

4. Нами не выявлено четких клинических и лабораторных критериев микоплазменной пневмонии при проведении стандартных методов обследования.

5. Для уточнения этиологии и выбора тактики терапии применяли исследование материалов назофарингеального мазка методом одностадийной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в «режиме реального времени».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сравнительная характеристика пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, у детей / С. Л. Бевза [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. – № 3. – С. 110–118.
2. Клиника, диагностика и лечение респираторной *Mycoplasma pneumoniae*-инфекции у детей / А. Л. Заплатников [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 17. – С. 91–98.
3. *Ибрагимова, М. Ф.* Оптимизация диагностики и лечения атипичной пневмонии у детей / М. Ф. Ибрагимова, М. С. Атаева // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – № 2. – С. 62–64.
4. *Румянцев, А. Г.* Диагностические критерии атипичной микоплазменной пневмонии у детей / А. Г. Румянцев, Н. М. Шавазы, М. Ф. Ибрагимова // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2022. – № 51 (3). – С. 95–98.
5. *Рустамов, М. Р.* Особенности клинико-диагностических критериев микоплазменной пневмонии у детей / М. Р. Рустамов, М. Ф. Ибрагимова, Ш. К. Хусаимова // Международный журнал научной педиатрии. – 2023. – Т. 2. – № 2. – С. 40–43.

УДК 615.155.194.7–053.2-07-08

*С. А. Ходулева¹, И. П. Ромашевская², А. Н. Демиденко², Е. Ф. Мицура²,
О. В. Жук², Е. В. Борисова², У. Д. Щурова³*

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

²Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

г. Гомель, Республика Беларусь

³Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Введение

Апластическая анемия (АА) у детей – орфанное, жизнеугрожающее заболевание крови, характеризующееся практически полным прекращением кроветворения и морфологически проявляется замещением красного костного мозга (КМ) инертной жировой тканью и панцитопенией в периферической крови (ПК). Частота встречаемости АА в Северной Америке и Европе составляет 2 на 1 млн населения, в Азии – в 2–3 раза выше. В Республике Беларусь – 0,228±0,020 на 100 тыс. детского населения с ежегодным приростом 1,93% [1]. В 80% случаев АА является приобретенным заболеванием, где выделяют идиопатическую и вторичную форму, и лишь в 20% случаев АА развивается вследствие наследственных генетических нарушений. К наследственным вариантам заболевания относятся: анемия Даймонда – Блекфена, анемия Фанкони, анемия Эстрена – Дамешка, ретикулярный дисгенез, врожденный дискератоз и аме-

гакариоцитарная тромбоцитопения. Клиническая картина АА обусловлена геморрагическим, анемическим синдромами и инфекционными осложнениями. Окончательная диагностика АА основывается на гистологической картине КМ. В лечении выделяют следующие направления: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), иммуносупрессивная (ИСТ) и сопроводительная терапия. При этом первой линией терапии у детей с тяжелой приобретенной АА является аллогенная ТГСК от совместимого родственного донора [2–4]. При отсутствии совместимого родственного донора пациенты получают ИСТ, включающую антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА). Общая выживаемость (ОВ) пациентов при проведении ИСТ составляет 83–90%, а бессобытийная выживаемость (БСВ) – 64–71% [3–5]. Выбор терапии АА у детей является актуальной проблемой современной гематологии.

Цель

Оценить эффективность специфической терапии апластической анемии у детей.

Материал и методы исследования

В обследование включено 18 пациентов с впервые выявленной АА за период с 2014 по октябрь 2024 гг. в возрасте от 1 до 15 лет. Средний возраст пациентов составил 7,16 лет. Исследование проводилось на базе онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Диагноз АА верифицирован на основании панцитопении в ПК и снижения клеточности КМ по данным трепанобиопсии менее 30%. Определялось также содержание CD34+ клеток (гемопоэтических стволовых клеток) в КМ. При инициальной диагностике анализировались клинические данные, показатели периферической крови с учетом эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците), уровень ретикулоцитов, а также показатели миелограммы. Степень тяжести АА устанавливалась в соответствии с критериями В. Samitta: нетяжелая – при гранулоцитопении $>0,5 \times 10^9/\text{л}$; тяжелая – при гранулоцитопении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, при тромбоцитопении $<20 \times 10^9/\text{л}$, сверхтяжелая – при уровне гранулоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ [6]. При определении тяжести АА учитывались результаты не менее трех анализов ПК на момент диагностики заболевания до начала лечения. Принимая во внимание частое сочетание АА с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) у всех пациентов проводилось иммунофенотипирование на наличие ПНГ клона по экспрессии на поверхности клеток крови кластеров дифференцировки: CD55, CD59. В первой линии терапии приобретенной АА назначалась ИСТ, включающая АТГ в течение 5 дней, ЦсА и метилпреднизолон. Терапия ЦсА продолжалась до достижения плато гематологического ответа с последующим медленным снижением дозы и отменой при устойчивой ремиссии в течение 6 мес. Полная отмена терапии проводилась не ранее 18 мес. от ее начала. В каждом случае впервые диагностированной врожденной, тяжелой и сверхтяжелой приобретенной АА у детей осуществлялся поиск НЛА совместимого донора с целью последующей аллогенной ТГСК. Исследование было выполнено с соблюдением этических стандартов и конфиденциальностью информации. Статистическая обработка материала проводилась методом частотных характеристик, а также непараметрическим методом с расчетом медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля с помощью программы STATISTICA 6.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего за период с 2014 по октябрь 2024 гг. среди детей Гомельской области диагностировано 18 случаев АА со среднегодовой выявляемостью 1,8 случаев. Одна-

