

## СИМПОЗИУМ № 152 «АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ»

**Проводит:** кафедра педиатрии Учебно-научного института последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

**Рекомендован:** педиатрам, детским гематологам, врачам общей практики — семейной медицины.

НАГОРНАЯ Н.В.<sup>1</sup>, ВИЛЬЧЕВСКАЯ Е.В.<sup>2</sup>, БОРДЮГОВА Е.В.<sup>1</sup>, ДУДЧАК А.П.<sup>1</sup>, МАРЧЕНКО Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

<sup>2</sup>Кафедра общей практики — семейной медицины Учебно-научного института последипломного образования

### АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ

#### Актуальность проблемы

Апластическая анемия (АА) относится к группе редких заболеваний системы крови, однако в последнее время случаи аплазии органов кроветворения встречаются чаще. Практикующим врачам важно знать о данной патологии и уметь своевременно поставить диагноз и дифференцировать с другими заболеваниями.

**Общая цель** — уметь диагностировать АА, определить тактику ведения больного.

#### Конкретные цели

Выделить основные признаки клинического симптомокомплекса АА, поставить клинический диагноз, определить тактику ведения больного.

#### Содержание обучения

##### Теоретические вопросы

1. Понятие аплазии в детском возрасте.
2. Этиология и патогенез АА.
3. Клинические проявления АА.
4. Дифференциальная диагностика АА.
5. Основные принципы лечения АА.
6. Прогноз АА.

**Апластическая анемия** — тяжелое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется панцитопенией в периферической крови и гипоклеточным костным мозгом.

Впервые АА описана П. Эрлихом в конце XIX века. Встречается редко — в среднем 3 случая на 1 млн населения в год. Больше распространена на Дальнем Востоке, в Японии, Таиланде. Апластиче-

ская анемия наблюдается во всех возрастных группах, но выделяют два возрастных пика заболеваемости — в 10–25 лет и в возрасте около 60 лет.

**Классификация** разработана международной группой по изучению АА в 1979 г. (Camitta В.М. et al., 1979). В зависимости от тяжести заболевания и прогноза АА выделяют:

— тяжелую АА — при наличии любых двух из перечисленных критериев: уменьшение гранулоцитов менее  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитов менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ретикулоцитов менее 1 % (с коррекцией по гематокриту), в сочетании с аплазией костного мозга по данным трепанобиоптатов (клеточность костного мозга не более 30 % от нормы);

— сверхтяжелую АА — соответствует критериям тяжелой АА, но при этом уровень гранулоцитов менее  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ;

— умеренной степени тяжести (нетяжелая АА) — случаи, не попадающие в группу тяжелой АА.

Определить степень тяжести анемии важно для выбора адекватной терапии, определения показаний к трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСКК) и определения неотложности проведения терапевтических мероприятий.

Апластическая анемия имеет острую и хроническую форму; выделяют варианты с известным этиологическим фактором (постгепатитные АА и др.) и идиопатическую АА.

© Нагорная Н.В., Вильчевская Е.В., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П., Марченко Е.Н., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

**Этиопатогенез.** Современная концепция патогенеза АА, разработанная в 70-е годы XX века, остается актуальной до сегодняшнего дня и предполагает связь между развитием аплазии кроветворения:

- и дефектом стволовых клеток с нарушением их пролиферативной активности;
- нарушением регуляции гемопоэза иммунокомпетентными лимфоидными клетками;
- повреждением стромы костного мозга, т.е. гемопоэтического микроокружения.

Возможно сочетание различных механизмов патогенеза.

При генетических и молекулярно-генетических исследованиях обнаруживаются различные хромосомные аномалии в гемопоэтических клетках у 4–26 % больных. Наиболее частые из хромосомных aberrаций — моносомия 7 и трисомия 8.

