

Главный внештатный специалист детский  
гематолог Минздрава России  
Президент Национального общества  
детских гематологов онкологов России  
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
по диагностике и лечению анемии Даймонда-Блекфена у детей

Издание официальное

Москва  
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

### **Сведения о стандарте**

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Масчан М.А., Лукина Е.А., Лунякова М.А.

## Содержание

- 1 Область применения
- 2 Нормативные ссылки
- 3 Общие положения
  - 3.1 Ответственные исполнители
  - 3.2 Общие вопросы
  - 3.3 Клиническая картина
  - 3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике анемии Даймонда-Блекфена
  - 3.5 Общие подходы (принципы) к терапии анемии Даймонда-Блекфена
  - 3.6 Дифференциальная диагностика
  - 3.7 Диспансерное наблюдение
  - 3.8 Прогноз
  - 3.9 Социальная и психологическая реабилитация
  - 3.10 Выбор профессии
  - 3.11 Отношение к рождению детей
  - 3.12 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование
- 4 Характеристика требований
  - 4.1 Модель пациента. Анемия Даймонда-Блекфана
    - 4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента
    - 4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента
    - 4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента
    - 4.1.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов
  - 4.2 Требования к лекарственной помощи стационарной
  - 4.3 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам
  - 4.4 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом
  - 4.5 Требования к диетическим назначениям и ограничениям
  - 4.6 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента
- 5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола
- 6 Мониторирование протокола

- 6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола
- 6.2 Принципы рандомизации
- 6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений
- 6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол
- 6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга
- 6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола
- 6.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола
- 6.8 Возможные исходы и их характеристика
- 6.9 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества
- 6.10 Сравнение результатов
- 6.11 Порядок формирования отчета

#### Приложение А (справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

#### Приложение Б (справочное)

Дифференциальные различия АДБ и транзиторной эритробластопении.

#### Приложение В

Форма карты пациента

## **Область применения**

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) диагностики и лечения анемии Даймонда-Блекфена (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при врожденной апластической анемии Даймонда-Блекфена.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

## **2 Нормативные ссылки**

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

---

Издание официальное

**П р и м е ч а н и е** — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

### **3 Общие положения**

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение Анемии Даймонда-Блекфена» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и последующей терапии пациентов с данным заболеванием;
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

#### **3.1 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

Рецензирование и обсуждение содержания клинических рекомендаций проходило на

сайте НОДГО, национальных форумах, конференциях и съездах.

### **3.2 Общие вопросы**

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.

### **3.3 Клиническая картина**

- 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 перцентилля.
- 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.

### **3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике АДБ**

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

- 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).

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.

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.

### 3.5 Общие подходы (принципы) к терапии АДБ

1-я линия терапии: глюкокортикостероидная терапия (уровень убедительности доказательства 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. Терапию глюкокортикостероидами (ГКС; преднизолон, метилпреднизолон) начинают через 2 нед после проведенной трансфузии эритроцитной 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. 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 три 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 (уровень убедительности доказательства 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 лейкодеплетированная и облученная эритроцитная масса (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства 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/или повышения ферритина сыворотки >500 мкг/л (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства В)], при содержании ферритина сыворотки менее 500 мкг/л доза снижается до 125-250 мг/сут (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства 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) (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства D)

Описаны случаи достижения ремиссии при использовании лейцина [по 700 мг/кг/м<sup>2</sup> три раза в сутки] и сотатерцепта (0,75-1,0 мг/кг подкожно каждые 3 нед), однако в клинических рандомизированных исследованиях эффективность такой терапии не доказана.

### **3.6 Дифференциальная диагностика**

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 (приложение Б).
- 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). 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.

### **3.7 Диспансерное наблюдение**

После установления диагноза, выбора лечебной тактики, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность - гематолога) по месту жительства. Терапия проводится амбулаторно, длительно/пожизненно. Больные и члены их семей должны быть подробно ознакомлены как с сутью заболевания, возможным осложнениям проводимой терапии, так и обучены правилам индивидуальной гигиены. Профилактическая вакцинация проводится в соответствии с Национальным календарем. Необходимые мероприятия при диспансерном наблюдении представлены в таблице 1.

Таблица 1. необходимые медицинские услуги при диспансерном наблюдении.

