



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Анемия Даймонда-Блекфена

МКБ 10: **D61.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2018** (пересмотр каждые 5 лет, в случае получения убедительных данных, влияющих на эффективность лечения, ранее)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Национальное общество детских гематологов и онкологов**
- **Национальное гематологическое общество**

Утверждены

Национальным обществом детских гематологов,
онкологов

Национальным гематологическим обществом

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	7
2. Диагностика	12
3. Лечение.....	16
4. Реабилитация	21
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	21
6. Организация медицинской помощи	24
7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	25
Критерии качества оценки медицинской помощи	27
Список литературы.....	30
Приложение А1. Состав рабочей группы	36
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	37
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	39
.....	39
Приложение В. Информация для пациента	40
Приложение Г. Справочная информация.....	42

Ключевые слова

- дети
- врожденная апластическая анемия
- анемия Даймонда-Блекфена
- диагностика
- лечение
- перегрузка железом
- хелаторная терапия
- заместительные трансфузии эритроцитной массы

Список сокращений

- АДБ – анемия Даймонда - Блекфена
- ГКС - глюкокортикоидная терапия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- МДС – миелодистпластический синдром
- МРТ – магниторезонансная томография
- НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки
- НТЖ – насыщение трансферина железом
- ОЖСС - общая железосвязывающая способность сыворотки
- ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
- ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦМВ - цитомегаловирус
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ЭХО-КГ – эхокардиография
- ABO – группа крови по системе ABO
- eADA – эритроцитарная аденозиндезминаза
- HLA – главный комплекс гистосовместимости
- Ig – иммуноглобулин
- MCH – средняя концентрация гемоглобина
- per os – внутрь (перевод с латинского)
- p53 – внутриклеточный белок, который защищает организм от последствий повреждения ДНК, инициируя либо арест клеточного цикла, либо апоптоз поврежденных клеток, основной опухолевый суппресор
- Rh – резус фактор

Термины и определения

Агранулоцитоз – число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$

Аллоиммунизация - выработка антител к антигенам других людей.

Анемия – снижение содержания гемоглобина.

Апоптоз – естественная гибель клеток.

Арест клеточного цикла – остановка деления клеток.

Гаплонедостаточность – недостаточность половинного количества генного продукта для нормального функционирования организма.

Гепатоспленомегалия – увеличение размеров печени и селезенки.

Гипертелоризм – широко поставленные глаза.

Готическое небо – высокое небо.

Вакцинопрофилактика – введение вакцин для профилактики инфекций.

Коарктация аорты – сужение аорты.

Лейкодеплетированная – очищенная от примесей лейкоцитов.

Микрогнатия – челюсть уменьшенного размера.

Микроотия – маленькие ушные раковины.

Небная расщелина - незаращение верхнего неба.

Нейтропения – снижение числа нейтрофилов в периферической крови.

Нормохромная анемия – анемия с нормальным цветовым показателем (нормальным МСН) эритроцитов.

Остеоденситометрия – измерение минеральной плотности костей.

Ретикулоцитопения – снижение числа ретикулоцитов в периферической крови.

Синдактилия – сращение пальцев.

Тромбоцитоз - повышение числа тромбоцитов в периферической крови.

Тромбоцитопения – снижение числа тромбоцитов в периферической крови.

Хелатор – вещество, образующее устойчивое нетоксичное соединение с металлом (в данном случае с железом), способное покинуть организм.

Хелаторная терапия – использование хелаторов с лечебной целью.

Эритробластопения – снижение числа эритробластов в костном мозге.

Анемия Даймонда – Блекфена - 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.

Синдром Пирсона – мультисистемное заболевание с преобладающим вовлечением кроветворения, поджелудочной железы и печени, развивающиеся вследствие дефекта митохондриальной ДНК.

Рибосомопатии - группа генетически детерминированных расстройств, являющихся результатом нарушения синтеза рибосом или их функциональных дефектов.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Анемия Даймонда-Блекфена - 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 [1-5].

1.2 Этиология и патогенез

В настоящее время данные о генетических нарушениях (повреждение рибосом за счет нарушения формирования их субъединиц), лежащих в основе патогенеза АДБ, приводящих к гаплонедостаточности рибосом, позволяют отнести данное заболевание к группе рибосомопатий [5,6]. Мутации в генах рибосомальных белков приводят к нарушению синтеза как малых, так и больших субъединиц рибосом, что индуцирует p53 с последующим арестом клеточного цикла на границе фаз G₁/S [7-12], было показано, что данные изменения не затрагивают другие клеточные линии [9]. При этом известно, что мутации в различных генах рибосомальных белков по-разному влияют на дифференцировку клеток эритроидного ряда [13,14]. Например, мутации в гене *RPS19* индуцировали снижение пролиферации клеток-предшественников, однако конечная дифференцировка эритроцитов оставалась ненарушенной. В то же время мутации в гене *RPL11* приводили не только к резкому подавлению пролиферации эритроидных предшественников, но и к торможению дифференцировки эритроцитов и значительному увеличению апоптоза в культуре клеток [15].

Еще одним объяснением нарушения эритропоэза может служить тот факт, что эритроидная дифференцировка сопровождается разительной перестройкой ядерных структур с конденсацией хроматина, являющейся подготовительным

шагом для утраты ядра. Вследствие этого ядрышко подвергается структурным и молекулярным изменениям, что может потенцировать рибосомальный стресс, вызванный мутациями в рибосомальных белках, и вести к апоптозу [16]. В норме транскрипты будущих рибосомальных белков образуются в ядре РНК-полимеразой II, транслируются в цитоплазме, после чего данные белки транспортируются в ядрышко, где принимают участие в формировании рибосом. 40S и 60S субъединицы рибосом затем экспортируются из ядрышка через нуклеоплазму в цитоплазму, где соединяются в 80S субъединицей рибосомы и выполняют свою роль в синтезе белка в клетке [17].

