

осложненный гломерулонефритом был купирован на фоне приема азатиоприна (в течение 2-х лет). В ряде случаев одной из опций терапии было длительное применение статинов с мониторингом липидного профиля и АФС-АТ.

Заключение. Высокопозитивный АФС клинически дебютировал тромбозами (57,9%) и привычным невынашиванием беременности (у 1/3 женщин). В 23,5% - не критериальными проявлениями. Лабораторный профиль характеризовался состоянием тромботической готовности у 73,6% пациентов по показателю Д-димера. Основные опции терапии – вторичная профилактика тромбозов с использованием НМГ и варфарина. Однако лечение высокопозитивного АФС требует персонализированного подхода в плане профилактики и лечения возможных осложнений. Целесообразна разработка стратегии лечения на основе кластеризации: группирование пациентов по комбинациям профилей АФС-АТ и клиническим особенностям.

*Ходулева С.А.¹, Новикова И.А.¹, Ромашевская И.П.², Демиденко А.Н.²,
Мицура Е.Ф.², Жук О.В.², Борисова Е.В.²*

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь;

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

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. Частота встречаемости АА в Северной Америке и Европе составляет 2 на 1 млн населения, в Азии – в 2–3 раза выше. В Республике Беларусь – $0,228 \pm 0,020$ на 100 тыс. детского населения с ежегодным приростом 1,93%. В лечении АА 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. При отсутствии совместимого родственного донора пациенты получают ИСТ, включающую антиtimoцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА). Общая выживаемость (ОВ) пациентов при проведении ИСТ составляет 83–90%, а бессобытийная выживаемость (БСВ) – 64–71%.

Цель: Оценить эффективность специфической терапии апластической анемии у детей.

Материалы и методы исследования. В обследование включено 18 пациентов с впервые выявленной АА за период с 2014 года по апрель 2024 года 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», г. Гомель.

Диагноз АА верифицирован на основании панцитопении в периферической крови, снижении клеточности КМ по данным трепанобиопсии менее 30%. Определялось также содержание CD34+ 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) и ретикулоцитов, а также показатели миелограммы. Степень тяжести АА устанавливалась в соответствии с критериями Camitta B.: нетяжелая АА - при гранулоцитопении $>0,5 \times 10^9/\text{л}$; тяжелая АА - при гранулоцитопении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$,

тромбоцитопении $<20 \times 10^9/\text{л}$. Сверхтяжелая АА – при уровне гранулоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$. При определении тяжести АА учитывались результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения. При диагностике врожденных вариантов АА учитывались конституциональные синдромы и соответствующие молекулярно-генетические тесты. У всех пациентов проводилось иммунофенотипирование на наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) 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 месяцев. Полная отмена терапии проводилась не ранее 18 месяцев от ее начала. В каждом случае впервые диагностированной врожденной, тяжелой и сверхтяжелой приобретенной АА у детей проводился поиск HLA совместимого донора с целью последующей аллогенной ТГСК. Статистическая обработка материала проводилась методом частотных характеристик, а также непараметрическим методом с расчетом медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля с помощью программы Statistika 6.

Результаты исследования и их обсуждения: Всего за период с 2014 года по октябрь 2024 года среди детей Гомельской области диагностировано 18 случаев АА со среднегодовой выявляемостью 1,8 случаев. Однако, следует отметить, что наибольшее количество случаев АА было диагностировано в 2014 и в 2019 годах – 5 и 4 случая соответственно. Среди обследованных пациентов с АА превалировала приобретенная форма заболевания – 77,8% ($n=14$). 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.

Анализ инициальных клинических проявлений АА у детей показал, что превалировал геморрагический синдром по микроциркуляторному типу кровоточивости – 61,1% ($n=11$). Анемический синдром наблюдался у 77,7% ($n=14$) пациентов. У 6 пациентов (33,3%) заболевание дебютировало с инфекционных проявлений. 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) наблюдалась у 4-х пациентов (22,2%). Количество эритроцитов (RBC) наблюдалось в диапазоне $1,94\text{--}3,98 \times 10^{12}/\text{л}$ с показателем Me – 2,75 [2,5;3,6] $\times 10^{12}/\text{л}$. Показатели эритроцитарных индексов 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 и нормоцитарный характер. Как известно, уровень ретикулоцитов при АА соответствует арегенераторному типу анемии. Однако, в нашем наблюдении уровень ретикулоцитов находились 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 Camitta B., приобретенная АА верифицирована как тяжелая в 3-х

случаях, и как сверхтяжелая – в 4-х 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-х 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 месяцев. У всех пациентов достигнута ремиссия. В 2-х 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 году).

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.

Закключение. Средняя ежегодная выявляемость апластической анемии у детей Гомельской области в возрасте от 1 месяца до 15 лет составила 1,8 случаев. Преобладала приобретенная форма заболевания (77,8%).

Сверхтяжелая приобретенная апластическая анемия диагностирована у 4-х пациентов. Общая выживаемость детей с АА составила 94,5 %. Выход в ремиссию после ИСТ наблюдался в 100% случаев, у 2-х пациентов развился рецидив заболевания. Выздоровление после алло-ТГСК составило – 83,3%; после ИСТ – 62,5 %. Таким образом, специфическая терапии 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.