Исследования	Проводимая терапия	
	Глюкокортикостероидная	Заместительная терапия эритроцитной массой без/с хелаторной терапией
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 мес.	
Кардиолог	1 раз в 12 мес.	
Эндокринолог		
Инструментальные исследования		
ЭКГ	1 раз в год, при выявлении патологии чаще	
ЭХО-КГ		
Денситометрия	Для пациентов старше 5 лет – 1 раз в год	Не требуется
Холтеровское мониторирование сердечного ритма	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет в случае сохранения ферритина сыворотки более 1000 мкг/л в двух последовательных анализах - 1 раз в год
Мониторирование суточного артериального давления	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет в случае сохранения ферритина сыворотки более 1000 мкг/л в двух последовательных анализах - 1 раз в год
МРТ в режиме T2* печени, миокарда, поджелудочной железы и гипофиза	Не требуется	Для пациентов 5-ти лет и старше 1 раз в год

УЗИ органов брюшной полости и почек	1 раз в год	1 раз в 6 мес
ARFI-эластография печени, поджелудочной железы	Не требуется	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год
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, K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> )	1 раз в 6 мес.	1 раз в 1 месяц при подборе дозы хелатора, далее 1 раз в 3 месяца
Клиренс эндогенного креатинина	Не требуется	Каждые 6-12 месяцев при проведении хелаторной терапии
Сывороточное железо, ОЖСС (НЖСС), НТЖ, ферритин сыворотки	1 раз в 6-12 месяцев	До начала хелаторной терапии 1 раз в 6-12 месяцев; при подборе дозы хелатора каждые 3 месяца, далее каждые 6 месяцев
pTФР	1 раз в год	Не требуется
Антиэритроцитарные антитела (непрямая и прямая пробы Кумбса)	Не требуется	Перед каждой трансфузией эритроцитной массы
иммунофенотипирование эритроцитов по системе АВ0, Rh-фактору и редким группам крови (Kell и др.)	Не требуется	1 раз в год
содержание IgA, IgM, IgG	1 раз в год	Не требуется
содержание витамина D в	1 раз в год	Не требуется

сыворотке крови		
ТТГ (тиреотропный гормон)	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год	
Т4 свободный (тироксин свободный)		
Паратиреоидный гормон		
Пролактин		
Кортизол		
IGF-I, инсулиноподобный фактор роста	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год	
Остеокальцин	Для пациентов старше 2 лет – 1 раз в год	
В-Cross Laps в сыворотке крови		
Кальций общий в сыворотке крови		
Кальций ионизированный в сыворотке крови		
Фосфор в сыворотке крови		
Гликозилированный гемоглобин	1 раз в год	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год

### 3.8 Прогноз

В целом прогноз для жизни достаточно благоприятный. Выполнение данных клинических рекомендаций позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. Продолжительность жизни ограничена в первую очередь развитием осложнений от проводимой терапии.

Спонтанная ремиссия АДБ возможна в примерно 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 ремиссии или медикаментозной ремиссии 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.

### **3.9 Социальная и психологическая реабилитация**

Возможность пребывания в организованном коллективе: на фоне любой терапии возможно пребывание в детском коллективе. Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере ограничена эпидемиологической ситуацией и возможностью непрерывно проводить назначенное лечение. Возможность нагрузок и занятий спортом: возможны бесконтактные виды спорта (плавание, др.).

### **3.10 Выбор профессии**

При отсутствии ТГСК избегать профессий, связанных возможными травмами. При успешной ТГСК ограничений нет.

### **3.11 Отношение к рождению детей**

Без ТГСК детородная функция обычно не страдает, после проведенной ТГСК возможно бесплодие.

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

### **3.12 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование**

Семья больного АДБ

При генетическом консультировании необходимо учитывать высокую вероятность рождения больного ребенка в данной семье при последующих беременностях. Пренатальная диагностика возможна при идентифицированной мутации у пациента; в ~30% случаев мутацию выявить не удастся, следовательно проведение пренатальной диагностики становится невозможно.

#### Больной АДБ

При генетическом консультировании необходимо учитывать крайне высокую вероятность рождения больного ребенка.

У пациентов мужского пола при идентифицированной мутации возможно проведение генетического исследования спермы для определения риска передачи данного заболевания следующему поколению. В случае выявления только мутантного аллеля – риск рождения больного ребенка составляет 100%, деторождение не рекомендуется. В случае наличия нормального и мутантного аллеля – показана ЭКО с предимплантационной диагностикой.