По некоторым данным, мутации в генах *RPL5* и *RPL11* чаще ассоциируются с наличием врожденных аномалий, чем мутации в гене *RPS19*, причем первые характеризуются более тяжелым фенотипом [18].

В настоящее время описан большой спектр мутаций и делеций различных генов рибосомальных белков, наиболее часто встречаемые поломки в генах *RPS19*, *RPS10*, *RPS24*, *RPS26*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL35a*, *RPS7*, *RPS17* [19-21]

Идентифицированы также единичные случаи АДБ в результате мутации генов *GATA1*, *FLVCR1*, *ADA2* и *TFR2* [22,23,24].

1.3 Эпидемиология

По данным Kynaston et al (1993) расчетная частота распространенности заболевания составляет 1 на 100 000 или 1 на 200 000 рожденных живыми детей [25], по данным других авторов – 5-7 на 1 000 000 рожденных живыми детей вне зависимости от национальности и пола [26-28]. По данным Российского регистра показатель среднегодовой распространенности АДБ у детей составляет $5,75 \pm 0,87$ случая на 100 000 новорожденных детей, рожденных живыми, а среднегодовой показатель заболеваемости детей АДБ на территории РФ – $0,63 \pm 0,034$ случаев на 100 000 новорожденных мальчиков и девочек, рожденных живыми (min–max 0,47–0,74 случаев) [29]. Около 45% больных – семейные случаи с аутосомно-доминантным путем наследования, оставшиеся 55%

больных – спорадические случаи [28].

Кумулятивный риск развития всех злокачественных новообразований у больных АБД превышает общепопуляционный в 5,4 раза. Максимальный риск развития был отмечен для миелодиспластического синдрома, острого миелобластного лейкоза, аденокарциномы толстой кишки, остеогенной саркомы и злокачественных опухолей женских половых органов [9].

Не менее 40% пациентов с АДБ нуждаются в проведении постоянной трансфузионной терапии [2]. Около 75% пациентов с АДБ доживают до возраста 40 лет, для трансфузионно-зависимых пациентов этот показатель составляет чуть более 57% [10].

1.4 Кодирование по МКБ-10

D61.0 – конституциональная апластическая анемия

1.5 Классификация

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

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

1.6 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.

В таблице 1 представлен перечень врожденных аномалий, собранный группой под руководством Alter В.Р. с соавт. (1987) [61].

Наиболее часто встречающиеся врожденные пороки развития (ВПР) – это аномалии лицевого черепа, верхних конечностей, сердца и мочеполовой системы (таблица 1) [1, 26, 28, 61-64].

По данным регистра пациентов АДБ Великобритании, среди 80 пациентов из когорты 20-летних у 35% пациентов с классической АДБ выявлены один или два характерных ВПР, без отставания в росте [26]. Подобные же результаты были представлены и другими странами: Францией, Италией и Северной Америкой (40%, 46% и 47%, соответственно) [28, 30-63]. Более 1 аномалии найдено у 25% пациентов. Серьезность выявленных пороков значительно варьирует даже при семейных случаях.

Наиболее распространены аномалии развития лицевого черепа: гипертелоризм, готическое небо, небная расщелина, плоская спинка носа, микрогнатия, микроцефалия, микроотия, низко расположенные ушные раковины. Данные фенотипические особенности являются классическими и были впервые описаны Cathie I.A. (1950). По данным Северо-Американского регистра АДБ они составляют до 50% от всех ВПР. Реже встречаются аномалии кистей рук – у 9-19% пациентов. Тяжесть проявлений варьирует от гипоплазии тенара большого пальца до полного отсутствия лучевой кости, также может быть удвоенный, расщепленный или 3-фаланговый большой палец (синдром Аазе) [1, 65].

Патология развития мочеполовой системы включает в себя подковообразную почку, удвоение мочевыводящей системы, гипоспадию; врожденные пороки сердца – дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктацию аорты, тетраду Фалло. Данные аномалии были описаны у 7% пациентов АДБ по данным регистров Великобритании, Франции и Италии. Однако в Северо-американском регистре, в рамках которого большинству пациентов проводилось исследование мочеполового тракта и сердца, процент встречаемости был выше – 19% и 15%, соответственно.

Низкая масса тела при рождении отмечен приблизительно в 25% случаев [26, 28]. Отставание в росте (рост ниже 30 перцентилей) имеет около 30% детей. Однако установить однозначную причину этого явления затруднительно, так как с одной стороны это может быть конституциональной особенностью пациентов с АДБ, а с другой стороны – следствием хронической анемии и побочных эффектов от проводимой терапии (перегрузка железом вследствие постоянных гемотрансфузий, длительный прием глюкокортикостероидов) [1].

При исследовании корреляции между генотипом и фенотипом относительно чувствительности к ГКС, достижению гематологической ремиссии и предрасположенности к возникновению онкологических заболеваний определенных закономерностей выявлено не было [20]. Однако мутации в генах *RPL5*, *RPS26* и *RPL11* чаще ассоциируются с аномалиями лица, рта и конечностей [65-68].

Существуют «неклассические» случаи течения АДБ [1]. Редко заболевание может манифестировать позднее 1 года жизни, и быть представленным только врожденными

пороками развития без анемии, либо с легкими гематологическими проявлениями в виде макроцитоза эритроцитов.

Термин «неклассическая картина» АДБ используется, если выявлена типичная для заболевания мутация, но в клинической картине представлены не все обязательные диагностические критерии. Более того, при исследовании пациентов с множественными пороками развития были идентифицированы пациенты с типичными мутациями АДБ, но без гематологических проявлений [1].