Несмотря на большое внимание, уделяемое проблеме патогенеза АА на протяжении последних десятилетий, остается еще немало неизученных аспектов. Неясны также проблемы определения первичного звена патогенеза, взаимосвязи АА с такими заболеваниями, как миелодиспластический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). Углубленные исследования с применением методов проточной цитометрии позволяют выявить у 50 % больных клетки с ПНГ-фенотипом. Существует обоснованное мнение о патогенетической общности этих трех заболеваний.

**Клиническая картина.** Дебют заболевания обычно острый и характеризуется тремя синдромами, обусловленными поражением всех трех гемопоэтических ростков. У больных отмечаются признаки **анемического синдрома** — общая слабость, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, тахикардия, одышка, шум в ушах, систолический шум над верхушкой сердца и др.

Признаки тромбоцитопении в виде **геморрагического синдрома** — петехии и экхимозы на коже, кровоизлияния в глаза, кровотечения из носа, десен, гематурия, мено- и метроррагии и др. Признаки **лейко- и нейтропении** — у больных повышена температура тела, чаще всего неспецифического характера; возможно наличие инфекционных очагов на коже, в легких и других органах; стоматит. Размеры печени, селезенки, лимфатических узлов остаются нормальными.

**Анемия Даймонда — Блекфена.** Наследственная парциальная гипопластическая анемия с избирательным поражением гемоцитопоэза. Впервые описана Н.М. Josephs в 1936 г., а более подробно — через 2 года L.K. Diamond, K.D. Blackfan. Заболевание характеризуется избирательным поражением эритроидного ростка.

Патология врожденная, наблюдается с одинаковой частотой у лиц обоих полов, встречается во всех этнических группах. Наследственность аутосомно-доминантная, причем отмечается во многих поколениях. Ген анемии Даймонда — Блекфена локализован на хромосомах 19-й пары (19 q13.2).

**Этиология и патогенез** заболевания многосторонне изучены, но ни одна из гипотез не получила экспериментального подтверждения. Возможную роль иммунологического ингибирования эритропоэза *in vivo* наиболее часто объясняют трансфузионной изоиммунизацией.

Заболевание обычно диагностируют, когда у ребенка уже выражена тяжелая анемия. Анализ возрастной структуры заболевания свидетельствует, что у 25 % оно было диагностировано уже в периоде новорожденности, у 60 % — в первые 6 месяцев жизни, у 90 % больных — к 1-му году.

**Клиническая картина.** Уже на ранней стадии болезни в период новорожденности у ребенка отмечается бледность кожных покровов и слизистых, у 25–40 % — аномалии развития. К их числу относятся: низкая масса при рождении, черепно-лицевой дисморфизм (гипертелоризм, микроцефалия, микрофтальмия, врожденная глаукома или катаракта, аномалии развития неба, задержка роста и увеличение массы тела, синостоз лучевой и локтевой костей, аномалии развития почек и мочеточников, гипогонадизм и др.). Не установлена причинно-следственная связь между врожденными аномалиями и нарушениями эритропоэза. При стойкой анемии у больных может отмечаться сонливость, ухудшение аппетита, диспептические явления, отставание в массе и росте. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены.

Поскольку для лечения анемии используются гемотрансфузии, у большинства больных появляются признаки вторичного гемосидероза (сероватый оттенок кожи, увеличение печени и селезенки, повышение в сыворотке крови содержания железа, ферритина и др.). Кровоточивости при этой форме анемии нет.

Первоначальными ориентирами для установления диагноза могут служить следующие признаки:

- раннее развитие стойкой анемии, корригирующейся только гемотрансфузиями (лечение препаратами железа, фолиевой кислотой и витамином В<sub>12</sub> неэффективно);

- наличие нормохромной макроцитарной анемии при практически полном отсутствии ретикулоцитов в периферической крови, повышении содержания Hb F;

- нормальное или даже несколько увеличенное количество тромбоцитов в течение первого года жизни; с увеличением возраста больного может развиться тромбоцитопения;

- нормальное количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, но по мере развития заболевания через несколько лет может появиться тенденция к лейкопении.

