DOI: 10.56871/UTJ.2024.29.38.004
УДК 616.155.194+575.1+581.154+575.224+616-006+616-007.1

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНЕМИИ ФАНКОНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Александр Кимович Юркин[1, 2], Вадим Витальевич Тыренко[1], Екатерина Александровна Юркина[3]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, литер А
[3] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Александр Кимович Юркин — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина ВМедА им. С.М. Кирова; доцент кафедры внутренних болезней им. проф. Б.И. Шулутко СПбМСИ. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1387-6688 SPIN: 6674-3521

Для цитирования: Юркин А.К., Тыренко В.В., Юркина Е.А. Клинический полиморфизм анемии Фанкони: современное состояние проблемы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 44–53. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.29.38.004

Поступила: 11.07.2024 ***Одобрена: 09.08.2024*** ***Принята к печати: 01.09.2024***

РЕЗЮМЕ. Анемия Фанкони — это редкое генетическое заболевание, которое наследуется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу и имеет как гематологические, так и негематологические проявления. Возможность манифестации не только у детей, но и у взрослых, особая тяжесть течения, своеобразие клинической картины многие годы привлекают внимание ученых по всему миру. Внедрение высокоспецифичных методов молекулярно-генетической диагностики значительно расширило представление об этом заболевании, однако, как показал анализ научной литературы, до сих пор оно остается труднораспознаваемым. В научном обзоре приведены факты по истории изучения анемии Фанкони и врожденных пороков, вошедших впоследствии в ассоциацию VACTERL-H. Подробно освещены вопросы вариативности мутаций и частоты их распространения, особенностей клинической картины в разном возрасте, проанализированы наиболее типичные для анемии Фанкони фенотипы VACTERL-H и PHENOS. Изложены основные принципы терапии этой редкой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия Фанкони, VACTERL-H, PHENOS, мутации, солидные опухоли, аномалии развития

CLINICAL POLYMORPHISM OF FANCONI ANEMIA: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Aleksandr K. Yurkin[1, 2], Vadim V. Tyrenko[1], Ekaterina A. Yurkina[3]

[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation
[2] Saint Petersburg Medico-Social Institute. 72 letter A Kondratyevsky pr., Saint Petersburg 195271 Russian Federation
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information: Aleksandr K. Yurkin — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Faculty therapy named after S.P. Botkin MMA named after S.M. Kirov , associate professor at the Department of Internal Diseases named after prof. B.I. Shulutco SPbMSI. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1387-6688 SPIN: 6674-3521

For citation: Yurkin AK, Tyrenko VV, Yurkina EA. Clinical polymorphism of Fanconi anemia: the current state of the problem. University Therapeutic Journal**.** 2024;6(4):44–53. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.29.38.004

Received: 11.07.2024 ***Revised: 09.08.2024*** ***Accepted: 01.09.2024***

ABSTRACT. Fanconi anemia — this is a rare genetic disease that is inherited mainly by autosomal recessive type and has both hematological and non-hematological manifestations. The possibility of manifestation not only in children, but also in adults, the special severity of the course, the originality of the clinical picture, has attracted the attention of scientists around the world for many years. The introduction of highly specific methods of molecular genetic diagnosis has significantly expanded the understanding of this disease, however, as shown by the analysis of scientific literature, it still remains difficult to identify. The scientific review provides facts on the history of the study of Fanconi anemia and congenital malformations, which later became part of the VACTERL-H association. The issues of mutation variability and frequency of their spread, the features of the clinical picture at different ages are highlighted in detail, the most typical phenotypes of VACTERL-H and PHENOS for Fanconi anemia are analyzed. The basic principles of therapy for this rare pathology are outlined.

KEYWORDS: Fanconi anemia, VACTERL-H, PHENOS, mutations, solid tumors, congenital abnormalities