Про «неклассические» проявления заболевания необходимо помнить, особенно, при решении вопроса о родственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больному АДБ или планировании деторождения в семьях больных АДБ [1].

Таблица 1. Перечень негематологических проявлений, наблюдаемых у пациентов с АДБ [Alter В.Р. et al., 1987]

Локализация	Варианты
Краниофациальные аномалии	<p>Гипертелоризм</p> <p>Плоская спинка носа</p> <p>Готическое небо</p> <p>Расщелина неба и/или губы</p> <p>Микроцефалия</p> <p>Микроотия</p> <p>Микрогнатия</p> <p>Низко расположенные ушные раковины</p> <p>Низкий рост волос</p> <p>Эпикант</p> <p>Птоз</p>
Офтальмологические аномалии	<p>Врожденная глаукома</p> <p>Страбизм</p> <p>Врожденная катаракта</p>
Шея	<p>Короткая шея</p> <p>Крыловидная шея</p> <p>Аномалия Шпренгеля</p> <p>Синдром Клиппеля-Фейля</p>

Таблица 1 (продолжение). Перечень негематологических проявлений, наблюдаемых у пациентов с АДБ [Alter В.Р. et al., 1987]

Локализация	Варианты
Пальцы	3-фаланговый большой палец Удвоенный или расщепленный Гипоплазия Плоский тенар Отсутствие лучевой кости
Мочеполовая система	Подковообразная почка Удвоение почки Гипоспадия
Сердце	ДМЖП ДМПП Коарктация аорты Тетрада Фалло
Другие аномалии, затрагивающие опорно-двигательную систему	Отставание роста Синдактилия
Психомоторное развитие	Снижение успеваемости

Примечание: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Основная жалоба – бледность кожи и слизистых, слабостью, утомляемостью (у детей первых месяцев жизни проявляется быстрым утомлением при кормлении, особенно грудью матери). В дальнейшем (у детей старше 1 года) присоединяются жалобы на отставание физического роста ребенка.

Сбор анамнеза при АДБ подразумевает тщательный расспрос о возрасте появления первых симптомов заболевания, наличие в семье детей или взрослых с аналогичными проявлениями (заболеванием).

2.2 Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, наличия вторичных половых признаков в соответствующем возрасте, выявление врожденных аномалий развития. Описание врожденных пороков развития подробно представлено в разделе 1.6 «Клиническая картина».

Более чем у половины больных АДБ выявляются врожденные аномалии развития. 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 [1-5,21,25-28, 30-32].

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 [1-5,21,25-28,30-33].

Оценивая причину низкого роста у пациентов АДБ трудно отделить конституциональные особенности от побочных эффектов проводимой терапии (перегрузка железом вследствие постоянных гемотрансфузий или длительный прием глюкокортикостероидов) [1,2,5,30-33].

2.3 Диагностика, в том числе лабораторная

Диагноз АДБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (**уровень убедительности доказательства А, уровень достоверности доказательства 1**) [1-5,25-28,30=33].

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

Комментарии: 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.

При недостаточно ясной клинической картине допустимо использование термина «вероятная АДБ», например, если три обязательных критерия присутствуют при наличии отягощенного семейного анамнеза, либо выявлены два обязательных диагностических критерия и три малых дополнительных критерия, либо доказан семейный анамнез и выявлено три малых дополнительных критерия, даже при отсутствии обязательных критериев [1].

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 лейкемические лимфобласты и детям назначалась химиотерапия по поводу острого лимфобластного лейкоза.

2.4 Инструментальная диагностика

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме T2* печени и сердца рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике осложнений проводимой терапии эритроцитной массой (взвеси).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Прибегнуть к данному исследованию следует в случае, если пациент получает заместительную терапию эритроцитной массой (взвесью) и ферритин сыворотки крови у него составляет более 1000 мкг/л [34-38].

2.5 Иная (дифференциальная) диагностика

Учитывая схожесть начальных клинических проявлений и возраст их появления анемию Даймонда-Блекфена необходимо дифференцировать со следующими состояниями и заболеваниями [1,2,6]:

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 миелоидных предшественников в костном мозге, наличием кольцевых сидеробластов в костном мозге, экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и метаболическим ацидозом (лактатацидозом). 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 (синдром Кearnс-Сиаре) в более старшем возрасте.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения: обеспечить нормальный рост и развитие ребенка, сохранить трудоспособность в подростковом и взрослом возрасте, обеспечить хорошее качество жизни пациента [1-5,28,32,33,37].

1-я линия терапии: глюкокортикостероидная терапия (**уровень убедительности доказательства А**) [1-5,28,30,32,33].

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 (взвеси) в возрасте 12-15 мес жизни. При существенных проблемах с венозным доступом и недоступности эритроцитной массы (взвеси) надлежащего качества (лейкодеплетированной 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 Д, 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 заболевания.

В случае развития стероидозависимых нежелательных явлений терапия ГКС прекращается и пациент переводится на регулярные трансфузии эритроцитной массой (взвесью) 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 Д.

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 (взвесью) (**уровень убедительности доказательства А**) [1-5,28,30,32,33] в сочетании с хелаторной терапией (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,28,30,32,33,37,38].

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

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 (взвесью), т.е. содержание Hb после трансфузии должно составлять 115-120 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной массы 10-15 мл/кг (эритроцитной взвеси 20-30 мл/кг), кратность — каждые 3 - 4 нед. Для трансфузии используется индивидуально подобранная лейкодеплементированная и облученная эритроцитная масса (взвесь) (**уровень убедительности доказательства А**) [1-5,28,30,32,33].

Перед первой трансфузией эритроцитной массы (взвеси) 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, ферритин сыворотки крови) 1 раз в 6-12 мес.

