## Протокол ведения детей с апластической анемией

Протокол подготовлен экспертами [Системы Консилиум](https://1crs.ru/) на основании клинической рекомендации «[Апластическая анемия у детей](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/696_1%22%20%5Ct%20%22_self)».

**Разработано на основе «Апластическая анемия у детей: клиническая рекомендация», одобренной Минздравом России**

|  |  |
| --- | --- |
| **Категория возрастная** | дети |
| **Врач** | врач-гематолог, врач – детский онколог, врач-педиатр |

## Диагностика

### Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста

**Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога**

**Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный**

Пациентам при диагностике АА при наличии инфекционных, геморрагических и иных осложнений со стороны ЛОР-органов.

**Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный**

Пациентам при диагностике АА при наличии геморрагического синдрома и/или любых нарушениях зрения.

**Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового первичный**

**Прием (осмотр, консультация) врача - детского эндокринолога первичный**

### Жалобы и анамнез

**Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови**

Из анамнестических данных следует выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнение наличия сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

### Физикальное обследование

**Визуальный осмотр терапевтический**

Осмотр включает:

1. осмотр полости рта (в том числе слизистой оболочки полости рта и миндалин),
2. измерение роста,
3. измерение массы тела, температуры тела,
4. оценка состояния костно-суставной системы,
5. выявление признаков геморрагического синдрома,
6. аускультация сердца и легких,
7. пальпация периферических лимфоузлов, щитовидной железы и органов брюшной полости.

**Критерии установления диагноза**

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования.

* Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты <2,0 х109/л), тромбоцитопения (тромбоциты <100,0 х 109/л).
* Отсутствие лейкемических клеток и клеток солидных опухолей и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата КМ.
* Аплазия КМв биоптате подвздошной кости (преобладание жирового КМ > 75%).

### Лабораторная диагностика

**Общий (клинический) анализ крови развернутый**

Для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови. При контроле лечения общий анализ крови проводится не менее 2-3 раза в неделю до приживления трансплантата или достижения ответа на ИСТ, в дальнейшем – 1 раз в месяц.

**Анализ крови биохимический общетерапевтический**

* мочевина,
* креатинин,
* билирубин,
* аланинаминотрансфераза (АЛТ),
* аспартатаминотрансфераза (АСТ),
* лактатдегидрогеназа (ЛДГ),
* натрий,
* калий,
* кальций.

Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА 1 раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц.

**Исследование уровня ферритина в крови**

Всем пациентам при подозрении на АА, а также получающим заместительную терапию эритроцитной массой.

**Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)**

* активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),
* определение протромбинового времени,
* фибриноген.

**Определение основных групп крови (А, В, 0)**

**Определение резус-принадлежности**

**Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)**

**Определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k**

**Определение антиэритроцитарных антител**

**Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов**

**Исследование уровня трансферрина сыворотки крови**

**Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови**

**Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови**

**Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови**

**Исследование железосвязывающей способности сыворотки**

**Семейные обследования на унаследованный гемоглобин**

**Исследование насыщения трансферрина железом**

**Идентификация генов**

**Анализ мочи общий**

**Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови**

**Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови**

**Исследование тиреотропина сыворотки крови**

**Исследование уровня эстрогенов в крови**

**Исследование уровня общего тестостерона в крови**

**Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови**

**Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови**

**Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови**

**Проведение глюкозотолерантного теста**

### Инструментальная диагностика

**Рентгенография грудной клетки в прямой проекции**

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)**

* печень,
* селезенка,
* лимфатические узлы

**УЗ-исследование почек**

**УЗ-исследование органов малого таза у девочек**

**КТ органов грудной клетки**

Пациентам с АА и получающим ИСТ с подозрением на инфекционные осложнения ИСТ.

**Проба с диэпоксибутаном**

Для исключения анемии Фанкони.

**HLA ДНК-типирование по низкому разрешению по 6 аллелям локусов А,B и DRB1 с консультацией в трансплантационном центре**

Всем пациентам при диагностике АА, а также их сиблингам с целью выбора метода лечения и поиска потенциального донора КМ.

**Регистрация электрокардиограммы**

**Эхокардиография**

**Магнитно-резонансная томография сердца**

**Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости**

### Иная диагностика

**Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции передних или задних гребней подвздошных костей, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)**

Всем пациентам при диагностикеАА, а также каждые 12-24 месяца после достижения гематологического ответа для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения и выполнение цитогенетического исследования – с целью прогнозирования трансформации в гемобластоз.

**Цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ и FISH исследование на наличие моносомии 7**

Всем пациентам при диагностике АА для дифференциальной диагностики с МДС.

**Тест на гиперчувствительность к кластогенным агентам (проба с диэпоксибутаном) и, по возможности, молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом на анемию Фанкони, врожденный дискератоз, мутацию гена RUNX1**

Всем детям, а также пациентам с семейным анамнезом гематологической патологии (лейкемии, тромбоцитопении, апластические анемии) и с дебютом с нетяжелой, медленно прогрессирующей цитопении для дифференциальной диагностики с врожденными формами костномозговой недостаточности.

**Консультация врача-акушера-гинеколога**

Всем пациенткам с начавшимися менструациями при диагностике АА для исключения сопутствующей патологии и решения вопроса о назначении гормональных препаратов для остановки менструального цикла и профилактики маточных кровотечений.

**Консультация врача-офтальмолога**

Пациентам при диагностике АА при наличии геморрагического синдрома и/или любых нарушениях зрения для исключения внутриглазного кровоизлияния.

**Консультация врача-оториноларинголога**

Пациентам при диагностике АА при наличии инфекционных, геморрагических и иных осложнений со стороны ЛОР-органов для диагностики сопутствующей патологии.

## Лечение

### Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста

**Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный**

**Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового повторный**

### Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием

**Измерение массы тела**

**Измерение роста**

**Антропометрические исследования**

**Взятие крови из периферической вены**

### Лабораторная диагностика

**Общий (клинический) анализ крови развернутый**

**Анализ крови биохимический общетерапевтический**

**Исследование уровня железа сыворотки крови**

**Исследование уровня трансферрина сыворотки крови**

**Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови**

**Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови**

**Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови**

**Исследование уровня ферритина в крови**

**Исследование железосвязывающей способности сыворотки**

**Исследование насыщения трансферрина железом**

**Исследование уровня общего кальция в крови**

**Исследование уровня неорганического фосфора в крови**

**Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови**

**Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови**

**Исследование тиреотропина сыворотки крови**

**Исследование уровня эстрогенов в крови**

**Исследование уровня общего тестостерона в крови**

**Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови**

**Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови**

**Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови**

**Проведение глюкозотолерантного теста**

### Инструментальная диагностика

**Эхокардиография**

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)**

**Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез**

**Регистрация электрокардиограммы**

**Рентгенография кисти руки**

**Рентгеноденситометрия**

### Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора

**Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток**

Всем детям с АА, имеющим HLA-геноидентичного (совместимого по 9/10 или 10/10 аллелям - А,В,С, DRB1, DQB1) донора.

**Анализ на химеризм на день +30 от трансплантации**

Всем детям с АА послеалло-ТГСК – после восстановления кроветворения после алло-ТГСК. В дальнейшем исследование химеризма необходимо при ухудшении функции трансплантата – т. е. повторном, развитии анемии и/или гранулоцитопении и/или тромбоцитопении, не связанных с частыми причинами дисфункции трансплантата (реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции и лечение ганцикловиром).

**Всем детям с АА в посттрансплантационном периоде нерекомендуется плановое использование Г-КСФ**

### Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА

**Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ)**

Всем детям с АА, не имеющим HLA-геноидентичного донора или при наличии у донора противопоказаний к донации лошадиным АТГ в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней

**Проведение профилактики инвазивного аспергиллеза и мукормикоза, позаконазолом**

Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ. Прием позаконазола продолжается до повышения гранулоцитов выше 0,5х109/л, Профилактическое назначение ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм], учитывая крайнюю редкость пневмоцистной пневмонии у реципиентов ИСТ, **не рекомендуется.**

**Профилактики реактивации герпес-вирусных инфекций ацикловиром**

Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ. Прием ацикловира продолжается в течение 6 недель от первого дня АТГ.

