

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Красноярский государственный  
медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВПО им проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра педиатрии с курсом ПО  
Заведующая кафедрой  
ДМН, Профессор  
Таранушенко Т.Е.

### РЕФЕРАТ

Тема: «Врождённые апластические анемии».

Выполнил: ординатор 1 года обучения  
Ничепорчук Э.А.

Проверила: КМН Кадричева  
Т.Г.



Красноярск  
2023

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение .....	4
Анемия Фанкони.....	6
Синдром Цинссера – Энгмана – Коула (Врождённый Дискератоз).....	11
Синдром Швахмана — Даймонда: .....	13
Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ).....	18
Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения.....	21
Синдром Эстрена-Дамешека .....	23
Болезнь Костманна .....	24
Заключение.....	26
Литература.....	28

## Список сокращений

АА – апластическая анемия  
ВГПР-врождённые пороки развития  
КМ-костный мозг  
ДЭБ- диэпоксидбутан  
ФГА- фитогемагглютинином  
ЛДГ- лактадегидрогеназа  
АлАт- аланинаминотрансфераза  
АсАт-аспартатаминотрансфераза  
ГГТ- гамма-глутамилтранспептидаза  
АТГ – антитимоцитарный глобулин  
ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
ИФН – интерферон  
МДС – миелодиспластический синдром  
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
СКК – стволовая клетка крови  
ЦсА – циклоспорин А

## Введение

**Апластическая анемия** - это заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией (анемия разной степени выраженности, тромбоцитопения, лейкогранулоцитопения и ретикулоцитопения), резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами, а также отсутствием диагностических признаков лейкоза, миелодиспластического синдрома, миелофиброза и метастазов опухоли. Дебют заболевания обычно острый и характеризуется тремя синдромами, обусловленными поражением всех трех гемопоэтических ростков. У больных отмечаются признаки анемического синдрома — общая слабость, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, тахикардия, одышка, шум в ушах, систолический шум над верхушкой сердца и др. Признаки тромбоцитопении в виде геморрагического синдрома — петехии и экхимозы на коже, кровоизлияния в глаза, кровотечения из носа, десен, гематурия, мено- и метроррагии и др. Признаки лейко- и нейтропении — у больных повышена температура тела, чаще всего неспецифического характера; возможно наличие инфекционных очагов на коже, в легких и других органах; стоматит. Размеры печени, селезенки, лимфатических узлов остаются нормальными.

Современная концепция патогенеза АА предполагает связь между развитием аплазии кроветворения:

- и дефектом стволовых клеток с нарушением их пролиферативной активности;
  - нарушением регуляции гемопоэза иммунокомпетентными лимфоидными клетками;
  - повреждением стромы костного мозга, т.е. гемопоэтического микроокружения. Возможно сочетание различных механизмов патогенеза.
- При генетических и молекулярно-генетических исследованиях



обнаруживаются различные хромосомные аномалии в гемопоэтических клетках у 4–26 % больных. Наиболее частые из хромосомных aberrаций — моносомия 7 и трисомия 8. Несмотря на большое внимание, уделяемое проблеме патогенеза АА на протяжении последних десятилетий, остается еще немало неизученных аспектов. Неясны также проблемы определения первичного звена патогенеза, взаимосвязи АА с такими заболеваниями, как миелодиспластический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). Существует обоснованное мнение о патогенетической общности этих трех заболеваний

### **Классификация**

**Наследственные АА могут быть:**

- 1) с общим поражением гемопоэза:
  - наследственная семейная АА с врожденными пороками развития (ВПР);
  - наследственная семейная АА без ВПР (анемия Эстрена–Дамешека).
- 2) парциальные с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена–Даймонда):
  - с ВПР;
  - без ВПР.
- 3) врожденный дискератоз (синдром Цинссера–Коула–Энгмана)
- 4) синдром Швахмана–Даймонда.

**Приобретенные АА бывают:**

- 1) с общим поражением гемопоэза:
  - сверхтяжелая АА;
  - тяжелая АА;
  - нетяжелая АА.
- 2) с угнетением только эритроидного ростка костного мозга (парциальная красноклеточная аплазия)

## **Анемия Фанкони**

аутосомно-рецессивный тип наследования

Мутация FANC A. Локализация - хромосома 16 - 16q24.3 Тип гена: кодирование белка

При наличии мутации аномальный белок (FANC A) транскрибируется → фенотип анемии Фанкони

### **Клинико-гематологические признаки:**

аплазия КМ, аномалии развития (например, отсутствие большого пальца руки, лучевой кости, микроцефалия, аномалии почек), гипостатура, аномалии пигментации кожи («кофейные пятна», очаги гипо- или гиперпигментации). Появление гематологических изменений, как говорилось ранее, чаще всего регистрируется в возрасте 4–12 лет. Первым появляется геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, в виде спонтанных экхимозов и петехиальной сыпи, периодических носовых кровотечений, затем присоединяются прогрессирующая анемия и лейкопения.