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

Заместительная терапия эритроцитной массой (взвесью) должна сопровождаться адекватной хелаторной терапией (**уровень убедительности доказательства В**) [1-

5,30,32,33,38].

Хелаторная терапия должна быть инициирована как можно раньше, оптимально с 6 мес., но не позже 2 лет. Хелаторную терапию рекомендуется начинать после 5 трансфузий эритроцитарной массы (взвеси) и/или повышения ферритина сыворотки крови >500 мкг/л (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,30,32,33,37-51]. Отменяться хелаторная терапия может при достижении верхней границы возрастной нормы содержания ферритина сыворотки крови 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 для лекарственной формы таблетка диспергируемая - 20 мг/кг/сут. внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сут. повышается до максимальной дозы 40 мг/кг/сут. или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки крови; начальная доза для лекарственной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сут. внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сут. в зависимости от ферритина сыворотки крови доза повышается или понижается; максимальная доза 28 мг/кг/сут.) (**уровень убедительности доказательства В**) [1-5,28,30,32,33,38-42,49,50], при содержании ферритина сыворотки менее 500 мкг/л доза снижается до 125-250 мг/сут (**уровень убедительности доказательства С**) [32,33,41,49,50], 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 В**) [30,32,33,42-51]). Для интенсификации хелаторной терапии может использоваться комбинация деферазирокса (таблетка диспергируемая в дозе 30 мг/кг/сут внутрь ежедневно или таблетка, покрытая пленочной оболочкой 21 мг/кг/сут.) в сочетании с дефероксамин (40-50 мг/кг/сут. подкожно ежедневно в течение 8-12 ч) (**уровень убедительности доказательства В**) [30,32,33,42-51]. 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.

3.2 Хирургическое лечение

При данной патологии не используется.

3.3 Иное лечение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток рассматривается в качестве радикальной терапии [1,2,4,5,27,30,32,33,52-54].

При отсутствии эффекта на ГКС-терапию или выраженной токсичности ГКС-терапии трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного или неродственного HLA-совместимого донора может рассматриваться как альтернатива пожизненной заместительной терапии эритроцитной массой (взвесью) для пациентов младше 10 лет (**уровень убедительности доказательства В**) [1,4,5,28,30,32,33,52].

ТГСК может рассматриваться как радикальный метод лечения для пациентов младше 10 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**) [1,2,4,5,28,30,32,33,52].

***Комментарий:** В настоящее время, по данным регистров АДБ Франции и Германии, бессобытийная выживаемость при проведении ТГСК от родственного HLA-совместимого донора в возрасте младше 10 лет составляет 94%, а в более старшем возрасте 55%. При этом родственный донор должен быть обследован для исключения субклинической формы АДБ [1,2,4,5,28,30,32,33,52].*

*У пациентов младше 10 лет неродственная HLA-совместимая ТГСК также может рассматриваться как вариант радикальной терапии (**уровень убедительности доказательства В**) [1,2,28,30,33,52,54 Fagioli et al, 2014].*

***Комментарий:** В настоящее время, по данным регистров АДБ Франции, Германии и Северной америки (США+Канада), бессобытийная выживаемость при проведении ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора пациента младше 10 лет составляет 86,6% [28,30,33,52].*

***Комментарий:** Лучшие результаты при проведении ТГСК были получены при использовании пуповинной крови в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток [54,55].*

Альтернативная терапия (**уровень убедительности доказательства D**)

При использовании L-лейцина (по 1000 мг/кг/м² три раза в сутки) в 28,6% случаев удается достичь ремиссию однако в клинических рандомизированных исследованиях эффективность такой терапии не доказана [1,2,5,32,33,56-59]. В 100% случаев отмечается ускорение темпов линейного роста детей [57-59].

4. Реабилитация

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с АДБ не разработано. Пациенты с АДБ вне зависимости от возраста и получаемой терапии могут посещать детские дошкольные, школьные учреждения, пребывать в оздоровительных лагерях, заниматься в физической культуре и спортом (бесконтактные виды спорта).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

После установления диагноза, выбора лечебной тактики, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность, то под наблюдение 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 2.

Таблица 2. Необходимые медицинские услуги при диспансерном наблюдении.

Исследования	Проводимая терапия	
	Глюкокортикостероидная	Заместительная терапия эритроцитной массой (взвесью) без/с хелаторной терапией
Осмотр специалистами		
Гематолог	Начало терапии – каждые 2 недели до завершения подбора дозы	1 раз в месяц

	Последующее наблюдение – 1 раз в 3 месяца	
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 крови 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 крови 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	каждые 2 недели до	1 раз в месяц

подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы	завершения подбора дозы, далее 1 раз в 3 месяца	
Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, К ⁺ , Na ⁺)	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
рТФР	1 раз в год	Не требуется
Антиэритроцитарные антитела (непрямая и прямая пробы Кумбса)	Не требуется	Перед каждой трансфузией эритроцитной массы (взвеси)
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 сыворотке крови	1 раз в год	Не требуется
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		
Концентрация витамина Д в сыворотке крови		
Гликозилированный гемоглобин	1 раз в год	Для пациентов старше 7 лет – 1 раз в год

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) Экстренная госпитализация в круглосуточный стационар:

- При развитии глубокого анемического синдрома (гемоглобин менее 80 г/л) для проведения заместительной терапии.
- Другие общие показания, которые определил педиатр или гематолог по месту жительства, в связи с развитием интеркуррентного заболевания.

2) Плановая госпитализация для планового переливания эритроцитной массы (взвеси). Пороговое значение Hb для проведения гемотранфузии:

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

Трансфузии компонентов крови могут осуществляться в условиях дневного стационара при неосложненном течении заболевания; в условиях круглосуточного стационара при осложненном течении основного заболевания (АДБ) в связи с необходимостью круглосуточного наблюдения за пациентом после переливания.

