

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии ИПО
(наименование кафедры)

Рецензия д.м.н. доц. Моргуня Андрея Васильевича
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 2 года обучения по специальности Педиатрия
Шаповаловой Ольги Александровны
(ФИО ординатора)

Тема реферата Анемия Даймонда-Блекфена

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка	хор

Дата: 06 июня 2020 года

Подпись рецензента

Моргуня
(подпись)

Моргуня А.В.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

Шаповалова
(подпись)

О.А. Шаповалова
(ФИО ординатора)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., асс. Моргун А. В.

РЕФЕРАТ

На тему: «Анемия Даймонда-Блекфена».

Выполнила: врач-ординатор Шаповалова О. А.

Содержание

Введение	3
Патогенез и этиология	4
Эпидемиология	6
Диагностика	7
Дифференциальная диагностика	9
Лечение	10
Диспансеризация	12
Список литературы	14

Введение.

Анемия Даймонда–Блекфена (АДБ) представляет собой редкое, клинически и генетически гетерогенное заболевание из группы врожденных синдромов костномозговой недостаточности.

Впервые это заболевание описал H.W. Josephs в 1936 году, а в 1938-м L.K. Diamond и K.D. Blackfan выделили его в самостоятельную нозологическую форму. АДБ описана под многими названиями: парциальная красноклеточная аплазия, врожденная гипопластическая анемия, истинная эритроцитарная анемия, первичная красноклеточная болезнь, эритрогенезис имперфекта.

В основе патогенеза заболевания лежит гаплоидная недостаточность рибосомальных генов, что обуславливает высокую проапоптотическую активность эритроидных предшественников, угнетение эритропоэза или гемопоэза в целом, наличие врожденных пороков развития у части пациентов, а также предрасположенность к развитию злокачественных новообразований.

Ранее считалось, что АДБ заболевает 1 ребенок на 1 млн детей, рожденных живыми в год, в дальнейшем было показано, что АДБ встречается значительно чаще.

Гетерогенность клинических проявлений при АДБ создает трудности при постановке диагноза.

Патогенез и этиология.

Данное заболевание относится к группе рибосомопатий, так как имеются генетические нарушения (повреждение рибосом за счет нарушения формирования их субъединиц), приводящих к гаплонедостаточности рибосом. Мутации в генах рибосомальных белков приводят к нарушению синтеза как малых, так и больших субъединиц рибосом.

Известно, что мутации в различных генах рибосомальных белков по-разному влияют на дифференцировку клеток эритроидного ряда. Например, мутации в гене RPS19 индуцировали снижение пролиферации клеток-предшественников, однако конечная дифференцировка эритроцитов оставалась ненарушенной. В то же время мутации в гене RPL11 приводили не только к резкому подавлению пролиферации эритроидных предшественников, но и к торможению дифференцировки эритроцитов и значительному увеличению апоптоза в культуре клеток.

Эритроидная дифференцировка сопровождается перестройкой ядерных структур с конденсацией хроматина, являющейся подготовительным шагом для утраты ядра, что говорит также о нарушении эритропоэза. Вследствие этого ядрышко подвергается структурным и молекулярным изменениям, что потенцирует рибосомальный стресс, вызванный мутациями в рибосомальных белках, и ведет к апоптозу.

В норме транскрипты будущих рибосомальных белков образуются в ядре РНК-полимеразой II, транслируются в цитоплазме, после чего данные белки транспортируются в ядрышко, где принимают участие в формировании рибосом. 40S и 60S субъединицы рибосом затем экспортируются из ядрышка через нуклеоплазму в цитоплазму, где соединяются в 80S субъединицей рибосомы и выполняют свою роль в синтезе белка в клетке.

Существуют данные, что мутации в генах RPL5 и RPL11 чаще ассоциируются с наличием врожденных аномалий, чем мутации в гене RPS19, причем первые характеризуются более тяжелым фенотипом.

В настоящее время описан очень большой спектр мутаций и делеций различных генов рибосомальных белков.

Эпидемиология.

Частота встречаемости заболевания составляет 1 на 100 000 рожденных живыми детей вне зависимости от национальности и пола. По данным Российского регистра ежегодно в стране рождается 8-11 детей с АДБ. Примерно 45% больных – семейные случаи с аутосомно-доминантным путем наследования, оставшиеся 55% больных – спорадические случаи.

Кумулятивный риск развития всех злокачественных новообразований у больных АДБ превышает общепопуляционный в 5,4 раза. Максимальный риск развития был отмечен для миелодиспластического синдрома, острого миелобластного лейкоза, аденокарциномы толстой кишки, остеогенной саркомы и злокачественных опухолей женских половых органов.