ВВЕДЕНИЕ

Анемия Фанкони (АФ) является редким, преимущественно аутосомно-рецессивным заболеванием, для которого характерны различные врожденные пороки развития, прогрессирующая костно-мозговая недостаточность и высокий риск развития злокачественных новообразований [9, 45]. По данным различных источников, заболеваемость АФ составляет от 1 до 5 случаев на 1 000 000 населения [1, 17, 20, 58], хотя известно, что частота носительства мутаций значительно выше в определенных популяциях, таких как евреи-ашкенази, жители Южно-Африканской Республики, испанские цыгане и японцы. В основе распространения этнически закрепленных мутаций лежит «эффект основателя» — утрата генетического разнообразия вследствие формирования популяции малым числом предков [45, 50, 57]. Впервые АФ была описана швейцарским педиатром G. Fanconi в 1927 году у трех братьев, имеющих низкий рост, аномалии развития и панцитопению [24, 54]. С тех пор было зарегистрировано более 2000 случаев АФ. При этом у мальчиков она встречается в 1,2 раза чаще, чем у девочек [20, 54]. С 1960–1970-х годов прошлого века началось интенсивное изучение патогенетических механизмов этой патологии. Так, было установлено, что лимфоциты пациентов в культуре клеток демонстрируют повышенную спонтанную ломкость хромосом, а в дальнейшем было определено, что высокоспецифичным для диагностики АФ является тест с диэпоксибутаном и его вариант с митомицином С [40, 57]. В большинстве случаев диагноз АФ устанавливают после того, как у пациентов развивается аплазия костного мозга или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Для заболевания характерны множественные аномалии развития, однако их отсутствие не исключает диагноз. В целом АФ все еще остается труднораспознаваемым заболеванием, особенно в доапластической фазе [5, 54]. Цель публикации состоит в систематизации научной информации о генетических основах и возможных клинических фенотипах АФ, знание которых позволить клиницистам своевременно заподозрить эту редкую патологию и провести пациенту высокоспецифичные генетические тесты.

РАЗНООБРАЗИЕ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ АНЕМИИ ФАНКОНИ

В настоящее время известно по крайней мере о 22 генах, ответственных за развитие АФ, поскольку они продуцируют определенные белки, которые участвуют тем или иным образом в процессе репарации ДНК: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4/XPF*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7* и *FANCW/RFWD3*. Все они картированы на соматических хромосомах, за исключением гена *FANCB* — на Х-хромосоме [2, 24, 38].

АФ на клеточном уровне характеризуется повышенной чувствительностью к мутагенам, сшивающим ДНК, так как межцепочечные поперечные сшивки ингибируют репликацию ДНК и транскрипцию, и высокой частотой хромосомных аберраций [1]. Одной из главных причин гиперчувствительности клеток к ДНК-повреждающим воздействиям является нарушение процесса репарации

и, как следствие, формирование нестабильности генома, что в дальнейшем может служить объяснением склонности к развитию неопластических процессов у этой категории пациентов [59]. В ответ на генотоксический стресс запускается каскад АФ (Fanconi anemia pathway), который связан с такими механизмами репарации ДНК, как эксцизионная репарация нуклеотидов, гомологичная рекомбинация, транслезионный синтез ДНК с участием специализированных ДНК-полимераз. При этом АФ-белки взаимодействуют с различными белками репарации ДНК. На всех этапах репарации ДНК участвуют протеины, функция которых нарушается при АФ. Следует отметить, что при данной патологии нарушается возможность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК — поперечные межхроматидные сшивки, нарушающие работу репликационной вилки [1, 33, 34]. Нужно отметить, что АФ ассоциирована с более короткими теломерами в клетках крови, что может играть определенную роль в генетической нестабильности, однако их участие в патогенезе требует дальнейшего изучения [14, 25].

Самыми распространенными являются мутации в гене *FANCA*, они встречаются примерно в 60–65% случаев [51]. Стоит отметить, что описано большое количество мутаций относительно небольшого числа больных. В основном это точковые мутации, микроделеции, а также крупные делеции, которые составляют почти четверть мутаций *FANCA* [16, 34, 63]. При этом мутация в 38-м экзоне *c.3788_3790delTCT* является наиболее частой мутацией АФ во всем мире (20,7% всех аллелей с мутацией). Она характерна для 80% больных АФ с Канарских островов, также высокая вероятность ее встречаемости отмечена в Бразилии. Однако, несмотря на большое разнообразие мутаций в гене *FANCA*, клинические проявления одинаковы [16].

Мутации в гене *FANCC* выявляются в 10–14% случаев АФ, при этом основное их количество (90% случаев) приходится на две мутации: *c.711+4A>T* и *delG322*. Самой частой мутацией в гене *FANCC* у евреев-ашкенази является *c.711+4A>T*. Частота носительства данной мутации может варьировать от 1:89 до 1:100 в этой популяции [35, 51, 57, 61, 65]. Фенотипические проявления, ассоциированные с мутацией *c.711+4A>T*, включают в себя множественные врожденные пороки развития и ранний дебют гематологических нарушений. При этом внешне эти пациенты имеют черты лица, напоминающие «лицо эльфа», и микрофтальмию [35]. Однако клиническая картина пациентов АФ, имеющих мутацию *delG322*, характеризуется менее выраженными изменениями, поскольку эта категория лиц редко имеет скелетные аномалии, и формирование апластической анемии происходит в более позднем возрасте [22, 65].

В гене *FANCG* мутации верифицируют в 10–12% случаев АФ [22, 57]. У этой когорты пациентов аплазия кроветворения носит неизбежно прогрессирующий характер, также характерным является более частое и быстрое развитие миелодиспластического синдрома (МДС) и ОМЛ [22]. Мутации в других генах встречаются гораздо реже [51].