У пациентов женского пола при идентифицированной мутации возможно ЭКО с предимплантационной диагностикой.

## 4 Характеристика требований

### 4.1 Модель пациента. Анемия Даймонда-Блекфена

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Анемия Даймонда-Блекфена
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь: Агранулоцитоз, Трехростковая цитопения. Пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка: Стероидная язва, Желудочное кровотечение, Кровотечение из двенадцатиперстной кишки.

	<p>Органы зрения:</p> <p>Лекарственная катаракта.</p> <p>Инфекционные проявления.</p> <p>Злокачественные новообразования.</p> <p>Сердечно-сосудистая система:</p> <p>Сердечная недостаточность,</p> <p>Нарушения сердечного ритма</p> <p>Железы внутренней секреции:</p> <p>Сахарный диабет,</p> <p>Гипогонадизм,</p> <p>Остеопороз,</p> <p>Выраженная задержка роста</p>
Код по МКБ-10	D61.0

#### 4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Анамнестические и объективные данные: наличие АДБ в семье; отставание в физическом развитии, особенно в росте; отсутствие гепатоспленомегалии; врожденные аномалии развития, характерные для заболевания

Лабораторные данные: нормохромная, обычно макроцитарная, анемия в раннем возрасте без вовлечения других клеточных линий; ретикулоцитопения; нормоклеточный костный мозг с селективным уменьшением эритроидных предшественников; выявление мутаций рибосомальных генов, GATA1, FLVCR методом секвенирования; нормальный кариотип клеток костного мозга, отрицательный тест с диэпоксипутаном; повышение HbF у детей старше 6 мес.; повышение активности эритроцитарной аденозин дезаминазы.

#### 4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики в стационаре представлен в таблице 2.

Таблица 2. Диагностика в стационаре, в том числе дневном стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность предоставления
--------	-----------------	------------------------	--------------------------

В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1,000	1,000
А08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1,000	1,000
А09.05.002	Оценка гематокрита	1,000	1,000
А09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1,000	1,000
А09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	1,000	1,000
А09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1,000	1,000
А09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1,000	1,000
А09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1,000	1,000
А09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	1,000	1,000
А12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	0,800	1,000
А12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,800	1,000
А12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	1,000	1,000
А12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	1,000	1,000
А12.05.056	Идентификация генов	1,000	1,000
В03.016.004	Анализ крови биохимический	1,000	1,000

	общетерапевтический		
В03.016.006	Анализ мочи общий	1,000	1,000
А12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина	1,000	1,000
	Исследование содержания растворимого трансферринового рецептора	1,000	1,000

#### **4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента**

Алгоритм лечения АДБ определяется возрастом пациента и, как правило, рассматривается индивидуально. На первом году жизни не рекомендуется использовать глюкокортикостероидную (ГКС) терапию в связи с существенным нарушением роста ребенка. Оптимальное начало ГКС терапии в возрасте 12-15 мес. При существенных проблемах с венозным доступом и недоступности эритроцитной массы надлежащего качества (лейкодеплетированной и облученной) глюкокортикостероиды можно начинать с 6 месяцев; при существенном снижении темпов роста ребенка (менее 30 центиля к 12 месяцам) старт ГКС терапии можно отложить до 15-18 месяцев. В случае развития стероидзависимых нежелательных явлений терапия ГКС прекращается и пациент переводится на регулярные трансфузии эритроцитной массой в сочетании с хелаторной терапией. Заместительные трансфузии эритроцитной массы - единственная опция для пациентов в возрасте <1 года, 10-14 лет и не ответивших на терапию ГКС. 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 и начать регулярные заместительные трансфузии эритроцитной массы для обеспечения максимального роста ребенка.

ТГСК является единственным радикальным методом лечения.

#### **4.1.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов**

Все больные с анемией Даймонда-Блекфена являются кандидатами для проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (ТГСК), как единственного

радикального метода лечения данного заболевания. При отсутствии совместимого донора возможно проведение консервативного лечения, направленного или на медикаментозную компенсацию костномозговой недостаточности, или на замещение донорскими эритроцитами с соответствующим параллельным выведением излишка железа. В случае принятия решения о проведении ТГСК пациенту, ранее получавшему заместительную терапию донорской эритроцитной массой, необходимо тщательно исследовать содержание железа в печени и миокарде, интенсифицировать хелаторную терапию, т.к. сохранение перегрузки железа повышают токсичность и вероятность инфекционных осложнений ТГСК.

