

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть

5 марта 2009 г.

Регистрационный № 139-1108

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ
ДЕТЕЙ С АНЕМИЕЙ ФАНКОНИ И ПРИОБРЕТЕННОЙ
АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. Н.Н. Савва, канд. мед. наук, доц. О.Н. Романова, канд. биол. наук В.П. Савицкий, канд. биол. наук А.М. Кустанович, канд. мед. наук, доц. Т.А. Углова, канд. мед. наук, доц. Г.Л. Качан, д-р мед. наук, проф. О.В. Алейникова, С.Н. Алешкевич, А.В. Алексейчик, Е.С. Лапотентова, Я.И. Исайкина

Минск 2009

Инструкция разработана с целью усовершенствования диагностики и диспансеризации больных с врожденными (анемия Фанкони) и приобретенными апластическими анемиями до проведения трансплантации гемопоэтической стволовой клетки (ТГСК). Инструкция может быть использована врачами-гематологами и педиатрами.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Оборудование и реагенты, необходимые для проведения лабораторно-клинических исследований (гематологические, биохимические, иммунологические, цитогенетические и др., см. приложение).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диагностика врожденных (анемия Фанкони) и приобретенных апластических анемий до проведения трансплантации ТГСК.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

ВРОЖДЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ВрАА)

Основные врожденные синдромы, при которых наблюдается аплазия костного мозга (КМ), представлены в табл. Мультилинейное поражение костного мозга чаще всего наблюдается при анемии Фанкони (АФ), которая ассоциирована с высоким риском развития миелодиспластических синдромов (МДС), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или эпителиальных злокачественных новообразований (ЭЗН), особенно при переходе в подростковую или взрослую возрастную категорию.

Таблица

Врожденные синдромы, сопровождающиеся аплазией КМ

Название заболевания	Ген/ Частота встречаемости, %	Локус	Тип наследования	Генетический продукт/MW (kDa)
Анемия Фанкони	FANCA (65–70)	16q24.3	Аутосомно-рецессивный	FANCA/163
	FANCB (<1)			
	FANCC (8–10)	9q22.3		FANCC/63
	FANCD1 (3)	3q12.3		BRCA2/380

	FANCD2 (3) FANCE (3) FANCF (2) FANCG (8–10) FANCI/J 1 FANCL (<1)	13p25.3 6p21.3 11p15 9p13 2p16.1		FANCD2/155,162 FANCE/60 FANCF/40 FANCG/68 FANCL/43
Врожденный дискератоз	DKC1 hTR (DKC2) DKC3	Xq28 3q	X-сцепленный рецессивный Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный	Дискерин Теломераза РНК
Анемия Блекфана–Даймонда	RPS19 (DBA1) DBA2 DBA3	19q	Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный	RPS19
Синдром Швахмана–Даймонда	SBDS	7q11	Аутосомно-рецессивный	SBDS
Синдром Костманна	ELA2	19p13.3	Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный	Нейтрофильная эластаза
Амегакариоцитарная тромбоцитопения	c-mpl	1p34	Аутосомно-рецессивный	Рецептор к тромбопоэтину

Диагностика анемии Фанкони

Клинико-гематологические признаки: аплазия КМ, аномалии развития (например, отсутствие большого пальца руки, лучевой кости, микроцефалия, аномалии почек), гипостатура, аномалии пигментации кожи («кофейные пятна», очаги гипо- или гиперпигментации), и др.

Предполагаемый диагноз

АФ должна предполагаться при конституциональных особенностях, физических пороках и стигмах, периферической цитопении, неясном макроцитозе, МДС/ОМЛ, сквамозно-клеточном раке даже при отсутствии панцитопении или в случае наличия семейного анамнеза. АФ может встречаться у пациентов без врожденных дефектов и проявляться во взрослом возрасте. Несмотря на типичное увеличение гемоглобина F и макроцитоз, их отсутствие также не исключает наличие у пациента АФ.

Таким образом, самая надежная тактика — исключать диагноз АФ у всех детей с гипопластической или апластической анемией.

Окончательный диагноз

1. Тест с диэпоксидом (ДЭБ) или митомицином С.

Определяют частоту и спектр спонтанных и индуцированных *in vitro* хромосомных aberrаций. Для их изучения ставится два вида параллельных клеточных культур лимфоцитов периферической крови: без добавления алкилирующего агента и с его добавлением. Золотым стандартом является скрининг-тест на гиперчувствительность клеток АФ к воздействию митомицина С или диэпоксидом. Для этого в культуру лимфоцитов периферической крови или фибробластов кожи, стимулированных фитогемагглютинином (ФГА), добавляется митомицин С или ДЭБ с последующей оценкой метафазных пластинок для установления хромосомных разрывов или радиальных хромосом, характерных для АФ.