Главным критерием в постановке диагноза является динамическое исследование костного мозга. Стойкая эритробластопения в совокупности с клинико-гематологическими признаками позволяют установить диагноз анемии Даймонда — Блекфена.

Длительное наблюдение за больными показывает, что по мере развития процесса у половины пациентов отмечалась постоянная нейтропения и/или тромбоцитопения, у 60 % больных — снижение клеточности костного мозга до 10–50 % от нормы. В поздние стадии заболевания наряду с гипоплазией эритроидного развивается гипоплазия и других гемопоэтических ростков. У небольшого процента больных возможна трансформация в острый лейкоз или миелофиброз с трехростковой дисплазией.

Для больных анемией Даймонда — Блекфена опасны частые гемотрансфузии, способствующие развитию изоиммунизации и гемохроматоза, увеличивающие риск заражения вирусным гепатитом и другими вирусными инфекциями, передающимися с компонентами крови.

**Анемия Фанкони** — врожденное, генетически обусловленное заболевание с гиперчувствительностью к ДНК-повреждающим воздействиям, прогрессирующим поражением костного мозга и повышенной склонностью к развитию опухолевых заболеваний.

Анемия Фанкони является аутосомно-рецессивным заболеванием. В настоящее время определено более 7 ассоциированных с заболеванием генов, продуцирующих белки, которые участвуют в патогенезе заболевания. При данной форме анемии выявлено более быстрое укорочение теломераз в клетках крови, что, вероятно, играет определенную роль в генетической нестабильности клеток. При анемии Фанкони мутировавшие гены продуцируют белки, которые взаимодействуют с протеинами, участвующими в репарации повреждений ДНК. Нарушение процессов репарации как результат таких взаимодействий является одной из важных причин повышенной чувствительности клеток к ДНК-повреждающим воздействиям и склонности к развитию опухолевых заболеваний у данной категории больных.

Анемия Фанкони характеризуется своеобразной клинической картиной, в которой наряду с проявлениями аплазии костного мозга и цитопении имеют место физические аномалии (низкорослость, отставание в развитии, пигментные пятна на коже и др.). Пигментация кожи и слизистых оболочек в большинстве случаев имеет диффузный характер, усилена на участках тела, защищенных от солнца (подмышечные и паховые области, шея, живот, половые органы). Реже она имеет вид округлых или овальных пятен цвета кофе с молоком, иногда почти черного цвета. Пигментация кожи обычно сопровождается сухостью и шелушением. Появляться она может в разном возрасте: у одних детей с рождения, у других предшествует появлению гематологических нарушений или совпадает с ними.

К основным симптомам анемии Фанкони относится задержка физического развития, которое обычно имеет пропорциональный характер (отставание в росте, массе, микроцефалия, микрофталь-

мия, гипогенитализм, крипторхизм и др.). Специфический признак — аномалии развития верхних конечностей (отсутствие или гипоплазия большого пальца, уменьшение количества костей запястья, отсутствие или недоразвитие лучевой кости, синдактилия и др.), иногда наблюдаются аномалии нижних конечностей и позвоночника (косолапость, врожденный вывих бедра, сколиоз, кифоз, *spina bifida* и др.), микроцефалия, гипоплазия нижней челюсти. Могут быть аномалии глаз (микрофтальмия, стробизм, эпикантус, птоз века и др.), глухота, расщелины губы и твердого неба. Для больных анемией Фанкони типичны пороки развития почек и мочевыводящих путей (отсутствие одной почки, подковообразная почка, мегауретер, гидронефроз и др.). Встречаются врожденные пороки сердца и сосудов, органов дыхания, пищеварительного тракта и половых путей.

Ранними симптомами начинающейся гипоплазии костного мозга являются бледность, головная боль, слабость, головокружение, снижение аппетита, геморагии. Почти одновременно с анемией развиваются лейкопения и тромбоцитопения. Лейкопения и тромбоцитопения на высоте заболевания достигают значительной степени.