Около 40% пациентов с АДБ нуждаются в проведении постоянной трансфузионной терапии. Около 75% пациентов с АДБ доживают до возраста 40 лет, для трансфузионно-зависимых пациентов этот показатель составляет чуть более 57%

Классификация.

Общепринятой классификации анемии Даймонда-Блекфена не существует. Но для детализации состояния заболевания эксперты предлагают выделять:

- трансфузионно-зависимую (пациент получает регулярные заместительные трансфузии эритроцитарной массы)
- полную медикаментозную компенсацию (у пациента достигнут полный гематологический ответ на терапию ГКС)
- медикаментозная субкомпенсация (у пациента достигнут частичный гематологический ответ на терапию ГКС)
- спонтанная компенсация (у пациента произошла спонтанная полная гематологическая компенсация)

Диагностика.

Существует несколько жалоб, с которыми, как правило, обращаются пациенты.

Это бледность кожных покровов и слизистых, слабость, утомляемость (у детей первых месяцев жизни проявляется быстрым утомлением при кормлении, особенно грудью матери). В дальнейшем (у детей старше 1 года) присоединяются жалобы на отставание физического роста ребенка.

Средний возраст начала клинических проявлений – 2 месяца жизни, средний возраст установления диагноза – 3-4 месяца.

В 50% случаев у больных АДБ выявляются врожденные аномалии развития. Пороки развития, которые встречаются у пациентов с данным заболеванием: низкий рост, аномалии черепа и лицевого скелета (гипертелоризм – увеличенное расстояние между глазами, высокий выпуклый лоб, готическое небо, небная расщелина, плоская спинка носа, микрогнатия, микроцефалия, низко расположенные ушные раковины), аномалии кистей рук (удвоенный, расщепленный, 3-фаланговый большой палец, синдактилия), патология сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло), мочеполовой системы (подковообразная почка, удвоение мочевыводящих путей, гипоспадия), также встречаются сочетанные пороки развития.

Физическое развитие детей 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.

Оценивая причину низкого роста у пациентов АДБ трудно отделить конституциональные особенности от побочных эффектов проводимой терапии (перегрузка железом вследствие постоянных гемотрансфузий или длительный прием глюкокортикостероидов)

Критерии для установления диагноза анемии Даймонда- Блекфена

Обязательные критерии:

1. Нормохромная (обычно макроцитарная) анемия в раннем возрасте без вовлечения других клеточных линий.
2. Ретикулоцитопения.
3. Нормоклеточный костный мозг с селективным уменьшением эритроидных предшественников (<6%).
4. Возраст <1 года.

Дополнительные критерии:

1. Наличие мутаций в рибосомальных генах (*RPS19, RPS10, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35a, RPS7, RPS17*).
2. Семейный анамнез.
3. Врожденные аномалии развития, характерные для классической АДБ.
4. Повышение фетального гемоглобина HbF (для пациентов старше 6 мес.) – дифференциальная диагностика с транзиторной эритробластопенией детского возраста (встречается крайне редко у детей первого года жизни).
5. Повышение активности эритроцитарной аденозин дезаминазы (eADA).
eADA - ключевой фермент метаболизма пуринов, его отношение к патофизиологии АДБ остается изученным не до конца. Однако повышение активности eADA носит неспецифический характер. Повышение активности eADA выявляется у 90% больных АДБ, после заместительной трансфузии эритроцитарной массы активность фермента как правило нормализуется (за счет преобладания донорских эритроцитов), при исследовании активности фермента во фракции ретикулоцитов отмечается повышение активности этого фермента даже на фоне трансфузий эритроцитарной массы. Повышение активности eADA до 1,70 нмоль/мин/мгHb считается пороговым для постановки диагноза АДБ.

Дифференциальная диагностика.

- Поздняя гипорегенераторная анемия вследствие тяжелой гемолитической анемии новорожденного (Rh или ABO конфликт), которая может сохраняться в течение нескольких месяцев.
- Транзиторная эритробластопения.
- Врожденная гипопластическая анемия вследствие транспланцентарно переданной инфекции парвовирусом В19. Парвовирус В19 может вызывать транзиторную недостаточность эритроидного ростка у пациентов с гемолизом или хронической эритроидной недостаточностью при иммунодефицитах. Диагностируется методом ПЦР образца костного мозга.
- Приобретенная персистирующая эритробластопения вследствие парвовирусной В19 инфекции у новорожденных и детей раннего возраста с врожденным комбинированным иммунодефицитом.
- Синдром Пирсона, который характеризуется рефрактерной арегенераторной макроцитарной сидеробластной анемией, нейтропенией, вакуолизацией предшественников в костном мозге, наличием сидеробластов (обычно кольцевых) в костном мозге, экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и метаболическим ацидозом (лактат-ацидозом). У всех больных выявляется делеция митохондриальной ДНК. В редких случаях цитопения может разрешиться с возрастом, многие больные развивают нейродегенеративное заболевание (синдром Кеарнс-Сиаре) в более старшем возрасте.

