

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.11.2024
Принята к печати 29.11.2024



EDN: BRKFLP

Контактная информация:

Салимова Татьяна Юрьевна,
врач-детский онколог отделения детской гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: tsalimova13@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-14-22

Эпидемиология приобретенной апластической анемии у детей в Российской Федерации

Т.Ю. Салимова, О.В. Горонкова, А.В. Процветкина, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

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

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) во всем мире остается редким заболеванием. Однако частота встречаемости ее в разных странах крайне вариабельна. В настоящей статье представлены результаты эпидемиологического исследования ПАА у детей в Российской Федерации. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Выполнен анализ эпидемиологических данных у пациентов с ПАА в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших дистанционную диагностику в лабораториях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 1 сентября 2017 г. по 31 декабря 2023 г., в рамках впервые проведенного в нашей стране регистрового исследования. В анализ вошли 582 пациента из 77 регионов Российской Федерации, охват детской популяции составил 97%. Средний показатель заболеваемости за 6 лет составил 3,1 случая на 1 млн детского населения в год. Медиана возраста пациентов – 10,2 года (диапазон 1–17,9 года). Большинство случаев ПАА приходилось на возрастные периоды 5–9 и 10–14 лет. В возрасте до 1 года не выявлено ни одного случая заболевания. Мальчиков было больше, чем девочек: 317 (54,5%) и 265 (45,5%) соответственно. По этиологии у 87% пациентов диагностирована идиопатическая ПАА, у 13% – гепатит-ассоциированная ПАА. Критерии сверхтяжелой формы ПАА выполнялись у 45,7% пациентов, тяжелой – у 38,8% и нетяжелой – у 15,5%. Сочетание ПАА с клоном пароксизмальной ночной гемоглобинурии диагностировано у 42,3% педиатрических пациентов. По показателю заболеваемости ПАА у детей Российская Федерация занимает среднее место между странами Европы и Азии. Основные проанализированные демографические показатели и характеристики заболевания сопоставимы с данными мировой литературы.

Ключевые слова: приобретенная апластическая анемия, эпидемиология, дети

Салимова Т.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 14–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-14-22

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.11.2024
Accepted 29.11.2024

Epidemiology of acquired aplastic anemia in children in the Russian Federation

T.Yu. Salimova, O.V. Goronkova, A.V. Protsvetkina, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

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

Although acquired aplastic anemia (AA) remains a rare disease worldwide, the incidence of acquired AA in different countries varies widely. This article presents the results of an epidemiological study of acquired AA in children in the Russian Federation. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. In this study, we analyzed the epidemiological data of patients aged 0 to 18 years with acquired AA who had been diagnosed remotely at the laboratories of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from September 1, 2017 to December 31, 2023 as part of the first registry study conducted in Russian Federation. Our analysis included data from 582 patients from 77 regions of the Russian Federation; the coverage of the pediatric population was 97%. The average incidence rate for the 6-year period was 3.1 cases per 1 million children per year. The median age was 10.2 years (range 1–17.9 years). Most cases of acquired AA occurred between the ages of 5 and 9 years and between 10 and 14 years. There were no cases of acquired AA in children under the age of 1 year. There were more males than females: 317 (54.5%) versus 265 (45.5%). According to etiology, 87% of the patients were diagnosed with idiopathic AA, and 13% had hepatitis-associated AA. In total, 45.7% of the patients fulfilled the criteria for very severe AA, 38.8% for severe AA, and 15.5% for non-severe AA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone was detected in 42.3% of the patients with acquired AA. The incidence rate of acquired AA in children in Russian Federation is intermediate between the European and Asian incidence rates. Our main demographic data and disease characteristics are consistent with the world data.

Key words: acquired aplastic anemia, epidemiology, children

Salimova T.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 14–22.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-14-22

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) у детей является редким жизнеугрожающим заболеванием крови [1]. По данным крупных эпидемиологических исследований, частота ПАА в Европейских странах и в Северной Америке составляет 2 случая на 1 млн детского населения в год. В странах Азии этот показатель в 2–3 раза выше [1, 2].

В основе патогенеза заболевания лежат механизмы, приводящие к иммуноопосредованной деструкции гемопоэтических стволовых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами, влекущие за собой развитие панцитопении вследствие снижения клеточности костного мозга с замещением его жировой тканью [3, 4].

Этиология ПАА чаще всего остается неизвестной, и около 80% всех случаев заболевания являются идиопатическими. На долю гепатит-ассоциированной ПАА, при которой развитию тяжелой панцитопении предшествует эпизод острого гепатита, серонегативного в отношении вирусов гепатита А, В, С, D, E, G, приходится от 5 до 10% случаев [5].

По степени тяжести выделяют нетяжелую, тяжелую и сверхтяжелую формы заболевания согласно критериям Camitta [6]. На долю тяжелой и сверхтяжелой форм приходится большинство всех впервые выявленных случаев ПАА [2, 7].

Практически во всех современных исследованиях ПАА соотношение пациентов по полу близко к 1:1 [8]. Возрастных пиков заболеваемости не наблюдается. Медиана возраста в детской популяции составляет 9–10 лет [7, 9].

У 40–50% пациентов с впервые диагностированной ПАА выявляется клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [4, 10].