Для здоровых доноров показатели спонтанной и индуцированной частоты хромосомных aberrаций составляют: для митомицина С — 0–5 и 9–19% соответственно, для диэпоксидом — 0–5 и 5–10% соответственно. ДЭБ-тест считается положительным при наличии более 45% клеток с хромосомными разрывами, пограничным — при хромосомных разрывах у 11–45% клеток, отрицательным — при наличии хромосомных разрывов в менее 11% клеток.

Однако в некоторых случаях АФ существуют две популяции клеток: одна с нормальным фенотипом, другая — с АФ-фенотипом. Такой мозаицизм может приводить к ложно отрицательным результатам анализа хромосомных поломок при высоком проценте нормальных клеток, что требует постановки дополнительных диагностических тестов (п. 2 и п. 3).

2. Выявление накопления мононуклеарных клеток периферической крови в фазе G2/M клеточного цикла методом проточной цитофлуориметрии (более 20%).

3. Установление мутированных генов (FANCA, FANCC и др.).

Лечение

Трансплантация гемапоэтических стволовых клеток, андрогены, заместительная терапия (рис. 1).

Лечение злокачественных новообразований, развившихся как осложнение анемии Фанкони (эпителиальных злокачественных опухолей органов головы и шеи или женских половых органов), крайне сложно, особенно в случае необходимости использования лучевой терапии или алкилирующих агентов (например, цисплатины), т. к. из-за гиперчувствительности клеток АФ к этим агентам развивается высокая токсичность и смертность.

Этой же причиной вызвана необходимость редуцирования доз препаратов, входящих в схемы кондиционирования. Однако даже при такой редукции сохраняется высокий риск развития не только фатальных токсических осложнений, но и злокачественных неоплазий в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Алгоритм принятия терапевтического решения при АФ