Примечательно, что иногда определяют патогенные варианты в генах, ассоциированных с повышенным риском развития рака молочной железы, в виде биаллельных мутаций — *FANCS/BRCA1*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCN/PALB2*, *FANCJ/BRIP1* [28, 52]. Следует отметить, что в отношении гена *FANCJ/BRIP1* в литературе представлены противоречивые сведения, поскольку одни исследователи считают его геном предрасположенности к раку молочной железы, в то время как по данным других авторов убедительных доказательств получено не было [19, 44, 62]. Наиболее важной функцией этих генов является их участие в процессе гомологичной рекомбинации [28, 39]. У пациентов с биаллельными мутациями в генах *FANCD1/BRCA2*, *FANCN/PALB2* заболевание характеризуется более тяжелым течением, в первую очередь, в связи с высоким риском формирования злокачественных новообразований у детей до 7 лет (опухоль Вильмса, медуллобластома, ОМЛ, описаны случаи диагностирования гепатобластомы, нейробластомы), а также грубыми врожденными пороками развития [24, 28, 64]. Более 90% пациентов умирают вследствие опухолевых процессов до 10 лет [28].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНЕМИИ ФАНКОНИ

Генетическая гетерогенность заболевания приводит к широкому спектру клинических проявлений, что в значительной мере определяет трудности диагностики АФ. В типичных случаях средний возраст на момент постановки диагноза составляет 7 лет, что совпадает с периодом возникновения аплазии кроветворения, которая возникает примерно у 90% больных в течение первого десятилетия жизни [4, 7, 38]. Наряду с гематологическими

изменениями в виде костно-мозговой недостаточности, проявляющейся цитопенией различной степени тяжести, у пациентов регистрируют диспластические стигмы и множественные врожденные пороки развития, которые определяют почти в 80% случаев [4, 38]. Большинство больных АФ имеют одну, а чаще несколько характерных аномалий развития, что может привести к ее диагностике еще в младенчестве. К основным клиническим проявлениям АФ большинство авторов относят микроцефалию, аномалии большого пальца и лучевой кости, низкий рост, диспигментацию кожи, микрофтальмию [4, 51, 54, 56, 64]. Часть из пороков развития, обнаруживаемых при АФ, включены в ассоциацию VACTERL-H.

Впервые термин VATER использовали ученые L. Quan и D.W. Smith в начале 1970-х годов как акроним для буквенного обозначения неслучайного формирования определенных аномалий развития [5]:

V (Vertebral defects) — врожденные дефекты позвоночника;

A (Anal atresia) — атрезия заднего прохода;

T-E (Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia) — трахеоэзофагеальная фистула с атрезией пищевода;

R (Renal anomaly and Radial dysplasia) — аномалии почек и дисплазия лучевой кости.

В течение следующих нескольких лет исследователи в ассоциацию VATER включили пороки сердца (“C” — cardiac malformations), дополнительные аномалии конечностей (“L” — limb anomalies), а также сосудистые аномалии — единственную пупочную артерию, расширив аббревиатуру до VACTERL. В настоящее время не существует общепринятой точки зрения в отношении диагностических критериев. Следует отметить, что одни клиницисты считают необходимым присутствие у новорожденного по крайней мере трех составляющих компонентов VACTERL, в то время как другие придают большое значение наличию определенных пороков — трахеоэзофагеальной фистуле и/или аноректальным аномалиям. Предполагаемая частота встречаемости данной ассоциации мальформаций варьирует от 1:10 000 до 1:40 000 живорожденных младенцев. Этиология данной ассоциации многофакторная, существуют предположения, что повреждения могут возникать на генно-молекулярном уровне [43, 55]. В научной литературе, посвященной проблеме ассоциации VACTERL, редко обсуждается вопрос возможной взаимосвязи данной комбинации пороков с АФ. В крупном европейском исследовании с участием 245 лиц с АФ в 5% случаев (13 человек) был обнаружен фенотип VACTERL. При этом все 13 пациентов имели аномалии конечностей, 9 — атрезию ануса, 7 — врожденные пороки почек, 6 — врожденные пороки сердца, 4 — аномалии пищевода, 2 — аномалии позвоночника. Нужно отметить, что практически у всех больных с фенотипом VACTERL (12 человек) был верифицирован по крайней мере один из специфических признаков АФ, таких как пятна на коже цвета «кофе с молоком», задержка роста, микроцефалия или микрофтальмия [22, 23]. В ряде других работ были также описаны случаи верификации VATER/VACTERL у больных АФ [9, 21, 23, 29, 32, 46]. Есть сообщения о том, что у пациентов с АФ и фенотипом VACTERL наиболее часто встречались комплементационные группы -D1, -E, -F и реже -A, -C, -G. Следует отметить, что в этом направлении нужны дальнейшие исследования с участием большего количества больных [23].

