological onset with dyskeratosis congenita (green bars) and other variants of IBMFS (red bars)

Таким образом, возраст гематологического дебюта у пациентов с ВД (медиана 27 лет, диапазон 14–43 года) был статистически значимо выше, чем у больных с другими заболеваниями (медиана 5 лет, диапазон 0–36 лет, $p=0.0003$).

Гематологический дебют

В половине случаев в дебюте заболевания имелась монолинейная цитопения: анемия ($n=12$), тромбоцитопения ($n=3$), нейтропения ($n=3$) (рисунок 2). Билинейная цитопения и панцитопения имелись в дебюте у 6 (17%) и 11 (31%) больных соответственно. Дебют ВКМН в возрасте младше 18 лет чаще протекал по типу монолинейной цитопении (71% пациентов в возрасте младше 18 лет против 21% в возрасте старше 18 лет, $p=0,006$).

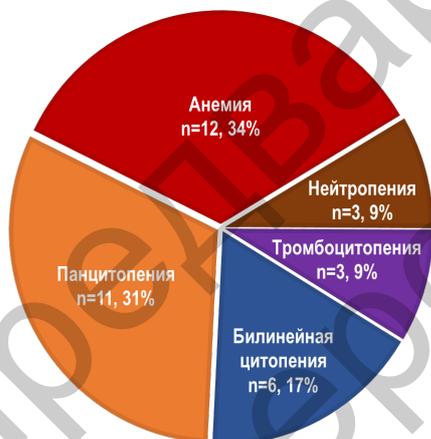


Рисунок 2. Варианты гематологического дебюта ВКМН у взрослых
Figure 2. Variants of hematological debut of IBMFS in adults

За время наблюдения среди 24 пациентов с моно- и билинейной цитопенией в дебюте у 13 (54%) развилась панцитопения. Таким образом, к моменту проведения анализа в 69% случаев имелась панцитопения. Из всей исследуемой когорты значимое снижение гемоглобина и тромбоцитов с потребностью в заместительной гемотрансфузионной терапии, документировано у 28 пациентов (80%), эпизоды снижения абсолютного количества нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у 12 больных (34%). У 27 пациентов определен MCV, и в 17 случаев 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, чистой красноклеточной аплазии - у 7 (20%). Морфологические признаки

мультилинейной дисплазии выявлены у 5 (14%) пациентов, из них в одном случае документирован избыток бластов (>5%). При первом цитогенетическом исследовании КМ только у 2 пациентов были выявлены хромосомные aberrации – трисомия 8 хромосомы и дополнительная X хромосома, в последнем случае имело место сочетание АДБ с синдромом Клайнфельтера. Проточная цитофлуорометрия периферической крови с целью выявления клона ПНГ была выполнена 27 пациентам (77%), во всех случаях GPI-дефицитные популяции клеток крови не выявлены. Критериям нетяжелой формы АА за все время наблюдения соответствовали 12 (34%) пациентов.

Временное спонтанное частичное или полное восстановление показателей крови зафиксировано у 6 (17%) пациентов, в том числе 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. К моменту проведения анализа спонтанное гематологическое восстановление утрачено у 5 (83%) больных, медиана продолжительности составила 6 лет (1–8 лет).

Взаимосвязи вариантов гематологического дебюта и финальных диагнозов представлены на рисунке 3. У всех больных с АДБ первые изменения в анализах крови были представлены изолированной анемией, тогда как при АФ, ВД и дефиците GATA2 наблюдались разные варианты гематологического дебюта.