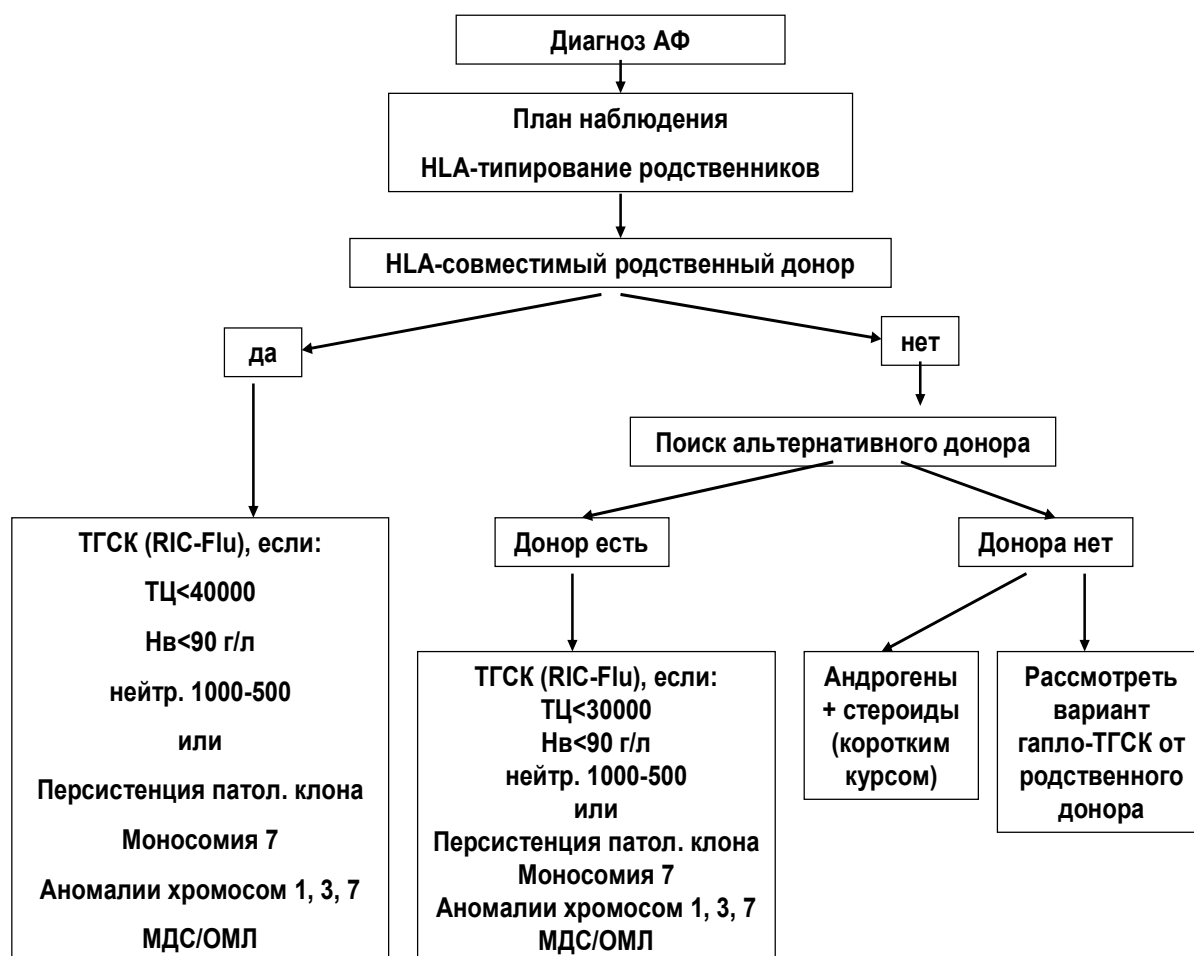


Рис. 1. Алгоритм принятия терапевтического решения при АФ

Диспансеризация

Средняя продолжительность жизни больных АФ составляет около 30 лет, но этот показатель широко варьирует и зависит от глубины поражения КМ и развивающихся на этом фоне инфекционных и геморрагических осложнений.

Цель диспансеризации — наблюдение за пациентом во время патогенетической и/или сопроводительной терапии для своевременной профилактики инфекционных и геморрагических осложнений, гемосидероза, раннего выявления злокачественных опухолей, а также определения показаний и конкретных сроков проведения ТГСК.

Диспансеризация осуществляется гематологом и участковым педиатром/терапевтом. Длительность диспансеризации гематологом — постоянно при невозможности проведения ТГСК или 5 лет после ТГСК с момента окончания лечения после констатации ремиссии заболевания; участковым педиатром/терапевтом — на протяжении всей жизни.

Общие принципы «Д» наблюдения: щадящий режим, избегание воздействия потенциальных мутагенов или канцерогенов (например, инсектицидов, органических растворителей, краски для волос, вируса

папилломы человека), защита от переохлаждения, вирусных и бактериальных инфекций, полноценное питание. Вопрос об обучении на дому или в школе, а также о возможности и объеме физической нагрузки решается гематологом с учетом клинического состояния и гематологических показателей. При диагностике АФ ребенок признается инвалидом детства. Степень утраты трудоспособности определяется по заключению МРЭК.

Элементы диспансеризации (для больных АФ без ТГСК):

- наблюдение гематологом 1 раз в 1–3 мес., при необходимости — чаще;

- наблюдение участковым педиатром — согласно плану «Д» учета в участковой поликлинике;

- осмотр узких специалистов (невропатолог, окулист, отоларинголог, офтальмолог, эндокринолог, стоматолог, кардиолог, нефролог, гастроэнтеролог) — 1 раз в год, при необходимости — чаще;

- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, абсолютного количества нейтрофилов — 1 раз в 3 мес. Если уровень гемоглобина <80 г/л, тромбоцитов <20 000/мм³ — 1 раз в неделю, при необходимости — чаще;

- биохимический анализ крови (сывороточное железо, ферритин, мочевины, креатинин, ЛДГ, АлАт, АсАт, ГГТ) — 1 раз в 3 месяца, при необходимости — чаще;

- обследование на маркеры парентеральных гепатитов (HBsAg, antiHCV) — 1 раз в год, при повышении печеночных трансаминаз — немедленно;

- миелограмма — 1 раз в год;

- цитогенетическое исследование костного мозга — 1 раз в год;

- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы — 1 раз в 6 мес.;

- санаторное лечение в местных санаториях для больных гематологического профиля;

- санация очагов хронической инфекции;

- психологическая и социальная адаптация, профориентация;

- хелаторная терапия при уровне ферритина в сыворотке крови более 1000 нг/мл

- терапия андрогенами и гемопоэтическими факторами роста при появлении зависимости от гемотранфузий или абсолютном количестве нейтрофилов менее 500 клеток в мкл.

- переливание тромбоцитарной массы при уровне тромбоцитов <20 000/мм³, эритроцитарной массы — при наличии признаков анемической гипоксии. Препараты крови должны быть облученными, лишенными лейкоцитов и желательны от одного донора;

- при повышении температуры на фоне нейтропении необходимо проведение микробиологического исследования и назначение антибактериальной терапии как при фебрильной нейтропении. Профилактика

инфекционных и геморрагических осложнений проводится как при приобретенной апластической анемии (см. ниже).

Профилактические прививки

До трансплантации разрешена вакцинация неживыми инактивированными вакцинами согласно возрастному прививочному календарю и проба Манту.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ПАА)

Клинико-гематологические признаки: панцитопения в ПК на фоне гипоплазии/аплазии и/или жировой метаплазии КМ. Заболевание в основном развивается у лиц молодого возраста или пожилых людей старше 60 лет. ПАА делится на идиопатическую (более 70% случаев) и вторичную (поствирусную — Эпштейн–Барр, гепатиты, парвовирус, ВИЧ; индуцированную лекарствами, химическими веществами, токсинами, лучевым воздействием). ПАА может развиваться как осложнение ПНГ и заболеваний, связанных с нарушением иммунитета (эозинофильный фасцит, гипои иммуноглобулинемия, тимомы и карцинома тимуса), а также беременности.

