

Национальное общество детских гематологов, онкологов

Российское общество гематологов

Экспертный совет по орфанным заболеваниям

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
АНЕМИИ БЛЕКФАНА-ДАЙМОНДА**

Экспертная группа:

ФИО	Место работы	Должность
Масчан Алексей Александрович	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ	Заместитель директора по научной работе
Сметанина Наталия Сергеевна nataliya.smetanina@fnkc.ru	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ	Заведующая отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний
Масчан Михаил Александрович	ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ	Заведующий отделом интенсивной терапии и трансплантации гемопоэтических клеток
Lipton Jeffrey M.	Feinstein Institute for Medical Research, Hofsta North Shore – LIJ School of Medicine; NY, USA	

сентябрь 2014 год

СОДЕРЖАНИЕ

1. Методология	3
2. Определение, принципы диагностики у взрослых и детей.....	7
3. Дифференциальный диагноз АДБ	9
4. Лечение АДБ	12
5. Беременность	16
6. Прогноз	17
7. Диспансерное наблюдение	18
8. Рекомендованная литература	20

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки рекомендаций (таблица 1)

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания

	или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+
D	доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была так же направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте НОДГО, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points [GPPs] приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, принципы диагностики у взрослых и детей.

Анемия Даймонда-Блекфана (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.

Диагностика:

Диагноз АДБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования **(А-В)**.

Клинические проявления

1. Средний возраст начала клинических проявлений – 2 месяца жизни, средний возраст установления диагноза – 3-4 месяца. В более 90% случаев манифестация заболевания на первом году жизни, крайне редко – в первые сутки жизни.
2. Число тромбоцитов и лейкоцитов в основном в пределах нормы; редко может быть тромбоцитоз, тромбоцитопения и/или нейтропения.
3. 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.
4. 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.

5. Отсутствует гепатоспленомегалия.
6. Кариотип клеток костного мозга и крови при АДБ не изменен.
7. Предрасположенность к злокачественным новообразованиям. Описано 30 случаев развития злокачественных заболеваний у пациентов с АДБ – наиболее часто онкогематологические заболевания (ОМЛ, МДС, лимфома), следующая по частоте – остеогенная саркома, редко – рак молочной железы, толстой кишки и другие солидные опухоли, которые развивались в более молодом возрасте, чем обычно.

Диагностические критерии АДБ

1. Обязательные:

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.

2. Дополнительные:

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 (старше 6 мес.).

Повышение активности эритроцитарной аденозин дезаминазы (eADA).

В дебюте заболевания встречается макроцитоз, ассоциированный с ретикулоцитопенией, количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно в пределах нормы, хотя легкая нейтропения встречается у 20-30% пациентов с АДБ. В дальнейшем, с возрастом, у 20-30 пациентов появляется трехростковая цитопения, которая не носит тяжелого характера и не нуждается в коррекции гранулоцитарным

колониестимулирующим фактором или трансфузиями тромбоцитарной взвеси.

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.

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.

Повышение HbF в сочетании с повышением активности eADA позволяют дифференцировать АДБ от транзиторной эритробластопении детского возраста, которая, однако, редко встречается у детей первого года.

3. Дифференциальный диагноз АДБ

Описано несколько случаев АДБ, когда у детей младше 3 месяцев в пунктате костного мозга отмечается увеличенное количество (до 15%) примитивных эритробластов, которые ошибочно трактовались как лейкоэмические лимфобласты и детям назначалась химиотерапия по поводу острого лимфобластного лейкоза.

АДБ необходимо дифференцировать со следующими состояниями и заболеваниями:

1. Поздняя гипорегенераторная анемия вследствие тяжелой гемолитической анемии новорожденного (Rh или ABO конфликт), которая может сохраняться в течение нескольких месяцев.
2. Транзиторная эритробластопения (таблица 3).
3. 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.
4. Приобретенная персистирующая эритробластопения вследствие парвовирусной В19 инфекции у новорожденных и детей раннего возраста с врожденным комбинированным иммунодефицитом
5. 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). Анемия развивается в возрасте 1 месяца жизни в 25% случаев, в возрасте около 6 месяцев жизни в 70% случаев. У всех больных выявляется делеция митохондриальной ДНК. В редких случаях цитопения может разрешиться с возрастом, многие больные развивают нейродегенеративное заболевание (Кеарнс-Сиаре синдром) в более старшем возрасте.