Пациенты, имеющие комбинацию врожденных пороков, включенных в VACTERL, и сопутствующую гидроцефалию, формируют фенотип VACTERL-H. Он может возникать спорадически или наследоваться по аутосомно-рецессивному либо Х-сцепленному типу [30]. В научной литературе есть сообщения, что у пациентов с ассоциацией VACTERL-H выявляют мутации в гене *FANCB* [42]. Нужно отметить, что частота АФ у лиц с ассоциацией VACTERL-H неизвестна [5]. У пациентов с данной патологией часто выявляют двусторонние симметричные пороки лучевой кости в виде аплазии, аномалии гениталий, поджелудочной железы, ушных раковин, расщепление нёба. Наиболее частой причиной гидроцефалии, вероятно, является стеноз сильвиева водопровода, в качестве альтернативных вариантов может выступать мальформация Киари [30]. В крупном ретроспективном исследовании было отмечено, что больные АФ с фенотипом VATER наиболее часто имели врожденные пороки почек, лучевых костей/больших пальцев, структурные аномалии сердца. Это позволило авторам прийти к выводу о том, что пациенты с ассоциацией VATER/VACTERL-H, имеющие аномалии почек и/или лучевых костей, должны пройти целенаправленное обследование на АФ. Наличие у больных подобных органных поражений врожденного генеза для клиницистов должно стать сигналом, побуждающим

к проведению специфических тестов на АФ — Fanconi anemia VATER signal [8].

В исследовании B.P. Alter, N. Giri была установлена высокая частота встречаемости VACTERL-H у лиц с АФ в 33% случаев [5]. Интересно, что ранее в научной литературе встречались сообщения о более низкой частоте встречаемости данной комбинации пороков среди больных АФ — 5% случаев [8, 23]. Вероятно, это связано с тем, что данные о частоте основывались на результатах ретроспективного изучения медицинской информации, в то время как в исследовании, опубликованном B.P. Alter, N. Giri в 2016 году, авторы либо консультанты выполняли физикальное обследование пациентов, дополняя его необходимыми инструментальными методами диагностики. После анализа полученных сведений ученые предложили акроним PHENOS (P — skin Pigmentation abnormalities, H — small Head, E — small Eyes, N — structural central Nervous system abnormalities, not hydrocephalus, O — Otologic abnormalities, S — Short stature) для обозначения дизэмбриогенетических признаков и аномалий развития, характерных для АФ и не включенных в ассоциацию VACTERL-H: диспигментация кожи, микроцефалия, микрофтальмия, аномалии центральной нервной системы и органа слуха, низкорослость. Необходимо отметить, что аномалии конечностей были обнаружены в 100% случаев, врожденные пороки почек — в 70% случаев, сердца — в 55% случаев и в 90% — аномалии позвоночника. Было также определено, что пациенты с АФ и ассоциацией VACTERL-H чаще имеют признаки PHENOS [5]. В другом крупном недавно опубликованном исследовании, включавшем изучение 203 больных АФ, были продемонстрированы сходные результаты: верифицирована высокая частота встречаемости фенотипа VACTERL-H — 35% случаев в группе лиц, проходивших полное клинико-инструментальное обследование, также часто в этой когорте (56%) определяли признаки PHENOS (чаще выявляли диспигментацию кожи, микрофтальмию, аномалии центральной нервной системы), а сочетание фенотипов VACTERL-H и PHENOS идентифицировали в 31,6% случаев. Авторы отметили, что почти все пациенты (96,9% случаев) имели по крайней мере одну аномалию развития [10].

Таким образом, хотя на сегодняшний день нет точных сведений о частоте встречаемости АФ при ассоциации VACTERL-H, необходимы тщательная поэтапная диагностика таких больных для возможного выявления определенного клинического профиля (PHENOS), детальное изучение анамнеза, в том числе семейного, которые могут быть опорными признаками в распознавании этого редкого заболевания на раннем этапе.

Поскольку АФ является мультисистемным заболеванием, у этой когорты пациентов возможны различные эндокринные нарушения. В ретроспективном исследовании N. Giri и соавт. проанализированы медицинские сведения 45 больных АФ с медианой возраста 16 лет (диапазон 2–49 лет), и установлено, что в 73% случаев были зарегистрированы эндокринопатии, такие как низкий рост и/или дефицит гормона роста (51%), гипотиреоз (37%), нарушение углеводного обмена (39%), ожирение (27%), дислипидемия (55%), метаболический синдром (21%), дисфункция половых желез (65%), а также остеопения или остеопороз у лиц старше 18 лет (92%) [27]. В литературе описаны больные АФ с врожденным синдромом пересеченного стебля гипофиза (Pituitary stalk interruption syndrome, PSIS), который может быть ассоциирован с недостаточностью соматотропного гормона, вторичным (центральным) гипотиреозом, гипогонадотропным гонадизмом [47].