По степени тяжести ПАА подразделяется на умеренную, тяжелую и сверхтяжелую. Диагноз «тяжелая приобретенная апластическая анемия» выставляется в случае наличия двух из трех следующих критериев: абсолютное количество нейтрофилов менее 500/мкл, тромбоциты — менее 20 000/мкл или существует зависимость от трансфузий, ретикулоциты — менее 40 000/мкл. Больные с количеством нейтрофилов менее 200/мкл относятся к очень тяжелой форме ПАА. У лиц, не относящихся к категории тяжелобольных, но имеющих абсолютное количество нейтрофилов менее 1200/мкл, ретикулоциты — менее 60 000/мкл, тромбоциты — менее 80 000/мкл, диагностируется умеренная форма ПАА.

Предполагаемый диагноз

ПАА должна дифференцироваться от других состояний, которые ведут к панцитопении, включая врожденные формы (например, АФ), особенно в случае семейного анамнеза аплазии, хотя могут быть и рецессивные формы врожденных заболеваний, при которых семейный анамнез отрицательный. Особую сложность представляет дифференцированная диагностика ПАА и гипопластического варианта МДС, особенно в случае отсутствия цитогенетических аномалий. Однако у детей оба заболевания хорошо отвечают на иммуносупрессивную терапию. При наличии спленомегалии, которая не характерна для ПАА, должны исключаться злокачественные новообразования.

Окончательный диагноз

1. По данным общего анализа крови, миелограммы и трепанобиопсии КМ: периферическая панцитопения умеренной, тяжелой или сверхтяжелой степени при выраженной депрессии (менее 30%) или отсутствии гемопоэтических клеток в КМ, в большинстве случаев с замещением

жировой тканью, содержащей ретикулярные клетки, лимфоциты, плазматические клетки и обычно тканевые тучные клетки.

2. ИФТ КМ: очень низкое количество CD34+ клеток-предшественников гемопоэза (дополнительный метод).

3. Клоногенный тест КМ: крайне низкая колониеобразующая способность спонтанная и индуцированная гемапоэтическими факторами роста (дополнительный метод).

4. Отсутствие признаков дисмиелопоэза в 2-х линиях и более, отрицательные тесты на врожденные АА, ПНГ и другие заболевания, которые могут сопровождаться АА (приложение 1). Отсутствие клональных цитогенетических аномалий.

Лечение (рис. 2).

Стандартными видами лечения ПАА являются трансплантация ГСК или в случае отсутствия совместимого сиблинга — комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) с антитимоцитарным/антилимфоцитарным (АТГ/АЛГ) глобулином и циклоспорином А (CSA). Пациенты, рефрактерные к ИСТ и не имеющие совместимого донора для ТГСК, в 50–75% случаев могут отвечать на мужские анаболические гормоны. Некоторые больные — на комбинацию гемопоэтических факторов роста.