При использовании глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов необходимо своевременное назначение сопутствующей терапии, направленной на профилактику развития осложнений терапии (стероидная язва, гипокалиемия, стероидный остеопороз). В случае возникновения инфекции необходимо немедленное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

При начале хелаторной терапии для выведения накопившегося избытка железа вследствие регулярных трансфузий донорской эритроцитной массы необходимо четко контролировать функцию печени и почек, своевременно модифицировать дозу препаратов во избежание развития токсичности.

#### 4.2 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, представленной в таблице 3.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
	D07AA	Преднизолон	0,2	40	14600
	D07AA	Метилпреднизолона ацепонат	0,3	40	14600
	00000	Эритроцитарная масса с удаленным лейкоцитарным антигеном	0,6	2 дозы	24 дозы

		м слоем			
	V03AC	Деферазирокс	0,5	1000 мг	5000 мг
	V03AC	Дефероксамин	0,1	2000 мг	10000 мг

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза преднизолон (метилпреднизолон), препаратов хелаторов железа и объем эритроцитной массы должны быть рассчитаны пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза при средней продолжительности терапии 12 месяцев (заболевание требует пожизненного лечения).

#### 4.3 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 4 и 5.

Таблица 4. Медицинские услуги по уходу за пациентом на терапии ГКС

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
V01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
V04.005.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	1	8
V01.015.003	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный	1	1
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
V01.058.003	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога	1	1
V04.029.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	0,3	3

V04.007.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра	1	4
V04.015.003	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога диспансерный	0,3	6
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	1
A04.10.002	Эхокардиография	1	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A06.03.061	Рентгеноденситометрия	0,5	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	8
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1	8
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина сыворотки крови	1	8
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	1	8
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	8
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	8
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	1	8
A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	1	8
	Исследование содержания растворимого трансферринового рецептора	1	8
A12.05.056	Идентификация генов	0,6	1
A12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина	0,6	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1

A12.22.005	Проведение глюкозотолерантного теста	0,5	1
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	0,5	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	0,5	1
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1
A09.05.206	Исследование уровня ионизированного кальция в крови	0,8	1
A09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	0,8	1
A09.05.063	Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	0,8	1
A09.05.221	Определение 1,25-ОН витамина Д в крови	1	1
A09.05.135	Исследование уровня общего кортизола в крови	0,5	1
	Исследование уровня ТТГ	0,5	1
	Исследование уровня пролактина в крови	0,5	1
	Исследование уровня кортизола в крови	0,5	1
A09.05.204	Исследование уровня инсулиноподобного фактора роста в крови	0,3	1
	Исследование уровня остеокальцина в крови	0,5	1
	Исследование $\beta$ -Cross Laps в сыворотке крови	0,5	1

кратность выполнения медицинских услуг указана с учетом необходимости пожизненного (в случае невозможности проведения ТГСК) лечения пациента из расчета на 1 год.

Таблица 5. Медицинские услуги по уходу за пациентом на терапии заместительными трансфузиями эритроцитной массой в сочетании с хелаторной терапией

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
B04.005.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	1	11
B01.015.003	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный	1	1
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
B01.058.003	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога	1	1
B04.029.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	0,3	3
B04.007.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра	1	4
B04.015.003	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога диспансерный	0,3	6
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	2
A04.10.002	Эхокардиография	1	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	12
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	7
A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1	9
A09.05.008	Исследование уровня трансферрина	1	9

	сыворотки крови		
A09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови	1	9
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	7
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	7
A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки	1	9
A12.05.019	Исследование насыщения трансферрина железом	1	9
A12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	1	9
A12.05.056	Идентификация генов	0,6	1
A12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина	0,6	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	12
A12.22.005	Проведение глюкозотолерантного теста	0,3	1
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	0,5	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	0,5	1
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1
A09.05.206	Исследование уровня ионизированного кальция в крови	0,8	1
A09.05.058	Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	0,8	1
A09.05.063	Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	0,8	1
A09.05.135	Исследование уровня общего кортизола в крови	0,5	1
	Исследование уровня ТТГ в крови	0,5	1

	Исследование уровня пролактина в крови	0,5	1
	Исследование уровня кортизола в крови	0,5	1
A09.05.204	Исследование уровня инсулиноподобного фактора роста в крови	0,3	1
	Исследование уровня остеокальцина в крови	0,5	1
	Исследование $\beta$ -Cross Laps в сыворотке крови	0,5	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	1	1
A12.05.008	Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)	1	12
A12.05.009	Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	1	12

кратность выполнения медицинских услуг указана с учетом необходимости пожизненного (в случае невозможности проведения ТГСК) лечения пациента из расчета на 1 год.