В данной статье мы представляем результаты анализа эпидемиологических данных у детей с направляющим диагнозом ПАА, проходивших дистанционное обследование в рамках регистрового исследования ПАА, проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Цель исследования – изучить демографические данные, характеристики заболевания и показатель заболеваемости ПАА у детей в Российской Федерации (РФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации (первичных учетных форм, выписных эпикризов с места жительства) и базы данных Научного регистра детей с впервые выявленной ПАА, образцы крови и костного мозга которых были направлены в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр) для первичной диагностики в период с 1 сентября 2017 г. по 31 декабря 2023 г. в рамках программы «Научный регистр ПАА у детей в РФ» при поддержке фонда «Наука детям». Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Основные изучаемые демографические данные и характеристики заболевания пациентов: пол, возраст на момент диагностики ПАА, этническая принадлежность, регион проживания, этиологическая форма заболевания, степень тяжести ПАА, наличие клона ПНГ.

В рамках программы «Научный регистр ПАА у детей в РФ» биоматериал пациентов поступал в Центр вместе с заполненной регистрационной

формой, информированным согласием на участие в исследовании и выписным эпикризом с результатами проведенных анализов. В клиниках по месту жительства и в лабораториях Центра для диагностики ПАА пациентам были выполнены следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов в мазке периферической крови; биохимический анализ крови, включающий функциональные тесты печени; исследование крови методом полимеразной цепной реакции на вирусные гепатиты В и С; тест с дизпоксипутаном и исследование длины теломера в целях исключения врожденных форм костномозговой недостаточности; определение клона ПНГ методом проточной цитометрии среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов; морфологическое и иммунофенотипическое исследование костного мозга для исключения злокачественных заболеваний крови; стандартное цитогенетическое исследование костного мозга и определение методом флуоресцентной гибридизации *in situ* моносомии/делеции 7-й хромосомы как наиболее частой и значимой аномалии у детей; трепанобиопсия для определения клеточности костного мозга и оценки миелофиброза. Методы исследования по данной программе для подтверждения диагноза ПАА и алгоритм дифференциальной диагностики описаны ранее [11, 12].

После проведения необходимого объема обследования диагноз ПАА устанавливали на основании общепринятых критериев [1]. Тяжесть ПАА определялась в соответствии с критериями, описанными В. Camitta в 1976 г. [6]. В зависимости от степени снижения показателей периферической крови и клеточности костного мозга выделяли сверхтяжелую, тяжелую и нетяжелую формы ПАА. Критериями диагноза тяжелой формы ПАА являлись клеточность костного мозга менее 25% по данным трепанобиопсии, уровень нейтрофилов менее 500 клеток/мкл, тромбоциты менее 20 тыс/мкл, ретикулоциты менее 1% (менее 40 тыс/мкл). Для сверхтяжелой формы ПАА характерны те же показатели, что и для тяжелой, но с числом нейтрофилов менее 200 клеток/мкл. Остальные случаи классифицировались как нетяжелая форма заболевания [1].

Для определения клона ПНГ среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов использовался гармонизированный метод проточной цитометрии, основанный на рекомендациях ICCS/ESCCA по оценке ПНГ. В соответствии с этими рекомендациями нижний предел клона ПНГ определялся как наличие минимум 20 клеток с дефицитом GPI-связанных белков. Клон ПНГ среди гранулоцитов более 1% трактовался как большой, менее 1% – минорный [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 01.09.2017 по 31.12.2023 среди детей в возрасте от 0 до 18 лет, граждан РФ, зарегистрировано 582 впервые выявленных случая ПАА. Охват детского населения составил 97% (зарегистрированы пациенты из 77 субъектов страны из 85 существующих на момент начала исследования). Появившиеся в последние годы на карте РФ новые регионы в расчет общей заболеваемости в нашем исследовании не попали.

На рисунке 1 представлена карта РФ, отображающая охват регионов проживания пациентов, зарегистрированных в исследовании, а также заболеваемость в каждом конкретном субъекте страны не в абсолютных значениях, а из расчета количества случаев ПАА на 1 млн детского населения. Однако в нашей стране во многих регионах численность детей далека от миллионных значений, что объясняет высокие цифры заболеваемости в таких субъектах, как, например, Магаданская область (11,6), где за все время наблюдения было выявлено всего 2 случая заболевания ПАА менее чем на 30 тыс детского населения. В регионах, где числен-

ность детской популяции приближается к 1 млн (например, Республика Башкортостан или Краснодарский край), цифры заболеваемости находятся в пределах средних значений: 4,41 и 3,61 соответственно.