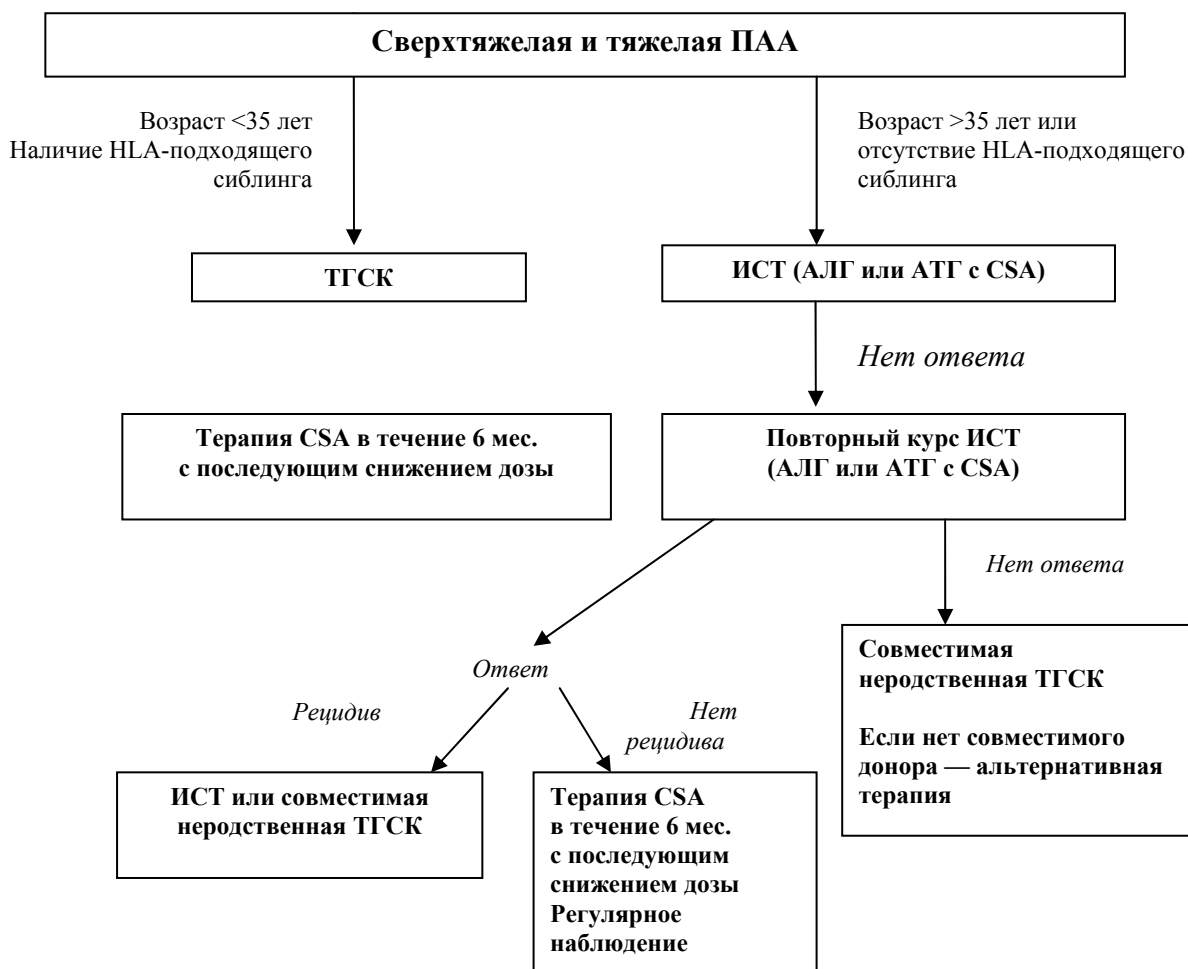


Рис. 2. Ведение больных тяжелой и сверхтяжелой формами ПАА

Диспансеризация

Цель диспансеризации больных ПАА — наблюдение за пациентом для своевременного выявления риска развития инфекционных, геморрагических токсических и других осложнений терапии, гемосидероза, а также для динамической оценки степени тяжести ПАА, ответа на терапию, состояния ремиссии и раннего определения показаний для ТГСК или дополнительных курсов лечения.

Диспансеризация осуществляется гематологом и участковым педиатром/терапевтом. Длительность диспансеризации гематологом — постоянно при невозможности проведения ТГСК или 5 лет после ТГСК с момента окончания лечения после констатации ремиссии заболевания; участковым педиатром/терапевтом — на протяжении всей жизни.

Общие принципы «Д» наблюдения: щадящий режим, ограничение применения опасных лекарственных веществ (левомицетин, сульфаниламиды, противосудорожные, противоревматические, антидиабетические, противомаларийные препараты), избегание воздействия токсинов, защита от переохлаждения, вирусных и бактериальных инфекций, полноценное гипоаллергенное питание. Вопрос об обучении на дому или в школе, а также о возможности и объеме физической нагрузки решается

гематологом с учетом клинического состояния и гематологических показателей. При диагностике ПАА ребенок признается инвалидом детства. Степень утраты трудоспособности определяется по заключению МРЭК.

Профилактика геморрагических осложнений при уровне тромбоцитов в ПК менее 50 000/мм³:

- избегание назначения лекарственных средств, нарушающих функции тромбоцитов, например, аспирин;
- подавление менструальных кровотечений у женщин путем назначения оральных контрацептивов;
- чистка зубов мягкой тканью или очень мягкой зубной щеткой;
- уменьшение вероятности кровотечения путем перорального назначения этамзилата или по согласованию с гематологом ϵ -аминокапроновой кислоты;
- осторожное выполнение внутримышечных или подкожных инъекций с последующим длительным пальцевым придавливанием или прикладыванием холода;
- поддержание тромбоцитов на уровне не менее 10–20 000/мм³ путем использования облученной тромбоцитарной массы, лишенной лейкоцитов, желательного от одного донора.

Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией.

- по возможности уменьшение числа госпитализаций;
- для поддержания гигиены — ванны с бетадином;
- санация зубов и других возможных очагов инфекции;
- контроль температуры тела утром и вечером;
- профилактика запоров во избежание образования трещин прямой кишки;
- уход за полостью рта;
- назначение профилактических курсов пентамидина (300 мг ингаляционно) каждые 4 недели для профилактики пневмоцистной пневмонии;
- при повышении температуры на фоне нейтропении — проведение микробиологического исследования крови и назначение антибактериальной терапии как при фебрильной нейтропении.