В периферической крови отмечается панцитопения. Анемия нормохромная, характерен анизоцитоз с тенденцией к макроцитозу, умеренный пойкилоцитоз. Лейкопения стойкая и достигает наибольшей выраженности в терминальном периоде (гранулоциты составляют до  $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Тромбоцитопения в ходе развития заболевания достигает значительной степени. СОЭ, как правило, увеличена. Со стороны эритроидного ростка выявляется макроцитоз, высокий уровень фетального гемоглобина (HbF) и эритропоэтина в сыворотке крови. Костный мозг на ранних стадиях заболевания нормо- или гипоклеточный. Количество бластов в пределах нормы. Содержание клеток эритроидного ростка увеличено с задержкой их созревания и наличием анизоцитоза, базофильной пунктации в нормобластах, иногда появляются мегалобласты. Гранулоцитарный росток сужен, мегакариоцитарный росток сужен значительно уже на ранних стадиях

заболевания. По мере прогрессирования болезни отмечается выраженная гипоклеточность костного

мозга с угнетением всех ростков и разрастанием жировой ткани. Из биохимических показателей для АФ характерно повышение уровня НбF до 15 % (при норме 2 %) еще до развития цитопении, а в ходе развития аплазии он достигает 45 %.

### **Окончательный диагноз**

**1. Тест с диэпоксидом (ДЭБ) или митомицином С.** Определяют частоту и спектр спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций. Для их изучения ставится два вида параллельных клеточных культур лимфоцитов периферической крови: без добавления алкилирующего агента и с его добавлением. Золотым стандартом является скрининг-тест на гиперчувствительность клеток АФ к воздействию митомицина С или диэпоксидом. Для этого в культуру лимфоцитов периферической крови или фибробластов кожи, стимулированных фитогемагглютинином (ФГА), добавляется митомицин С или ДЭБ с последующей оценкой метафазных пластинок для установления хромосомных разрывов или радиальных хромосом, характерных для АФ. Для здоровых доноров показатели спонтанной и индуцированной частоты хромосомных aberrаций составляют: для митомицина С — 0–5 и 9–19% соответственно, для диэпоксидом — 0–5 и 5–10% соответственно. ДЭБ-тест считается положительным при наличии более 45% клеток с хромосомными разрывами, пограничным — при хромосомных разрывах у 11–45% клеток, отрицательным — при наличии хромосомных разрывов в менее 11% клеток.

**2. Выявление накопления мононуклеарных клеток периферической крови в фазе G2/M клеточного цикла методом проточной цитофлуориметрии (более 20%).**

**3. Установление мутированных генов (FANCA, FANCC и др.).**



## Лечение

Трансплантация гемапозитических стволовых клеток, андрогены, заместительная терапия, лечение злокачественных новообразований, развившихся как осложнение анемии Фанкони (эпителиальных злокачественных опухолей органов головы и шеи или женских половых органов).

**Диспансеризация** Средняя продолжительность жизни больных АФ составляет около 30 лет, но этот показатель широко варьирует и зависит от глубины поражения КМ и развивающихся на этом фоне инфекционных и геморрагических осложнений. Цель диспансеризации — наблюдение за пациентом во время патогенетической и/или сопроводительной терапии для своевременной профилактики инфекционных и геморрагических осложнений, гемосидероза, раннего выявления злокачественных опухолей, а также определения показаний и конкретных сроков проведения ТГСК. Диспансеризация осуществляется гематологом и участковым педиатром/терапевтом. Длительность диспансеризации гематологом — постоянно при невозможности проведения ТГСК или 5 лет после ТГСК с момента окончания лечения после констатации ремиссии заболевания; участковым педиатром/терапевтом — на протяжении всей жизни. Общие принципы «Д» наблюдения: щадящий режим, избегание воздействия потенциальных мутагенов или канцерогенов (например, инсектицидов, органических растворителей, краски для волос, вируса папилломы человека), защита от переохлаждения, вирусных и бактериальных инфекций, полноценное питание. Вопрос об обучении на дому или в школе, а также о возможности и объеме физической нагрузки решается гематологом с учетом клинического состояния и гематологических показателей. При диагностике АФ ребенок признается инвалидом детства. Степень утраты трудоспособности определяется по заключению МРЭК.