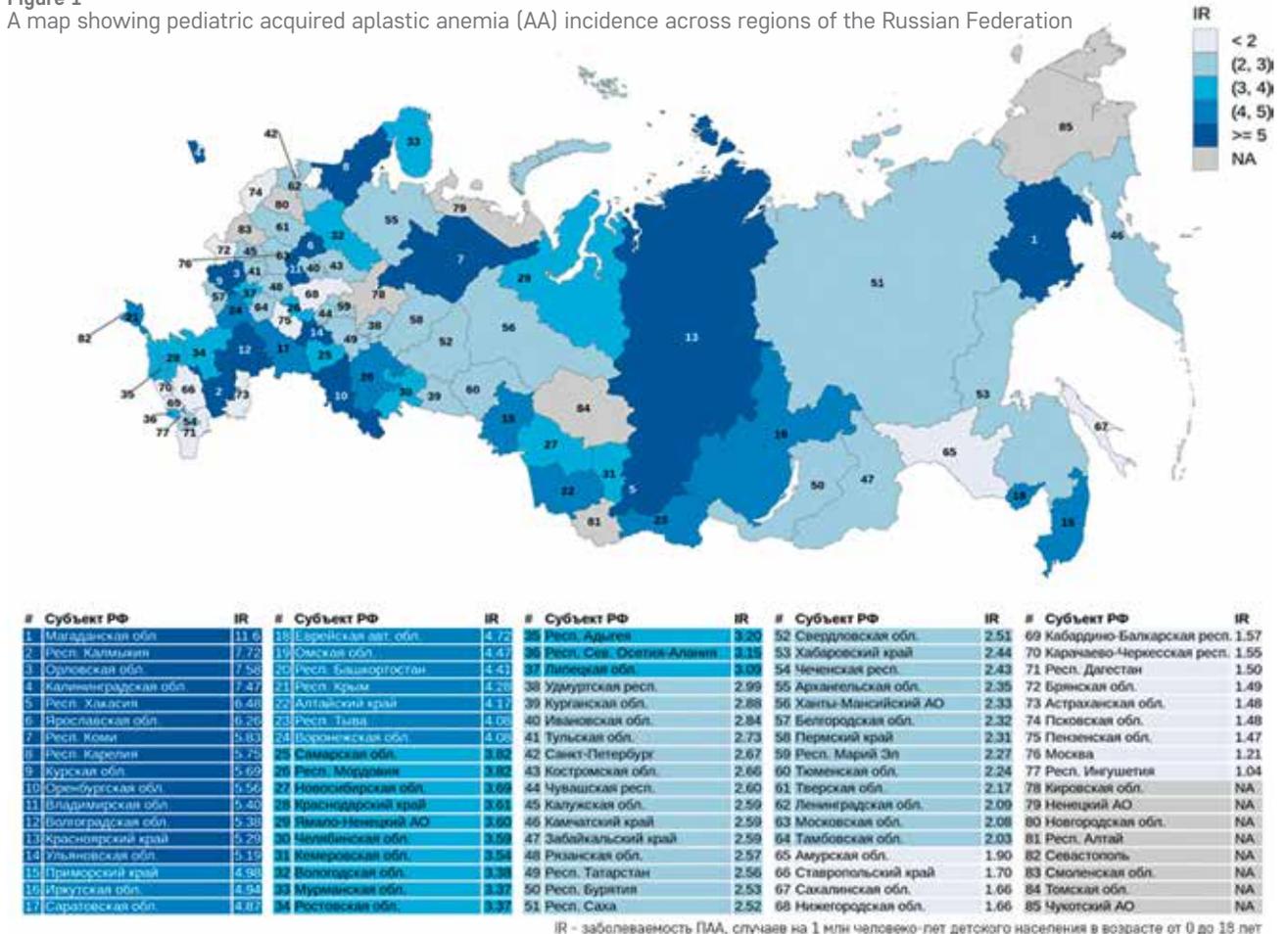
Показатели заболеваемости по годам представлены на рисунке 2. За период с 01.01.2018 по 31.12.2023 средний показатель заболеваемости составил 3,1 случая на 1 млн детского населения в год. В период с 2018 по 2020 г. наблюдалось увеличение количества впервые диагностированных случаев ПАА, что было обусловлено улучшением качества диагностики и присоединением к программе «Научный регистр ПАА у детей в РФ» ранее не участвующих регионов. Пик заболеваемости пришелся на 2022 г., когда показатель вышел на рекордный уровень 3,4 случая на 1 млн детского населения за весь изучаемый период. В среднем в год в РФ среди детского населения выявляется около 92 (77–104) пациентов с данной нозологией (таблица 1).

Лидирующими регионами по абсолютному числу диагностированных случаев ПАА за исследуемый период времени стали Краснодарский край, Республика Башкортостан, Красноярский край и Москов-

Рисунок 1
Карта заболеваемости детей ПАА по регионам РФ

Figure 1

A map showing pediatric acquired aplastic anemia (AA) incidence across regions of the Russian Federation



ская область, где зарегистрировано 20 первичных пациентов и более (таблица 2).

В таблице 3 представлены регионы, в которых ввиду редкости заболевания пациенты с данным диагнозом встречались только 1 раз в 2–3 года. В Еврейской автономной области, Камчатском крае, Карачаево-Черкесской Республике, Псковской области, Республике Ингушетия и в Сахалинской области ПАА была диагностирована лишь однократно за исследуемый период в 6 лет.

Национальный состав РФ отличается своим разнообразием. Распределение пациентов по национальному составу отображено в таблице 4. Большинство детей, включенных в исследование, были русскими (81,4%).

В таблице 5 представлены основные демографические данные и характеристики заболевания пациентов.

Из 582 зарегистрированных случаев заболевания идиопатическая ПАА выявлена в 508 (87%), гепатит-ассоциированная – в 74 (13%). При анализе пациентов по полу мальчиков было больше, чем девочек: 317 (54,4%) и 265 (45,5%) соответственно.