Диспансеризация для иммуносупрессивной терапии (ИСТ)

ИСТ представляет собой комбинацию АТГ/АЛГ с циклоспорином А, обеспечивающую уровень ответа до 70–80%. Ответ (полный или частичный) наблюдается, как правило, в течение 6 мес. Независимость от трансфузий развивается ко 2–3 мес. Если больные не достигли независимости от гемотрансфузий к 4-му месяцу, то вероятность, что позже это будет достигнуто, крайне низкая. Следовательно, временная точка на 112–120 день является критической для оценки ответа на лечение и решения вопроса о дальнейшей тактике (рис. 2).

Критерии ответа на лечение:

- полный ответ — независимость от гемотрансфузий, восстановление показателей периферической крови до нормальных цифр (гемоглобин — более 110 г/л, нейтрофилы — более 1,5 тыс/мкл, тромбоциты — более 100000/мкл);

- частичный ответ — независимость от гемотрансфузий, частичное восстановление показателей периферической крови (гемоглобин — более 80 г/л, нейтрофилы — более 500/мкл, тромбоциты — более 30000/мкл);

- нет ответа — сохраняется необходимость проводить гемотрансфузии;

- рецидив ПАА — больной нуждается в трансфузии эритроцитов или тромбоцитов после того, как он 3 мес. и более был независимым от них.

Поддерживающая терапия циклоспорином А (CSA)

- некоторые пациенты могут оставаться зависимыми от CSA в течение длительного времени, развивая тяжелую цитопению после отмены CSA. У этих больных доза CSA должна быть снижена до минимальных цифр, на которых показатели крови не будут ухудшаться;

- если на минимальных дозах или после отмены CSA наблюдается падение гематологических показателей ПК, необходимо увеличить дозу или возобновить терапию CSA;

- контроль уровня CSA в крови осуществляется еженедельно до установления стабильной концентрации в пределах 200–400 нг/мл, затем — 1 раз в 2–4 недели при необходимости поддержания стабильной концентрации путем коррекции дозы;

- концентрация CSA ниже 100 нг/мл является крайне недостаточной, выше 500 нг/мл — передозировкой, при которой введение препарата прекращают. После его отмены определение концентрации CSA проводят ежедневно или через день до возвращения показателей на уровень 200 нг/мл, затем прием препарата возобновляют в размере 20% от первоначальной доз;

- растворы CSA можно смешивать с молоком, какао или апельсиновым соком комнатной температуры. После смешивания раствор необходимо сразу выпивать;

- при приеме препаратов, повышающих или понижающих концентрацию CSA в крови, контроль его уровня осуществляют еженедельно;

- контроль других побочных эффектов CSA, требующих снижения дозы или назначения дополнительного симптоматического лечения: основные — нарушение функции почек, повышение артериального давления, гипомагниемия; редкие — выраженная гиперкалиемия, гиперурикемия, липидемия, токсическое влияние на ЦНС;

- контроль уровня креатинина — 1 раз в 2–4 недели, анализа мочи на клиренс по эндогенному креатинину — 1 раз в 1–2 мес. Повышение уровня креатинина или снижение клиренса более чем на 30% от возрастной нормы является показанием к постепенному снижению дозы CSA на 2 мг/кг каждую неделю до возвращения уровня креатинина к исходному;

- контроль уровня билирубина и печеночных ферментов — 1 раз в 2–4 недели. Повышение уровня билирубина и/или печеночных ферментов в 2 раза и более лечится как повышение креатинина в сыворотке крови.

Отдаленные эффекты ИСТ

Около 10% больных ПАА, получавших ИСТ, могут развивать клональное заболевание, при этом может наблюдаться появление цитогенетических aberrаций, например, моносомии 7, делеции 7p, трисомии 8 и др.

Элементы диспансеризации больных ПАА, принимающих циклоспорин А после курса АЛГ/АТГ:

- наблюдение гематологом — 1–2 раза в месяц, при необходимости — чаще;

- наблюдение участковым педиатром — согласно плану «Д» учета в участковой поликлинике;

- осмотр узких специалистов (невропатолог, окулист, отоларинголог, офтальмолог, эндокринолог, стоматолог,): в первый год — на 28, 64, 112, 180-й день от начала АЛГ/АТГ, затем — 1 раз в год, при необходимости — чаще;

- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов, тромбоцитов, абсолютного количества нейтрофилов — 1–2 раза в месяц. Если уровень гемоглобина <80 г/л, тромбоцитов — <20 000/мм³, абсолютное количество нейтрофилов — <500 в мкл, то контроль этих показателей осуществляется 1 раз в неделю или чаще;

- контроль побочных эффектов CSA;

- биохимический анализ крови (сывороточное железо, ферритин, К, магний, мочевины, креатинин, ЛДГ, билирубин, АлАт, АсАт, ГГТ) — 1 раз в 4–8 недель, при необходимости — чаще;

- обследование на маркеры парентеральных гепатитов (HBsAg, antiHCV) — 1 раз в год, при повышении печеночных трансаминаз — немедленная диспансеризация;

- общий анализ мочи — 1 раз в 3 мес.;

- миелограмма: в первый год — на 28, 64, 112, 180-й день от начала АЛГ/АТГ, затем — 1 раз в год, при необходимости — чаще.