Важно отметить, что, согласно данным Международного регистра анемии Фанкони (International Fanconi Anemia Registry, IFAR), примерно у трети пациентов, включенных в исследование, отсутствовали функционально значимые врожденные пороки развития, но большинство имели диспластические стигмы [26]. Эти результаты впоследствии нашли свое подтверждение и в других научных работах [4, 11]. Вариабельность клинической картины АФ позволяет выделять не только типичные, но и атипичные ее формы. Интересными представляются результаты, полученные C. Esmer и соавт. в процессе скринингового обследования 83 детей на АФ, имеющих одну патологию из перечисленных: апластическую анемию без характерного клинического фенотипа АФ, ассоциацию VACTERL или один врожденный порок развития (аномалии лучевых костей, атрезию ануса либо трахеопищеводный свищ) — без гематологических изменений, МДС. АФ была зарегистрирована у 1 больного с фенотипом VACTERL, при этом через год у него была выявлена тромбоцитопения в клиническом анализе крови; у 3 пациентов — с апластической анемией (при последующем целенаправленном обследовании у всех были диагностированы аномалии раз-

вития); у 2 обследуемых — с аномалиями лучевых костей. Исследователи пришли к выводу, что в случае обнаружения этих патологий следует выполнять тест на нестабильность хромосом с диэпоксибутаном для исключения/подтверждения АФ [21].

Следует помнить, что диагностирование этого заболевания возможно не только у детей, но и у взрослых, в том числе в старших возрастных группах. Однако точной информации о распространенности АФ среди взрослого населения нет, поскольку данные представлены в научных публикациях в виде серии случаев либо клинических наблюдений. Согласно исследованию K. Huck и соавт., возраст 18 пациентов из 291 (6,2%) был старше 20 лет на момент установления диагноза [31]. В литературе существуют описания нескольких случаев диагностирования АФ на пятом десятке лет [3, 37]. Нужно отметить, что при верификации АФ во взрослом возрасте, как правило, наблюдают атипичное течение болезни: фенотипические проявления менее выраженные, как и гематологические изменения. В большинстве случаев у таких больных нет грубых врожденных дефектов развития, однако при тщательном осмотре можно выявить диспластические стигмы (диспигментацию кожи, низкорослость, микрофтальмию и др.). M. Denny и соавт. сообщили о клинической манифестации АФ у 21-летней женщины с двусторонней окклюзионной васкулопатией сетчатки. При объективном осмотре были выявлены низкорослость и гиперпигментация кожи, а среди лабораторных показателей обращали на себя внимание анемия и тромбоцитопения [17]. Заподозрить АФ помогает также скурпулезное изучение анамнеза, поскольку часто у пациентов или их близких родственников может быть выявлена цитопения неясного генеза, в семьях больных АФ — ОМЛ или МДС, злокачественные новообразования [38, 48]. Известно, что у больных АФ отмечена высокая предрасположенность к развитию злокачественных новообразований, наиболее частыми из которых являются плоскоклеточный рак головы, шеи, рак пищевода, половых органов у женщин, также ОМЛ и МДС [36]. При АФ плоскоклеточный рак развивается достаточно рано: средний возраст составляет 33 года. Этот показатель превышает аналогичный среди населения на 30–40 лет [60]. По данным некоторых исследований, к 40–50 годам кумулятивная частота солидных опухолей и ОМЛ/МДС у больных АФ может составлять 20–75% и 10–40% соответственно [4, 6, 20, 45, 49]. Описаны случаи установления диагноза у взрослых после идентификации у них таких солидных опухолей, как плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода, аногенитальной области, что заставило врачей заподозрить АФ [4, 7, 38]. Так, K. Huck и соавт. описали верификацию АФ у пациентки 49 лет с двусторонним раком молочных желез. После первого курса химиотерапии у нее развился МДС с последующим вторичным ОМЛ, в анамнезе с 23 лет была зафиксирована цитопения (лейкопения, затем тромбоцитопения), что побудило клиницистов провести дальнейший диагностический поиск с применением молекулярно-генетических методов исследований [31].