Элементы диспансеризации (для больных АФ без ТГСК):

- наблюдение гематологом 1 раз в 1–3 мес., при необходимости — чаще;
- наблюдение участковым педиатром — согласно плану «Д» учета в участковой поликлинике;
- осмотр узких специалистов (невропатолог, окулист, отоларинголог, офтальмолог, эндокринолог, стоматолог, кардиолог, нефролог, гастроэнтеролог) — 1 раз в год, при необходимости — чаще;
- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, абсолютного количества нейтрофилов — 1 раз в 3 мес. Если уровень гемоглобина <80 г/л, тромбоцитов <20 000/мм — 1 раз в неделю, при необходимости — чаще;
- биохимический анализ крови (сывороточное железо, ферритин, мочевины, креатинин, ЛДГ, АлАт, АсАт, ГГТ) — 1 раз в 3 месяца, при необходимости — чаще;
- обследование на маркеры парентеральных гепатитов (HBsAg, antiHCV) — 1 раз в год, при повышении печеночных трансаминаз — немедленно;
- миелограмма — 1 раз в год;
- цитогенетическое исследование костного мозга — 1 раз в год;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы — 1 раз в 6 мес.;
- санаторное лечение в местных санаториях для больных гематологического профиля;
- санация очагов хронической инфекции;
- психологическая и социальная адаптация, профориентация;
- хелаторная терапия при уровне ферритина в сыворотке крови более 1000 нг/мл
- терапия андрогенами и гемопозитическими факторами роста при появлении зависимости от гемотрансфузий или абсолютном количестве нейтрофилов менее 500 клеток в мкл.



- переливание тромбоцитарной массы при уровне тромбоцитов  $<20\,000/\text{мм}$  эритроцитарной массы — при наличии признаков анемической гипоксии. Препараты крови должны быть облученными, лишенными лейкоцитов и желательно от одного донора;

- при повышении температуры на фоне нейтропении необходимо проведение микробиологического исследования и назначение антибактериальной терапии как при фебрильной нейтропении. Профилактика инфекционных и геморрагических осложнений проводится как при приобретенной апластической анемии. Профилактические прививки До трансплантации разрешена вакцинация неживыми инактивированными вакцинами согласно возрастному прививочному календарю и проба Манту.

## **Синдром Цинссера – Энгмана – Коула (Врождённый Дискератоз)**

Цинссера–Энгмана–Коула – редкий генетический синдром костно-мозговой недостаточности, сопровождающийся аномалиями кожи и слизистых оболочек, а также характеризующийся предрасположенностью к злокачественным заболеваниям.

Это генетически гетерогенное заболевание с разными типами наследования. На данный

момент известны более 10 генов (DKC1; RTEL1; TERC; TERT; NOP10; NOLA1,2,3; WRAP53; NHP2; TINF2; TCAB1 и др.), ответственных за развитие ВДК.

В основе развития данного заболевания лежит генетически детерминированное укорочение теломер и/или снижение активности теломеразы, что объясняет симптомокомплекс болезни: поражение костного мозга, кожи и слизистых оболочек, так как гомеостаз этих тканей обеспечивается интенсивной пролиферацией на протяжении всей жизни человека.

### **Кожные проявления**

#### **Основная триада симптомов:**

1. Дистрофические изменения ногтевых пластин: - ногти тонкие, ломкие - характерна продольная исчерченность - спустя некоторое время ногтевые пластины могут самопроизвольно отпадать (чаще всего на мизинцах стоп)
2. Гиперпигментация кожи: - пигментация похожа на сетку - основная локализация: лицо, шея, верхняя часть грудной клетки - средний размер пораженных участков – 2-8 мм в диаметре - со временем кожа атрофируется, приобретает коричневый оттенок - могут наблюдаться телеангиэктазии
3. Поражение слизистых оболочек рта: - везикулы, переходящие в эрозии - папилломы - атрофия сосочков языка - гингивит - лейкоплакия - со временем наблюдается выпадение зубов

**Помимо основной триады часто возникают:** 1) Гипергидроз стоп и ладоней 2) Акроцианоз 3) Алопеция

Другие проявления: 1. Поражение глаз (конъюнктивит, блефарит, эктропион, катаракта и глаукома) 2. Апластическая анемия (дебютирует частыми кровотечениями из носа) 3. По мере прогрессирования развиваются: 1. иммунодефицит 2. фиброзные перерождения легких и печени 3. злокачественные новообразования (плоскоклеточный рак ротовой полости, гортани, реже – аденокарцинома поджелудочной железы, лимфомы Ходжкина) 4. У трети больных наблюдается умственная отсталость