- Трепанобиопсия: в первый год — на 28, 64, 112, 180 день от начала АЛГ/АТГ, затем — 1 раз в год, при необходимости — чаще;

- цитогенетическое исследование костного мозга — 1 раз в год;

- другие исследования на ИСТ указаны в приложении;

- санаторное лечение в местных санаториях для больных гематологического профиля при отсутствии тяжелой и сверхтяжелой нейтропении и необходимости гемотрансфузий;

- психологическая и социальная адаптация, профориентация;

- хелаторная терапия при уровне ферритина в сыворотке крови более 1000 нг/мл;

- переливание тромбоцитарной массы необходимо при уровне тромбоцитов <10–20 тыс/мм³, эритроцитарной массы — при уровне

гемоглобине менее 60–70 г/л и признаках анемической гипоксии. Препараты крови должны быть облученными, лишенными лейкоцитов и желательны от одного донора;

- профилактические прививки противопоказаны; разрешена проба Манту.

Лабораторно-клиническое обследование пациентов с подозрением апластической анемии

1. Общий анализ крови + ф-ла + СОЭ + рет.
2. Биохимический анализ: мочевины, креатинина, билирубина, о.белок, Алат, Асат, ЩФ, ЛДГ, амилаза, гаптоглобин, свободный Нб плазмы, холестерин, АСЛО, СРБ, РФ, ЛДГ, сывороточное Fe, ОЖСС, трансферрин, % насыщения трансферрина Fe, ферритин.
3. Коагулограмма + уровень факторов свертывания, ПДФ, Д-димеры, волчаночный антикоагулянт.
4. Миелограмма из 3-х точек, СД34+, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса, кольцевые сидеробласты.
5. Трепанобиопсия из 2–3 точек с оценкой % жировой ткани, гемофагоцитоза, гемосидероза
6. Цитогенетическое исследование костного мозга (указывать из какой точки)
7. ПК на ломкость хромосом, при необходимости — на нестабильность.
8. ПК на накопление клеток в фазе G2.
9. Иммунологическое обследование: клеточный и гуморальный иммунитет, комплемент.
10. Клоногенный тест.
11. Полное вирусологическое обследование (IgM, IgG) на вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ, парвовирус В19, вирус герпеса 6, 8 типа, аденовирус, RSV, PCR к CMV, на гепатиты В, С.
12. Серологическое обследование на паразиты
13. Общий анализ мочи, анализ по Нечипоренко, клиренс по эндогенному креатинину.
14. Микробиологическое обследование.
15. Проба Кумбса, электрофорез гемоглобинов, Нб F, антинуклеарные АТ, антинейтрофильные антитела, ЛЕ-клетки.
16. R- графия органов грудной клетки, лучевой кости, кисти, определение костного возраста, экскреторная урография
17. УЗИ органов брюшной полости, сердца.
18. Осмотр эндокринолога с исследованием гормонального статуса (гормоны щитовидной железы, половые гормоны, гормоны коры надпочечников, антиТРО).
19. Консультации стоматолога, окулиста, невропатолога — обязательно, гинеколога — по показаниям.
20. Исследование на ВИЧ, RW.
21. Уровень эритропоэтина.

Лабораторно-клиническое обследование пациентов с приобретенной апластической анемией перед и на ИСТ

Перед началом курса иммуносупрессивной терапии (День 0) / аллоТКМ

1. Общий анализ крови + ф-ла + СОЭ + рет.
2. Биохимический анализ: полный + амилаза, гаптоглобин, св.Нб плазмы, холестерин, АСЛО, СРБ, ревмофактор, ЛДГ, сывороточное Fe, ОЖСС, трансферрин, % насыщения трансферрина Fe, ферритин, Ca, P, K, Mg.
3. Коагулограмма.
4. Миелограмма из 2-х точек* + CD34+*, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса*.
5. Трепанобиопсия*.
6. Иммунология ПК: клеточный и гуморальный иммунитет*.
7. Клоногенный тест*.
8. Полное вирусологическое обследование* (IgM, IgG) вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ, парвовирус В19, вирус герпеса 6, 8 типа + PCR к СМВ.
9. Серологическое обследование на паразиты*.
10. Клиренс по эндогенному креатинину, ОАМ.
11. Пробы Кумбса*, антинуклеарные АТ*, антинейтрофильные антитела*.
12. УЗИ органов брюшной полости*.
13. Консультации стоматолога, окулиста, невропатолога*.