- 3) Плановая госпитализация в круглосуточный стационар для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после принятия решения о проведении данной процедуры.
- 4) Плановая госпитализация в дневной стационар для проведения обследования по перегрузке железом при невозможности проведения обследования в амбулаторных условиях (например, проведение МРТ в режиме T2* под общей анестезией).
- 5) Плановая госпитализация в дневной стационар для инициации терапии глюкокортикостероидами.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) стабилизация состояния;
- 2) улучшение общего самочувствия;
- 3) Повышение концентрации гемоглобина до 115-120 г/л.

7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

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 [1,2,5,25,26,28,32,33].

Осложнение заместительной терапии эритроцитной массой (взвесью) – посттрансфузионная перегрузка железом – может существенно сокращать продолжительность жизни и ухудшать качество жизни больных [1,2,5,25,26,28,32,33,37].

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 [1,4,25,26,28].

Общая выживаемость после родственной совместимой ТГСК, если она проводилась до 10-летнего возраста, составляет 95%, после неродственной полностью совместимой ТГСК – 86,6% [1,2,4,5,32,33,52-55].

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 [3,25,26,28]. По данным Российского регистра детей, больных АДБ, показатель летальности составляет 2,12%

При отсутствии ТГСК больным АДБ рекомендуется избегать профессий, связанных возможными травмами. При успешной ТГСК ограничений в выборе профессии нет.

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 (взвеси) [60]. Во время беременности может быть возврат клинических проявлений и необходимость терапии у больных со спонтанной ремиссией АДБ [60].

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.

Критерии качества оценки медицинской помощи

Таблица 3. Критерии качества медицинской помощи на этапе диагностики.

Критерий качества	Значение
Проводился ли на этапе первичной диагностики общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов?	Да
Проводилось на этапе первичной диагностики морфологическое исследование пунктата костного мозга?	Да
Проводилась ли на этапе первичной диагностики исследование содержания лактата в венозной крови?	Да
Проводилось ли на этапе первичной диагностики исследование фракций гемоглобина ?	Да
Проводился ли на этапе первичной диагностики тест на ломкость хромосом (диэпоксидбутановый тест или тест с митомицином С)?	Да
Проводилось ли на этапе первичной диагностики стандартное кариотипирование?	Да
Проводилось на этапе первичной диагностики исследование параметров обмена железа (железо сыворотки, НЖСС или ОЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки)?	Да
Проводилось ли в течении первых 30 дней после установки диагноза HLA-типирование сиблингов (при их наличие)?	Да
Проводилось ли в течении 60 дней после установки диагноза ДНК-исследование генов рибосомальных белков?	Да

Таблица 4. Временные критерии качества

Критерий качества	Временной критерий	Значение
Проводились ли обследования, направленные на контроль эффективности и безопасности лечения (осмотр прозрачных сред глаза, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭХО-КГ, антропометрия, исследование ферритина сыворотки, исследование содержания железа в печени и миокарде методом МРТ T2*)?	Один раз в год	Да
Проведено ли фенотипирование эритроцитарных антигенов по системе АВ0, Rh, Kell перед трансфузией эритроцитной массы?	1 день	Да
Проводится ли индивидуальный подбор эритроцитной массы для трансфузии?	1 день	Да
Начата ли хелаторная терапия в случае повышения ферритина сыворотки более 600 мкг/л при регулярных трансфузиях эритроцитной массы?	1 месяц с момента выявления	Да

Таблица 5. Результативные критерии качества

Критерий качества	Значение
В случае регулярных трансфузий эритроцитной массы сохраняется ли Hb 90 г/л и более перед очередной трансфузией?	Да
В случае выявленной перегрузки железом проводится ли хелаторная терапия ежедневно постоянно?	Да
Терапия глюкокортикостероидами начата в возрасте 8 месяцев и старше?*	Да
Поддерживающая доза глюкокортикостероидов менее 0,5 мг/кг/сут?***	Да

* - использование глюкокортикостероидов младше 8 месяцев категорически запрещено в связи с развитием необратимых тяжелых осложнений;

** - использование большей чем 0,5 мг/кг/сут дозы глюкокортикостероидов для поддержания гемоглобина более 90 г/л – запрещено в связи с развитием необратимых осложнений; если требуется большая доза для поддержания гемоглобина 90 г/л и выше – терапия глюкокортикостероидами должна быть признана не эффективной и прекращена; использование глюкокортикостероидов совместно с переливаниями эритроцитной массы – запрещено.

Список литературы

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 Program* 2011; 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. 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: 558–64
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. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood*, 2010; 115(16): 3196-205
7. Fumagalli S, Thomas G. The role of p53 in ribosomopathies. *Semin Hematol*, 2011; 48(2): 97-105
8. Zhang Y, Lu H. Signaling to p53: ribosomal proteins find their way. *Cancer Cell*, 2009; 16(5): 369-77
9. Dutt S, Narla A, Lin K, Mullally A, Abayasekara N, Megerdichian C, et al. Haploinsufficiency for ribosomal protein genes causes selective activation of p53 in human erythroid progenitor cells. *Blood*, 2011; 117(9):2567-76
10. Horn HF, Vousden KH. Cooperation between the ribosomal proteins L5 and L11 in the p53 pathway. *Oncogene*, 2008; 27(44): 5774-84
11. Chen D, Zhang Z, Li M, Wang W, Li Y, Rayburn ER, et al. Ribosomal protein S7 as a novel modulator of p53-MDM2 interaction: binding to MDM2, stabilization of p53 protein, and activation of p53 function. *Oncogene*, 2007; 26(35): 5029-37
12. Fumagalli S, Ivanenkov VV, Teng T, Thomas G. Suprainduction of p53 by disruption of 40S and 60S ribosome biogenesis leads to the activation of a novel G2/M checkpoint. *Genes Dev*, 2012; 26(10):1028-40
13. 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