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ БОЛЬНЫХ АНЕМИЕЙ ФАНКОНИ

В настоящее время эффективным методом лечения гематологических нарушений при АФ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В связи с введением флударабина в режим кондиционирования результаты ТГСК значительно улучшились, особенно в детском возрасте: выживаемость на протяжении 5 лет достигает 90–94%. При этом оптимальным возрастом проведения операции считается менее 10 лет [13, 41]. Исследование, проведенное M. Ayas и соавт., продемонстрировало, что отсутствие ОМЛ/МДС и молодой возраст определяют более благоприятный прогноз при выполнении алло-ТГСК больным АФ [12]. Симптоматическое лечение включает в себя использование андрогенов, способствующих достижению временного гематологического ответа у большинства больных — почти в 80% случаев. Однако терапия этими препаратами сопряжена с рядом нежелательных явлений в виде вирилизации, гепатотоксичности и возможным развитием аденомы печени [15]. В последние годы активно разрабатываются болезнь-модифицирующие подходы, ведутся исследования в области генной терапии для когорты больных группы комплементации FA-A. Однако пока она все еще остается экспериментальным методом лечения [18, 53]. При выявлении фенотипа VACTERL/VACTERL-H пациенты нуждаются в дальнейшем направлении в квалифицированный медицинский центр для выполнения оптимальной хирургической коррекции врожденных дефектов развития.

Таким образом, лечение пациентов с АФ является сложным комплексным мероприятием с привлечением врачей самых разных профилей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы анемия Фанкони является предметом активного исследования, особенно в области репарации ДНК, вследствие чего накопилось много новых знаний о механизмах, лежащих в основе этого заболевания. Однако точные молекулярно-генетические процессы, объясняющие наблюдаемый у этой когорты пациентов определенный клинический профиль, до конца не известны, в этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Анемия Фанкони является редким заболеванием с полиморфными клиническими проявлениями, обусловленными генетической гетерогенностью. Как показал анализ научных публикаций, врожденные аномалии у пациентов с анемией Фанкони носят мультисистемный характер, преобладающее большинство больных имеет по крайней мере одну аномалию развития. Наиболее распространенные врожденные пороки развития являются частью фенотипов VACTERL-H и PHENOS, что диктует проведение их целенаправленного диагностического поиска в случае обнаружения аномалии развития в сочетании или без аплазии кроветворения. Если ранее анемия Фанкони считалась прерогативой педиатров, то в настоящее время известно, что заболевание может манифестировать во взрослом возрасте, в том числе даже в старшей возрастной группе. Помимо разнообразных гематологических дебютов, такие пациенты будут иметь диспластический статус, осложненный по онкологическим заболеваниям семейный анамнез, что также должно послужить поводом к исключению/подтверждению одного из вариантов врожденной костномозговой недостаточности — анемии Фанкони. Ее следует включать в дифференциальный диагноз у взрослых при ведении пациентов с апластической анемией, необъяснимой цитопенией, а также у пациентов с верификацией специфических видов солидных опухолей в молодом возрасте. Своевременная диагностика этой редкой патологии позволит выбрать оптимальный персонифицированный протокол терапии, отказаться от заведомо неэффективных методов лечения, осуществлять мониторирование и профилактику негематологических проявлений болезни на ранних этапах, для чего необходимы мультидисциплинарный и персонифицированный подход.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дикин Д.С., Мазин А.В. Анемия Фанкони: на перекрестке репарации ДНК (обзор). Биохимия. 2011;76(1):46–61.
   Dikin D.S., Mazin A.V. Fanconi Anemia: at the Crossroads of DNA Repair (review). Biokhimiya. 2011;76(1):46–61. (In Russian).
2. Aksu T., Gümrük F., Bayhan T. et al. Central nervous system lesions in Fanconi anemia: experience from a research center for Fanconi anemia patients. Pediatr. Blood. Cancer. 2020;67(12):e28722. DOI: 10.1002/pbc.28722.
3. Alter B., Giri N., Hogan W. et al. Diagnosis of Fanconi Anemia in an asymptomatic adult with mosaicism and a molecular explanation. Blood. 2009;114:4213–4213. DOI: 10.1182/blood.V114.22.4213.4213.
4. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. Published online 2007:29–39. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.29.
5. Alter B.P., Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. Am. J. Med.