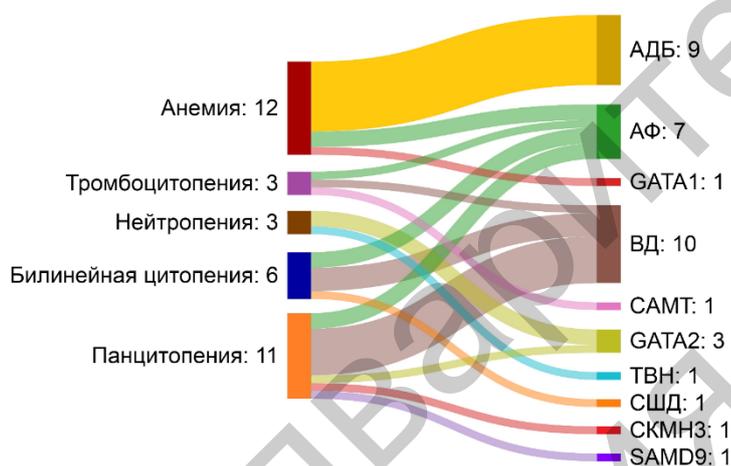


Рисунок 3. Характеристика гематологического дебюта при разных вариантах ВКМН (выполнен с использованием ресурса SankeyMATIC)

Figure 3. Characteristics of hematological onset in different types of IBMFS (made using SankeyMATIC resource)

Аномалии развития и органные поражения

Аномалии развития с частичным или полным нарушением функции органа выявлены у 14 больных. Стигмы дисморфогенеза имели все пациенты, количество функционально незначимых аномалий на одного больного варьировало от 1 до 10, медиана составила 4. Примеры специфических поражений и аномалий развития приведены на рисунке 4.



Рисунок 4. Примеры специфичных поражений и аномалий развития. А – Ретикулярная диспигментация (ВД). Б – Дистрофия ногтевых пластин (ВД). В – Пятно по типу «кофе с молоком» (АФ). Г – Микроаномалия стопы по типу «сандаливидной щели» (АФ). Д – Полидактилия и синдактилия I пальца кисти (АФ).

Figure 4. Examples of specific lesions and developmental anomalies. A – Reticular dyspigmentation (dyskeratosis congenita). B – Nail dystrophy (dyskeratosis congenita). C – “Cafe au lait” spot (Fanconi anemia). D – Microanomaly of the foot like a “sandal gap” (Fanconi anemia). E – Polydactyly and syndactyly of the first finger of the hand (Fanconi anemia).

Распределение и частота аномалий развития по органам и системам представлена на рисунке 5.

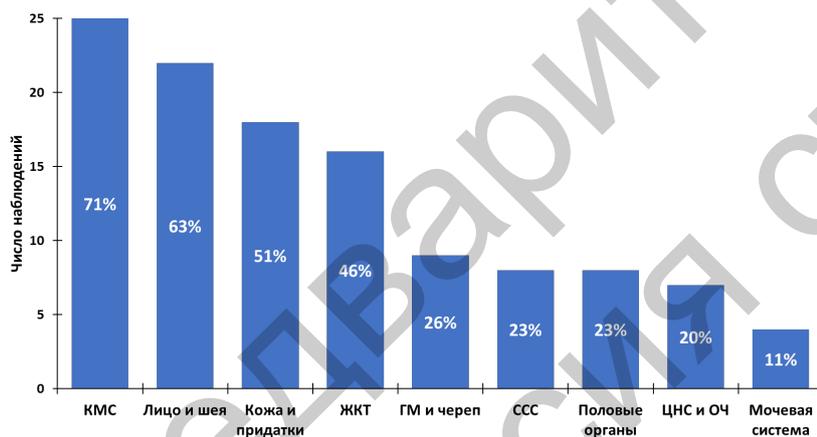


Рисунок 5. Распределение аномалий развития по различным органам и системам

Figure 5. Distribution of congenital anomalies among various organs and systems

КМС – костно-мышечная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГМ – головной мозг; ССС – сердечно-сосудистая система; ЦНС и ОЧ – неструктурные нарушения центральной нервной системы и органы чувств.

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 больных (20%).

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

Таблица 2. Фенотип пациентов с АФ

Характеристика	Значение, 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)
Микрофтальмия	1 (14)
Отологические аномалии	1 (14)

У 9 из 10 пациентов с ВД присутствовали элементы кожно-слизистой триады и 5 пациентов имели другие специфичные для заболевания органные поражения, данные представлены в таблице 3. Один пациент с ВД не имел характерных негематологических проявлений ВД.