**проводится повторно, если данные диагностические мероприятия были выполнены более 2-х недель назад (для сверхтяжелой ПАА) и более 6-ти недель назад (для тяжелой и нетяжелой форм ПАА).*

День 28 от начала (от первого дня) ИСТ

1. Общий анализ крови + ф-ла + СОЭ + рет.
2. Биохимический анализ: полный + амилаза, гаптоглобин, св.Нб плазмы, холестерин, АСЛО, СРБ, ревмофактор, ЛДГ, сывороточное Fe, ОЖСС, трансферрин, % насыщения трансферрина Fe, ферритин, Ca, P, K, Mg.
3. Коагулограмма.
4. Миелограмма из одной точки + CD34+, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса.
5. Иммунология ПК: клеточный и гуморальный иммунитет.
6. Клоногенный тест.
7. Полное вирусологическое обследование (IgM, IgG) вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ, парвовирус В19, вирус герпеса 6, 8 типа + PCR к ЦМВ.
8. Клиренс по эндогенному креатинину, ОАМ.
9. Пробы Кумбса, антинуклеарные АТ, антинейтрофильные антитела.
10. Коагулограмма.
11. Миелограмма + CD34+, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса.
12. Клеточный и гуморальный иммунитет.

День 64 от начала (от первого дня) ИСТ

1. Общий анализ крови + ф-ла + СОЭ + рет.
2. Биохимический анализ: полный + амилаза, гаптоглобин, св.Нб плазмы, холестерин, АСЛО, СРБ, ревмофактор, ЛДГ, сывороточное Fe, ОЖСС, трансферрин, % насыщения трансферрина Fe, ферритин, Са, Р, К, Mg.
3. Коагулограмма.
4. Клиренс по эндогенному креатинину, ОАМ.
5. Пробы Кумбса, антинуклеарные АТ, антинейтрофильные антитела.
6. Миелограмма из одной точки + СД34+, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса.
7. Иммунология ПК: клеточный и гуморальный иммунитет.
8. Клоногенный тест.
9. Полное вирусологическое обследование (IgM, IgG) вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ, парвовирус В19, аденовирус, вирус герпеса 6, 8 типа + РСР к ЦМВ.
10. УЗИ органов брюшной полости.

День 112 от начала (от первого дня) ИСТ

1. Общий анализ крови + ф-ла + СОЭ + рет.
2. Биохимический анализ: полный + амилаза, гаптоглобин, св.Нб плазмы, холестерин, АСЛО, СРБ, ревмофактор, ЛДГ, сывороточное Fe, ОЖСС, трансферрин, % насыщения трансферрина Fe, ферритин, Са, Р, К, Mg.
3. Коагулограмма.
4. Миелограмма из 2-х точек + СД34+, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса.
5. Трепанобиопсия.
6. Иммунология ПК: клеточный и гуморальный иммунитет.
7. Клоногенный тест.
8. Полное вирусологическое обследование (IgM, IgG) вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ, парвовирус В19, вирус герпеса 6, 8 типа + РСР к ЦМВ.
9. УЗИ органов брюшной полости.
10. Р-грамма легких.
11. Осмотр эндокринолога с исследованием гормонального статуса (гормоны щитовидной железы и коры надпочечников, половые гормоны).

1 год от начала (от первого дня) ИСТ (если больной находится в ремиссии) и далее — ежегодно

1. Общий анализ крови + ф-ла + СОЭ + рет.
2. Биохимический анализ: полный + амилаза, гаптоглобин, св.Нб плазмы, холестерин, АСЛО, СРБ, ревмофактор, ЛДГ, сывороточное Fe, ОЖСС, трансферрин, % насыщения трансферрина Fe, ферритин, Са, Р, К, Mg.
3. Коагулограмма.
4. Миелограмма из 2-х точек + СД34+, АГ вируса герпеса и цитомегаловируса.

5. Иммунология ПК: клеточный и гуморальный иммунитет.
6. Клоногенный тест.
7. Полное вирусологическое обследование (IgM, IgG) вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ, аденовирус, парвовирус В19, вирус герпеса 6, 8 типа + PCR к ЦМВ.
8. Серологическое обследование на паразиты.
9. Клиренс по эндогенному креатинину, общий анализ мочи.
10. Пробы Кумбса, антинуклеарные АТ, антинейтрофильные антитела.
11. УЗИ органов брюшной полости.
12. Р-грамма легких.
13. Консультации стоматолога, окулиста, невропатолога.