Genet. A. 2016;170(6):1520–1524. DOI:10.1002/ajmg.a.37637.
6. Alter B.P., Giri N., Savage S.A. et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. Br. J. Haematol. 2010;150(2):179–188. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08212.x.
7. Alter B.P., Joenje H., Oostra A.B. et al. Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005;131(7):635–639. DOI: 10.1001/archotol.131.7.635.
8. Alter B.P., Rosenberg P.S. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. Mol. Syndromol. 2013;4(1-2):87–93. DOI: 10.1159/000346035.
9. Alter B.P., Rosenberg P.S., Brody L.C. Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. J. Med. Genet. 2007;44(1):1–9. DOI:10.1136/jmg.2006.043257.
10. Altintas B., Giri N., McReynolds L.J. et al. Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. Haematologica. 2023;108(1):69–82. DOI: 10.3324/haematol.2021.279981.
11. Auerbach A.D. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane Analysis. Curr. Protoc. Hum. Genet. 2015;85:8.7.1-8.7.17. DOI: 10.1002/0471142905.hg0807s85.
12. Ayas M., Saber W., Davies S.M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. J. Clin. Oncol. 2013;31(13):1669–1676. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9719.
13. Bierings M., Bonfim C., Peffault De Latour R. et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. Br. J. Haematol. 2018;180(1):100–109. DOI: 10.1111/bjh.15006.
14. Brosh R.M., Bellani M., Liu Y. et al. Fanconi Anemia: A DNA repair disorder characterized by accelerated decline of the hematopoietic stem cell compartment and other features of aging. Ageing Res Rev. 2017;33:67–75. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.005.
15. Calado R.T., Clé D.V. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2017;2017(1):96–101. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.96.
16. Castella M., Pujol R., Callén E. et al. Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. Blood. 2011;117(14):3759–3769. DOI: 10.1182/blood-2010-08-299917.
17. Denny M., Haug S.J., Cunningham E.T. et al. Fanconi anemia presenting as bilateral diffuse retinal occlusive vasculopathy. Retin. Cases Brief. Rep. 2016;10(2):171–174. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000219.
18. Dufour C., Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2022;2022(1):649–657. DOI: 10.1182/hematology.2022000393.
19. Easton D.F., Pharoah P.D.P., Antoniou A.C. et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N. Engl. J. Med. 2015;372(23):2243–2257. DOI: 10.1056/NEJMsr1501341.
20. Elgohary M.A., Lim K.S., Siriwardena D. et al. Increased crystalline lens thickness and phacomorphic glaucoma in patients with Fanconi anemia. J. Cataract. Refract. Surg. 2006;32(10):1771–1774. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.04.036.
21. Esmer C., Sánchez S., Ramos S. et al. DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes. Am. J. Med. Genet. A. 2004;124A(1):35–39. DOI: 10.1002/ajmg.a.20327.
22. Faivre L., Guardiola P., Lewis C. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. Blood. 2000;96(13):4064–4070.
23. Faivre L., Portnoï M.F., Pals G. et al. Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? Am. J. Med. Genet. A. 2005;137(1):55–58. DOI: 10.1002/ajmg.a.30853.
24. Fiesco-Roa M.O., Giri N., McReynolds L.J. et al. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. Blood. Rev. 2019;37:100589. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100589.
25. Gadalla S.M., Cawthon R., Giri N. et al. Telomere length in blood, buccal cells, and fibroblasts from patients with inherited bone marrow failure syndromes. Aging (Albany NY). 2010;2(11):867–874. DOI: 10.18632/aging.100235.
26. Giampietro P.F., Verlander P.C., Davis J.G. et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an international Fanconi Anemia Registry Study. Am. J. Med. Genet. 1997;68(1):58–61.
27. Giri N., Batista D.L., Alter B.P. et al. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92(7):2624–2631. DOI: 10.1210/jc.2007-0135.
28. Hanenberg H., Andreassen P.R. PALB2 (partner and localizer of BRCA2). Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol. 2018;22(12):484–490. DOI: 10.4267/2042/69016.
29. Herman T.E., Siegel M.J. Fanconi's anemia, type A presenting as VACTERL association with atresia right external auditory canal. J. Perinatol. 2010;30(1):73–76. DOI: 10.1038/jp.2009.105.
30. Herman T.E., Siegel M.J. VACTERL-H syndrome. J. Perinatol. 2002;22(6):496–498. DOI: 10.1038/sj.jp.7210765.
31. Huck K., Hanenberg H., Gudowius S. et al. Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age-a paradigm. Br. J. Haematol. 2006;133(2):188–197. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.05998.x.