Таблица 3. Дифференциальные различия АДБ и транзиторной эритроblastопении.

Признак	Транзиторная эритроblastопения	Анемия Даймонда-Блекфена
Частота встречаемости	Редко	Очень редко (5-10 на 10 ⁶ рожденных живыми новорожденных)
Этиология	Острая (вирусная или идиопатическая)	Генетически обусловленная
Возраст к моменту постановки диагноза	6 мес. – 4 года (иногда старше)	90% к 1 году, из них 25% при рождении или в первые 2 мес.
Семейный анамнез	Не отягощен	Отягощен как минимум в 10-25% случаев
Интеркуррентные заболевания	Вирусная инфекция	Нет
Врожденные аномалии	Нет	Присутствуют в ~50% случаев
Течение	Спонтанное выздоровление в течение недель или месяцев	Длительное, 20% вероятности ремиссии
Трансфузионная зависимость	Нет	Зависимость от трансфузий или ГКС терапии
Повышение MCV		
- в начале	20%	80%
- в течении	90%	100%
- в ремиссии	0%	100%
Повышение HbF		
- в начале	25%	100%
- в течении	100%	100%
- в ремиссии	0%	85%
i-антиген	Обычно в норме	Повышен
Активность eADA	Не повышена	Повышена

4. Лечение анемии Даймонда-Блекфана

1 линия терапии: глюкокортикостероидная терапия (А-В)

В отличие от как можно более раннего применения глюкокортикоидов, которое рекомендовалось ранее, сегодня глюкокортикоидная терапия не рекомендуется детям с АДБ на первом году жизни в связи с существенным нарушением роста ребенка.

Глюкокортикостероиды (ГКС; преднизолон, метилпреднизолон) начинают через 2 недели после проведенной трансфузии эритроцитной массы в возрасте 12-15 месяцев жизни. При существенных проблемах с венозным доступом и недоступности эритроцитарной массы надлежащего качества (лейкодеплезированной и облученной) глюкокортикоиды можно начинать с 6 месяцев; при существенном снижении темпов роста ребенка (менее 30 центиля к 12 месяцам) старт глюкокортикоидной терапии можно отложить до 15-18 месяцев.

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. Максимальная допустимая поддерживающая доза ГКС – <0,5 мг/кг/сут.

На все время приема пациентом ГКС в дозах более 0,5 мг/кг/сут с целью профилактики осложнений показан прием препаратов в возрастной дозе – ингибиторы протонной помпы (ежедневно), препараты калия (ежедневно), препараты кальция (ежедневно), витамин D, триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 5 мг/кг по триметоприму 3 последовательных дня в неделю.

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. 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.

Эффективность терапии ГКС отмечается почти в 60% случаев.

В случае получения ответа на ГКС эритроциты сохраняют свои аномальные

черты (макроцитоз, высокая активность eADA), что не позволяет констатировать ремиссию или излечение заболевания.

В случае развития стероидзависимых нежелательных явлений терапия ГКС прекращается и пациент переводится на регулярные трансфузии эритроцитной массой в сочетании с хелаторной терапией.

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

Перед началом ГКС терапии завершить основной этап вакцинопрофилактики (завершить вакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гепатита В, гепатита А, БЦЖ, кори, краснухи, паротита).

Перед началом ГКС терапии необходимо провести исследования:

1. общий белок и белковые фракции;
2. содержание IgA, IgM, IgG;
3. иммунофенотипирование лейкоцитов;
4. содержание витамина D.