### **Диагностика**

Общеклинический анализ крови (повышение СОЭ, лейкоцитоз, нейтропению, макроцитоз, повышение фетального гемоглобина, далее развивается панцитопения) Гистологическое исследование пораженных участков кожи (атрофия эпидермиса, увеличение пигментации базального слоя, в дерме – увеличение количества меланофагов в сосочковом и сетчатом слоях, расширение сосудов микроциркуляторного русла. Возможно нарушение структуры коллагена и фрагментация его волокон. Цитогенетические тесты, направленные на выявление хромосомных аномалий ' Стернальная пункция костного мозга для оценки состояния костномозгового кроветворения

**Лечение.** Единственным методом лечения является трансплантация костного мозга.



## **Синдром Швахмана — Даймонда:**

— редкое мультисистемное заболевание, характеризующееся преимущественно нарушением гемопоэза, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, задержкой физического развития и аномалиями костной системы. Так же имеются иммунологические нарушения, поражение печени в виде повышения активности трансаминаз, повреждение эмали зубов, нейрокогнитивные расстройства и другие симптомы. СШД ассоциируется с высоким риском развития миелодиспластического синдрома (МДС) и злокачественных трансформаций, особенно в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Распространенность в России неизвестна. При анализе эпидемиологических показателей из 2728 больных, зарегистрированных в базе первичных иммунодефицитных состояний, в регистр включены 38 детей с СШД.

### **Этиология**

Около 90% пациентов с клиническими симптомами СШД имеют биаллельные патогенные варианты в высоко консервативном гене SBDS, который локализован на длинном плече 7 хромосомы (7q11). Соседний псевдоген SBDSP на 97% гомологичен с геном SBDS, но содержит делеции и изменения нуклеотидов, которые препятствуют образованию функционального белка. Приблизительно у 75% больных СШД выявлены патогенные варианты, возникающие в результате конверсии гена с псевдогеном.

### **Гематологические проявления.**

Самая частая гематологическая патология, возникающая почти у всех пациентов и диагностируемая уже в неонатальный период - нейтропения. Она может быть как персистирующей, так и периодической, при которой содержание нейтрофилов колеблется от чрезвычайно низкого до нормального уровня. У некоторых пациентов наблюдаются нарушения

миграции и хемотаксиса нейтрофилов при SDS 1,14,19. Наблюдается тромбоцитопения, с уровнем тромбоцитов менее  $150 \times 10^9$  /л, а также трехлинейная цитопения. Отмечено несколько случаев тяжелой аплазии, требующей переливания крови. Биопсийный образец костного мозга, как правило, выглядит гипопластическим, с повышенным содержанием жировой ткани. У некоторых пациентов встречается однолинейная гипоплазия, как правило, миелоидная. Часто наблюдается гранулопоэз со сдвигом влево. Как правило, в эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клетках-предшественниках заметны лёгкие диспластические изменения, степень которых может варьировать. Однако выраженная мультилинейная дисплазия встречается реже и может сигнализировать о злокачественных изменениях спинного мозга.

#### **Нарушение функции поджелудочной железы, питание и болезни печени**

Клинический признак СШД (SDS)- нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Гистологические исследования поджелудочной железы показывают обширное замещение панкреатических ацинусов жировой тканью с сохранением островков Лангерганса и протоков. Нарушение функции поджелудочной железы, как правило, диагностируется в течение первых 6 месяцев жизни или (у 90% пациентов) в течение первого года жизни. Секреция электролитов и жидкости в протоках остаётся в пределах нормы, однако секреция протеолитических ферментов существенно понижена, что приводит к стеаторее. У маленьких детей с СШД часто возникает гепатомегалия. Повышенный уровень ферментов печени в сыворотке крови наблюдается у 75% пациентов, чаще всего у младенцев и маленьких детей, и нормализуется с возрастом.

**Другие проявления.** СШД вызывает такие болезни костей, как дисплазия скелета и остеопороз с низким костным обменом. Дисплазия скелета обычно выражается в метафизарных изменениях длинных трубчатых костей и рёберно-хрящевых соединений, однако встречаются также



некоторые более редкие костные патологии, такие как добавочные или сросшиеся пальцы. Также возможны запоздалое прорезывание коренных зубов, дисплазия зубов, повышенный риск кариеса зубов, заболевания пародонта.