32. Kanemoto N., Fukushima T., Imoto N. et al. Sporadic neonatal Fanconi's anemia with VACTERL association. Pediatr. Int. 2010;52(1):141–142. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02945.x.
33. Kee Y., D'Andrea A.D. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J. Clin. Invest. 2012;122(11):3799–3806. DOI: 10.1172/JCI58321.
34. Kimble D.C., Lach F.P., Gregg S.Q. et al. A comprehensive approach to identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families. Hum. Mutat. 2018;39(2):237–254. DOI: 10.1002/humu.23366.
35. Kutler D.I., Auerbach A.D. Fanconi anemia in Ashkenazi Jews. Fam. Cancer. 2004;3(3-4):241–248. DOI: 10.1007/s10689-004-9565-8.
36. Kutler D.I., Singh B., Satagopan J. et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). Blood. 2003;101(4):1249–1256. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2170.
37. Kwee M.L., van der Kleij J.M., van Essen A.J. et al. An atypical case of Fanconi anemia in elderly sibs. Am. J. Med. Genet. 1997;68(3):362–366.
38. Lach F.P., Singh S., Rickman K.A. et al. Esophageal cancer as initial presentation of Fanconi anemia in patients with a hypomorphic FANCA variant. Cold. Spring. Harb. Mol. Case Stud. 2020;6(6):a005595. DOI: 10.1101/mcs.a005595.
39. Levitus M., Waisfisz Q., Godthelp B.C. et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. Nat. Genet. 2005;37(9):934–935. DOI: 10.1038/ng1625.
40. Lichtman M., Spivak J., Boxer L. et al. Commentary on and reprint of Fanconi G, Familiäre infantile perniziosaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution), in Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1927;117:257–280. In: Elsevier; 2000:127–166. DOI: 10.1016/B978-012448510-5/50106-0. (In Deutsch).
41. MacMillan M.L., DeFor T.E., Young J.A.H. et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. Blood. 2015;125(24):3798–3804. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626002.
42. Mikat B., Roll C., Schindler D. et al. X-linked recessive VACTERL-H due to a mutation in FANCB in a preterm boy. Clin. Dysmorphol. 2016;25(2):73–76. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000111.
43. Moreno O.M., Sánchez A.I., Herreño A. et al. Phenotypic Characteristics and Copy Number Variants in a Cohort of Colombian Patients with VACTERL Association. Mol. Syndromol. 2020;11(5-6):271–283. DOI: 10.1159/000510910.
44. Moyer C.L., Ivanovich J., Gillespie J.L. et al. Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer. Cancer Res. 2020;80(4):857–867. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1991.
45. Peake J.D., Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. Hum. Genet. 2022;141(12):1811–1836. DOI: 10.1007/s00439-022-02462-9.
46. Perel Y., Butenandt O., Carrere A. et al. Oesophageal atresia, VACTERL association: Fanconi's anaemia related spectrum of anomalies. Arch. Dis. Child. 1998;78(4):375–376. DOI: 10.1136/adc.78.4.375.
47. Petryk A., Kanakatti Shankar R., Giri N. et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;100(3):803–811. DOI: 10.1210/jc.2014-4357.
48. Pinto F.O., Leblanc T., Chamousset D. et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. Haematologica. 2009;94(4):487–495. DOI: 10.3324/haematol.13592.
49. Rosenberg P.S., Greene M.H., Alter B.P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. Blood. 2003;101(3):822–826. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1498.
50. Rosenberg P.S., Tamary H., Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. Am J. Med. Genet. A. 2011;155A(8):1877–1883. DOI: 10.1002/ajmg.a.34087.
51. Savage S.A., Walsh M. Myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, and cancer surveillance in Fanconi Anemia. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2018;32(4):657–668. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.04.002.
52. Seal S., Thompson D., Renwick A. et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. Nat. Genet. 2006;38(11):1239–1241. DOI: 10.1038/ng1902.
53. Sevilla J., Navarro S., Rio P. et al. Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2021;22:66–75. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.06.001.
54. Shimamura A., Alter B.P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood. Rev. 2010;24(3):101–122. DOI: 10.1016/j.blre.2010.03.002.
55. Solomon B.D., Bear K.A., Kimonis V. et al. Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association. Am. J. Med. Genet. A. 2012;158A(12):3087–3100. DOI: 10.1002/ajmg.a.35638.
56. Stivaros S.M., Alston R., Wright N.B. et al. Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging. Br. J. Radiol. 2015;88(1056):20150088. DOI: 10.1259/bjr.20150088.
57. Tischkowitz M., Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia — clinical and molecular aspects. Br. J. Hae-

matol. 2004;126(2):176–191. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05023.x.
58. Triemstra J., Pham A., Rhodes L. et al. A Review of Fanconi Anemia for the Practicing Pediatrician. Pediatr. Ann. 2015;44(10):444–445, 448, 450passim. DOI: 10.3928/00904481-20151012-11.
59. Vanuytsel K., Cai Q., Nair N. et al. FANCA knockout in human embryonic stem cells causes a severe growth disadvantage. Stem. Cell Res. 2014;13(2):240–250. DOI: 10.1016/j.scr.2014.07.005.
60. Velleuer E., Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. Mol. Cell. Pediatr. 2014;1(1):9. DOI: 10.1186/s40348-014-0009-8.
61. Verlander P.C., Lin J.D., Udono M.U. et al. Mutation analysis of the Fanconi anemia gene FACC. Am. J. Hum. Genet. 1994;54(4):595–601.
62. Weber-Lassalle N., Hauke J., Ramser J. et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. Breast. Cancer Res. 2018;20(1):7. DOI: 10.1186/s13058-018-0935-9.
63. Wijker M., Morgan N.V., Herterich S. et al. Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. Eur. J. Hum. Genet. 1999;7(1):52–59. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200248.
64. Woodward E.R., Meyer S. Fanconi Anaemia, Childhood cancer and the BRCA genes. Genes (Basel). 2021;12(10):1520. DOI: 10.3390/genes12101520.
65. Yamashita T., Wu N., Kupfer G. et al. Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. Blood. 1996;87(10):4424–4432.