Таблица 3. Органные поражения при ВД.

Характеристика	Значение, n (%)
Всего пациентов	10 (100)
Органые поражения	
Аномальная пигментация	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)

Семейный анамнез

Отягощенный семейный анамнез имелся у 15 пациентов (43%). Данные о наличии цитопении неустановленного генеза получены в семьях двух больных: первая семья – 2 случая в третьем поколении по материнской линии, вторая – 1 случай в третьем поколении (отец). В двух семьях имеется информация о родственниках с установленным диагнозом миелодиспластического синдрома (второе и третье поколение), в одной – острого миелоидного лейкоза у дяди по отцовской линии.

Наличие солидных онкологических 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 двух и более случаях. В третьем поколении онкологический анамнез прослеживался только у одного пациента (дядя по отцовской линии). Данных о наличии солидных опухолей среди сибсов не получено.

Наличие родственников со специфичными органными поражениями установлено 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). Также имеется информация о функционально значимом пороке развития у ребенка одного из исследуемых пациентов с синдромом костномозговой недостаточности, тип 3.

Подтвержденный диагноз ВКМН у родственников имелся в 2 семьях: первая представлена тремя пациентами с ВД, включенными в данное исследование, вторая - тремя пациентами с верифицированным диагнозом АФ, но в исследование включен только пробанд.

Верификация диагноза и выявление факторов риска

Корректная диагностическая концепция ВКМН при первом обращении к гематологу применена у 12 пациентов (34%), из них с гематологическим дебютом старше 18 лет только у 3, имевших родственников с уже установленным 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 получили 10 пациентов (29%): монотерапия циклоспорином А (n=4), комбинация антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А 1 курс (n=3), 2 и более курса (n=3). Одному пациенту была выполнена спленэктомия.

На этапах диагностики были распознаны следующие факторы, позволившие заподозрить врожденную этиологию недостаточности кроветворения: врожденные аномалии органов (n=21), отягощенный семейный анамнез (n=13), ранний возраст дебюта (n=13), отсутствие эффективности от иммуносупрессивной терапии (n=10), монолинейная цитопения при аплазии кроветворения (n=9), длительный анамнез цитопении (n=9), специфичные органные поражения (n=9), родственники с верифицированной ВКМН (n=3), спонтанная ремиссия (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 больных (83%), другими специфичными методами у 4 (11%). В 2 случаях диагноз установлен на основании полного соответствия критериям заболевания без дополнительных высокоспецифичных методов диагностики (ВД=1, АДБ=1). Медиана времени от момента дебюта до верификации ВКМН составила 3 года (диапазон 1 месяц - 26 лет), в возрасте старше 18 лет диагноз установлен 20 пациентам (57%). Больным с заподозренным ВКМН в дебюте диагноз устанавливался значительно быстрее (медиана 6 месяцев против 7 лет, p=0,0283). Возраст гематологического дебюта не влиял на время установления диагноза (медиана времени 3,7 лет, диапазон 1 месяц - 26 лет у пациентов с дебютом в возрасте до 18 лет в сравнении с медианой 1,5 года, диапазон 5 месяцев - 13 лет у пациентов с возрастом дебюта после 18 лет, p=0,855). Этапы и сроки установления диагноза с учетом распознавания факторов ВКМН приведены на рисунке 6.

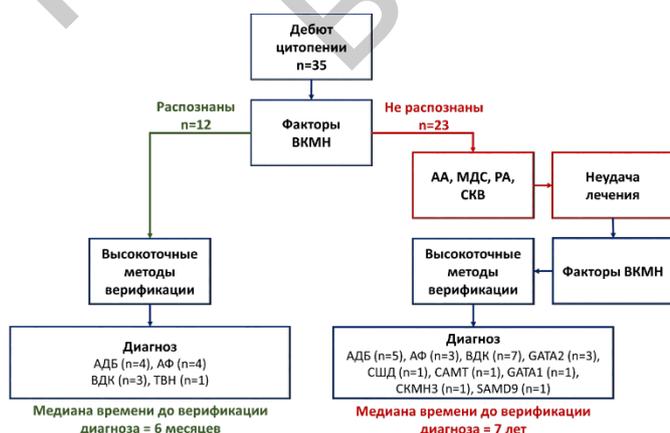


Рисунок 6. Этапы и сроки диагностики пациентов с ВКМН
Figure 6. Path and time to diagnosis of patients with IBMFS