У большинства пациентов в грудном возрасте отмечается задержка роста, трудности с кормлением и/или частые инфекции.

**Клинический диагноз** ставится на основании совокупности гематологической цитопении любого вида (чаще всего нейтропении) и нарушения экзокринной функции поджелудочной железы.

Возможны следующие гематологические отклонения:

а) нейтропения  $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ , выявленная как минимум дважды за последние минимум 3 месяца;

б) гипопродуктивная цитопения, выявленная как дважды за последние минимум 3 месяца.

**Признаки, подтверждающие диагноз, но требующие дополнительных доказательств:**

а) стойкий повышенный уровень гемоглобина F, выявленный как минимум дважды с промежутком как минимум 3 месяца;

б) стойкий макроцитоз эритроцитов, выявленный как минимум дважды с промежутками как минимум 3 месяца, не имеющий другой этиологии, такой как гемолиз или нехватка питательных веществ.

в) пониженный уровень ферментов поджелудочной железы с учетом возраста [фекальная эластаза, трипсиноген сыворотки крови, (изо-)амилаза сыворотки крови, липаза сыворотки крови].

### **Диагностика**

общий (полный) анализ крови, среднее гематокритное число, мазок периферической крови, дифференциал, анализ ретикулоцитов, уровень гемоглобина F и коагулограмму в случае клинических симптомов кровотечения. Если есть подозрение на СПД или диагноз подтвержден, для базового осмотра рекомендуется провести мазок пунктата костного мозга,

биопсию и цитогинетическую оценку. Полный анализ крови — основной параметр, который необходимо контролировать: для стабильных пациентов его надо повторять каждые 3-6 месяцев.

Пищевой статус У детей с диагностированным СШД обычно имеются нарушения питания. По этой причине рекомендуется тщательная базовая оценка роста, веса и антропометрических данных.

**Лечение** специализированное лечебное питание, заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина, коррекции гематологических нарушений препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Важным является дополнительное назначение жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и макро/микроэлементов под контролем их содержания в сыворотке крови. При возможности проводят профилактику ортопедических деформаций и хирургическое лечение костных деформаций. Детям и подросткам необходим дополнительный прием кальция от 500 до 1200 мг/сут — под контролем общего и ионизированного кальция в крови, и/или рентгенологического исследования (контроль остеопороза). В ряде случаев требуются препараты йода, магния, цинка, селена. Начальная доза панкреатических заменителей должна составлять 2000 МЕ по липазе на 1 кг веса в сутки. Все больные, имеющие тяжелую нейтропению (менее 500 кл/мкл) или абсолютное количество нейтрофилов стойко менее 1000 кл/мкл, сопровождающееся рецидивирующими инвазивными бактериальными и/или грибковыми инфекциями, рецидивирующими стоматитами и гингивитами, нуждаются в терапии препаратами Филграстим или Ленограстим. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально. Обычно препарат вводится в начальной дозе 3–5 мкг/кг массы тела 1 раз в день. Пациенты могут отвечать на лечение по прерывистой схеме с небольшими дозами Г-КСФ (например, 2–3 мкг/кг каждые 3–5 дней). Дозу введения и частоту определяет врач-гематолог под контролем клинической картины и гемограммы. После подбора дозы и кратности введения препарата Г-КСФ клинический анализ

крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1–2 раза в месяц. Анализ крови следует проводить не ранее 18–24 ч после последнего введения препарата Г-КСФ. Пункцию костного мозга с морфологическим и цитологическим исследованием костномозговых клеток желательно проводить ежегодно..

**Прогноз СШД** относится к неизлечимым заболеваниям, поэтому пациенты нуждаются в непрерывной терапии и активном диспансерном наблюдении в течение всей жизни. После установления диагноза, коррекции нутритивного статуса, подбора дозы ферментных препаратов и препарата Г-КСФ пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра, гематолога и гастроэнтеролога по месту жительства..



## **Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ)**

- редкая форма врожденной аплазии кроветворения, в основном красноклеточной (эритроидной), раннего и детского возраста, развивающаяся в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом.

В настоящее время большинство генетически расшифрованных случаев АДБ являются результатом гаплотипической недостаточности генов, кодирующих белки малой или большой субъединиц рибосом; идентифицированы также единичные случаи АДБ в результате мутации генов GATA1, FLVCR1 и TFR2.