На терапии ГКС необходимо контролировать:

1. содержание витамина D в сыворотке крови – 1 раз в год;
2. содержание IgA, IgM, IgG – 1 раз в год;
3. денситометрия для пациентов старше 5 лет – 1 раз в год;
4. осмотр прозрачных сред глаза с медикаментозным расширением зрачка – 1 раз в год.

2 линия терапии: Заместительная терапия эритроцитной массой (А-В)

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

Для программной заместительной терапии должна использоваться эритроцитная масса фильтрованная от лейкоцитов для снижения риска различных посттрансфузионных реакций (лихорадка, ЦМВ-инфекция, аллоиммунизация). Пациенты ранее получавшие иммуносупрессивную терапию должны получать облученную эритроцитную массу.

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 должен составлять 115-120 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной массы – 10-15 мл/кг, кратность – каждые 3-4 недели. Для трансфузии используется индивидуально подобранная эритроцитная масса, лейкодеплетированная и облученная (А).

Перед первой трансфузией эритроцитной массы необходимо проведение фенотипирования эритроцитов пациента по системе АВ0, Rh-фактору и редким группам крови (Kell и др.). На фоне заместительной трансфузионной терапии необходимо контролировать:

1. общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов – перед каждой трансфузией;
2. антиэритроцитарные антитела (непрямая проба Кумбса) – перед каждой трансфузией;
3. иммунофенотипирование эритроцитов по системе АВ0, Rh-фактору и редким группам крови (Kell и др.) – 1 раз в год
4. обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки) – 1 раз в 6-12 мес.

Трансфузионную заместительную терапию эритроцитной массой не рекомендуется сочетать с ГКС терапией в связи высоким риском осложнений.

Заместительная терапия эритроцитной массой должна сопровождаться **адекватной хелаторной терапией (В).**

Хелаторная терапия должна быть начата как можно раньше, оптимально с 6 мес., но не позже 2 лет. Хелаторную терапию рекомендуется начинать после 5 трансфузий эритроцитной массы и/или повышения ферритина сыворотки >500 мкг/л (В). Отменяться хелаторная терапия может при достижении верхней границы возрастной нормы ферритина сыворотки при условии прекращения заместительной трансфузионной терапии и нормализации содержания железа в печени и миокарде, оцененных методом МРТ T2* (для печени возможно методом определения

содержания железа в сухом веществе печени) (С). Хелаторы: деферазирокс (начальная доза 30 мг/кг/сут per os ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут повышается до максимальной дозы 45 мг/кг в сутки или понижается в зависимости от ферритина сыворотки (В), при ферритине сыворотки менее 500 мкг/л доза снижается до 125-250 мг/сут (С), деферроксамин (начальная доза 40 мг/кг/сут подкожно 5 дней в неделю в виде длительной инфузии (8-12 часов), при необходимости интенсивной хелации, в случае развития застойной сердечной недостаточности – 100 мг/кг/сут непрерывно внутривенно капельно в течение 7-10 дней (А-В). Для интенсификации хелаторной терапии может использоваться комбинация деферазирока (30 мг/кг/сут per os ежедневно) в сочетании с дефероксамином (40-50 мг/кг/сут подкожно ежедневно в течение 8-12 часов) (С). Применение деферипрона в качестве препарата первой линии нецелесообразно в связи с высоким риском развития агранулоцитоза, и его назначение возможно только при наличии противопоказаний к деферазироку и десферроксамину.

При проведении хелаторной терапии необходимо контролировать:

1. сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки – каждые 3 месяца при подборе дозы хелатора, далее каждые 6 месяцев;
2. клиренс эндогенного креатинина – до начала хелаторной терапии, каждые 3 месяца на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 месяцев;
3. МРТ T2* печени и миокарда – 1 раз в год.

2 линия терапии: Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (В-С)

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 (В).

Учитывая риск прогрессивного угнетения кроветворения и развития злокачественных заболеваний у больных АДБ, ТГСК может рассматриваться как радикальный метод лечения для пациентов младше 9 лет в случае наличия родственного HLA-совместимого донора у трансфузионно зависимых пациентов, не отвечающих на глюкокортикоиды (В). В настоящее время по данным регистров АДБ Франции и Германии бессобытийная выживаемость при проведении ТГСК от

родственного HLA-совместимого донора в возрасте младше 9 лет составляет 94% и в более старшем возрасте 55%. При этом родственный донор должен быть обследован для исключения субклинической формы АДБ.