Лечение.

1. Глюкокортикостероидная терапия.

Для детей старше 1 года!

Стартовая доза ГКС — 2 мг/кг/сут в течение 2 - 4 недель, 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 недели,

при достижении дозы 1 мг/кг/сут темп снижения дозы замедлить — каждые 4 недели,

возможен переход на альтернирующий режим приема препарата, скорость снижения дозы в этом случае — каждые 8 недель.

На все время приема пациентом ГКС в дозах более 0,5 мг/кг/сут с целью профилактики осложнений показан прием в возрастной дозе препаратов: ингибиторы протонной помпы (ежедневно), препараты калия (ежедневно), препараты кальция (ежедневно), витамин Д, триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 5 мг/кг по триметоприму три последовательных дня в неделю.

В случае отсутствия ответа на первое назначение ГКС возможно повторное назначение через 1,5-2 года. При отсутствии ответа на повторное назначение ГКС дальнейшие попытки использования ГКС нецелесообразны.

На период пубертата (возраст примерно 10—14 лет; оценка начала пубертата проводится совместно с эндокринологом по костному возрасту и гормональному профилю) необходимо отменить ГКС сроком на 1 -4 года.

2. Проведение заместительной терапии эритроцитарной массой.

Для детей возраста до 1 года; возраста 10-14 лет (период пубертата) и не ответивших на терапию ГКС.

Объем трансфузируемой эритроцитной массы 10-15 мл/кг, кратность — каждые 3 - 4 нед.

На фоне заместительной трансфузионной терапии необходимо контролировать

- *общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов перед каждой трансфузией;*
- *антиэритроцитные антитела (непрямая проба Кумбса) перед каждой трансфузией;*

- иммунофенотипирование эритроцитов по системе АВ0, Rh-фактору и редким группам крови (Kell и др.) 1 раз в год;
- обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки крови) 1 раз в 6-12 мес.

3. Хирургическое лечение при данной патологии не используется.

4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

При отсутствии эффекта на ГКС-терапию трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного или неродственного HLA-совместимого донора рассматривается как альтернатива пожизненной заместительной терапии эритроцитарной массой для пациентов младше 9 лет.

Диспансеризация.

Терапия проводится амбулаторно, длительно/пожизненно. Больные и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнением проводимой терапии, так и обучены правилам индивидуальной гигиены.

Профилактическая вакцинация проводится в соответствии с Национальным календарем.

Проводимая терапия		
	Глюкокортикостероидная	Заместительная терапия эритроцитарной массой
Осмотр специалистами		
Гематолог	Начало терапии – каждые 2 недели до завершения подбора дозы Последующее наблюдение – 1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц
Окулист	Осмотр прозрачных сред глаза с медикаментозным расширением зрачка – 1 раз в 12 месяцев	
Кардиолог	1 раз в 12 месяцев	
Эндокринолог		
Инструментальные исследования		
УЗИ органов брюшной полости и почек	1 раз в год	1 раз в 6 месяцев
Лабораторные исследования		
Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы	каждые 2 недели до завершения подбора дозы, далее 1 раз в 3 месяца	1 раз в месяц
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, К ⁺ , Na ⁺)	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 3 месяца
Сывороточное железо, ОЖСС (НЖСС), НТЖ, ферритин сыворотки	1 раз в 6-12 месяцев	1 раз в 6 месяцев

В целом прогноз для жизни больных анемией Даймонда – Блек фена благоприятный. Своевременная диагностика и начало проводимой терапии позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. Спонтанная ремиссия АДБ возможна примерно в 20% случаев к 25 годам независимо от ранее проводимой терапии.

Список литературы:

1. Влахос А. , Бланк Л. , Липтон Дж.М. Анемия Даймонда–Блекфана: модель трансляционного подхода к пониманию заболеваний у людей. // Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2014, № 3, стр. 20-35.
2. Сметанина Н.С., Овсянникова Г.С., Мерсиянова И.В. и др. Анемия Даймонда-Блекфена в Российской Федерации // Педиатрия, 2014. Т. 93, № 3, стр 69-73.
3. Федорова Д.В., Сметанина Н.С.. Современные представления о патогенезе анемии Даймонда-Блекфана. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013, №12, стр. 6-14.
4. Чернов В.М., Овсянникова Г.С., Юдина Н.Б., Рогов А.В., Соколова Н.Е., Шамин А.В., и соавт. Медико-частотные характеристики анемии Даймонда-Блекфена у детей в Российской Федерации //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; №18, стр.22-28
5. Bartels M., Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anemia.//Br J Haematol, 2019; №184, pages 123-133.