Рисунок 2

Средняя заболеваемость ПАА у детей за период 2018–2023 гг. на 1 млн населения в возрасте от 0 до 18 лет

Figure 2

The average incidence of acquired AA for the period 2018–2023 per 1 million children aged 0 to 18 years

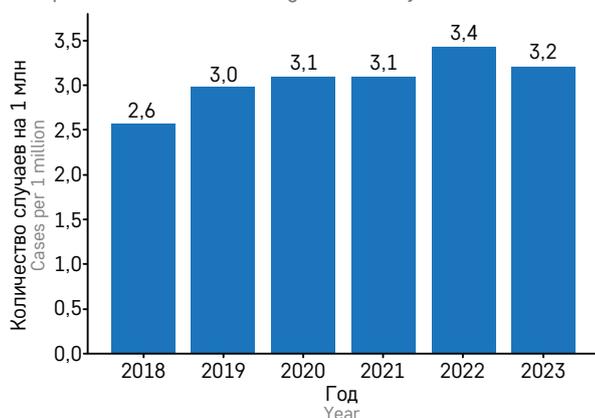


Таблица 1

Заболеваемость ПАА среди детей по годам

Table 1

Acquired AA incidence among children by year

Год Year	Число детей с диагнозом ПАА Number of children diagnosed with acquired AA	Численность детского населения на 1 января, млн Child population as of January 1, million	Заболеваемость ПАА (число случаев/1 млн населения) Incidence of acquired AA (number of cases/1 million people)
2018	77	29,98	2,57
2019	90	30,22	2,98
2020	94	30,37	3,10
2021	94	30,38	3,09
2022	104	30,32	3,43
2023	97	30,17	3,21

Данный показатель обусловлен статически значимым превалярованием пациентов мужского пола в когорте гепатит-ассоциированной ПАА, в которой число заболевших мальчиков в популяции в 2,7 раза превышало число девочек. В группе идиопатической ПАА соотношение по полу составляло: мальчики:девочки – 1,1:1 (рисунок 3).

Все пациенты были разделены на 4 возрастные группы: 0–4 года, 5–9, 10–14 и 15–17 лет. Самому младшему ребенку на момент постановки диагноза исполнился 1 год, самому старшему было 17,9 года.

Таблица 2

Количество зарегистрированных случаев ПАА по регионам РФ за период 2018–2023 гг.

Table 2

The number of registered cases of acquired AA by regions of the Russian Federation for the period from 2018 to 2023

Регион Region	Число пациентов Number of patients
Краснодарский край The Krasnodar Krai	26
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	24
Красноярский край, Московская область The Krasnoyarsk Krai, the Moscow Region	20
Иркутская область The Irkutsk Region	17
Москва, Ростовская область, Челябинская область Moscow, The Rostov Region, The Chelyabinsk Region	16
Волгоградская область, Санкт-Петербург The Volgograd Region, Saint Petersburg	15
Оренбургская область, Самарская область, Свердловская область The Orenburg Region, the Samara Region, the Sverdlovsk Region	14
Новосибирская область, Республика Татарстан, Саратовская область The Novosibirsk Region, the Republic of Tatarstan, the Saratov Region	13
Алтайский край, Кемеровская область The Altai Krai, the Kemerovo Region	12
Омская область, Приморский край The Omsk Region, the Primorsky Krai	11
Воронежская область, Республика Крым The Voronezh Region, the Republic of Crimea	10
Калининградская область, Ярославская область The Kaliningrad Region, the Yaroslavl Region	9
Владимирская область, Пермский край, Республика Дагестан, Чеченская Республика The Vladimir Region, The Perm Region, the Republic of Dagestan, the Chechen Republic	8
Курская область, Ульяновская область The Kursk Region, the Ulyanovsk Region	7
Нижегородская область, Орловская область, Республика Коми, Ставропольский край, Удмуртская Республика, Ханты-Мансийский автономный округ The Nizhny Novgorod Region, the Orel Region, the Komi Republic, the Stavropol Krai, the Udmurt Republic, the Khanty-Mansi Autonomous Area	6
Вологодская область, Луганская Народная Республика, Республика Хакасия, Тюменская область The Vologda Region, the Lugansk People's Republic, the Republic of Khakassia, the Tumen Region	5
Белгородская область, Забайкальский край, Ленинградская область, Липецкая область, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Саха, Тульская область, Хабаровский край, Чувашская Республика The Belgorod Region, the Zabaikatsky Krai, the Leningrad Region, the Lipetsk Region, the Republic of Buryatia, the Republic of Karelia, the Republic of Sakha, the Tula Region, the Khabarovsk Krai, the Chuvash Republic	4

Таблица 3
Регионы РФ с редкой встречаемостью ПАА по годам

Table 3
Regions of the Russian Federation with low incidence of acquired AA by year

Регион Region	Год Year					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Амурская область The Amur Region	0	0	1	0	1	0
Архангельская область The Arkhangelsk Region	0	0	1	2	0	0
Астраханская область The Astrakhan Region	0	0	0	0	1	1
Брянская область The Bryansk Region	0	0	0	1	0	1
Донецкая Народная Республика The Donetsk People's Republic	1	0	0	0	1	0
Еврейская автономная область The Jewish Autonomous Region	0	0	1	0	0	0
Ивановская область The Ivanovo Region	1	1	1	0	0	0
Кабардино-Балкарская Республика The Kabardino-Balkarian Republic	0	1	1	0	0	0
Калужская область The Kaluga Region	0	0	0	0	2	1
Камчатский край The Kamchatka Krai	1	0	0	0	0	0
Карачаево-Черкесская Республика The Karachayevo-Circassian Republic	0	0	0	1	0	0
Костромская область The Kostroma Region	0	1	0	1	0	0
Курганская область The Kurgan Region	2	1	0	0	0	0
Магаданская область The Magadan Region	0	0	0	0	1	1
Мурманская область The Murmansk Region	0	0	0	1	0	2
Пензенская область The Penza Region	0	0	1	0	1	0
Псковская область The Pskov Region	0	1	0	0	0	0
Республика Адыгея The Republic of Adygea	0	0	2	0	0	0
Республика Ингушетия The Republic of Ingushetia	0	0	0	1	0	0
Республика Калмыкия The Republic of Kalmykia	0	1	1	0	1	0
Республика Марий Эл The Republic of Mari El	1	0	0	0	0	1
Республика Мордовия The Republic of Mordovia	0	0	1	2	0	0
Республика Северная Осетия-Алания The Republic of North Ossetia-Alania	0	1	1	0	1	0
Республика Тыва The Republic of Tuva	1	1	0	0	1	0
Рязанская область The Ryazan Region	1	0	0	0	1	1
Сахалинская область The Sakhalin Region	0	0	0	1	0	0
Тамбовская область The Tambov Region	0	0	0	1	1	0
Тверская область The Tver Region	0	0	1	0	0	2
Ямало-Ненецкий автономный округ The Yamalo-Nenetsky Autonomous Region	0	0	0	2	0	1