**Длительная терапия циклоспорином(ЦсА).**

Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ. ЦсА назначается через 1-3 недели после начала курса лошадиным АТГ или после спленэктомии. Начальная доза препарата — 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной фармакокинетики и индивидуальной переносимости препарата. Целевая резидуальная (то есть взятая перед приемом) концентрация ЦсА в цельной крови должна составлять 150-300 нг/мл. При полном отсутствии гематологического ответа (180-200 дней от начала первого курса АТГ; 90 дней после второго курса АТГ) ЦсА отменяется до проведения трансплантации гемопоэтических клеток. При достижении любого гематологического ответа ЦсА продолжается в течение не менее 18 месяцев и не менее 6 месяцев от достижения плато гематологического ответа. При достижении стабильного наилучшего ответа, общей длительности терапии не менее 18 месяцев и отсутствии роста показателей крови в течение 6 месяцев ЦсА снижается по 5% от дозы.

**Всем детям с АА во время проведения курса ИСТ, не рекомендуется назначение Г-КСФ**

**Г-КСФ**

Пациентам, начавшим курс АТГ с неполностью купированной бактериальной или грибковой инфекцией или развернувшим такую инфекцию показанопосле завершения курса АТГ. При отсутствии повышения гранулоцитов выше 0,5х109/л в течение 42 дней Г-КСФ отменяется. При повышении гранулоцитов выше 0,5х109/л дальнейшие ритм введения и дозировка Г-КСФ подбирается индивидуально с целью поддержания гранулоцитов выше 0,5х109/л в каждый из дней терапии.

**Хелаторная терапия деферазироксом**

Пациентам с АА и наличием посттрансфузионной перегрузки железом. Деферазирокс противопоказан пациентам в возрасте до 2 лет) в начальной дозе 10 мг/кг/сутки, с дальнейшим постепенным увеличением дозы до 30 мг/кг/сутки при отсутствии признаков токсичности препарата.

### Терапия рефрактерных форм и рецидивов АА

**Элтромбопаг в возрастных дозировках**

Пациентам с рефрактерной АА в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического ответа. Начало терапии элтромбопагом возможно совместно с началом второго курса АТГ или при отсутствии эффекта от проведенных 2-х курсов комбинированной ИСТ лошадиным АТГ в сочетании с ЦсА и отсутствии возможности проведения алло-ТКМот альтернативного донора. Также терапия элтромбопагом возможна как при сохранении одноростковой цитопении (тромбоцитопении), так и панцитопении для улучшения полученных результатов лечения.

**Повторный курса терапии лошадиным АТГ через 3-6 месяцев при отсутствии эффективности после 1-го курса**

Пациентам с рефрактерной АА в некоторых случаях может быть обсужден вопрос о возможности проведения cочетанной терапии с элтромбопагом в первой линии. В настоящее время для повторного курса терапией выбора является также лошадиный АТГ. Альтернативой является кроличий АТГ в курсовой дозе 17,5 мг/кг вводимой за 5 дней.

**Консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора**

Пациентам с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии АТГ.

**Возобновление терапии ЦсА в прежней дозе**

Пациентам с «зависимостью от циклоспорина (усугублением цитопении/рецидивом на фоне постепенного снижения дозы или сразу после полной отмены) даже при отсутствии трансфузионной зависимости. При отсутствии эффекта через 2-3 месяца – обсуждение вопроса о проведении курса АТГ.

**Пациентам при развитии рецидива АА – проведение повторного курса лошадиного АТГ в прежнем режиме дозирования**

**Пациентам с АА не рекомендуется проведение терапии кортикостероидами системного действия**

Терапия глюкокортикоидными гормонами не является патогенетической для АА. Применение глюкокортикоидных гормонов целесообразно лишь для профилактики ранних (анафилаксия, лихорадка, ознобы, сыпи) и поздних осложнений (сывороточная болезнь) терапииАТГ в течение 14-21 дня от начала курса АТГ.

**Пациентам с АА при наличии показаний проводитьзаместительную трансфузионную терапию компонентами крови**

Лечение лошадиным АТГ и ЦсА невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют следующий расчет 1 доза тромбоконцентрата (0,5-0,7х1011 тромбоцитов) на 10 кг массы пациента, полученного от одного донора. Трансфузии проводят перед каждым введением АТГ, далее – в зависимости от числа тромбоцитов в крови, наличия и тяжести геморрагического синдрома.

## Диспансерное наблюдение

**Показано диспансерное наблюдение у врача-гематолога**

Пациентам с АА для ранней диагностики рецидивов и своевременного начала их лечения.

© Материал из Справочной системы «Главный врач»
https://vip.1glv.ru
Дата копирования: 06.02.2023