У пациентов младше 9 лет неродственная HLA-совместимая ТГСК также может рассматриваться как вариант радикальной терапии (С). В настоящее время по данным регистров АДБ Франции и Германии бессобытийная выживаемость при проведении ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора пациенту младше 9 лет составляет 85%.

Альтернативная терапия (D)

Описаны случаи достижения ремиссии при использовании лейцина (700 мг/кг/м² три раза в сутки) и сотатерцепта (0,75-1,0 мг/кг подкожно каждые 3 недели), однако в клинических рандомизированных исследованиях эффективность такой терапии не доказана.

5. Беременность

Физиологические изменения, происходящие при беременности, могут вызвать повышение потребности как в ГКС, так и в трансфузиях эритроцитной массы.

6. Прогноз

1. В целом прогноз для жизни достаточно благоприятный. Продолжительность жизни ограничена в первую очередь развитием осложнений от проводимой терапии.
2. Спонтанная ремиссия АДБ возможна в примерно 20% случаев к 25 годам независимо от ранее проводимой терапии.
3. Осложнение заместительной терапии эритроцитарной массой – посттрансфузионная перегрузка железом – может существенно сокращать продолжительность жизни и ухудшать качество жизни больных.
4. Продолжительность жизни больных: до 40 лет доживает 75,1±4,8% больных; в случае достижения ремиссии или медикаментозной ремиссии выживаемость составляет 85-100%; трансфузионно зависимые пациенты доживают до взрослого возраста в 60% случаев.
5. Общая выживаемость после родственной совместимой ТГСК, если она проводилась до 9-летнего возраста, составляет 95%, после неродственной полностью совместимой ТГСК – 85%.
6. Смертность пациентов с АДБ зависит от развития и степени тяжести осложнений от проводимой терапии (посттрансфузионная перегрузка железом, инфекции, осложнения после ТГСК) – 67%, связана с прогрессией заболевания (тяжелая аплазия кроветворения, злокачественные заболевания) – 22%, не установлена причинная связь – 11% случаев.

7. Диспансерное наблюдение (D)

Диспансерное наблюдение за пациентами, получающими терапию ГКС

Осмотр гематолога начале терапии каждые 2 недели до завершения подбора дозы, далее 1 раз в квартал.

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – перед каждым визитом к гематологу.

Биохимический анализ крови (оценка функции печени и поджелудочной железы, кальциевого обмена, обмена железа) – 1 раз в 6 месяцев.

УЗИ органов брюшной полости – 1 раз в 12 месяцев.

ЭКГ, ЭХО-КГ – 1 раз в 12 месяцев.

Остеоденситометрия – 1 раз в 12 месяцев.

МРТ T2* печени и миокарда – 1 раз в 12 месяцев.

Консультация специалистов (кардиолог, эндокринолог) – 1 раз в 12 месяцев.

Вакцинопрофилактика проводится в соответствии с Национальным календарем прививок, не рекомендуется использовать живые вакцины.

Диспансерное наблюдение за пациентами, получающими заместительную терапию эритроцитной массой

Осмотр гематолога каждые 2-4 недели.

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – перед каждым визитом к гематологу.

Биохимический анализ крови (оценка функции печени и поджелудочной железы, кальциевого обмена, обмена железа) – 1 раз в 3 месяца.

УЗИ органов брюшной полости – 1 раз в 6 месяцев.

ЭКГ, ЭХО-КГ – 1 раз в 12 месяцев.

Проба Кумбса прямая – 1 раз в 6-12 месяцев.

Фенотипирование эритроцитов по АВ0, Rh-, Kell и другим редким антигенам – 1 раз в год.

Остеоденситометрия – 1 раз в 12 месяцев.