Медиана возраста составила 10,2 года. Наибольшее количество случаев ПАА выявлено в 2 возрастных группах: 5–9 лет – 196 (33,7%) и 10–14 лет – 168 (28,9%) пациентов; наименьшее – в группе 0–4 года – 88 (15,1%) пациентов. На средний подростковый возраст 15–17 лет пришлось 130 (22,3%) всех заболевших. В возрасте до 1 года не было выявлено ни одного случая ПАА. В возрастной группе 5–9 лет заболеваемость у девочек была выше, чем у мальчиков, а во всех остальных возрастных группах преобладали пациенты мужского пола (рисунки 4). Распределение детей по возрастным группам в когорте пациентов с идиопатической ПАА соответствует общей группе. В когорте гепатит-ассоциированной ПАА наибольшее число заболевших было в возрастной группе 5–9 лет – 32 (43,3%), наименьшее – в группе 15–17 лет – 6 (8,1%). Медиана возраста для группы пациентов с идиопатической ПАА составила 10,6 года, с гепатит-ассоциированной – 8,6 года.

При распределении пациентов по степени тяжести ПАА преобладала сверхтяжелая форма заболевания – 266 (45,7%) детей. Критерии тяжелой формы выполняли 226 (38,8%) пациентов. Группу нетяжелой формы заболевания составили 90 (15,5%) детей. Анализируя заболеваемость внутри когорты

Таблица 4
Распределение пациентов по национальному составу

Table 4
The distribution of patients by nationality

Национальность Nationality	Число пациентов каждой национальности, n (%) Number of patients per nationality, n (%)
Русские The Russians	474 (81,4)
Татары The Tatars	20 (3,4)
Дагестанцы The Dagestanians	9 (1,5)
Таджики, чеченцы The Tadzhiks, the Chechens	8 (2,7)
Армяне The Armenians	7 (1,2)
Башкиры, буряты The Bashkirs, the Buryats	6 (2,1)
Украинцы The Ukrainians	5 (0,9)
Казахи, якуты The Kazakhs, the Yakuts	4 (1,4)
Осетины, узбеки The Ossetians, the Uzbeks	3 (1)
Кабардинцы, киргизы, нагайцы, тувинцы, удмурты The Kabardians, the Kirgiz, the Nogai, the Tuvinians, the Udmurts	2 (1,7)
Азербайджанцы, даргинцы, евреи, коми, мордвинцы, цыгане, черкесы, чувашцы The Azerbaijanians, the Dargins, the Jewish, the Komis, the Mordvinians, the Gypsy, the Circassians, the Chuvashians	1 (1,4)
Другая национальность* Other nationality*	7 (1,2)

Примечание. * – другая неуточненная национальность/нет данных.
Note. * – other unspecified nationality/no data

пациентов с гепатит-ассоциированной ПАА, наблюдается такая же закономерность, как и в общей группе: сверхтяжелая – 43 (58,1%), тяжелая – 25 (33,8%), нетяжелая – 6 (8,1%) пациентов. При идиопатиче-

ской ПАА различия в числе пациентов со сверхтяжелой и тяжелой формами минимальные – 43,9% и 39,6% соответственно. Во всех возрастных группах число детей с нетяжелой формой заболевания было

Таблица 5
Демографические данные пациентов и характеристики заболевания

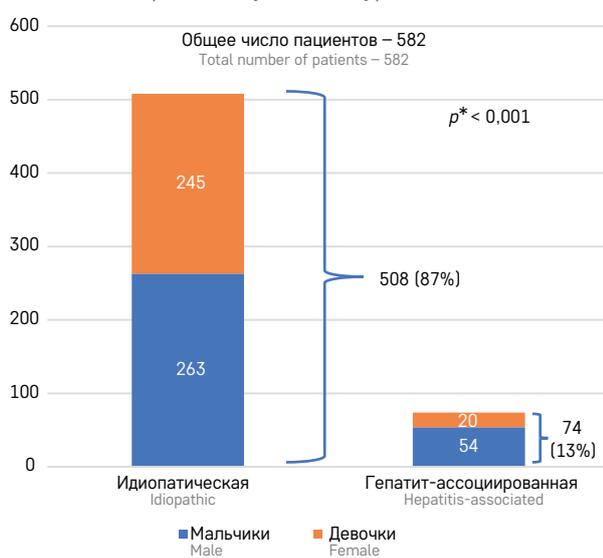
Table 5
Patient demographics and disease characteristics