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент благодаря доступности специфических методов генетической диагностики и накоплению клинических данных становится очевидным актуальность и значительная гетерогенность врожденных синдромов костномозговой недостаточности не только в практике детских гематологов, но и у взрослых больных. Однако следует отметить, что несмотря на значительное число опубликованных работ, опорные клинические данные, позволяющие заподозрить ВКМН у взрослых охарактеризованы лишь фрагментарно [7, 8, 9, 10, 45, 46, 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 явилась селекция пациентов по возрасту, что не позволяет детально охарактеризовать конкретный вариант ВКМН в целом. Также все синдромы ВКМН анализировались в общей группе, что не учитывало уникальные особенности патогенеза и клинического течения.

В данном исследовании продемонстрировано, что ВКМН может как дебютировать во взрослом возрасте, так и перейти нераспознанным из педиатрической во взрослую службу. Гематологические дебюты были вариабельны, однако в половине случаев имелась монолинейная цитопения с картиной гипоклеточного костного мозга. Следует отметить, что не все больные с моно- и билинейным дебютом в дальнейшем развивают панцитопению, при этом глубокое снижение нейтрофилов имели меньше половины больных из всей когорты. Это означает, что часть пациентов на этапе первичного обследования могут соответствовать критериям нетяжелой формы АА.

В настоящее время в медицинской литературе нет данных о возможном сочетании ВКМН с экспансией GPI-дефицитного кроветворения (наличием клона ПНГ) [48, 49]. В данном исследовании также среди пациентов, кому выполнялась высокочувствительная проточная цитометрия периферической крови, клон ПНГ не был идентифицирован, что позволяет констатировать – наличие клона ПНГ у больного с цитопенией с высокой точностью исключает ВКМН. И, 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 [50, 51].

Наряду с цитопенией на фоне гипоклеточного костного мозга у 5 (14%) больных нами идентифицировано наличие признаков миелодисплазии при инициальном морфологическом исследовании КМ. Следует отметить связь такого дебюта с определенным вариантом ВКМН (дефицит GATA2).

Дополнительные гематологические особенности, такие как макроцитоз, также были выделены в ряде международных исследований и продемонстрированы в данной работе [52, 53], однако необходимо помнить о неинформативности этого показателя при наличии в анамнезе трансфузий эритроцитсодержащих гемокомпонентов.

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, 2, 3, 7, 15, 52]. Наиболее распознаваемыми среди них в нашем исследовании были врожденные аномалии развития. Стоит отметить, что менее половины больных имели значимые пороки развития, а стигмы дисморфогенеза выявлены во всех случаях. Функционально значимые врожденные аномалии, как правило, хорошо документируются, однако их связь с нарушениями кроветворения тем не менее не всегда сразу распознается клиницистами. Гораздо более сложным является поиск микроаномалий, что требует детального физикального обследования и проведения спектра

инструментальных исследований. В классических работах по медицинской генетике постулируется клиническое значение трех и более стигм дизморфогенеза [26, 27], в данном исследовании медиана числа микроаномалий составила 4 на пациента.

Второй признак, позволяющий заподозрить ВКМН, этоотягощенный 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 на момент исследования. Также нельзя исключить социальный фактор неполной семьи, когда сбор семейного анамнеза затруднителен. Однако на основании результатов настоящего и крупных международных исследований [31,54], можно сделать вывод, что негативный семейный анамнез не исключает ВКМН, и, напротив, большинство авторов определяет данный фактор как специфичный и рекомендует его учитывать в рамках дифференциальной диагностики [2, 3, 7, 15, 21, 55]. 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 [56].