14. Badhai J, Fröjmark AS, J Davey E, Schuster J, Dahl N. Ribosomal protein S19 and S24 insufficiency causes distinct cell cycle defects in Diamond-Blackfan anemia. *Biochim Biophys Acta*, 2009; 1792(10):1036-42
15. Moniz H, Gastou M, Leblanc T., Hurtaud C., Crétien A. Lécluse Y., et al. Primary hematopoietic cells from DBA patients with mutations in RPL11 and RPS19 genes exhibit distinct erythroid phenotype in vitro. *Cell Death Dis*, 2012; 3:e356
16. 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
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. Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, Albrecht K, Unal S, Ramenghi U, et al. (2018) Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: the EuroDBA experience. *Eur J Med Gen*, 2018; 61(11): 664–673
19. Boria I, Garelli E, Gazda HT, Aspesi A, Quarello P, Pavesi E, Ferrante D, Meerpohl JJ, Kartal M, Da Costa L, Proust A, Leblanc T, Simansour M, Dahl N, Fröjmark AS, Pospisilova D, Cmejla R, Beggs AH, Sheen MR, Landowski M, Buros CM, Clinton CM, Dobson LJ, Vlachos A, Atsidaftos E, Lipton JM, Ellis SR, Ramenghi U, Dianzani I. The ribosomal basis of Diamond–Blackfan anemia: mutation and database update. *Hum Mutat*, 2010; 31:1269–1279
20. Vlachos A, Dahl N, Dianzani I, Lipton JM: Clinical utility gene card for: Diamond Blackfan anemia-update 2013. *Euro J Hum Genet*, doi: 10.1038/jejhg.2013.34
21. Smetanina NS, Mersiyanova IV, Kurnikova MA, Ovsyannikova GS, Hachatryan LA, Bobrynina VO, Maschan MA, Novichkova GA, Lipton JM, Maschan AA. Clinical and Genomic Heterogeneity of Diamond-Blackfan Anemia in the Russian Federation. *Pediatr Blood & Cancer*, 2015; 62(9): 1597-1600
22. 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
23. 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
24. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol*, 2018; 38: 569– 578

25. Kynaston J.A., West N.C., Reid M.M. A regional experience of red cell aplasia. *Eur J Pediatr*, 1993; 152: 306-308
26. Ball S.E., McGuckin C.P., Jenkins G., Gordon-Smith E.C. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: Analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol*, 1996; 94:645–653
27. Campagnoli M.F., Garelli E., Quarello P., Carando A., Varotto S., Nobili B., Longoni D., Pecile V., Zecca M., Dufour C. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: New findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica*, 2004;89:480–9
28. 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;46:553–61
29. Чернов В.М., Овсянникова Г.С., Юдина Н.Б., Рогов А.В., Соколова Н.Е., Шамин А.В., и соавт. Медико-частотные характеристики анемии Даймонда-Блекфена у детей в Российской Федерации. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2019; 18(3):
30. Lipton JM, Ellis SR. Diamond-Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009; 23(2):261-82
31. 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
32. Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 2010; 116(19):3715-23
33. Bartels M., Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anemia. *Br J Haematol*, 2019; 184(2): 123-133
34. St Pierre TG, Clark PR, Chua-Anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. *Blood*, 2005; 105(2):855–61
35. Juliano JL, Siqueira MHA, Nobrega de Oliveira KT, Avila LF, Gottlieb I, Lopes MU, Fernandes AM, Strecker R, Greiser A. Use of an accelerated protocol for rapid analysis of iron overload in the heart and liver: the All Iron Detected (AID) multicenter study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (JCMR)*, 2015; 17 (Suppl. 1): 062
<http://www.jcmronline.com/content/pdf/1532-429X-17-S1-O62.pdf>

36. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. In: Hematology 2011. American society of hematology Education book, 2011:443–50
37. Овсянникова Г.С., Терещенко Т.В., Ибрагимова Д.И., Новичкова Г.А., Митрофанова А.М., Сметанина Н.С. Комплексная оценка перегрузки железом у детей с трансфузионно-зависимыми врожденными анемиями. Педиатрия, 2016; 95(4): 42-9
38. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. Am J Hematol, 2009; 84:729-732
39. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood, 2011; 118(4):884-893
40. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. Haematologica, 2010; 95(4):557-566
41. Porter JB, Piga A, Cohen A, et al. Safety of deferasirox (Exjade) in patients with transfusion dependent anemias and iron overload who achieve serum ferritin levels <1000 ng/ml during long-term treatment. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008; 112:5423
42. Gomber S, Saxena R, Madan N. Comparative efficacy of Desferrioxamine, Deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. Indian Pediatr, 2004; 41(1):21-7
43. Galanello R, Agus A, Campus S, et al. Combined iron chelation therapy. Ann NY Acad Sci, 2010; 1202:79-86
44. Voskaridou E, Komninaka V, Karavas A, Terpos E, Akianidis V, Christoulas D. Combination therapy of deferasirox and deferoxamine shows significant improvements in markers of iron overload in a patient with β -thalassemia major and severe iron burden. Transfusion, 2014; 54(3):646-9
45. Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine Haematologica, 2013; 98:129-35
46. Maggio A, Filosa A, Vitrano A, Aloj G, Kattamis A, Ceci A, Fucharoen S, Cianciulli P, Grady RW, Prossomariti L, Porter JB, Iacono A, Cappellini MD, Bonifazi F, Cassarà F, Harmatz P, Wood J, Glud C. Iron chelation therapy in thalassemia major: A systematic review with meta-analyses of 1520 patients included on randomized clinical trials. Blood Cells Mol Dis, 2011; 47:166-75

47. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, Kurio G, Harmatz P, Vichinsky E. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis*, 2013; 50:99–104
48. Cassinerio E, Orofino N, Roghi A, Duca L, Poggiali E, Fraquelli M, Zanaboni L, Cappellini MD. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: An alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis*, 2014; 53:164-7
49. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood*, 2012; 120(18): 3657-69
50. Сметанина Н.С. Современные возможности хелаторной терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2014; 1: 51-59
51. Lai ME, Grady RW, Vacquer S, et al. Increased survival and reversion of iron induced cardiac disease in patients with thalassemia major receiving intensive combined chelation therapy as compared to desferoxamine alone. *Blood Cells Mol Dis*, 2010; 45(2):136-39
52. Haematopoietic stem cell transplantation. Eds: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi. *European School of Haematology 2012 (ISBN 978-88-89620-15-1)*, chapter 20: HSCT for children and adolescents. 20.8: Hereditary bone marrow failure syndromes, pp573-583
53. Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, Lankester A, de Heredia CD, et al.; for the Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplantation*, 2015; 50: 1168–1172
54. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C, Ripaldi M, Ramenghi U, Locatelli F, Prete A. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol*, 2014; 165: 673–681
55. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Tsukimoto I. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatric Transplantation*, 2007; 11: 601–607
56. 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

57. 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
58. Ovsyannikova GS, Poloznikov AA, Maschan MA, Smetanina NS Response to L-Leucine Therapy in Patients with Diamond-Blackfan Anemia and Serum L-Leucine Concentrations. *Blood*, 2015; 126(23): 3619
59. Ovsyannikova GS, Maschan MA, Novichkova GA, Smetanina NS. Preliminary data on L-leucine therapy of DBA pediatric patients. *Haematologica*, 2015; 100 (suppl 1): 246
60. Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, Marie I, Nouvel C, Gnekow A, et al. High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica*, 2006; 91: 530–533
61. Alter B.P., Saunders W.B. The bone marrow failure syndromes: Hematology of infancy and childhood. In: Nathan D. G., Oski F.A. eds. Philadelphia, PA, USA: 1987.
62. Janov A.J., Leong T., Nathan D.G. Guinan E.C., et al. Diamond-Blackfan anemia. Natural history and sequelae of treatment. *Medicine (Baltimore)*. – 1996. – 75 – pp 77-78.
63. Ramenghi U., Garelli E., Valtolina S., Campagnoli M.F., Timeus F., et al. Diamond-Blackfan anaemia in the Italian population. *Br. J. Haematol.* – 1999. – 104(4) – pp 841–848.
64. Gripp K.W., McDonald-McGinn D.M., Rossa D. La, McGain D., Federman N., Vlachos A., et al. Bilateral microtia and cleft palate in cousins with Diamond-Blackfan anemia. // *Am. Jour. of Med. Genet.* – 2001.– 101 – pp 268-274.
65. Aase, J.M, Smith D.W. Congenital anemia and triphalangeal thumbs: a new syndrome. *Journ. of Pediatr.* – 1969. – 74 – pp 471 – 474.
66. Cmejla R., Cmejlova J., Handrkova H., Petrak J., Pospisilova D. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Hum. Mut.* – 2007. – 28 – pp 1178-1182.
67. Quarello P., Garelli E., Carando A., Brusco A., Calabrese R., et al. Diamond-Blackfan anemia: genotype-phenotype correlations in Italian patients with RPL5 and RPL11 mutations. *Haematologica*. – 2010. – 95(2) –pp 206–213.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Лукина Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества, член Европейского общества гематологов, член Международного общества Биожелезо

Масчан Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов

Масчан Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член Национального гематологического общества, член Американского общества гематологов

Сметанина Наталия Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Национального гематологического общества, член Европейского общества гематологов, член Международного общества Биожелезо

Конфликт интересов

Масчан Алексей Александрович – конфликт интересов отсутствует

Сметанина Наталия Сергеевна – лектор, ООО «Новартис Фарма»

Масчан Михаил Александрович – конфликт интересов отсутствует

Лукина Елена Алексеевна – конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Гематологи 14.01.21
2. Педиатры 14.01.08
3. Терапевты 31.08.49
4. Врачи общей практики 31.08.54

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных</p> <p>Крупные мета-анализы</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
II (2)	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне</p> <p>Результаты не презентативны в отношении целевой популяции</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Исследования с недостаточным контролем</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования</p> <p>Серия клинических наблюдений</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>