Анализируемые показатели Analyzed variables	Гепатит-ассоциированная ПАА (n = 74) Hepatitis-associated acquired AA (n = 74)	Идиопатическая ПАА (n = 508) Idiopathic AA (n = 508)	Всего (n = 582) Total (n = 582)
Пол, n (%): Sex, n (%):			
мужской male	54 (73)	263 (52)	317 (54,5)
женский female	20 (27)	245 (48)	265 (45,5)
Медиана возраста, годы Median age, years	8,6 (1,0–17,8)	10,6 (1,0–17,9)	10,2 (1,0–17,9)
Возрастная группа, n (%): Age group, years, n (%):			
0–4 года 0–4 years	16 (21,6)	72 (14,2)	88 (15,1)
5–9 лет 5–9 years	32 (43,3)	164 (32,3)	196 (33,7)
10–14 лет 10–14 years	20 (27)	148 (29,1)	168 (28,9)
15–17 лет 15–17 years	6 (8,1)	124 (24,4)	130 (22,3)
Степень тяжести, n (%): Degree of severity, n (%):			
сверхтяжелая very severe	43 (58,1)	223 (43,9)	266 (45,7)
тяжелая severe	25 (33,8)	201 (39,6)	226 (38,8)
нетяжелая non-severe	6 (8,1)	84 (16,5)	90 (15,5)
ПНГ, n (%): PNH, n (%):			
ПНГ– PNH–	55 (76,4)	273 (54,9)	328 (57,7)
ПНГ+ (нейтрофилы с дефицитом GPI) PNH+ (GPI-deficient neutrophils)	17 (23,6)	224 (45,1)	241 (42,3)
ПНГ < 1% (минорный клон) PNH < 1% (minor clone)	15 (20,8)	136 (27,4)	151 (26,5)
ПНГ > 1% (большой клон) PNH > 1% (major clone)	2 (2,8)	88 (17,7)	90 (15,8)
нет данных no data	2	11	13

Примечание. GPI – гликозилфосфатидилинозитол.
Note. PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; GPI – glycosylphosphatidylinositol.

Рисунок 3
Распределение пациентов по полу и форме заболевания

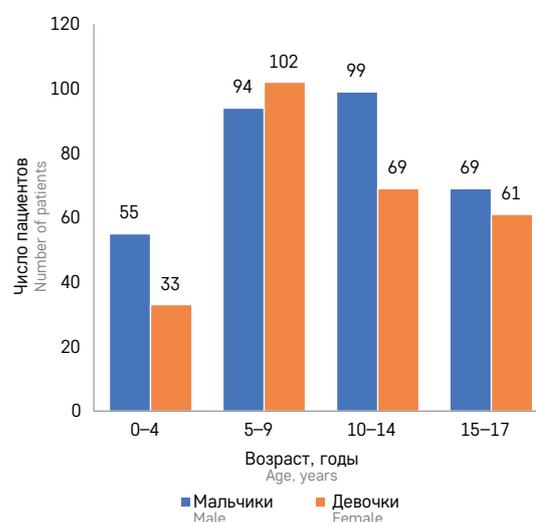
Figure 3
The distribution of patients by sex and type of disease



* – критерий хи-квадрат Пирсона
* – Pearson's chi-squared test

Рисунок 4
Заболеваемость ПАА в зависимости от пола и возраста

Figure 4
The incidence of acquired AA by sex and age



наименьшим. В возрастных группах 0–4 года, 5–9 и 10–14 лет чаще встречалась сверхтяжелая форма. В среднем подростковом возрасте (15–17 лет) число пациентов с тяжелой формой преобладало над остальными формами ПАА (рисунки 5).

Из 582 человек, включенных в исследование, определение клона ПНГ методом проточной цитометрии среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов проведено 569 пациентам. Клон ПНГ выявлен у 241 ребенка, что составило 42,3%. Из них минорный клон детектирован в 151 (26,5%) случае, большой – в 90 (15,8%). У 57,7% заболевших ПАА клон ПНГ не обнаружен (рисунки 6). Наличие клона ПНГ выявлено как при идиопатической, так и при гепатит-ассоциированной ПАА (таблица 5). При идиопатической ПАА клон ПНГ обнаружен у 224 (45,1%) из 497 пациентов, из них у 136 – минорный и у 88 – большой. При гепатит-ассоциированной ПАА клон ПНГ определен у 17 (23,6%) из 72 пациентов, из них у 15 – минорный и у 2 – большой; медиана клона среди эритроцитов составила 0,048% (разброс 0–0,28%), среди гранулоцитов – 1,0% (разброс 0–9,2%) и среди моноцитов – 2,25% (разброс 0,01–16,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАА во всем мире остается редким заболеванием. Большинство эпидемиологических исследований, посвященных данной нозологии, включает взрослое и детское население. Работ, в которых изучена заболеваемость только среди детей, крайне мало [7, 9, 14]. Проведенное нами исследование позволило охватить 97% детской популяции РФ и представить актуальную на сегодняшний день заболеваемость в нашей стране.