Специфичные органы 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, 57]. Необходимо отметить, что при ВД гематологические и негематологические проявления 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 [58].

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 стоит обратить внимание на спонтанные ремиссии, документированные в нашем исследовании у 17% больных с разными нозологиями. Впрочем, восстановление показателей крови без специфического лечения описано и в отдельных случаях приобретенной АА [19].

Метод NGS помог уточнить конкретную нозологию ВКМН в большинстве случаев, что играет решающее значение при «стертых» фенотипах и отсутствии необходимых диагностических критериев. Без сомнений NGS станет «золотым» стандартом в дифференциальной диагностике костномозговой недостаточности. Однако, низкая доступность данного метода в клинической практике создает необходимость тщательной селекции пациентов, наличие ВКМН у которых наиболее вероятно. Также стоит упомянуть о риске гипердиагностики ВКМН при выполнении NGS без предшествующей характеристики фенотипа рутинными лабораторно-инструментальными методами, что в свою очередь может привести запоздалому назначению или отказу от лечения у пациентов с приобретенными формами КМН.

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 уточнить нозологию.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Обеспечение реактивами для проведения секвенирования нового поколения поддержано грантом ООО «Новартис Фарма».

ВКЛАД АВТОРОВ

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

Список литературы:

1. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol.* 2017;177(4):526-542. doi: 10.1111/bjh.14535.
2. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010 Aug;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 Jun;34(2):101275. doi: 10.1016/j.beha.2021.101275.
4. Gálvez E, Vallespín 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 Mar 9;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 Apr 30;57(S1):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 Sep;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.
8. Blanche P, Alter, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in an asymptomatic adult with mosaicism and a molecular explanation. *Blood* 2009; 114 (22): 4213. doi: <https://doi.org/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 MV, Kuznetsov YuN, Lapina AV, et al. WHIM Syndrome: A Literature Review and a Report of Two Cases in One Family. *Clinical oncohematology.* 2023;16(1):14–26. (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-14-26]
10. Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Глинкина С.А., Двирный В.Н., Райкина Е.В., Павлова А.В., Демина И.А., Паровичникова Е.Н. Семейный случай врожденного дискератоза. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (7): 818–825. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200955 [Luchkin AV, Mikhailova EA, Fidarova ZT, Troitskaya VV, Galtseva IV, Kovrigina AM, Glinkina SA, Dvirnyk VN, Raykina EV, Pavlova AV,

- Demina IA, Parovichnikova EN. A case report of familial dyskeratosis congenital. Case report. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 818–825. 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 Jul;36(3):565-568. doi: 10.1007/s12288-020-01254-3.
 12. Strahm B, Loewecke F, Niemeyer CM, et.al. Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia. *Blood Adv*. 2020 Apr 28;4(8):1760-1769. 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* 56, 2956–2963 (2021). <https://doi.org/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 Mar;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 Dec 8;2017(1):79–87. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.79.
 16. Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, et.al; EBMT SAA WP. Transplant results in adults with Fanconi anaemia.
 17. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. - М.: Ньюдиамед, 2001. - 168 с.
 18. Деордиева Е.А., Щербина А.Ю. Нейтропении в практике детского гематолога/онколога. *Онкогематология*. 2015;10(1):46-52. <https://doi.org/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. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-1-46-52>]
 19. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новосибирск: Наука, 2008. 236 с. [Kulagin AD, Lisukov IA, Kozlov VA. *Aplasticheskaya anemiya: immunopatogenez, klinika, diagnostika, lechenie*. (Aplastic anemia: immunopathogenesis, clinic, diagnosis, 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.
 21. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, et.al; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016 Jan;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. [Kovrigina AM, Glinkina SA, Baikov VV. Principles of Pathomorphological Differential Diagnosis of Myelodysplastic Syndromes. *Clinical oncohematology*. 2015;8(1):62–8 (In Russ).]
 23. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, et al; Participants of Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(6):859-76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x.
 24. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и