### **Клиническая картина**

- Число тромбоцитов и лейкоцитов в основном в пределах нормы; редко может быть тромбоцитоз, тромбоцитопения и/или нейтропения.
  - Пороки развития, кроме низкого роста, встречаются в 47% случаев: аномалии черепа и лицевого скелета (гипертелоризм, высокий выпуклый лоб, готическое небо, небная расщелина, плоская спинка носа, микрогнатия, микроцефалия, микроотия, низко расположенные ушные раковины) – 50%, и аномалии кистей рук (удвоенный, расщепленный, 3-фаланговый большой палец, синдактилия) – 38%, патология сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло) – 30%, и мочеполовой системы (подковообразная почка, удвоение мочевыводящих путей, гипоспадия – 39%, сочетанные пороки развития встречаются в 21% случаев.
  - Физическое развитие низкое. Низкий вес при рождении встречается в 10% случаев, при этом в половине из этих случаев отмечается отставание физического развития от гестационного возраста. Более 60% больных имеют рост менее 25 перцентиля.
  - Отсутствует гепатоспленомегалия.
- Кариотип клеток костного мозга и крови при АДБ не изменен.

- Предрасположенность к злокачественным новообразованиям

#### **Обязательные критерии:**

• Нормохромная, обычно макроцитарная, анемия в раннем возрасте без вовлечения других клеточных линий.

- Ретикулоцитопения.

• Нормоклеточный костный мозг с селективным уменьшением эритроидных

предшественников (<6%).

- Возраст <1 года.

#### **Дополнительные критерии:**

• Наличие мутаций в рибосомальных генах (RPS19, RPS10, RPS24, RPS26, RPL5,

RPL11, RPL35a, RPS7, RPS17).

- Семейный анамнез.
- Врожденные аномалии развития, характерные для классической АДБ.
- Повышение HbF (для пациентов старше 6 мес.).
- Повышение активности эритроцитарной аденозин дезаминазы (eADA).

Костный мозг с видимым отсутствием нормобластов, в ряде случаев относительное повышение количества проэритробластов или нормальное количество проэритробластов с арестом созревания, уменьшение количества эритроидных предшественников (менее 6%), неизмененные миелоидный и мегакарицитарный ростки кроветворения.

#### **Лечение**

1-я линия терапии: глюкокортикостероидная терапия

В отличие от предыдущих рекомендаций сегодня глюкокортикоидная терапия не назначается детям с АДБ на первом году жизни в связи с существенным нарушением роста ребенка. Терапию глюкокортикостероидами (ГКС; преднизолон, метилпреднизолон) начинают через 2 нед после проведенной трансфузии эритроцитарной массы в возрасте



12-15 мес жизни. При существенных проблемах с венозным доступом и недоступности эритроцитной массы надлежащего качества (лейкодеплезированной и облученной) ГКС можно начинать с 6 мес; при существенном снижении темпов роста ребенка (менее 30 центилей к 12 мес) старт ГКС терапии можно отложить до 15-18 мес. Стартовая доза ГКС — 2 мг/кг/сут в течение 2 - 4 нед, при отсутствии ответа отмена в течение 3 дней; при наличии ответа (стабилизация гемоглобина выше 90 г/л, ретикулоцитоз) постепенное снижение дозы ГКС по 0,5 мг/кг/сут каждые 2 нед, при достижении дозы 1 мг/кг/сут темп снижения дозы замедлить — каждые 4 нед, возможен переход на альтернирующий режим приема препарата, скорость снижения дозы в этом случае — каждые 8 нед.

Критерии гематологического ответа на ГКС:

- полный — Hb >100 г/л, нормальное число ретикулоцитов;
- частичный — Hb 85-100 г/л, наличие ретикулоцитов;
- отсутствие ответа — Hb <85 г/л, ретикулоцитопения.

2-я линия терапии: заместительная терапия эритроцитной массой

Единственная опция для пациентов в возрасте <1 года и 10-14 лет и не ответивших на терапию 1-й линией.

Пороговое значение Hb для проведения гемотрансфузии:

- для детей первого года жизни 90-100 г/л;
- для пациентов старше 1 года 80-90 г/л.