Частота встречаемости ПАА в разных регионах мира отличается своей вариабельностью. Hartung и соавт. [1] в своей статье приводят цифры забо-

леваемости 2 случая на 1 млн детского населения в год в Европе и Северной Америке. Еще в одном крупном Европейском исследовании, проведенном в Барселоне [2], частота заболевания среди взрослой и детской популяции составила 2,34 случая на 1 млн населения, при этом в отдельных возрастных группах пациентов 2–14 лет и 15–24 года – 1,68 и 2,16 случая на 1 млн населения соответственно. С другой стороны, в странах Восточной, Юго-Восточной и Южной Азии заболеваемость ПАА в 2–3 раза выше [2, 4, 8]. Так, по данным крупного эпидемиологического исследования в Корее, у детей в возрасте до 15 лет заболеваемость ПАА составила 5,6 случая на 1 млн населения [7]. Среди детского населения Японии выявлена заболеваемость 4,79 случая на 1 млн населения [14]. В Таиланде [15] и Пакистане [16], где в анализ были включены как дети, так и взрослые, показатель составил от 3,9 до 5 случаев (в зависимости от региона страны) и 3,5 случаев на 1 млн населения соответственно. По данным нашего эпидемиологического исследования с полученным показателем заболеваемости 3,1 случая на 1 млн детского населения, РФ занимает срединное место между Европейскими и Азиатскими государствами, что, вероятно, обусловлено географическим положением страны (в Восточной Европе и Северной Азии) и ее многонациональным составом. Однако показатель заболеваемости в РФ все же несколько ближе к Западному, вероятно, за счет превалирования в исследовании пациентов русской национальности.

Изучение этнической принадлежности заболевших может быть важно при необходимости применения препаратов, фармакокинетика которых различается у пациентов азиатского и неазиатского происхождения, например, агониста тромбозитических рецепторов элтромбопага, применяемого в современных схемах лечения ПАА. По результатам крупного исследования было выявлено, что у педи-

Рисунок 5
Распределение пациентов с ПАА по степени тяжести в разных возрастных группах

Figure 5
The distribution of patients with acquired AA by severity in different age groups

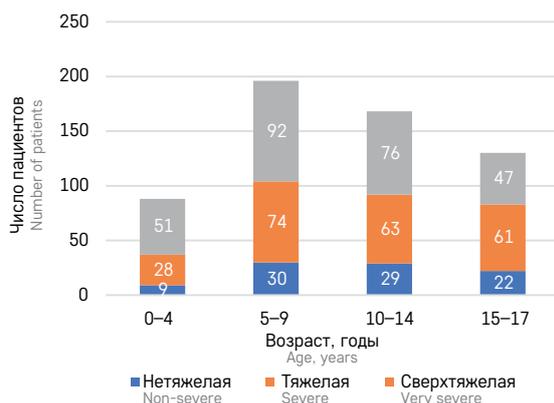
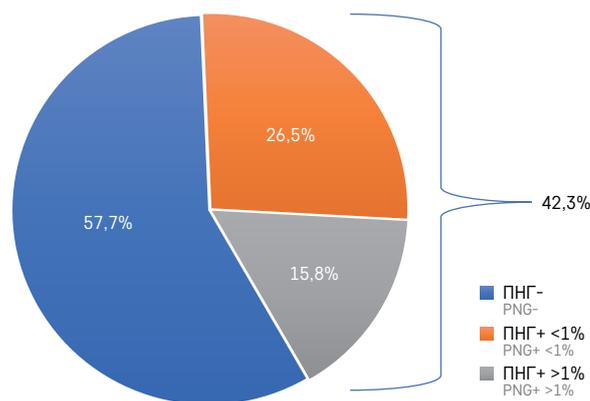


Рисунок 6
Распределение пациентов с ПАА в зависимости от клона ПНГ

Figure 6
The distribution of patients with acquired AA by PNH clone



атрических пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой азиатского происхождения фармакокинетические показатели элтромбопага отличаются от таковых у пациентов неазиатского происхождения [17].

Как и во всем мире [2–4], в нашей стране преобладает идиопатическая ПАА (87%). Тогда как по числу случаев гепатит-ассоциированной ПАА (13%) мы приближаемся к странам Восточной Азии, где этот показатель варьирует от 5 до 15% [12, 18, 19]. Так, по результатам крупного японского исследования [19], гепатит-ассоциированная ПАА среди детского населения выявлена у 14% заболевших. Между тем, в западных странах данный вариант встречается только у 2–5% пациентов [18, 20]. В нашем исследовании мальчиков с гепатит-ассоциированной формой заболевания зарегистрировано в 2,7 раза больше, чем девочек, что является отличительной особенностью этого вида ПАА и сопоставимо с мировыми показателями [7, 19, 21–23]. Среди пациентов с идиопатической ПАА различий по полу не выявлено.

По результатам нашего анализа заболевание у детей встречается во всех возрастных группах, при этом с наибольшей частотой у пациентов 5–9 лет. Медиана возраста составила 10,2 года, что не противоречит данным литературы [7, 9]. Обращает на себя внимание, что в возрасте до 1 года не было зарегистрировано ни одного случая ПАА, вероятнее всего, в связи с тем, что в данной когорте пациентов при наличии трехростковой цитопении в круг дифференциальной диагностики в первую очередь включают врожденные синдромы костномозговой недостаточности, врожденные дефекты иммунитета и митохондриальные заболевания [11, 12].

Согласно литературным источникам, большинство заболевших выполняют критерии, характерные для сверхтяжелой и тяжелой форм ПАА, с некоторым преобладанием последней [2, 7, 16]. В нашем исследовании наибольший процент случаев

пришелся на сверхтяжелую форму заболевания, за исключением когорты пациентов среднего подросткового возраста, где тяжелая форма оказалась наиболее многочисленной.