- онкогематологии. Гематология и трансфузиология. 2023;68(1):129-143. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143> [Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. 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):129-143. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143>]
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;20(1):31–8. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000162.
 26. Adam, M., Hudgins, L. (2003). The importance of minor anomalies in the evaluation of the newborn. *NeoReviews*, 4(4), e99– e103. DOI:10.1542/NEO.4-4-E99
 27. Bodurtha J. Assessment of the newborn with dysmorphic features. *Neonatal Netw*. 1999 Mar;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* 13, 2198 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27935-3>
 29. Tobin DJ, Paus R. Graying: Gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol* 2001;36:29-54.
 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 (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. CHAPTER 3, PEDIGREE AND FAMILY HISTORY-TAKING.
 31. Blanche P, Alter, Neelam Giri, Sharon A. Savage, Philip S Rosenberg. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018;103(1):30-39; <https://doi.org/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):133-139. 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):859-876. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x
 34. Dokal I. Dyskeratosis congenita. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2011. – Vol.2011, № 1. – P.480-486.
 35. Agarwal S. Evaluation and Management of Hematopoietic Failure in Dyskeratosis Congenita. // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2018. – Vol.32, № 4. – P.669-685.
 36. Кузнецов Ю.Н., Голубовская И.К., Кулагин А.Д. Теломеропатии как мультидисциплинарная проблема обзор литературы. *Вестник гематологии*. 2021;17(4): 15-23.
 37. Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia*. 2012; 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, Vähärautio A, Karlsson K, et al. Counting absolute numbers of molecules using unique molecular identifiers. *Nat Methods*. 2011;9(1):72-74. Published 2011 Nov 20. 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, Konrad J. et al. Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. *bioRxiv* (2019): n. pag. doi:10.1101/531210.
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* 48, 452–458 (2013). doi.org/10.1038/bmt.2012.244.
45. Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, et al.; EBMT SAA WP. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 2018 Jan;180(1):100-109. doi: 10.1111/bjh.15006.
46. Pasquale Barbaro, Aditi Vedi. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Volume 22, Issue 7, 2016, Pages 1152-1158, ISSN 1083-8791, doi:10.1016/j.bbmt.2016.03.001.
47. Flores Ballester E, Gil-Fernández JJ, Vázquez 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):392-395. doi:10.1002/ccr3.240
48. DeZern AE, Symons HJ, Resar LS, Borowitz MJ, Armanios MY, Brodsky RA. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones to exclude inherited bone marrow failure syndromes. *Eur J Haematol.* 2014 Jun;92(6):467-70. doi: 10.1111/ejh.12299.
49. Shah YB, Priore SF, Li Y, Tang CN, Nicholas P, Kurre P, Olson TS, Babushok DV. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv.* 2021 Aug 24;5(16):3216-3226. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004201
50. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглинурия 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 AD, Klimova OU, Dobronravov AV, 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)]
51. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, 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)]
52. Gutierrez-Rodrigues F, Munger E, Ma X, Groarke EM, et al. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning. *Blood.* 2022 Dec 21;blood.2022017518. doi: 10.1182/blood.2022017518.
53. 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):542-546. doi:10.1111/bjh.12399
54. 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):1343-1350. doi:10.3324/haematol.2016.149476
55. Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;329-337. doi:10.1182/asheducation-2009.1.329
56. Imi T, Mizumaki H, Hosomichi K, Nannya Y, Zaimoku Y, Yoroidaka T, Katagiri T, Ishiyama K, Yamazaki H, Ogawa R, Kuroiwa M, Tajima A, Ogawa S, Nakao S. Familial immune-mediated aplastic anaemia in six different families. *EJHaem*. 2023 Jun 28;4(3):714-718. doi: 10.1002/jha2.722.
57. Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JJ, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood*. 2011;117(21):5607-5611. doi:10.1182/blood-2010-11-322149
58. 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. Published 2023 Aug 1. doi:10.3389/fped.2023.1182476.

Предварительная
версия статьи