

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ДАЙМОНДА-БЛЕКФАНА

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Масчан Алексей Александрович — д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

- Сметанина Наталия Сергеевна — д-р мед. наук, проф., зав. отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

- Масчан Михаил Александрович — д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

- Лукина Елена Алексеевна — проф., зав. отделом орфанных заболеваний ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

- Лунякова Мария Анатольевна — канд. мед. наук, зав. отделом гематологии и онкологии Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

Анемия Даймонда-Блекфана

Congenital hypoplastic anemia, Blackfan-Diamond type, англ.

МКБ-10: D61.

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

- 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.
- 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, микротия, 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. 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

- **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.
- **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 жизни.

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:

- Поздняя гипорегенераторная анемия вследствие тяжелой гемолитической анемии новорожденного (Rh или ABO конфликт), которая может сохраняться в течение нескольких месяцев.
- Транзиторная эритробластопения (таблица 8).
- Врожденная гипопластическая анемия вследствие транспланцентарно переданной инфекции парвовирусом B19. Парвовирус B19 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). 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.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ДАЙМОНДА-БЛЕКФЕНА

1-я линия терапии: глюкокортикостероидная терапия(А-В)

В отличие от предыдущих рекомендаций сегодня глюкокортикоидная терапия не назначается детям с АДБ на первом году жизни в связи с существенным нарушением роста ребенка.

Таблица 8. Дифференциальные различия АДБ и транзиторной эритробластопении.

Признак	Транзиторная эритробластопения	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

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 эритроцитарной 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 темпснижения дозы замедлить — каждые 4 нед, возможен переход на альтернирующий режим приема препарата, скорость снижения дозы в этом случае — каждые 8 нед. 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 в возрастной дозе

препаратов:

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 стероидозависимых 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, туберкулеза, кори, краснухи, паротита].

Перед началом ГКС терапии необходимо провести исследования:

- общего белка и белковых фракций;
- содержания IgA, IgM, IgG;
- иммунофенотипирования лейкоцитов;
- содержания витамина D.

На терапии ГКС необходимо контролировать:

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

2 –я 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). Пациентам, ранее получавшим иммуносупрессивную терапию, необходимо трансфузировать 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 должно составлять 115-120 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной массы 10-15 мл/кг, кратность — каждые 3 -4 нед. Для трансфузии используется индивидуально подобранная лейкодепле-тированная и облученная эритроцитная масса (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:

- 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, сывороточный ферритин) 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 инициирована как можно раньше, оптимально с 6 мес, но не позже 2 лет. Хелаторную терапию рекомендуется начинать после 5 трансфузий эритроцитной массы и /и липовы шения ферритина сыворотки >500 м кг/л (В). Отменяться хелаторная терапия может при достижении верхней границы возрастной нормы содержания 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. 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/сут или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки (В)], при содержании ферритина сыворотки менее 500 мг/л доза снижается до 125-250 мг/сут (С), дефероксамин [начальная доза 40 мг/кг/сут подкожно 5 дней в неделю в виде длительной инфузии (8-12 ч), 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 деферазирокса [30 мг/кг/сут per os ежедневно] в сочетании с дефероксамином [40-50 мг/кг/сут подкожно ежедневно в течение 8-12 ч

(С)]. Применение деферипрона в качестве препарата 1-й линии нецелесообразно в связи с высоким риском развития агранулоцитоза, и его назначение возможно только при наличии противопоказаний к деферазироксу и дефероксамину.

При проведении хелаторной терапии необходимо контролировать:

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

2-я 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).

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 и учитывая риск прогрессивного угнетения кроветворения и развития злокачественных заболеваний у больных АДБ, ответивших на ГКС-терапию (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%, а 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 пациента младше 9 лет составляет 85%.

Альтернативная терапия (D)

Описаны случаи достижения ремиссии при использовании лейцина [700 мг/кг/м² 23 раза в сутки] и с отатерцепта (0,75-1,0 мг/кг подкожно каждые 3 нед), однако в клинических рандомизированных исследованиях эффективность такой терапии не доказана.

БЕРЕМЕННОСТЬ

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

ПРОГНОЗ

- В целом прогноз для жизни достаточно благоприятный. Продолжительность жизни ограничена в первую очередь развитием осложнений от проводимой терапии.
- Спонтанная ремиссия АДБ возможна примерно в 20% случаев к 25 годам независимо от ранее проводимой терапии.
- Осложнение заместительной терапии эритроцитной массой — посттрансфузионная перегрузка железом — может существенно сокращать продолжительность жизни и ухудшать качество жизни больных.
- Продолжительность жизни больных: до 40 лет доживает 75,1±4,8% больных; в случае достижения спонтанной ремиссии или медикаментозной компенсации выживаемость составляет 85-100%; трансфузионно зависимые пациенты доживают до взрослого возраста в 60% случаев.
- Общая выживаемость после родственной совместимой ТГСК, если

она проводилась до 9-летнего возраста, составляет 95%, после неродственной полностью совместимой ТГСК — 85%.

■ 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.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ (D)

Диспансерное наблюдение за пациентами, получающими терапию глюкокортикостероидами

- Осмотр гематолога в начале терапии каждые 2 нед 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 мес.
- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 12 мес.
- Электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ 1 раз в 12 мес.
- Остеоденситометрия 1 раз в 12 мес.
- МРТ T2* печени и миокарда 1 раз в 12 мес.
- Консультация специалистов (кардиолог, эндокринолог) 1 раз в 12 мес.
- 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 нед.
- 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 мес.

- УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 мес.
- ЭКГ, ЭхоКГ 1 раз в 12 мес.
- Проба Кумбса прямая 1 раз в 6-12 мес.
- Фенотипирование эритроцитов по АВ0, Rh-, Kell и другим редким антигенам 1 раз в год.
- Остеоденситометрия 1 раз в 12 мес.
- МРТ T2* печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза 1 раз в 12 мес.
- Чрескожная биопсия печени с количественной оценкой содержания железа при сохранении ферритина сыворотки более 1000 мкг/л более 6 мес. Это исследование должно проводиться только в специализированном центре, при наличии отработанной методики определения содержания железа.
- Консультация специалистов (кардиолог, эндокринолог) 1 раз в 12 мес.
- Исследование гормонального статуса по назначению эндокринолога.
- Исследование на ВИЧ, гепатиты (В, С и др.) 1 раз в 12 мес.
- Исследование пунктата костного мозга и трепанобиоптата 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 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

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

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 (ESPFI) *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.
21. Влахос А., Бланк Л., Липтон Дж.М. Анемия Даймонда-Блекфена: модель трансляционного подхода к пониманию заболеваний у людей / / *Рос. журн. детской гематологии и онкологии*. — 2014. № 3. С. 20-35.
22. Smetanina N.S., Ovsyannikova G.S., Mersiyanova I.M. et al. Diamond-Blackfan anemia in Russian Federation / / *Hematologica*. 2014. Vol. 99, suppl. 1. — P. 388-389.
23. Сметанина Н.С., Овсянникова Г.С., Мерсиянова И.В. и др. Анемия Даймонда-Блекфена в Российской Федерации / / *Педиатрия*. — 2014. Т. 93, № 3. — С. 69-73.