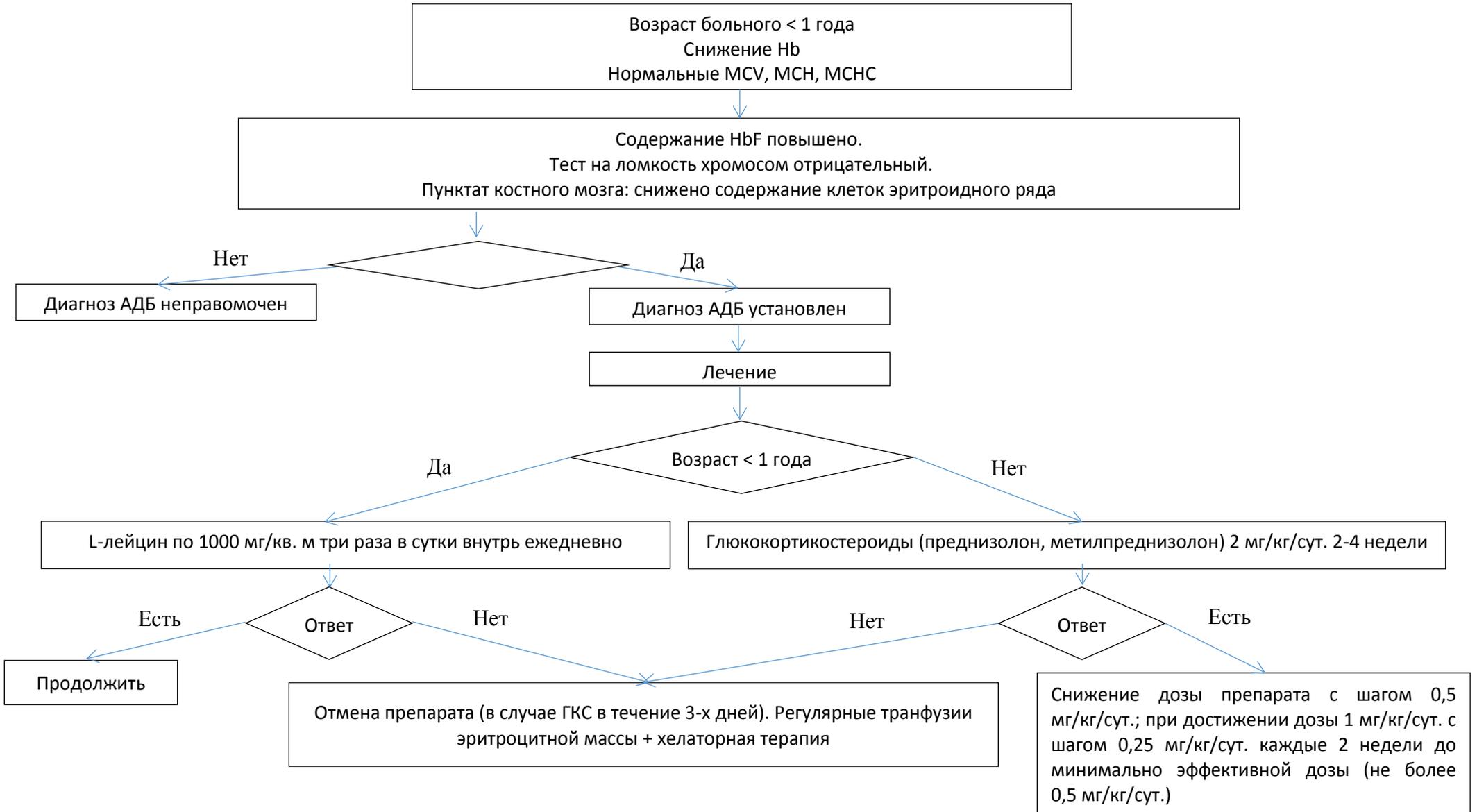
Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	<p>Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная</p>	<p>Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией</p>

	публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5 лет, в случае получения убедительных данных, влияющих на эффективность лечения, ранее.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Врожденная апластическая анемия Даймонда-Блекфена – это генетически обусловленное заболевание, при котором происходит резкое снижение продукции эритроцитов (красных кровяных клеток), в результате чего у пациента развивается глубокая анемия. Первые проявления такого заболевания могут быть уже в первые дни, а иногда и часы, жизни. Единственным способом излечить такое заболевание является трансплантация гемопоэтических клеток, что может быть проведено не всем пациентам. В большинстве случаев пациенты с врожденной апластической анемией Даймонда-Блекфана получают ежемесячные заместительные переливания донорской эритроцитной массы для поддержания своего гемоглобина не ниже 80 г/л (для детей 1-го года жизни не ниже 90 г/л), что помогает больному не отставать от своих сверстников в физическом развитии. Детям в возрасте 1 год и старше могут предложить лечение гормонами (например, преднизолон или метилпреднизолон), что у большей части больных позволяет достичь полной компенсации гематологических проявлений заболевания. Если полученный эффект сохраняется на очень малых дозах гормонов (менее 0,5 мг/кг/сут), то прием препарата остается на долгие годы жизни, если для сохранения эффекта требуется большая доза, то считается что такое лечение не эффективно, гормон отменяется и возобновляются регулярные заместительные переливания эритроцитной массы. Повторные попытки лечения гормонами (преднизолон, метилпреднизолон и т.п.) – не целесообразны, т.к. эффекта так же не будет.

Перед началом гормональной терапии необходимо провести исследования крови:

- общий белок и белковые фракции;
- содержание иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG;
- иммунофенотипирование лейкоцитов;
- содержание витамина Д.

В ходе терапии гормонами необходимо контролировать:

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

Проведение выше перечисленных исследований необходимо для того, чтобы как можно раньше выявить нежелательные явления от проводимого лечения.

Если больному проводятся регулярные заместительные переливания эритроцитной массой, то обязательно 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 гормональной терапией в связи высоким риском осложнений.

Заместительная терапия эритроцитной массой должна сопровождаться адекватной и своевременной хелаторной терапией, т.е. необходимо своевременно и в достаточном количестве выводить излишек железа из организма, как правило хелаторная терапия начинается после 5-го переливания эритроцитной массы. Для этого используются специальные препараты – хелаторы железа. Начало приема, препарат и его доза определяется врачом. 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 (специальная программа исследования на магнитнорезонансном томографе для количественного определения железа в печени и сердце) 1 раз в год.

При выполнении всех необходимых мероприятий по лечению и контрольному обследованию продолжительность жизни и качество жизни больных соответствует средним значениям по популяции, существенных ограничений в выборе профессии нет.

Поскольку заболевание генетически обусловлено необходимо проведение ДНК-исследования генов, повреждение которых приводит к развитию данного заболевания. Точные поломки удается выявить у 60% больных, в дальнейшем это позволит провести пренатальную диагностику и предотвратить рождение больного ребенка в семье.

Приложение Г. Справочная информация

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 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