ко следует отметить, что наибольшее количество случаев АА было диагностировано в 2014 и в 2019 гг. – 5 и 4 случая соответственно. Среди обследованных пациентов с АА превалировала приобретенная форма заболевания – 77,8% (n=14), в то время как на врожденную АА пришлось 22,2% (n=4) случаев. Чаще болели мальчики в соотношении 2,6:1. Среди врожденных вариантов АА в двух случаях диагностирована анемия Фанкони, в одном – анемия Блекфана – Даймонда и в одном случае – амегакариоцитарная тромбоцитопения. Средний возраст детей при постановке врожденной АА составил 5,25 лет. Приобретенная АА в 85,7% случаев (n=12) имела трехростковый характер; в двух случаях верифицирована парциальная красноклеточная АА (ПККАА). Анализ инициальных клинических проявлений АА у детей показал, что превалировал анемический синдром – 77,7% (n=14) случаев. Геморрагический синдром по микроциркуляторному типу кровоточивости наблюдался у 61,1% (n=11) пациентов. У 6 пациентов (33,3%) заболевание дебютировало с инфекционных осложнений. Следует обратить внимание на особенности клинических проявлений врожденных форм АА. Так, у детей с анемией Фанкони выявлена патология со стороны костно-мышечной системы: низкорослость и такие пороки развития, как полидактилия, врожденный вывих бедра, черепно-лицевой дисморфизм. Со стороны мочеполовой системы – аплазия почки. Анализ лабораторных показателей периферической крови показал, что уровень гемоглобина (HGB) колебался в промежутке от 52 до 118 г/л при медиане 88,35 [79,1;103] г/л, что соответствовало анемии средней степени тяжести. При этом анемия тяжелой степени (HGB менее 75 г/л) верифицировалась у 4 пациентов (22,2%). Количество эритроцитов (RBC) было в диапазоне $1,94\text{--}3,98 \times 10^{12}/\text{л}$ с показателем Me $2,75 [2,5;3,6] \times 10^{12}/\text{л}$. Эритроцитарные индексы характеризовались следующим образом: MCH – в пределах 21–34 pg при медиане 32 [30,6;34] pg; MCV – от 66,5 до 104 fl и медианой 92,5 [87,7;95,1] fl; MCHC – в диапазоне 312–380 г/л и показателем Me 342 [329;365] г/л. Таким образом, анемия имела нормохромный нормоцитарный характер. Как известно, АА протекает обычно с гипорегенераторным типом эритропоэза. Однако в нашем наблюдении уровень ретикулоцитов находился в диапазоне 0,7–4,7‰ с медианой 1,57 [1,4;3]‰, что соответствовало регенераторному характеру анемии. У всех пациентов наблюдалась тромбоцитопения различной степени тяжести. При этом у трех пациентов АА дебютировала с изолированной тромбоцитопенией. Количество тромбоцитов (PLT) в группе наблюдения колебалось в диапазоне $1\text{--}130 \times 10^9/\text{л}$ при медиане $48,1 [17;69,8] \times 10^9/\text{л}$. Инициальный уровень лейкоцитов (WBC) составил от 0,8 до $6,5 \times 10^9/\text{л}$ при медиане $2,5 [3,3;4,7] \times 10^9/\text{л}$. Показатель абсолютного количества гранулоцитов был в промежутке от 0,2 до $1,7 \times 10^9/\text{л}$ с Me $0,6 [0,5;1,2] \times 10^9/\text{л}$, что соответствовало агранулоцитозу. В соответствии с критериями В. Samitta приобретенная АА верифицирована как тяжелая в 3 случаях, и как сверхтяжелая – в 4 случаях. При исследовании миелограммы у всех пациентов выявлена нейтропения (медиана NEU – 24,7 [10;44]%), лимфоцитоз (медиана LYM – 61,75 [28;72,2]%) и практически полное отсутствие мегакариоцитов. Содержание ГСК (CD34+) в КМ было в пределах от 0,1 до 2,85% при значении Me 0,5 [0,11;0,9]%. Всем пациентам было проведено гистологическое исследование КМ, где выявлено жировое перерождение КМ с преобладанием жировой ткани (более 95%). Результаты иммунофенотипирования показали наличие ПНГ клона у 2 пациентов. Аллогенная ТГСК от неродственного донора была выполнена у 6 пациентов. В одном случае развилась тяжелая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) с летальным исходом (случай анемии Блекфана – Даймонда). Необходимым условием ТГСК являлась иммуносупрессия пациентов как на стадии подготовки («кондиционирование» в течение 7–10 дней), так и после выполнения ТГСК. Использовали несколько

различных режимов иммуносупрессии на обоих этапах. На этапе кондиционирования применялись различные сочетания бусульфана («Миелосан»), циклофосфида, ЦсА, АТГ, фракционное тотальное облучение тела. После ТГСК назначалась иммуносупрессивная терапия в сочетании с гемопоэтическими гуморальными факторами. ТГСК проводилась на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Дети с нетяжелой АА (n=3) и с парциальной красноклеточной анемией (n=2) не нуждались в назначении ИСТ. В ходе наблюдения они получали симптоматическую терапию. ИСТ циклоспорином и АТГ проведена у 8 пациентов с тяжелой и сверхтяжелой АА. Длительность терапии составила 18 мес. У всех пациентов достигнута ремиссия. В 2 случаях наблюдался рецидив заболевания. Данным пациентам проведена алло-ТГСК от неродственного донора. Таким образом, общая выживаемость детей с АА составила 94,5%. Выздоровление после алло-ТГСК – 83,3%; после ИСТ – 62,5%, при выходе в ремиссию после ИСТ – 100%. Один пациент продолжает получать ИСТ (АА, тяжелая форма, диагностирована в 2024 г.). Важным аспектом терапии АА является сопроводительная терапия, которая включала противомикробную профилактику, профилактику инвазивных микозов. Заместительная терапия препаратами крови проводилась по показаниям. Лечение инфекций осуществлялось по стандартам эмпирической антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии. При идентификации возбудителя выполнялась коррекция антимикробной терапии в зависимости от чувствительности.

Заключение

Средняя ежегодная выявляемость апластической анемии у детей Гомельской области в возрасте от 1 мес. до 15 лет составила 1,8 случаев. Преобладала приобретенная форма заболевания (77,8%). Сверхтяжелая приобретенная апластическая анемия диагностирована у 4 пациентов. Общая выживаемость детей с АА составила 94,5%. Выход в ремиссию после ИСТ наблюдался в 100% случаев, у 2 пациентов развился рецидив заболевания. Выздоровление после алло-ТГСК составило – 83,3%; после ИСТ – 62,5%. Таким образом, специфическая терапия АА у детей показала достаточно хорошие результаты, однако актуальной проблемой остается поиск НЛА идентичного донора, снижение токсичности иммуносупрессивной терапии, а также возможность применения новых методов лечения, в частности – интеграция мезенхимальных стволовых клеток в существующую ИСТ для ее интенсификации с минимальными осложнениями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кугейко, Т. Б. Приобретенная апластическая анемия у детей в Республике Беларусь: эпидемиология и этиология / Т. Б. Кугейко, О. И. Быданов // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 29–36.
2. Прогностические факторы гематологического ответа на иммуносупрессивную терапию при приобретенной апластической анемии у детей / И. В. Емельянова [и др.] // *Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа*. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 66–77.
3. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study / Z. R. Rogers [et al.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104, № 10. – P. 1974–1983.
4. Bacigalupo, A. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia / A. Bacigalupo // *Hematology Am. Soc. of Hematol. Educ. Program*. – 2018. – Vol. 2018, № 1. – P. 467–473.
5. Clinical outcome of acquired post-immunosuppressive-therapy aplastic anemia in pediatric patients: a 13-year experience in two southern china tertiary care centers / J. Huang [et al.] // *Int. J. of Gen. Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 3133–3144.
6. Михайлова, Е. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии / Е. А. Михайлова, В. В. Троицкая, Г. А. Клясова // *Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 208–226.