Рекомендуется нормотрансфузионный режим заместительной программной терапии эритроцитной массой, т.е. содержание Hb после трансфузии должно составлять 115-120 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной массы 10-15 мл/кг, кратность — каждые 3 - 4 нед. При отсутствии эффекта на ГКС-терапию трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного или неродственного HLA-совместимого донора может рассматриваться как альтернатива пожизненной заместительной терапии эритроцитной массой для пациентов младше 9 лет

## **Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения**

— тромбоцитопения у детей вследствие амегакариоцитоза. Наследуется по аутосомно-рецессивному признаку, вызываемое мутациями в гене *c-mpl*. с нарушением эмбриогенеза на 7—9-й нед гестации. Геморрагический синдром проявляется обычно в первые дни жизни ребенка и характеризуется кровоточивостью микроциркуляторного типа. При анализе крови определяются выраженная тромбоцитопения, часто анемия, нарушение агрегационной функции тромбоцитов. Костно-мозговая пункция выявляет гипоплазию или аплазию мегакариоцитарного аппарата. Прогноз заболевания неблагоприятный. Чаще всего причиной смерти бывает кровоизлияние в головной мозг.

САМТ подразделяется на:

- тип I характеризуется ранним началом заболевания с тяжелой панцитопенией, в том числе и тромбоцитопенией, снижением активности костного мозга;
- тип II протекает более мягко и характеризуется скоротечным увеличением числа тромбоцитов почти до нормальных значений в течение первого года жизни, снижение мегакариоцитов в костном мозге проявляется в возрасте 3 лет и позже

На первых этапах расстройство может протекать без выраженных симптомов, что затрудняет его раннюю диагностику. Основным признаком тромбоцитопении является кровотечение, проникающее сквозь кожные покровы, желудок, ротовую и носовую полость. Иногда может произойти наиболее опасное кровотечение — внутричерепное.

### **Клиническая картина**

- Изменение цвета кожи, которая покрывается мелкими, красными пятнышками.
- Расстройство функции ЖКТ.
- Побледнение кожных покровов.

-Ребенок может отказываться от пищи, часто бывать вялым, апатичным.

-Снижение массы тела.

-Неврологические нарушения, что может быть связано с поражением центральной нервной системы.

Основным методом лечения КАМТ является трансплантация костного мозга



### Синдром Эстрена-Дамешкеа

-наследственная АА с общим поражением кроветворения без врожденных аномалий развития

Этиология и патогенез. Конституционально-наследственная дисфункция активной мезенхимы. Наблюдают семейные случаи заболевания. Геморрагический диатез проявляется носовыми кровотечениями.

1. Биохимия крови: хроническая, выраженная гиперхромная макроцитарная анемия. Хроническая лейкопения. Хроническая тромбопения.

2. Костный мозг: гипопластический или апластический, богатый жировыми отложениями. 3. Нормальная осмотическая и механическая резистентность эритроцитов (дифференциально-диагностический признак).

4. Рецидивирующие носовые кровотечения.

5. Отсутствие инфантилизма (дифференциально-диагностический признак), отсутствие адипозного гигантизма (дифференциально-диагностический признак), отсутствие патологических пигментных отложений (дифференциально-диагностический признак).

Помимо нарушения кроветворения для данных детей характерна определенная внешность – светлые волосы, широко расставленные глаза, курносый нос. Апластическую анемию в этом варианте сопровождает увеличение печени и селезенки.

## Болезнь Костманна

(дефект рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов [138971,1p35p34.3, ген CSF3R], р, ассоциация, с экспрессией HLAB12) – тяжелая врожденная нейтропения, относится к наследственным заболеваниям, передается аутосомнорецессивным путем. Происходит нарушение созревания зрелых гранулоцитов, которое проявляется выраженным снижением нейтрофилов в периферической крови, что дает клинику агранулоцитоза. Патогенез заболевания неясен. Вероятно, в основе нарушения созревания нейтрофилов лежит дефицит факторов, ответственных за дифференцировку клеток на стадии промиелоцитов или более ранних клеток. Клинически болезнь можно заподозрить тогда, когда у ребенка раннего возраста повторно появляются гнойнички на теле и оставляют после себя рубцы, напоминающие оспенные. В дальнейшем на первый план выступает альвеолярная пиорея – симптом настолько постоянный, что сам по себе должен стать основанием для исследования крови. Дети заболевают повторными пневмониями, у них могут развиваться абсцессы легких.

**Картина крови:** нейтрофилов или нет совсем, или они представлены 12 % при нормальном лейкоцитозе. В крови и костном мозге отмечаются эозинофилия и моноцитоз. Количество тромбоцитов и эритроцитов не изменено. Увеличение содержания моноцитов в крови может явиться источником диагностических ошибок, которым способствует «молодость» этих моноцитов: структура ядра несколько гомогенна, иногда видна нуклеола. Настоящих бластных клеток нет, поэтому предположение об остром лейкозе должно быть отброшено. Исследование костного мозга, помимо эозинофилии и молодых клеток моноцитарного ряда, обнаруживает обрыв созревания гранулоцитов на стадии промиелоцитов, процент которых резко возрастает (до 2030), цитоплазма содержит

обильную зернистость. Описываются варианты постоянной нейтропении, где созревание нейтрофилов обрывается на стадии миелоцитов.