Сочетание ПАА с клоном ПНГ у детей выявлено в 42,3% случаев, что не отличается от результатов крупных исследований, посвященных этой тематике [4, 10]. Интерес представляет и требует дополнительного отдельного изучения группа гепатит-ассоциированной ПАА, при которой клон ПНГ выявлен у 23,6% пациентов, что выше в сравнении с имеющимися литературными данными. В одном из последних исследований, представленных коллективом авторов из Китая, приведена цифра 8,9% [24]. Такое значимое отличие, возможно, объясняется разной чувствительностью методов, которые применялись для выявления клона ПНГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей стране впервые проведено крупное регистровое исследование, позволившее изучить эпидемиологию ПАА среди детского населения. По показателю заболеваемости РФ занимает срединное место между странами Европы и Азии. Основные эпидемиологические характеристики сопоставимы с данными мировой литературы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Salimova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>

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

Protcvetkina A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

1. Hartung H.D., Olson T.S., Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60 (6): 1311–36.
2. Montane E., Ibanez L., Vidal X., Ballarín E., Puig R., García N., et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica* 2008; 93: 518–23.
3. Young N.S. Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2018; 379 (17): 1643–56.
4. Young N.S., Scheinberg P., Calado R.T. Aplastic Anemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15 (3): 162–8.
5. 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.
6. 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: 355–63.
7. Jeong Dae Chul, Chung Nack Gyun, Kang Hyoung Jin, Koo Hong Hoe, Kook Hoon, Kim Soon Ki, et al. Epidemiology and clinical long-term outcome of childhood aplastic anemia

- in Korea for 15 years: retrospective study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology (KSPHO). *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33 (3): 172–8.
8. Young N.S., Kaufman D.W. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2008; 93 (4): 489–92.
 9. Кугейко Т.Б., Быданов О.И. Приобретенная апластическая анемия у детей в Республике Беларусь: эпидемиология и этиология. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 29–36. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-29-36 [Kugeiko T.V., Budanov O.I. Acquired aplastic anemia in children in Republic of Belarus: epidemiology and etiology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (1): 29–36. (In Russ.)].
 10. 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.
 11. Горонкова О.В., Тузова Е.А., Салимова Т.Ю., Фоминых В.С., Шутова А.Д., Мехиева Э.Х. и соавт. Дифференциальная диагностика приобретенной апластической анемии у детей: анализ данных регистрационного исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024; 103 (3): 8–20. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-3-8-20 [Goronkova O.V., Tuzova E.A., Salimova T.Yu., Fominykh V.S., Shutova A.D., Mekhieva E.Kh., et al. Differential diagnosis of acquired aplastic anemia in children: analysis of data gathered from the earlier Register Study. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky* 2024; 103 (3): 8–20. (In Russ.)].
 12. Горонкова О.В., Павлова А.В., Райкина Е.В. Апластическая анемия у детей: современная концепция дифференциальной диагностики. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; 23 (2): 208–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-208-220 [Goronkova O.V., Pavlova A.V., Raykina E.V. Aplastic anemia in children: the current concept of differential diagnosis. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024; 23 (2): 208–20. (In Russ.)].
 13. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., Naumova E.V., Boyakova E.V., Yakunin D.I., et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology* 2015; 20 (1): 31–8.
 14. Kojima S. Why is the incidence of aplastic anemia higher in Asia? *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (4): 277–9.
 15. Issaragrisil S., Kaufman D.W., Anderson T., Chansung K., Leaverton P.E., Shapiro S., et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006; 107 (4): 1299–307.
 16. Ahmed P., Chaudhry Q.U.N., Satti T.M., Mahmood S.K., Ghafoor T., Shahbaz N., et al. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematology* 2020; 25 (1): 48–54.
 17. Wire M.B., Li X., Zhang J., Sallas W., Aslanis V., Ouatat T. Modeling and simulation support eltrombopag dosing in pediatric patients with immune thrombocytopenia. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104: 1199–207.
 18. Rauff B., Idrees M., Shah S.A., Butt S., Butt A.M., Ali L., et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology* 2011; 8: 87.
 19. Osugi Y., Yagasaki H., Sako M., Kosaka Y., Taga T., Ito T., et al. Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. *Haematologica* 2007; 92 (12): 1687–90.
 20. Locasciulli A., Bacigalupo A., Bruno B., Montante B., Marsh J., Tichelli A., et al. Hepatitis associated aplastic anemia: Epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of the EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol* 2010; 149: 890–5.
 21. Fu L., Zhang J., Wang R., Yang B., Li H., Chen H., et al. Clinical characteristics of hepatitis-associated aplastic anemia in children. *Ann Hematol* 2024; 103 (2): 397–404.
 22. Altay D., Yılmaz E., Özcan A., Karakükçü M., Ünal E., Arslan D. Hepatitis-associated aplastic anemia in pediatric patients: single center experience. *Transfus Apher Sci* 2020; 59: 102900.
 23. Bharadwaj R., Menon J., Kumar V., Shanmugam N., Munirathnam D. Clinical Profile of Hepatitis Associated Aplastic Anemia (HAAA) in Six Children. *Indian Pediatr* 2023; 60 (5): 410–1.
 24. Yang W., Zhao X., Peng G., Zhang L., Jing L., Zhou K., et al. Time and residual hematopoiesis are crucial for PNH clones escape in hepatitis-associated aplastic anemia. *Ann Hematol* 2021; 100 (10): 2435–41.