#### 4.4 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Основная часть мероприятий проводится амбулаторно под контролем педиатра и врача-гематолога. Однако первоначальное обследование и первичное назначение терапии целесообразно проводить в дневном или круглосуточном стационаре (в зависимости от тяжести состояния больного) ЛПУ, в структуре которого должно быть отделение (палата) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии. Обязательное наличие цитологической, биохимической и экспресс-лаборатории. Принимая во внимание тот факт, что анемия Даймонда-Блекфена является орфанным заболеванием целесообразно направлять пациентов 1 раз в год для оценки качества оказываемой медицинской помощи и проведения при

необходимости высокотехнологичного медицинского обследования (например, исследование генов, МРТ в режиме T2\*) в акретитованные для данных исследований учреждения.

#### 4.5 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Пациенты с анемией Даймонда-Блекфена не нуждаются в специальных диетических назначениях кроме случаев развития осложнения проводимого лечения в виде инсулинзависимого сахарного диабета (вследствие терапии глюкокортикостероидами или трансфузионной перегрузки железом).

#### 4.6 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента

Группа лекарственных средств основного ассортимента

Код АТХ	Препарат	Уровень доказательности
D07AA	Преднизолон	A
D07AA	Метилпреднизолон	A
00000	эритроцитная масса	A
V03AC	Деферазирокс	B
V03AC	Дефероксамин	B

Группа лекарственных средств дополнительного ассортимента

Группа	Уровень доказательности
Ингибиторы протонной помпы	C
Препараты калия	C
Препараты кальция	C
Витамин D	C
Триметоприм/сульфаметоксазол	C

## **5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола**

Не предусмотрены.

## **6 Мониторирование протокола**

### **6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола**

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную и стационарную помощь гематологическим больным.

Учреждение, ответственное за мониторинг настоящего протокола, назначают в установленном порядке.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о появлении пациентов, соответствующих данной модели в лечебно-профилактических учреждениях всех уровней;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинге являются:

- медицинская документация — карты пациента (приложение В);
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинге стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Карты пациента (приложение В) заполняются в медицинских учреждениях, определенных перечнем по оказанию медицинских услуг пациентам с орфанными заболеваниями, ежегодно и передаются в учреждение, ответственное за мониторинг, не позднее, чем через 2 недели после окончания указанного срока.

В анализ включаются все карты.

В показатели, анализируемые в процессе мониторинга, входят, критерии включения и исключения из протокола, перечень медицинских услуг, перечень лекарственных средств,

исходы заболевания, затраты на выполнение медицинской помощи по протоколу и др.

## **6.2 Принципы рандомизации**

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена в связи с малым количеством больных, анемия Даймонда-Блекфена является орфанным заболеванием со средней частотой встречаемости 1 пациент на 5 000 000 населения.

## **6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений**

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в карте пациента (приложение В) и передают в соответствии с установленным порядком.

## **6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол**

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

## **6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга**

Пациент считается включенным в мониторингование при постановке диагноза АДБ и заполнении на него карты пациента. Исключение из мониторингования проводится в случае смерти пациента с обязательным указанием причин смерти.

В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторингование, с отметкой об исключении пациента из протокола с указанием причины смерти.

## **6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола**

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

## **6.7 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращения действия требований протокола**

Протокол не перестает действовать при появлении признаков злокачественного заболевания или другого заболевания, являющегося осложнением проводимой терапии. При

развитии другого заболевания медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола ведения больных.

Протокол перестает действовать после выполнения ТГСК (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ТГСК).