В костномозговом пунктате отмечается снижение клеточности с относительным преобладанием эритроцитопоза. Впоследствии развивается гипоплазия костного мозга.

Анемия Фанкони протекает хронически с чередованием периодов ремиссии и обострения, но неуклонно медленно прогрессирует. Средняя длительность жизни с момента появления гематологических синдромов составляет в среднем 6 лет. Летальный исход наступает в результате тяжелых кровотечений, кровоизлияний во внутренние органы, присоединения инфекционных осложнений и др.

Дифференциальная диагностика гипопластических анемий подчас сложна. Приобретенные анемии необходимо дифференцировать с врожденными, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, острым лейкозом.

**Лечение.** Поскольку причиной развития панцитопении при АА является иммуноопосредованное истощение пула и снижение пролиферативной способности гемопоэтических предшественников, существуют две теоретические возможности коррекции АА — замещение недостающего количества стволовых клеток донорскими и снятие ингибиции пролиферации резидуальных стволовых клеток. Для лечения АА широко применяют эти два метода. Первый из них — аллогенная трансплантация костного мозга, второй — иммуносупрессивная терапия. Оба метода равно эффективны в лечении АА, если оценивать перспективу на долгосрочную выживаемость и отсутствие необходимости трансфузионной поддержки. Пациентам, имеющим HLA-идентичного донора, проводят трансплантацию костного мозга (ТКМ). Эффективность составляет 75–90 % полного выздоровления. Терапия АТГ

(антитимоцитарний иммуноглобулін) в качестве первой линии является золотым стандартом лечения апластической анемии у пациентов, не подлежащих ТКМ. Курс иммуносупрессивной терапии комбинацией АТГ и циклоспорина А: АТГ вводится длительными инфузиями 5 дней, циклоспорин А назначается внутрь в дозе 5 мг/кг в сутки с целью поддержания его концентрации в сыворотке крови на уровне 100–150 мкг/л до получения стабильного клинического эффекта, не менее 6 мес. с последующим медленным снижением дозы в зависимости от степени восстановления показателей гемопоэза. Для профилактики тяжелых побочных реакций на АТГ (анафилаксия, сывороточная болезнь) назначают кортикостероидные препараты (метилпреднизолон или преднизолон) в дозе 1 мг/кг в сутки сроком на 14 дней с последующей постепенной отменой.

**Прогноз** зависит от этиологического фактора, остроты течения и степени нарушения костномозгового кроветворения. Больные с наследственными формами, нетяжелой апластической анемией имеют лучший прогноз. У больных с быстро прогрессирую-

щим течением, тяжелым геморрагическим синдромом — плохой прогноз. У больных с крайне тяжелой АА и содержанием гранулоцитов менее  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$  даже после трансплантации костного мозга прогноз крайне неблагоприятный. Однако в настоящее время накоплены серьезные данные, позволяющие надеяться на возможность реального излечения этого тяжелого заболевания.

## Список литературы

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста / Н.А. Алексеев. — М.: Гиппократ, 2009. — 1039 с.
2. Гусева С.А. Болезни системы крови / С.А. Гусева, В.П. Вознюк. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 488 с.
3. Гусева С.А. Анемии / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров. — К.: Логос, 2004. — 408 с.
4. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста / Л.А. Кузьмина. — М.: Медпресс-информ, 2001. — 400 с.
5. Практическое руководство по детским болезням / Под ред. А.Г. Румянцев, Е.В. Самочатовой. — М.: Медпрактика, 2004. — 792 с.
6. Руководство по лабораторной гематологии / Под общ. ред. А.И. Воробьева. — М.: Практическая медицина, 2011. — 352 с.
7. Шеффман Ф.Дж. Патифизиология крови / Ф.Дж. Шеффман. — М.: Бином, 2009. — 448 с. □