МРТ T2* печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза – 1 раз в 12 месяцев.

Чрезкожная биопсия печени с количественной оценкой содержания железа – при сохранении ферритина сыворотки более 1000 мкг/л более 6 месяцев. Это исследование должно проводиться только в специализированном центре, при наличии отработанной методике определения содержания железа.

Консультация специалистов (кардиолог, эндокринолог) – 1 раз в 12 месяцев.

Исследование гормонального статуса – по назначению эндокринолога.

Исследование на ВИЧ, гепатиты (В, С и др.) – 1 раз в 12 месяцев.

Исследование пунктата костного мозга и трепатобиоптата в случае возникновения двух- или трехростковой цитопении.

Вакцинопрофилактика проводится в соответствии с Национальным календарем прививок без ограничений, дополнительно рекомендуется в раннем возрасте вакцинация против вирусного гепатита А.

Диспансерное наблюдение за пациентами после ТГСК

Диспансерное наблюдение за больными АДБ после ТГСК изложено в Клинических рекомендациях по ТГСК.

8. Литература

1. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008; 142(6):859-76.
2. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *American Society of Hematology Education Book* 2011: 487-91.
3. Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol.* 2004;125(2): 243-52.
4. Д.В.Федорова, Н.С.Сметанина. Современные представления о патогенезе анемии Даймонда-Блекфана. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013, 12 (3): 6-14.
5. Jaako P, Flygare J, Karisson S. Diamond-Blackfan anemia: pathogenesis, management and development of future therapies. *Hematology education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* 2013; 7:101-8.
6. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, Thiru P, Vergilio JA, Beggs AH, et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest.* 2012; 122(7):2439-43.
7. Rey MA, Duffy SP, Brown JK, Kennedy JA, Dick JE, Dror Y, et al. Enhanced alternative splicing of the FLVCR1 gene in Diamond Blackfan anemia disrupts FLVCR1 expression and function that are critical for erythropoiesis. *Haematologica.* 2008; 93(11):1617-26.
8. Gazda HT, Kho AT, Sanoudou D, Zaucha JM, Kohane IS, Sieff CA, et al. Defective ribosomal protein gene expression alters transcription, translation, apoptosis, and

oncogenic pathways in Diamond-Blackfan anemia. *Stem Cells*. 2006;24(9):2034-44.

9. Horos R, Ijspeert H, Pospisilova D, Sendtner R., Andrieu-Soler C, Taskesen E, et al. Ribosomal deficiencies in Diamond-Blackfan anemia impair translation of transcripts essential for differentiation of murine and human erythroblasts. *Blood*. 2012; 119(1): 262-72.
10. Sieff CA, Yang J, Merida-Long LB, Lodish HF. Pathogenesis of the erythroid failure in Diamond Blackfan anaemia. *Br J Haematol*. 2010; 148(4):611-22.
11. Glader BE, Backer K, Diamond LK. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *N Eng J Med*. 1983; 309(24):1486-90.
12. Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23(2):261-82.
13. Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2010; 116(19):3715-23.
14. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*. 2012; 119(16): 3815-9.
15. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(5):558-64.
16. Willig T.N., Niemeyer C.M., Leblanc T., Tiemann C., Robert A., Budde J., Lambilliotte A., Kohne E., Souillet G., Eber S. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft

für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI) *Pediatr Res.*1999; 46: 553–561

17. Horos R, von Lindern M. Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2012; 159(5):514-27.
18. Pospisilova D, Cmejlova J, Ludikova B, Stary J, Cerna Z, Hak J, et al. The Czech National Diamond-Blackfan Anemia Registry: clinical data and ribosomal protein mutations update. *Blood Cells Mol Dis.* 2012; 48(4):209-18
19. Pospisilova D, Cmejlova J, Hak I, Adam T, Cmejla R. Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine. *Hematologica.* 2007; 92(2):e66-7.
20. Payne EM, Virgilio M, Narla A, Sun H, Levine M, Paw BH, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood.* 2012; 120(11):2214-24.