**Основной метод лечения** при синдроме Костманна - рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим и ленограстим) в терапевтической дозе 6-100 мкг/кг в сут, препарат вводят подкожно. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально, чтобы сохранять абсолютное число нейтрофилов выше 1000/мм<sup>3</sup>. Применяют пожизненно, переносимость хорошая. В период обострения инфекций используют антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты. В особо тяжёлых случаях показаны трансфузии донорских гранулоцитов. Учитывая высокий риск развития лейкемии, больным следует находиться под медицинским контролем с динамической оценкой гемограммы. При резистентности к лечению гранулоцитарным колониестимулирующим фактором или появлении мутации гена рецептора гранулоцитарного колониестимулирующего фактора показана аллогенная трансплантация костного мозга.

## Заключение

Апластическая анемия (АА) относится к группе редких заболеваний системы крови, однако в последнее время случаи аплазии органов кроветворения встречаются чаще. Практикующим врачам важно знать о данной патологии и уметь своевременно поставить диагноз и дифференцировать с другими заболеваниями

Прогноз данного заболевания зависит от этиологического фактора, остроты течения и степени нарушения костномозгового кроветворения. Больные с наследственными формами, нетяжелой апластической анемией имеют лучший прогноз. У больных с быстро прогрессирующим течением, тяжелым геморрагическим синдромом — плохой прогноз. У больных с крайне тяжелой АА и содержанием гранулоцитов менее  $0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$  даже после трансплантации костного мозга прогноз крайне неблагоприятный. Однако в настоящее время накоплены серьезные данные, позволяющие надеяться на возможность реального излечения этого тяжелого заболевания.

Поскольку причиной развития панцитопении при АА является иммуноопосредованное истощение и снижение пролиферативной способности гемопоэтических предшественников, существуют две теоретические возможности коррекции АА — замещение недостающего количества стволовых клеток донорскими и снятие ингибиции пролиферации резидуальных стволовых клеток. Для лечения АА широко применяют эти два метода. Первый из них — аллогенная трансплантация костного мозга, второй — иммуносупрессивная терапия. Оба метода равно эффективны в лечении АА, если оценивать перспективу на долгосрочную выживаемость и отсутствие необходимости трансфузионной поддержки. Пациентам, имеющим HLA-идентичного донора, проводят трансплантацию костного мозга (ТКМ). Эффективность составляет 75–90 % полного выздоровления. Терапия АТГ (антитимоцитарный иммуноглобулин) в качестве первой линии является золотым стандартом лечения апластической анемии у пациентов, не

подлежащих ТКМ. Для профилактики тяжелых побочных реакций на АТГ (анафилаксия, сывороточная болезнь) назначают кортикостероидные препараты (метилпреднизолон или преднизолон) в дозе 1 мг/кг в сутки сроком на 14 дней с последующей постепенной отменой.



## Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии Даймонда-Блекфена (АДБ) у детей, Москва 2015 г.
2. Федеральные клинические рекомендации по лечению и диагностике врождённой нейтропенией у детей, Москва 2015 г.
3. Национальное общество детских гематологов, онкологов «Клинические рекомендации по лечению и диагностике апластической анемии у детей» Москва 2023 г.
4. Домарад А. А., Шепелевич Е. И. «Генетический и клинический полиморфизм анемии Фанкони» Минск, 2018 г.
5. М.Г. Ипатова Синдром Швахмана — Даймонда: современные генетические аспекты заболевания из группы рибосомопатий, Москва, 2020 г.
6. М.Г. Ипатова, С.И. Куцев, П.В. Шумилов «Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда».Москва, 2016 г.
7. Н. И. Стуклов, Г. И. Козинец, Н.Г.Тюрина Учебник по гематологии, Москва, 2018 г.
8. Бабенко Ю.Д., Димитрова Е.Г., Мокашева Е.Н. «Особенности этиологии и патогенеза редких наследственных заболеваний крови», Воронеж, 2022 г.
9. Прилуцкий А.С. Клинико-патофизиологическая характеристика генетически обусловленных нейтропений // Клиническая патофизиология. 2020. № 3. С. 21–28.