## 6.8 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы АДБ и их характеристика представлены в таблице 6.

Таблица 6. Возможные исходы АДБ и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Выздоровление	90	Выполнение ТГСК	9	Пациент ведется по протоколу ТГСК
Спонтанная ремиссия	10	Восстановление и сохранение без лечения нормального гемопоза	Старше 15 лет	Пациент наблюдается педиатром или терапевтом районной поликлиники
Медикаментозная стабилизация	40	Сохранение нормального гемопоза на фоне проведения ГКС терапии по данным клиническим рекомендациям	2	Пациент ведется по данному протоколу совместно с участковым педиатром
Летальный исход	3	Наступление	В любом возрасте	–

		<p>смерти в результате инфекционных осложнений, перегрузки железом, злокачественных новообразований</p>		
--	--	---	--	--

### **6.9 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества**

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

### **6.9 Сравнение результатов**

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

### **6.10 Порядок формирования отчета**

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по улучшению качества оказания медицинской помощи.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати

## Приложение А (справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;

- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;

- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;

- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в конкретной ситуации;

- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Приложение Б  
(Справочно)

Дифференциальные различия АДБ и транзиторной эритробластопении

Признак	Транзиторная эритробластопения	Анемия Даймонда-Блекфена
Частота встречаемости	Редко	Очень редко (5-10 на 10 <sup>6</sup> 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 спонтанной клинико-гематологической компенсации (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

Приложение В

Форма карты пациента

\_\_\_\_\_  
Наименование Медицинской организации

\_\_\_\_\_  
Наименование отделения

История болезни № \_\_\_\_\_

(при переводе указать — из \_\_\_\_\_ в \_\_\_\_\_)

Фамилия, инициалы пациента

\_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ Пол Муж Жен

Возраст начала клинических проявлений

Госпитализация: экстренная, плановая (подчеркнуть) Направлен

\_\_\_\_\_

Диагноз (указывается полностью).

основной

осложнение основного

сопутствующий

Модель пациента

## ДАННЫЕ ОСМОТРА

Пороки развития (в соответствующей графе перечислить имеющиеся пороки развития, при отсутствии – написать «нет»)

Аномалия черепа и лицевого скелета	
Аномалия кистей рук	
Патология сердца	
Пороки развития мочеполовой системы	
Пороки развития ЦНС	

Физическое развитие:

масса тела \_\_\_\_\_ кг; рост \_\_\_\_\_ см

## ОБСЛЕДОВАНИЕ

при постановке диагноза

Код услуги	Наименование услуги	Дата	Результат
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый		
А09.05.076	Исследование уровня ферритина в крови		
	Исследование уровня растворимого трансферринового рецептора в крови		
А12.05.056	Идентификация генов		
А12.05.012.002	Выявление типов гемоглобина		

Назначенная терапия

В случае проведения ГКС терапии необходимо указать:

препарат \_\_\_\_\_, стартовая доза \_\_\_\_\_ мг/кг/сут, длительность приема

полной дозы \_\_\_\_\_ дней, получен или нет эффект, в случае достижения эффекта указать поддерживающую дозу \_\_\_\_\_ мг/кг/сут; Hb \_\_\_\_\_ г/л, RBC \_\_\_\_\_  $10^9$ /л, число ретикулоцитов \_\_\_\_\_%, содержание растворимого трансферринового рецептора в сыворотке крови \_\_\_\_\_ мг/л

В случае проведения заместительной терапии указать:

суммарный объем за год (мл) \_\_\_\_\_

интервал с которым проводились переливания донорской эритроцитной массы (недели)

\_\_\_\_\_

концентрация Hb до переливания \_\_\_\_\_ г/л (указывается средняя величина за год наблюдения)

концентрация Hb после переливания \_\_\_\_\_ г/л (указывается средняя величина за год наблюдения)

хелаторная терапия не проводилась / проводилась (не нужно зачеркнуть)

если проводилась указать:

препарат \_\_\_\_\_ доза (мг/кг/сут) \_\_\_\_\_

В случае достижения одного из ниже перечисленного указать дату:

исход	Дата наступления	Примечание
спонтанная ремиссия		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
медикаментозная компенсация		при последующем наблюдении указать сохраняется или нет, дату внесения записи
ТГСК		указать тип ТГСК
летальный исход		указать причину смерти

заполняется экспертом

ЗАК ЛЮЧ	Полнота выполнения обязательного перечня услуг	да	нет	Примечание

Выполнение сроков выполнения услуг	да      нет	
Полнота выполнения обязательного перечня лекарственных ассортимента	да      нет	
Адекватность выбора терапии	да      нет	
Комментарии:		
_____ (дата)	_____ (подпись)  _____	

## 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.
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
24. *Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов*

В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Моршакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .