

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 11.01.2024
Принята к печати 08.02.2024



EDN: VGBVYC

Контактная информация:

Горонкова Ольга Владимировна,
врач-гематолог, научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов, редких и наследственных болезней ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: goronkova@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 11.01.2024
Accepted 08.02.2024

Correspondence:

Olga V. Goronkova,
a hematologist, a researcher at the Department of Bone Marrow Depression, Myeloid Leukemia, Rare and Hereditary Diseases of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: goronkova@yandex.ru

Апластическая анемия (АА) – редкое, угрожающее жизни заболевание крови, характеризующееся панцитопенией и гипоклеточным костным мозгом (КМ), в основе его патогенеза лежит деструкция гемопоэтических стволовых клеток с замещением КМ жировой тканью при отсутствии признаков злокачественного поражения [1]. АА – это описательный термин, используемый для различных гипопластических и апластических состояний КМ (синдромов костномозговой недостаточности (КМН)) с цитопенией различной степени выраженности в периферической крови со стороны 2 или 3 основных клеточных линий: эритроцитов, лейкоцитов и/или тромбоцитов.

Последние достижения в понимании патофизиологии и современные стратегии лечения привели к существенному улучшению выживаемости детей

с АА, ранее неизбежно приводившей к летальному исходу. Поскольку АА у детей встречается редко, многие врачи, включая детских гематологов, имеют ограниченный опыт в диагностике и лечении.

Цель данного обзора – осветить современные подходы к дифференциальной диагностике АА у детей на основании анализа последних публикаций.

В основе патофизиологии АА лежат 3 основных патологических механизма, приводящих к «опустошению» КМ и замещению его жировой тканью: химическое или физическое повреждение, иммунологическая деструкция (преимущественно цитотоксическими Т-лимфоцитами) и конституциональный дефект в генах, играющих важную роль в поддержании целостности клеток и иммунной регуляции (рисунки) [2].

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-208-220

Апластическая анемия у детей: современная концепция дифференциальной диагностики

О.В. Горонкова, А.В. Павлова, Е.В. Райкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В статье представлен краткий обзор публикаций, посвященных апластической анемии (АА) у детей и тесно связанных с ней состояний. Рассмотрена патофизиология АА, включающая 3 основных механизма деструкции костного мозга, приводящих к аплазии: прямое повреждение, опосредованная иммунными клетками деструкция и недостаточность костного мозга, возникшая в результате наследственных и клональных нарушений. Освещены новые аспекты, касающиеся врожденных синдромов костномозговой недостаточности, врожденных дефектов иммунитета и миелодиспластических синдромов как наиболее частых состояний, входящих в круг дифференциальной диагностики АА у детей. Представлен комплексный алгоритм диагностики АА, включающий стандартные лабораторные тесты и дополнительные современные молекулярно-генетические методы исследования, способствующие лучшему пониманию этой гетерогенной группы заболеваний и определяющие подходы к выбору тактики терапии. Цель обзора: предоставить врачам – педиатрам и детским гематологам обновленную информацию об этом редком гетерогенном заболевании на основании анализа последних данных литературы.

Ключевые слова: дети, апластическая анемия, дифференциальная диагностика

Горонкова О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 208–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-208-220

Aplastic anemia in children: the current concept of differential diagnosis

O.V. Goronkova, A.V. Pavlova, E.V. Raykina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

This article presents a brief overview of publications on pediatric aplastic anemia (AA) and closely related conditions. Here we consider the pathophysiology of AA, which includes three main mechanisms of bone marrow destruction resulting in aplasia: direct injury, immune mediated destruction and bone marrow failure resulting from inherited and clonal disorders. New aspects of inherited bone marrow failure syndromes, inborn errors of immunity and myelodysplastic syndromes are highlighted as the most common conditions included in the spectrum of differential diagnosis of AA in children. A comprehensive algorithm for the diagnosis of AA in children is presented, including standard laboratory tests and additional modern molecular and genetic techniques that contribute to a better understanding of this heterogeneous group of diseases and determine approaches to the choice of therapy. The purpose of the review is to provide pediatricians and pediatric hematologists with an updated information of this rare, heterogeneous condition based on an analysis of the latest literature data.

Key words: children, aplastic anemia, differential diagnosis

Goronkova O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 208–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-208-220

Рисунок

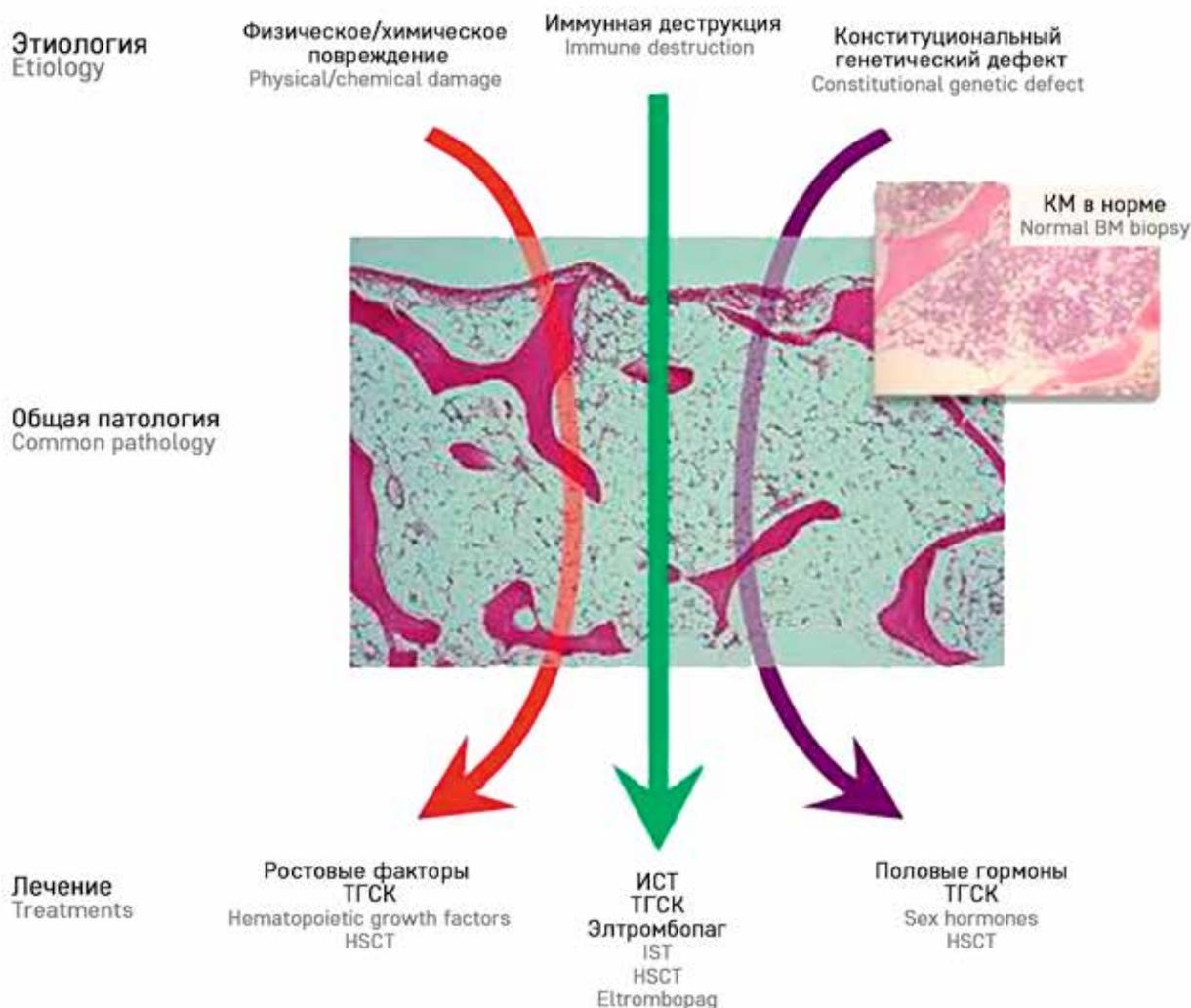
Патофизиология АА (адаптировано из N.S. Young [2])

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИСТ – иммуносупрессивная терапия

Figure

Pathophysiology of aplastic anemia (AA) (adapted from N.S. Young [2])

HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; IST – immunosuppressive therapy; BM – bone marrow



Диагноз АА устанавливается на основании общепринятых критериев [1–4]:

1. Стойкое (более 2 нед) снижение минимум 2 из 3 показателей периферической крови:

- гемоглобин < 110 г/л;
- абсолютное число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9$ /л;
- тромбоциты $< 140,0 \times 10^9$ /л.

2. Морфологическая картина аспирата КМ:

- снижение клеточности КМ и отсутствие мегакариоцитов;
- отсутствие лейкоэмических и других опухолевых клеток;
- отсутствие признаков дисплазии, характерных для миелодиспластического синдрома (МДС).

3. Данные трепанобиопсии:

- аплазия или гипоплазия КМ (снижение клеточности менее 50%, преобладание жирового компонента над кроветворным КМ в биоптате).

Тяжесть АА определяется на основании критериев, предложенных В. Camitta в 1975 г. [5]. В зависимости от степени снижения показателей периферической крови и клеточности КМ выделяют сверхтяжелую, тяжелую и нетяжелую степени АА [4, 6].

Сверхтяжелая АА:

- клеточность КМ по данным трепанобиопсии $< 25\%$ и наличие ≥ 2 из следующих показателей:
- нейтрофилы $< 0,2 \times 10^9$ /л;
- тромбоциты $< 20 \times 10^9$ /л;
- ретикулоциты $< 40\,000 \times 10^9$ /л.

Тяжелая АА:

- клеточность КМ $< 25\%$ и наличие ≥ 2 из следующих показателей:
- нейтрофилы $> 0,2 \times 10^9$ /л, но $< 0,5 \times 10^9$ /л;
- тромбоциты $< 20 \times 10^9$ /л;
- ретикулоциты $< 40\,000 \times 10^9$ /л.

Нетяжелая АА:

- гипоклеточный КМ и показатели периферической крови, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА;
- нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Современная классификация АА построена по этиологическому принципу (таблица). В зависимости от этиологии выделяют приобретенную (ПАА) и врожденную АА. Частота встречаемости ПАА у детей составляет приблизительно 2 случая на 1 млн детского населения в год в Северной Америке и Европе, при этом заболеваемость в странах Азии в 2–3 раза выше [3]. В России эпидемиологических данных о частоте ПАА у детей нет.

ПАА подразделяется на вторичную (приблизительно 10–20% случаев с известной этиологией, большинство из них являются гепатит-ассоциированными) и идиопатическую (около 80–90% случаев, причина развития которых не установлена) [4]. Среди причин, вызывающих вторичную ПАА, выделяют вирусные инфекции (наиболее часто вирусы гепатита, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус простого герпеса 6-го типа (ВПГ-6), парвовирус В19), прием некоторых медикаментозных препаратов (например, 6-меркаптопурин, азатиоприн, тиреостатики, противоэпилептические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, хлорамфеникол), токсины (например, бензол, растворители, пестициды), ионизирующее излучение, дефицит некоторых витаминов и микроэлементов (витамин B_{12} , фолиевая кислота, цинк, медь), а также аутоиммунные заболевания и синдромы иммунной дисрегуляции (таблица).

В основе патогенеза идиопатической ПАА лежат иммуноопосредованные механизмы. Цитотоксические Т-клетки играют ключевую роль в нарушении регуляции иммунной системы: напрямую (за счет активации апоптоза по пути Fas/FasL) либо опосредованно (увеличение продукции $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$), что приводит к апоптозу гемопоэтических стволовых клеток [7]. Потеря гетерозиготности на коротком плече хромосомы 6 (6pLOH) приводит к потере одного гаплотипа HLA (human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген), вызывая неадекватную презентацию антигена главным комплексом гистосовместимости, что приводит к появлению аутореактивных Т-клеток [8]. Существуют данные о нарушении стромального микроокружения и роли адипоцитов в патогенезе АА. Все вышеописанное приводит к деструкции КМ и замещению его жировой тканью [7, 8]. У 40% детей с АА обнаруживается клональная экспансия гемопоэтических стволовых клеток с приобретенными соматическими вариантами в гене *PiGA*, что приводит к дефициту гликозил-

фосфатидилинозитол (GPI)-связанных белков CD55 и CD59 (клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ)) и влечет за собой избыточную активацию системы комплемента, ассоциированную с гибелью клеток КМ [9]. Гипотеза, объясняющая высокую частоту выявления клона ПНГ при ПАА, заключается в избирательном преимуществе клеток с дефицитом GPI-связанных белков избегать иммуноопосредованного разрушения [10]. Выявление клона ПНГ на этапе диагностики может свидетельствовать в пользу диагноза иммуноопосредованной ПАА, а не врожденной АА, особенно при отсутствии каких-либо особенностей в анамнезе пациента, в том числе семейном [11]. Прогностическое значение наличия клона ПНГ в дебюте ПАА в отношении успеха ИСТ остается предметом дискуссий. В некоторых исследованиях у детей показано увеличение вероятности ответа на ИСТ при наличии клона ПНГ [9, 12]. Не вызывает сомнений необходимость мониторинга клона ПНГ методом проточной цитометрии на фоне ИСТ и во время последующего наблюдения у пациентов с ПАА, учитывая потенциальную возможность развития нового клона и изменения размера клона ПНГ [9, 13].

Врожденные АА, или ВСКМН, представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся нарушением со стороны одной или нескольких линий кроветворения. В основе ВСКМН лежат герминальные генетические варианты. Приблизительно у 30% детей и 10% молодых взрослых АА является врожденной, или генетически детерминированной [14, 15]. Клинические проявления ВСКМН варьируют в зависимости от типа и количества вовлеченных линий гемопоэза, включая различные комбинации анемии, лейкопении и тромбоцитопении. При некоторых ВСКМН могут присутствовать системные негематологические проявления, такие как врожденные пороки развития, аномалии кожных покровов и слизистых оболочек, задержка роста и развития, повышенный риск развития МДС, ОМЛ и солидных опухолей. Трудности в дифференциальной диагностике могут представлять пациенты с наследственными формами, но без врожденных аномалий, а также без семейного анамнеза, у которых развитие заболевания связано с возникновением замены *de novo* или наличием варианта, обуславливающего низкую пенетрантность. Существенный прогресс в генетической диагностике ВСКМН за последнее десятилетие позволил выявить более 100 вовлеченных генов. Это гены, ответственные за репарацию ДНК (АФ), поддержание функции теломер (ВД) и биогенез рибосом (СШД и АДБ) [16]. При подозрении на ВСКМН следует проводить молекулярно-генетический анализ на наличие вариантов в известных в настоящее время генах для верификации диагноза и генетического консульти-

Таблица

Классификация АА по этиологии (адаптировано из А.Г. Румянцев и соавт. [4] и E. Furlong и соавт. [6])

Tables

Classification of aplastic anemia (AA) by etiology (adapted from A.G. Rumyantsev et al. [4] and E. Furlong et al. [6])

ПАА Acquired AA		Врожденные (генетически детерминированные) АА Congenital (genetically determined) AA
Идиопатические Idiopathic (80–90%)	Вторичные Secondary (10–20%)	
	<p>Поствирусные: Post-viral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гепатит-ассоциированные - hepatitis-associated - ЭБВ, ВИЧ, ЦМВ, ВПГ-6, парвовирус В19 - EBV, HIV, CMV, HSV-6, parvovirus B19 <p>Радиация Radiation</p> <p>Медикаментозные (лекарства, токсины): Medicinal (drugs, toxins):</p> <ul style="list-style-type: none"> - дозозависимые (6-меркаптопурин, азатиоприн, цитостатики) - dose-dependent (6-mercaptopurine, azathioprine, cytostatics) - идиосинкратические - idiosyncratic <p>На фоне иммунных заболеваний: Associated with immune diseases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - РТПХ, тимома, аутоиммунные заболевания (СКВ, РА и др.), эозинофильный фасциит - GVHD, thymoma, autoimmune diseases (SLE, RA, and others), eosinophilic fasciitis 	<p>Врожденные синдромы КМН (ВСКМН): Congenital bone marrow failure syndromes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Анемия Фанкони (АФ) - Fanconi anemia - Врожденный дискератоз (ВД) Dyskeratosis congenita - Анемия Даймонда–Блекфена (АДБ) - Diamond–Blackfan anemia - Синдром Швахмана–Даймонда (СШД) - Schwachman–Diamond syndrome - Тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) - Severe congenital neutropenia - Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения (MPL) - Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (MPL) - Радиоульнарный синостоз с амегакариоцитарной тромбоцитопенией 1-го типа (HOXA11) - Radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia, type 1 (HOXA11) <p>MECOM-ассоциированные синдромы MECOM-associated syndromes</p> <p>Синдром Пирсона Pearson syndrome</p> <p>Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ): Inborn errors of immunity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Дефицит ADA2 (DADA2) - ADA2 deficiency (DADA2) - Дефицит CTLA4 - CTLA4 deficiency - Синдром Ниймеген (NBN) - Nijmegen breakage syndrome (NBN) - X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XIAP) - X-linked lymphoproliferative syndrome (XIAP) - Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (FAS, FASLG, CASP10, CASP8, NRAS, KRAS) - Autoimmune lymphoproliferative syndrome (FAS, FASLG, CASP10, CASP8, NRAS, KRAS) <p>Наследственная предрасположенность к МДС/ОМЛ: Inherited predisposition to MDS/AML:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CEBPA-ассоциированная семейная предрасположенность к ОМЛ - CEBPA-associated familial susceptibility to AML - Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к ОМЛ (RUNX1) - Familial platelet disorder with associated myeloid malignancy (RUNX1) - ETV6-ассоциированная тромбоцитопения - ETV6-associated thrombocytopenia - ANKRD26-ассоциированная тромбоцитопения - ANKRD26-associated thrombocytopenia - Дефицит GATA2 - GATA2 deficiency - SAMD9/SAMD9L-ассоциированные синдромы - SAMD9/SAMD9L-associated syndromes - DDX41-ассоциированная семейная предрасположенность к МДС/ОМЛ - DDX41-associated familial susceptibility to MDS/AML <p>Синдромы КМН (SRP72, ERCC6L2, DNAJC21, MYSM1, MDM4) BM failure syndromes (SRP72, ERCC6L2, DNAJC21, MYSM1, MDM4)</p>

Примечание. РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; ADA2 – аденозиндеаминаза 2; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз.

Note. CMV – cytomegalovirus; EBV – Epstein–Barr virus; HIV – human immunodeficiency virus; HSV-6 – herpes simplex virus-6; GVHD – graft versus host disease; SLE – systemic lupus erythematosus; RA – rheumatoid arthritis; ADA2 – adenosine deaminase 2; MDS – myelodysplastic syndrome; AML – acute myeloid leukemia.

рования семьи, поскольку возможны различные пути наследования (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или X-сцепленный) в зависимости от заболевания.

К наиболее частым ВСКМН, которые входят в круг дифференциальной диагностики ПАА, относят АФ и ВД. АФ характеризуется повышенной ломкостью хромосом, проявляется КМН с дебютом в первые 10 лет жизни и повышенной склонностью к развитию МДС/ОМЛ, а также солидных опухолей (преимущественно плоскоклеточных карцином головы и шеи, уrogenитального тракта, опухолей печени). У боль-

шинства пациентов помимо КМН также отмечаются негематологические проявления, включающие низкий рост и вес, изменения кожи (гипер- или гипопигментация, пятна «кофе с молоком»), скелета (микроцефалия, мелкие «птичьи» черты лица, аномалии пальцев, гипоплазия лучевых костей), эндокринной системы, мочеполовой системы (аномалии мочевыводящих путей и почек, например гипоплазия почки, подковообразная почка), желудочно-кишечного тракта (например, атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, трахеопищеводный свищ), врожденные пороки сердца и сосудов. Однако в 25–40% случаев

врожденные аномалии развития могут отсутствовать, и некоторым пациентам диагноз может быть установлен поздно, нередко в связи с развитием злокачественного новообразования (ЗНО). Для АФ характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, однако возможно X-сцепленное и аутосомно-доминантное наследование. У большинства пациентов с АФ обнаруживаются варианты в генах *FANCA*, *FANCC* и *FANCG*, реже (менее чем у 5% пациентов) в генах *FANCI*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCP* и очень редко в других группах комплементации АФ [17].

ВД относится к заболеваниям, характеризующимся нарушением биологии теломер, и проявляется изменениями кожи и слизистых оболочек (аномальная пигментация кожи, дистрофия ногтей, лейкоплакия), зубов (тяжелый кариес), волос (ранняя седина), аномалиями органов желудочно-кишечного тракта (стеноз пищевода, цирроз печени), мочеполовой системы (стриктуры уретры, фимоз), нервной системы (гипоплазия мозжечка), глаз (стеноз носослезного канала, ретинопатия), легких (фиброз, эмфизема), скелета (остеопороз, аваскулярный некроз) и сосудов (мальформации). КМН является основной причиной смерти пациентов с ВД. Также пациенты с ВД предрасположены к развитию опухолей (преимущественно плоскоклеточных карцином головы, шеи и урогенитального тракта, опухолей печени), МДС/ОМЛ и фиброзу легких. Для заболеваний, характеризующихся нарушением биологии теломер, включающих главным образом ВД, известны генетические варианты в следующих генах: *TERT*, *TERC*, *DKC1*, *RTEL1*, *PARN*, *TINF2*, *WRAP53*, *ACD*, *NAF1*, *NHP2*, *NOP10*, *CTC1*, *STN1*, *POT1* и *ZCCHC8* [17, 18].

СШД – врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нейтропенией или реже АА (около 20% пациентов), негематологическими проявлениями (задержка роста и развития, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ), аномалии скелета и других различных органов и систем), частыми инфекциями и предрасположенностью к развитию МДС/ОМЛ. Однако менее чем у 50% пациентов наблюдается классическое сочетание КМН и экзокринной недостаточности ПЖ с дебютом в раннем возрасте, клиническая картина может быть довольно гетерогенной, что приводит к поздней диагностике [19]. У большинства пациентов с СШД (> 90%) обнаруживаются биаллельные варианты в гене *SBDS*, который играет важную роль в биогенезе рибосом [20]. Недавно показано, что биаллельные варианты в генах *EFL1* и *DNAJC21* и гетерозиготные варианты в гене *SRP54* могут вызвать заболевание, похожее на СШД (SDS-like) [21].

Классическая АДБ – врожденное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возни-

кающее в результате вариантов в рибосомальных генах. Реже встречается неклассическая АДБ (фенотипические копии АДБ, DBA-like) с X-сцепленным рецессивным наследованием с вариантами в генах *GATA1* и *TSR2*. Классическая картина АДБ характеризуется изолированным угнетением эритроидного роста в КМ, макроцитарной гипорегенераторной анемией с развитием до 1 года жизни у 90% пациентов в сочетании с различными негематологическими проявлениями, такими как скелетные аномалии конечностей и лицевого черепа, врожденные пороки сердца и мочеполовой системы, а также предрасположенностью к развитию МДС/ОМЛ и солидных опухолей [22]. У 50% пациентов наблюдается минимум одна врожденная аномалия, у 25% – более одной. Хотя при АДБ обычно выявляется изолированная красноклеточная аплазия, у некоторых пациентов может наблюдаться АА вследствие общего дефекта кроветворения. Приблизительно у 25% пациентов выявляются варианты в гене *RPS19*. Описаны также варианты в других генах, кодирующих белки малой (*RPS7*, *RPS10*, *RPS15*, *RPS17*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPS28* и *RPS29*) и большой (*RPL5*, *RPL9*, *RPL11*, *RPL15*, *RPL18*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL31*, *RPL35* и *RPL35A*) субъединиц рибосом. На сегодняшний день генетические варианты могут быть установлены приблизительно у 75% пациентов с АДБ [17, 23].

ТВН характеризуется развитием тяжелой нейтропении с числом нейтрофилов менее 500/мкл в течение первого года жизни пациента, частыми бактериальными и грибковыми инфекциями, улучшающимися при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, и повышенной предрасположенностью к развитию МДС/ОМЛ. Клинические проявления включают хронический гингивит, тяжелый кариес, пониженную минеральную плотность костей, ведущую к склонности к переломам. Тромбоцитопения и анемия не характерны, однако прогрессирующая КМН может быть признаком развития МДС у пациента с нераспознанной ТВН. Выявляются герминальные варианты в генах *ELANE*, *GFI1*, *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*, *JAGN1*, *CSF3R*, *SRP54*, *CLPB*, *WAS*, *CXCR2*, *CXCR4*, *USB1* [17].

При дебюте АА в раннем возрасте, особенно до 1 года, следует помнить о таких заболеваниях, как митохондриальные болезни (например, синдром Пирсона), амегакариоцитарные тромбоцитопении, а также редкие синдромы (например, синдром Роджерса).

Синдром Пирсона – очень редкое врожденное заболевание (1 случай на 1 млн новорожденных), которое возникает вследствие делеций в митохондриальной ДНК и характеризуется сидеробластной анемией, экзокринной недостаточностью ПЖ и метаболическим ацидозом. Клинические проявления

включают макроцитарную анемию в течение первых 6 месяцев жизни, в дальнейшем могут присоединиться нейтропения и тромбоцитопения, а также различные симптомы дисфункции многих органов и систем. Диагноз устанавливают на основании повышения лактата в сыворотке крови, характерной морфологической картины КМ (кольцевые сидеробласты, вакуолизация миелоидных и эритроидных предшественников в КМ) и подтверждающего генетического анализа митохондриальной ДНК [24, 25].

Синдром Роджерса, или тиамин-зависимая мегалобластная анемия, – очень редкий врожденный синдром, в основе которого лежит нарушение трансмембранного транспорта витамина В₁ в клетки вследствие генетического дефекта в гене *SLC19A2*, ответственного за синтез переносчика тиамин ТНТР-1, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клинические проявления включают триаду:

- 1) мегалобластная анемия с дебютом в младенческом или раннем детском возрасте;
- 2) инсулинозависимый диабет с ранним дебютом (до 5 лет) со значительной гипергликемией и необходимостью инсулинотерапии;
- 3) нейросенсорная тугоухость, которая может возникать позже анемии и диабета.

Триада обусловлена присутствием транспортера ТНТР-1 в бета-клетках ПЖ, клетках улитки внутреннего уха и гематопозитических тканях. В дополнение к триаде могут возникать нарушения со стороны сердца (аритмии, дефекты перегородок, нарушения проводимости), глаз (пигментная ретинопатия, атрофия зрительного нерва, макулопатия), неврологические и иные проявления. Ежедневный пероральный прием высоких доз витамина В₁ приводит к увеличению концентрации в сыворотке и пассивной диффузии витамина через клеточную мембрану, обеспечивая коррекцию гематологических нарушений и большинства других клинических проявлений [26].

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения обычно выявляется в младенческом возрасте и характеризуется изолированной тромбоцитопенией и отсутствием мегакариоцитарного ростка в КМ; негематологические проявления не характерны. Приблизительно у 50% пациентов отмечается развитие АА к возрасту 5 лет. Возможна эволюция заболевания в МДС/ОМЛ. При амегакариоцитарной тромбоцитопении выявляются биаллельные варианты в гене *MPL*, кодирующем рецептор тромбопоэтина. Тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей (thrombocytopenia with absent radius, TAR) обычно диагностируется в младенческом возрасте. TAR-синдром развивается в результате сочетания в гене *RMB8A* в компаунд-гетерозиготном состоянии полиморфизма с низкой популяционной частотой в некодирующей области и протяженной делеции [17].

В последние годы описаны патогенные варианты в генах *HOXA11* и *MECOM*, которые вызывают синдромы, включающие амегакариоцитарную тромбоцитопению с радиоульнарным синостозом 1-го и 2-го типов. Кроме того, опубликована серия сообщений о генетических вариантах в гене *MECOM* у пациентов с цитопенией, КМН и различными системными аномалиями, включая патологию почек, сердца, конечностей, нейросенсорную тугоухость и дефицит В-клеток [27]. В 2018 г. был предложен термин *MECOM*-ассоциированные синдромы для этой гетерогенной группы с герминальными вариантами в гене *MECOM*, имеющими различные фенотипические проявления [28].

В клинической практике генетические тесты, основанные на последних достижениях в области молекулярной биологии, существенно облегчают диагностику ВСКМН, особенно в случаях, когда клинических признаков недостаточно для точной классификации заболевания. ТГСК с использованием современных протоколов с низкой токсичностью на основе флударабина существенно улучшила результаты, особенно у пациентов с АФ и ВД [14, 17].

В последнее время было показано, что некоторые первичные иммунодефициты (ПИД), или ВДИ, согласно международной классификации IUIS 2022 г. [29], ассоциированы с развитием АА в рамках комплексной иммунной дисрегуляции, включающей аутоиммунные проявления и персистирующие инфекции, в том числе атипичными микроорганизмами. Примерами таких ВДИ с КМН являются дефицит *GATA2*, характеризующийся нарушением дифференцировки и самообновления гематопозитических стволовых клеток, с развитием АА с последующей клональной эволюцией в миелоидные ЗНО и повышенной восприимчивостью к микобактериям и вирусам [30]; синдром иммунной дисрегуляции с дефицитом *CTLA-4* [31, 32] и аутовоспалительный синдром *DADA2* [33, 34]. Гематологические проявления в виде АА не являются типичными для ВДИ, что затрудняет своевременную верификацию диагноза, а также выбор необходимой патогенетической терапии. ТГСК является радикальным методом терапии для большинства пациентов с ВДИ.

В круг дифференциальной диагностики АА у детей с цитопенией помимо приобретенной АА и ВСКМН включают МДС. МДС – клональное заболевание крови, характеризующееся неэффективным кроветворением, цитопенией, дисплазией КМ и повышенным риском развития ОМЛ. МДС у детей является редким заболеванием и составляет менее 5% всех ЗНО детского возраста. С ростом доступности молекулярно-генетического тестирования растет понимание того, что у детей и подростков МДС/ОМЛ зачастую развивается на фоне синдромов генетиче-

ской предрасположенности – приблизительно 30–45% случаев МДС у детей генетически детерминированы [35]. В 2022 г. была предложена новая международная классификация МДС Всемирной организации здравоохранения, согласно которой рефрактерная цитопения детского возраста (refractory cytopenia of childhood) включена в отдельный раздел педиатрических заболеваний, и для стратификации риска и оценки прогноза при МДС используется ряд балльных систем, включающих помимо анализа периферических цитопений, процентного содержания бластов в КМ и цитогенетических характеристик также молекулярно-генетические данные [36]. Согласно современным представлениям и пересмотренной классификации МДС у детей и молодых взрослых, выделяют 3 основные типа МДС:

1) МДС, связанные с терапией (цитотоксическая терапия, ионизирующее излучение);

2) МДС, связанные с ПАА (с клональным гемопоэзом и соматическими вариантами в МДС-ассоциированных генах, таких как *ASXL1*, *BCOR*, *DNMT3A*, *TET2*, *SETBP1*, *RUNX1*);

3) МДС вследствие наличия у пациента классического ВСКМН (главным образом АФ, ВД, СШД, ТВН, АДБ) или же поломки в ряде генов, ответственных за развитие синдромов наследственной предрасположенности к МДС/ОМЛ (*GATA2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *RBM8A*, *CEBPA*, *CBL*, *MPL*, *DDX41*, *SRP72*, *ERCC6L2*, *DNAJC21*, *MYSM1*, *MDM4*, *ADH5*, *DUT*, *TET2*, *DNMT3A*, *SAMD9* и *SAMD9L*) [37, 38].

При дефиците *GATA2* общая частота развития миелоидных новообразований, включая МДС, составляет 75% с медианой возраста на момент дебюта 20 лет [38]. У детей и подростков с первичным МДС герминальные поломки в гене *GATA2* выявляются в 7% всех случаев МДС и у 37% детей с МДС и моносомией 7, достигая пика 72% у подростков [39]. В последние годы получено большое число данных, указывающих на связь *SAMD9/SAMD9L*-ассоциированных синдромов с развитием МДС у детей. При синдромах *SAMD9/SAMD9L* могут страдать многие системы органов с преобладанием гематологических проявлений, иммунологических нарушений, а также поражением эндокринной, половой, нервной и других систем. Первичные клинические проявления неоднородны и могут варьировать от тяжелого заболевания с высокой летальностью в детском возрасте до легкой цитопении и иммунной дисфункции. На сегодняшний день синдромы предрасположенности к МДС/ОМЛ, обусловленные наличием патогенных вариантов в генах *GATA2* и *SAMD9/SAMD9L*, считаются самыми частыми причинами первичных МДС у детей, особенно связанных с моносомией 7, и составляют по меньшей мере 50% педиатрических МДС с моносомией 7 [38, 39]. У детей МДС может

проявляться двух- или трехростковой цитопенией и гипоклеточным КМ – рефрактерная цитопения детского возраста (так называемый гипоклеточный МДС), поэтому без дополнительного цитогенетического исследования КМ может быть сложно отличить МДС от ПАА. Примерно в 20% случаев МДС у детей выявляется случайно при рутинном лабораторном обследовании или во время обследования при подозрении на ВСКМН. Для окончательного диагноза часто требуются повторные исследования КМ и сопоставление с дополнительными лабораторными тестами. При стандартном кариотипировании клеток КМ у детей с МДС наиболее часто обнаруживаются аномалии хромосомы 7 (моносомия 7, *del(7q)*, *der(1;7)*, сопряженные с неблагоприятным прогнозом, изохромосома 7q). Реже встречаются другие хромосомные аномалии: трисомия хромосомы 8 (+8), трисомия хромосомы 21 (+21), аномалии хромосом 3 и 5 [35]. Для лечения МДС в большинстве случаев требуется проведение ТГСК с более интенсивным, чем при ПАА, режимом кондиционирования, и ее следует рассматривать у всех пациентов в зависимости от клинических и генетических особенностей. Выявление генетического дефекта при ВСКМН или синдроме предрасположенности к МДС/ОМЛ в рамках дифференциальной диагностики АА также может иметь значение при выборе родственного донора для проведения ТГСК, поскольку членам семьи может потребоваться дополнительная оценка статуса носителя генетического заболевания, прежде чем выбрать их в качестве подходящего донора [35, 40].

Диагностика ПНГ у детей представляет трудности в клинической практике, прежде всего из-за недостаточной осведомленности врачей об этом редком заболевании. Клиническая картина ПНГ характеризуется внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией КМ и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Выделяют форму ПНГ, развившуюся у пациентов с доказанной ПАА (АА/ПНГ), и классическую форму ПНГ без выраженной КМН, которые одинаково часто дебютируют у детей, однако из-за трудностей распознавания диагноз классической ПНГ чаще устанавливается у взрослых [41]. Частота выявления клона ПНГ у первичных больных АА младше 18 лет составляет приблизительно 40–50% [42, 43], однако активная гемолитическая ПНГ развивается не у всех больных и коррелирует с размером клона ПНГ (> 10% среди гранулоцитов) и активностью лактатдегидрогеназы (>1,5 верхней границы нормы) [44]. Клинические проявления гемолитической ПНГ включают слабость, гемоглобинурию, боль в животе, желтуху, дисфагию, лихорадку и инфекцию. У всех пациентов с подозрением на ПАА в дебюте заболевания и в динамике на фоне ИСТ и последующего

наблюдения обязательно исследование наличия и размера клона ПНГ методом проточной цитометрии с анализом экспрессии GPI-якорных белков среди гранулоцитов, моноцитов и эритроцитов, а также оценка клинических и лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза. Это необходимо для своевременного начала патогенетической таргетной терапии экулизумабом (моноклональное антитело против C5-компонента комплемента), позволяющей осуществлять контроль гемолиза, профилактику развития тромбозов и органных осложнений у этих пациентов.

Целью ведения пациентов с ПАА является быстрое начало лечения, и единый подход к диагностике поможет провести необходимое обследование в сроки, позволяющие обеспечить оптимальное лечение и наблюдение. Хотя пациенты подвержены риску смертности из-за кровотечения или инфекций, общая выживаемость у детей с ПАА в настоящее время составляет более 90% после проведения современных схем ИСТ с добавлением элтромбопага или ТГСК [45–47]. Однако на пути к диагнозу ПАА врача-гематолога подстерегают определенные диагностические сложности. Прежде всего необходимо отметить, что клиническая картина ПАА неспецифична и определяется внезапно развившейся цитопенией, с которой ассоциированы симптомы заболевания. Тромбоцитопения проявляется геморрагическим синдромом от петехий и экхимозов до угрожающих жизни кровотечений. Анемический синдром проявляется классической клинической картиной (бледность кожных покровов, быстрая утомляемость, тахикардия). Нейтропения приводит к рецидивирующим инфекциям, чаще грибковой или бактериальной природы, в связи с чем лихорадка или наличие очагов инфекции (отит, пневмония, язвенно-некротическое поражение слизистых полости рта и др.) могут возникать в качестве первоначальных жалоб. В ряде случаев диагноз АА может стать случайной лабораторной находкой. Также и основные диагностические тесты, а именно гематологические показатели крови, результаты морфологической оценки КМ по данным миелограммы и трепанобиопсии позволяют лишь установить факт наличия аплазии кроветворения и определить степень тяжести АА, тогда как при выборе тактики терапии основное значение имеет этиология АА. Поэтому идиопатическая ПАА по-прежнему остается диагнозом исключения. Необходимо провести целый ряд обследований для выявления причины цитопении и определения этиологии АА.

В 2021 г. был опубликован консенсусный диагностический алгоритм, разработанный Североамериканским консорциумом по АА у детей (North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium), объединивший усилия детских онкогематологов и трансплантологов (экспертов в области АА, ВСКМН и МДС) для создания

единого подхода к методам диагностики тяжелой АА у детей с учетом современных знаний [48].

Ниже представлены основные аспекты обследования пациента с подозрением на АА, в том числе на основании этого алгоритма.

Необходимые обследования

Анамнез

В ряде случаев тщательный сбор анамнеза позволяет установить факторы, которые могли непосредственно повлиять на развитие АА, либо заподозрить подлежащее заболевание, которое могло привести к развитию цитопении. Семейный анамнез, включающий цитопению, заболевания крови и ЗНО у родственников, может указывать на ВСКМН или синдром предрасположенности к МДС/ОМЛ. Семейный анамнез гибели детей в раннем возрасте, наличие в анамнезе у пациента частых инфекционных эпизодов, аутоиммунных заболеваний позволяет заподозрить ВДИ. При сборе данных анамнеза необходимо оценить дебют заболевания у пациента и наличие сопутствующих патологических состояний: для ПАА чаще всего характерен острый дебют двух- или трехростковой цитопении у прежде здорового ребенка, тогда как длительная предшествующая односторонняя цитопения (изолированная тромбоцитопения, реже анемия), сопутствующие заболевания других органов и систем и/или частые инфекционные эпизоды могут указывать на возможное наличие у пациента ВСКМН или ВДИ. Данные о весе и росте ребенка при рождении, оценка физического и психического развития также могут оказаться полезными при подозрении на ВСКМН или ВДИ. Указания на перенесенный ранее гепатит с неустановленным инфекционным агентом с последующим развитием цитопении или параллельное развитие гепатита и цитопении могут свидетельствовать о гепатит-ассоциированной ПАА. Следует оценить характер питания ребенка для исключения возможных дефицитных анемий. Сведения о сопутствующих заболеваниях и их лечении, приеме лекарственных препаратов, пищевых добавок, проводимой химиолучевой терапии по поводу ЗНО в анамнезе могут способствовать выявлению вторичной АА.

Осмотр

При физикальном обследовании пациента с ПАА обычно не определяется никаких отклонений кроме анемического, геморрагического синдромов и очагов инфекции на фоне глубокой нейтропении; нехарактерно наличие лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, изменения суставов, непетехиальной сыпи, желтухи. Выявление таких отклонений, как задержка роста и развития, стигмы дисэмбриогенеза, фенотипические особенности строения лица, аномалии

развития скелета, сердца или почек, пороки развития мочеполовой системы, изменения со стороны ногтей, зубов, кожи глаз и нарушение слуха, должно настораживать в отношении ВСКМН и синдромов предрасположенности к МДС/ОМЛ, а также некоторых ВДИ. При наличии кожных проявлений атопического дерматита в сочетании с аутоиммунными заболеваниями у пациента или его ближайших родственников, особенно при повышенной склонности к частым инфекциям, необходимо исключать ВДИ. Дебют заболевания у пациентов с АФ или ВД может не отличаться от такового у пациентов с ПАА. При выявлении нетипичных клинических проявлений или данных анамнеза необходимо проведение дополнительных тестов в зависимости от конкретной ситуации.

Лабораторное обследование

Анализ периферической крови

- Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, оценкой абсолютного количества ретикулоцитов и мазка периферической крови.

- Биохимический анализ крови с оценкой показателей функции почек, печени, а также электролитов, лактатдегидрогеназы и мочевой кислоты, так как на начальных этапах в круг дифференциальной диагностики включают острый лейкоз и иммуноопосредованные цитопении. Поскольку приблизительно 10–15% ПАА у детей ассоциированы с предшествующим или сопутствующим гепатитом [49], следует оценить активность печеночных трансаминаз, концентрации общего билирубина и его фракций. Исследование содержания лактата в сыворотке крови рекомендовано при подозрении на синдром Пирсона [25]. Исследование ферментов ПЖ (концентрация панкреатической амилазы в крови, панкреатической эластазы в кале) при подозрении на СШД.

- Коагулологические тесты для оценки функции печени и перед инвазивными медицинскими процедурами.

- Прямой/непрямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) для исключения иммунной гемолитической анемии.

- Определение концентрации фолиевой кислоты, витамина В₁₂ в крови, показателей обмена железа для исключения дефицитных анемий.

- Исследования на инфекции методом полимеразной цепной реакции для выявления ЦМВ, ЭБВ, ВПГ-6, парвовируса В19 в крови/КМ; серологическое исследование крови на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С.

- Иммунологические исследования: концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови (расширенная Т- и В-клеточная панель), TREC/KREC, дубль-негативные Т-лимфоциты в каче-

стве скрининговых тестов при подозрении на ВДИ.

Цитопении могут наблюдаться при СКВ, РА и других аутоиммунных заболеваниях. При подозрении на системное заболевание соединительной ткани: антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, компоненты комплемента С3 и С4, антифосфолипидные антитела, другие специальные тесты. Следует также помнить, что воспалительные ревматологические заболевания могут быть ассоциированы с АА и МДС [50, 51].

- Определение клона ПНГ в периферической крови методом высокочувствительной проточной цитометрии среди эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов [13, 52].

- Тест на ломкость хромосом. «Золотым стандартом» является тест с дизэпоксиданом (ДЭБ) – обнаружение в лимфоцитах периферической крови спонтанного и индуцированного ДЭБ хромосомного разрыва, что указывает на АФ. В качестве альтернативы может использоваться тест с митомицином С (ММС). У небольшой доли пациентов с клиническим диагнозом АФ число разрывов хромосом при инкубации с ДЭБ или ММС может не увеличиваться в крови из-за соматического мозаицизма. При подозрении на АФ и отрицательном тесте на ломкость хромосом рекомендуется биопсия кожи для оценки хромосомных разрывов с помощью ДЭБ или ММС в культивируемых фибробластах [53].

- Исследование длины теломер в мононуклеарах периферической крови. Используется для диагностики ВД и других нарушений биологии теломер, характеризующихся укорочением их длины [54]. Для оценки длины теломер применяется несколько методов, однако наиболее применимым в клинической практике является определение относительной длины теломер методом проточной цитофлуориметрии [55, 56]. Существуют данные о том, что укорочение длины теломер у пациентов с ПАА без клинических и анамнестических признаков ВД может быть предиктором плохого ответа на ИСТ, повышенного риска рецидива заболевания, клональной эволюции в МДС с моносомией 7 и ухудшения общей выживаемости [57, 58].

- Определение содержания фетального гемоглобина (HbF) методом электрофореза гемоглобина. В условиях нормального эритропоэза HbF быстро снижается в течение первых 6 месяцев – 1 года жизни и в дальнейшем составляет < 1% от общей концентрации гемоглобина. При состояниях дизэритропоэза или «стрессового» эритропоэза часто наблюдается повышение HbF после периода новорожденности. У пациентов с ВСКМН (в частности АФ, ВД, СШД) наблюдается «стрессовый» эритропоэз с анемией, макроцитозом, повышением HbF > 1% и высоким содержанием эритропоэтина [59]. Опре-

деление HbF – полезный дополнительный тест для дифференциальной диагностики ПАА и ВСКМН, хотя его повышение не является специфичным и может наблюдаться при наследственной персистенции HbF, талассемии, МДС, лейкозе, выздоровлении при транзитной эритробластопении детского возраста.

– HLA-типирование пациента и сиблингов (родных братьев и сестер) по HLA I класса (A, B, C) и II класса (DR, DQ). При наличии полностью HLA-совместимого сиблинга в первой линии терапии АА у детей проводится аллогенная ТГСК, после которой долгосрочная выживаемость пациентов в настоящее время приближается к 100% [60].

Исследования костного мозга

– Аспирация КМ из 2 анатомических точек (подвздошные кости). Проводятся морфологическое и иммунофенотипическое исследования для исключения инфильтрации КМ лейкоэмическими бластами или клетками злокачественных опухолей.

– Трепанобиопсия для определения клеточности, морфологии КМ и оценки миелофиброза.

– Стандартное цитогенетическое исследование клеток КМ (кариотипирование) и определение моносомии/делеции хромосомы 7 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* как наиболее частой и значимой аномалии у детей. При выявлении моносомии/делеции хромосомы 7 у пациента детского возраста рекомендовано исследование на наличие герминальных мутаций в генах *SAMD9/SAMD9L* и *GATA2*. При некоторых ВСКМН (например, АФ, ВД, СШД) и подозрении на прогрессию в МДС/ОМЛ у детей описаны моносомия/делеция хромосомы 7, а также клональные цитогенетические аномалии хромосом 1, 3, 5, 8, 11 и 20 [16, 61, 62]. При СШД часто встречаются *del20q11* и *изохромосома 7q10*, которые могут сохраняться в виде изолированной аномалии без прогрессирования в МДС/ОМЛ [63].

Молекулярно-генетическая диагностика

Все большее значение для верификации этиологии АА приобретают методы молекулярно-генетического анализа, такие как секвенирование по Сэнгеру, высокопроизводительное секвенирование с помощью таргетных панелей генов, полноэкзомное секвенирование и полногеномное секвенирование, метод мультиплексной амплификации лигазозависимых проб, хромосомный микроматричный анализ, которые доступны в крупных федеральных центрах и коммерческих лабораториях. В то время как ПАА можно успешно лечить с применением ИСТ или ТГСК, у пациентов с АА в рамках ВСКМН и ВДИ выявление подлежащего генетического дефекта может иметь важные последствия для выбора терапии и в случае запланированной ТГСК – для выбора донора.

Кроме того, при ВСКМН с дефектом репарации ДНК (например, АФ), укорочением длины теломер (ВД) или определенными дефектами рибосом (СШД) потребуются изменения в режиме кондиционирования, чтобы избежать чрезмерной токсичности при проведении аллогенной ТГСК [17]. Решение о необходимости выполнения молекулярно-генетического исследования пациенту и потенциальному донору, а также выбор метода исследования зависит от результатов обследования согласно вышеописанному алгоритму, характера цитопении, сроков получения результатов генетического тестирования, срочности начала лечения и выбора донора для трансплантации [64, 65]. При отсутствии лабораторных данных и/или доказанного генетического дефекта, подтверждающих ВСКМН, генетическое тестирование родственных доноров не показано и может привести к неоправданной задержке ТГСК. Важно помнить, что отрицательный результат молекулярно-генетического исследования не исключает ВСКМН или ВДИ. Если есть подозрение на генетически-детерминированное заболевание и необходимо срочно провести ТГСК, то может быть рассмотрен вопрос о поиске неродственного донора. Тесное сотрудничество с клиническим и лабораторным генетиком поможет выбрать подходящие молекулярно-генетические исследования, правильно оценить полученные результаты и осуществлять медико-генетическое консультирование семей. Широко распространена практика проведения молекулярно-генетического тестирования в целях выявления ВСКМН всем пациентам с АА. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать генетическое тестирование для пациентов без клинических, лабораторных или анамнестических факторов риска, указывающих на наличие ВСКМН, особенно если не планируется ТГСК от родственного донора [48]. Решение следует принимать индивидуально, принимая во внимание ожидаемую пользу вследствие верификации генетического диагноза ВСКМН у конкретного пациента и потенциальную задержку в лечении, связанную с длительностью проведения некоторых молекулярно-генетических тестов (полноэкзомное и полногеномное секвенирование), а также невозможность исключения конституционального дефекта на основании отрицательных результатов генетического тестирования. При отсутствии ответа на первую линию ИСТ молекулярно-генетическое исследование рекомендовано всем пациентам с рефрактерной ПАА для исключения генетической причины заболевания и выбора тактики дальнейшей терапии. Возможно, в будущем дополнительные исследования в области молекулярно-генетической диагностики ВСКМН, проводимые в настоящее время много-

численными научно-исследовательскими группами, помогут сформулировать более однозначные критерии для назначения тех или иных генетических тестов в целях подтверждения наличия конституционального дефекта у пациентов с предполагаемой идиопатической ПАА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо описания стандартного обследования, которое должны пройти все пациенты с АА, в работе указаны особенности анамнеза и клинико-лабораторные данные, которые должны привести к дальнейшему расширенному обследованию пациента на наличие других заболеваний, включая ВСКМН и ВДИ. Современные молекулярно-генетические методы, несомненно, улучшили наше понимание этой гете-

рогенной группы заболеваний и стали ключевым инструментом в верификации диагноза. Вследствие широкого применения генетических исследований научные знания о данной группе заболеваний продолжают расширяться, это позволит усовершенствовать диагностику и лечение АА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Goronkova O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Pavlova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3974-5662>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Литература / References

- Miano M., Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Inter J Hematol* 2015; 101 (6): 527–35.
- Young N.S. Aplastic anaemia. *N Engl J Med* 2018; 379 (17): 1643–56.
- Hartung H.D., Olson T. S., Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60 (6): 1311–36.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению приобретенной апластической анемии у детей. М.; 2015. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia in children. Moscow; 2015. (In Russ.).]
- Camitta B.M., Rapoport J.M., Parkman R., Nathan D.G. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1975; 45 (3): 355–63.
- Furlong E., Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health* 2020; 56 (7): 1023–8.
- Young N.S., Calado R.T., Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108 (8): 2509–19.
- Deng X.Z., Du M., Peng J., Long J.X., Zheng C.J., Tan Y., et al. Associations between the HLA-A/B/DRB1 polymorphisms and aplastic anemia: Evidence from 17 case-control studies. *Hematology* 2018; 23 (3): 154–62.
- Timeus F., Crescenzo N., Longoni D., Doria A., Foglia L., Pagliano S., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study. *PLoS One* 2014; 9 (7): e101948.
- Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020; 136 (1): 36–49.
- DeZern A.E., Symons H.J., Resar L.S., Borowitz M.J., Armanios M.Y., Brodsky R.A. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones to exclude inherited bone marrow failure syndromes. *Eur J Haematol* 2014; 92 (6): 467–70.
- Narita A., Muramatsu H., Sekiya Y., Okuno Y., Sakaguchi H., Nishio N., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica* 2015; 100 (12): 1546–52.
- Lima M. Laboratory studies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, with emphasis on flow cytometry. *Pract Lab Med* 2020; 20: e00158.
- Shimamura A., Alter B.P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24 (3): 101–22.
- Wilson D., Link D., Mason P., Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and adults. *Ann Med* 2014; 46 (6): 353–63.
- Savage S.A., Dufour C. Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 2017; 54 (2): 105–14.
- Dokal I., Tummala H., Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood* 2022; 140 (6): 556–70.
- Niewisch M.R., Savage S.A. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (12): 1037–52.
- Myers K.C., Bolyard A.A., Otto B., Wong T.E., Jones A.T., Harris R.E., et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond syndrome: update from the North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. *J Pediatr* 2014; 164 (4): 866–70.
- Тесаков И.П., Деордиева Е.А., Бронтвейн Т.Г., Свешникова А.Н. Синдром Швахмана–Даймонда: взгляд гематолога. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (3): 185–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-185-191 [Tesaakov I.P., Deordieva E.A., Brontveyn T.G., Sveshnikova A.N. Shwachman–Diamond syndrome: a hematologist's view. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 185–91. (In Russ.).]
- Warren A.J. Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman–Diamond syn-

- drome. *Adv Biol Regul* 2018; 67: 109–27.
22. Федорова Д.В., Сметанина Н.С. Современные представления о патогенезе анемии Даймонда–Блекфена (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013; 12(3): 6–14. [Fedorova D.V., Smetanina N.S. Current knowledge of the pathogenesis of Diamond-Blackfan anemia (a literature review). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2013; 12(3): 6–14. (In Russ.)].
 23. Vlachos A., Ball S., Dahl N., Alter B.P., Sheth S., Ramenghi U., et al; Participants of Sixth Annual Daniela Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008; 142 (6): 859–76.
 24. Farruggia P., Di Marco F., Dufour C. Pearson syndrome. *Expert Rev Hematol* 2018; 11 (3): 239–46.
 25. Овсянникова Г.С., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Хачатрян Л.А., Масчан М.А., Сметанина Н.С. Синдром Пирсона. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 93 (6): 83–9. [Ovsyannikova G.S., Smetanina N.S., Khachatryan L.A., Maschan M.A., Kalinina I.I., Baydildina D.D. Pearson syndrome. *Pediatria. Journal n. a. G.N. Speransky* 2014; 93 (6): 83–9. (In Russ.)].
 26. Mikstiene V., Songailiene J., Byckova J., Rutkauskienė G., Jasinskienė E., Verkauskienė R., et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous SLC19A2 gene mutation identified. *Am J Med Genet A* 2015; 167 (7): 1605–9.
 27. Lozano Chinga M.M., Bertuch A.A., Afify Z., Dollerschell K., Hsu J.I., John T.D., et al. Expanded phenotypic and hematologic abnormalities beyond bone marrow failure in *MECOM*-associated syndromes. *Amer J Med Gen* 2023; 191 (7): 1826–35.
 28. Germeshausen M., Ancliff P., Estrada J., Metzler M., Ponstingl E., Rüttschle H., et al. *MECOM*-associated syndrome: A heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Advances* 2018; 2: 586–96.
 29. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1473–507.
 30. Wlodarski M.W., Collin M., Horwitz M.S. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017; 54 (2): 81–6.
 31. Kuehn H.S., Ouyang W., Lo B., Deenick E.K., Niemela J.E., Avery D.T., et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014; 345 (6204): 1623–27.
 32. Богданова Д.В., Родина Ю.А., Райкина Е.В., Алексенко М.Ю., Кива А.М., Роппельт А.А. и др. Клиническая характеристика группы пациентов с синдромом гаплонедостаточности CTLA4: опыт одного Центра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (2): 22–30. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-22-30 [Bogdanova D.V., Rodina Yu.A., Raykina E.V., Alexenko M.Yu., Kieva A.M., Roppelt A.A., et al. Clinical characteristics of a group of patients with CTLA4 haploinsufficiency syndrome: experience of one center. *Pediatria. Journal n. a. G.N. Speransky* 2021; 100 (2): 22–30. (In Russ.)].
 33. Michniacki T.F., Hannibal M., Ross C.W., Frame D.G., DuVall A.S., Khoriaty R., et al. Hematologic manifestations of deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) and response to tumor necrosis factor inhibition in DADA2-associated bone marrow failure. *J Clin Immunol* 2018; 38 (2): 166–73.
 34. Козлова А.Л., Нестеренко З.А., Егорова К.К., Кан Н.Ю., Хорева А.Л., Моисеева А.А. и др. Многоликость аутовоспаления: синдром дефицита аденозиндеаминазы 2 (DADA2) у ребенка 12 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (2): 246–53. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-246-253 [Kozlova A.L., Nesterenko Z.A., Egorova K.K., Kan N.Yu., Khoreva A.L., Moiseeva A.A., et al. The many faces of autoinflammation: adenosine deaminase 2 (DADA2) deficiency in a 12 year old. *Pediatria. Journal n. a. G.N. Speransky* 2021; 100 (2): 246–53. (In Russ.)].
 35. Sanjay S., Patel M.D. Pediatric myelodysplastic syndromes. *Clin Lab Med* 2021; 41 (3): 517–28.
 36. Arber A.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H-M., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–28.
 37. Babushok D.V., Bessler M., Olson T.S. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016; 57 (3): 520–36.
 38. Sahoo S.S., Kozyra E.J., Wlodarski M.W. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2020; 33 (3): 101–97.
 39. Wlodarski M.W., Hirabayashi S., Pastor V., Stary J., Hasle H., Masetti R., et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016; 127 (11): 1387–97.
 40. Locatelli F., Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. *Blood* 2018; 131 (13): 1406–14.
 41. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., Рудакова Т.А., Голубовская И.К., Лапина А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 11–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21 [Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., Rudakova T.A., Golubovskaya I.K., Lapina A.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (3): 11–21. (In Russ.)].
 42. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M., Golubovskaya I., Kruchkova I., Bondarenko S., et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *Br J Haematol* 2014; 164 (4): 546–54.
 43. Новичкова Г.А., Петрова У.Н., Калинина И.И., Масчан А.А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы). *Доктор.Ру. Гематология* 2016; 5 (122): 15–20. [Novichkova G.A., Petrova U.N., Kalinina I.I., Maschan A.A. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children: Literature Review.

- Doctor.Ru 2016; 5 (122): 15–20. (In Russ.).
44. Urbano-Ispizua A., Muus P., Schrezenmeier H., Almeida A.M., Wilson A., Ware R.E. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica* 2017; 102 (3): 76–9.
 45. Dufour C., Veys P., Carraro E., Bhatnagar N., Pillon M., Wynn R., et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT working party, Paediatric diseases working party and severe aplastic Anaemia working party of EBMT. *Br J Haematol* 2015; 171 (4): 585–94.
 46. Townsley D.M., Scheinberg P., Winkler T., Desmond R., Dumitriu B., Rios O., et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med* 2017; 376 (16): 1540–50.
 47. Goronkova O., Novichkova G., Salimova T., Kalinina I., Baidildina D., Petrova U., et al. Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia. *Blood Adv* 2023; 7 (6): 953–62.
 48. Shimano K.A., Narla A., Rose M.J., Gloude N.J., Allen S.W., Bergstrom K. Diagnostic work-up for severe aplastic anemia in children: Consensus of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium. *Hematology* 2021; 96 (11): 1491–504.
 49. Gonzalez-Casas R., Garcia-Buey L., Jones E.A., Gisbert J.P., Moreno-Otero R. Systematic review: hepatitis-associated aplastic anaemia – a syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (5): 436–43.
 50. Горонкова О.В., Калинина И.И., Салимова Т.Ю., Сунцова Е.В., Петрова У.Н., Байдильдина Д.Д. и др. Аутоиммунные заболевания у детей с приобретенной апластической анемией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (1): 23–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-23-28 [Goronkova O.V., Kalinina I.I., Salimova T.Yu., Sunstsova E.V., Petrova U.N., Baydildina D.D., et al. Autoimmune diseases in children with acquired aplastic anemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (1): 23–8. (In Russ.).]
 51. Mobini M., Shekarriz R., Ali Mohammad Pour R., Zakeri S. Inflammatory rheumatologic disorders in patients with myelodysplastic syndromes: a cross-sectional study. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2015; 9 (1): 22–5.
 52. Попов А.М., Кашпор С.А., Вержбицкая Т.Ю., Борисов В.И., Фечина Л.Г., Плясунова С.А. и др. Определение FLAER-негативных гранулоцитов в периферической крови – простой скрининг-тест для диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15 (3): 12–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-12-18 [Popov A.M., Kashpor S.A., Verzhbitskaya T.Yu., Borisov V.V., Fechina L.G., Plyasunova S.A., et al. FLAER-negative granulocytes detection in peripheral blood is simple and highly reproducible test for pnh screening. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016; 15 (3): 12–8. (In Russ.).]
 53. Auerbach A.D. Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis. *Curr Protoc Hum Genet* 2015; 85: 8.7.1–17.
 54. Alter B.P., Giri N., Savage S.A., Rosenberg P.S. Telomere length in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 2015; 100 (1): 49–54.
 55. Дёмина И.А., Семченкова А.А., Кагирова З.Р., Попов А.М. Измерение абсолютной длины теломер методом проточной цитометрии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (4): 68–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74 [Demina I.A., Semchenkova A.A., Kagirova Z.R., Popov A.M. Flow cytometric measurement of absolute telomere length. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (4): 68–74. (In Russ.).]
 56. Lai T.-P., Wright W.E., Shay J.W. Comparison of telomere length measurement methods. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018; 373 (1741): 20160451.
 57. Park H.S., Park S.N., Im K., Kim S.-M., Kim J.-A., Hwang S.M., et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 178 (4): 603–15.
 58. Scheinberg P., Cooper J.N., Sloand E.M., Wu C.O., Calado R.T., Young N.S. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA* 2010; 304 (12): 1358–64.
 59. Alter B.P., Rosenberg P.S., Day T., Menzel S., Giri N., Savage S.A., et al. Genetic regulation of fetal haemoglobin in inherited bone marrow failure syndromes. *Br J Haematol* 2013; 162 (4): 542–6.
 60. Georges G.E., Doney K., Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood Adv* 2018; 2 (15): 2020–8.
 61. Fox L.C., Wood E.M., Ritchie D.S., Blombery P. Diagnostic evaluation and considerations in hypocellular bone marrow failure – a focus on genomics. *Int J Lab Hematol* 2020; 42 (Suppl 1): 82–9.
 62. Quentin S., Cuccuini W., Ceccaldi R., Nibourel O., Pondarre C., Pages M.-P., et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood* 2011; 117 (15): e161–70.
 63. Pressato B., Valli R., Marletta C., Mare L., Montalbano G., Curto F.L., et al. Cytogenetic monitoring in Shwachman–Diamond syndrome: a note on clonal progression and a practical warning. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (4): 307–10.
 64. West A.H., Churpek J.E. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017 (1): 79–87.
 65. Lin F., Cao K., Chang F., Oved J.H., Luo M., Fan Z., et al. Uncovering the Genetic Etiology of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes Using a Custom-Designed Next-Generation Sequencing Panel 2024; 26 (3): 191–201. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.11.010