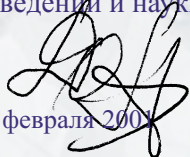


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

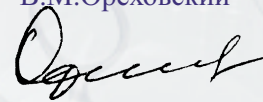
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



27 февраля 2001

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



28 февраля 2001

Регистрационный № 169-0012

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ,
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА
И ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ
НА ЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

Основное учреждение-разработчик: НИИ гематологии и переливания крови

Учреждение-соисполнитель: Белорусская медицинская академия последипломного образования

Авторы: д-р мед. наук, проф. Т.И. Козарезова, канд. мед. наук Н.Н. Климкович, д-р мед. наук, проф. Е.П. Иванов, Л.П. Шуваева, канд. мед. наук, доц. В.Н. Гапанович, Л.И. Волкова, Р.Ф. Ярошевич, Н.К. Шаповалюк, Г.Г. Винокурова, Н.М. Мельчакова

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. В.А. Кувшинников, канд. мед. наук, доц. Л.А. Смирнова

Изучена распространенность и клинико-лабораторная характеристика детей, больных апластической анемией, миелодиспластическим синдромом и гемофилией, проживающих в Брестской, Гомельской и Могилевской областях, в том числе и на радиационно загрязненных территориях. Методические рекомендации предназначены для врачей-гематологов, педиатров, терапевтов, врачей клинико-диагностических лабораторий.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ	8
1.1. Эпидемиология и этиопатогенез	8
1.2. Клиническая характеристика	9
1.3. Лабораторная характеристика	12
2. АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ	15
2.1. Эпидемиология и этиопатогенез	15
2.2. Клиническая характеристика	17
2.3. Лабораторная характеристика	20
3. ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ	23
3.1. Эпидемиология и этиопатогенез	23
3.2. Клиническая характеристика	24
3.3. Лабораторная характеристика	28

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АА — апластическая анемия
АБД — анемия Блекфена—Даймонда
АФ — анемия Фанкони
БОЕ — бластообразующие единицы
Г-КОЕ — гранулоцитарные колониеобразующие единицы
ГМ-КОЕ — гранулоцитарно-макрофагарные колониеобразующие единицы
ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗЖРК — зона жесткого радиационного контроля
КМ — костный мозг
МДР — малые дозы радиации
МДС — миелодиспластический синдром
ОЛ — острый лейкоз
ОМЛ — острый миелобластный лейкоз
ПАА — приобретенная апластическая анемия
ПК — периферическая кровь
ПККА — парциальная красноклеточная аплазия
РА — рефрактерная анемия
РАИБ — рефрактерная анемия с избыточным количеством бластов
РАИБТ — рефрактерная анемия с избыточным количеством бластов и трансформацией
РАКС — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
СЖ — сывороточное железо

СКК — стволовая кроветворная клетка

СФ — сывороточный ферритин

ТФ — трансферрин

ХММЛ — хроническая миеломоноцитарная лейкемия

ЧАЭС — чернобыльская атомная электростанция

Э-КОЕ — эритроцитарные колониеобразующие единицы

ЭЭП — эндогенный эритропоэтин

Hb — гемоглобин

L — лейкоциты

P — уровень значимости

r — коэффициент корреляции

Tr — тромбоциты

ВВЕДЕНИЕ

Проблема миелодиспластического синдрома, апластических анемий и гемофилий у детей в течение нескольких десятилетий остается актуальной как для гематологов, так и для педиатров. Значимость ее определяется не только неблагоприятной экологической ситуацией, которая сложилась в Республике Беларусь и оказывает негативное воздействие на гемопоэз, но и многофакторностью этиопатогенеза, сложностью диагностики и лечения. В последние годы с помощью эпидемиологических, иммунологических, культуральных и биомолекулярных исследований значительно расширились знания о распространенности, этиологии и патогенезе этой патологии. Установлено, что у пациентов с АА снижена гемопоэтическая активность, а МДС — клоновое заболевание, в основе которого лежит мутированная стволовая кроветворная клетка (СКК). Подобные нарушения могут быть результатом токсического воздействия химических соединений, лекарственных препаратов, радиации как на СКК, так и на ее микроокружение. В генезе значительную роль играют также вирусные инфекции, среди которых следует выделить парвовирус В19, вирусы гепатитов, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 6 типа. Велика вероятность, что ПАА развиваются вследствие функционального дефекта иммунной системы, где происходит деструкция клеток КМ цитотоксическими Т-лимфоцитами. Последние продуцируют цитокины (γ -интерферон, фактор некроза опухоли α), которые не только ингибируют пролиферацию клеток-предшественниц гемопоэза и генерацию клеток-индукторов, но и через Fas-опосредованный апоптоз ведут к гибели $CD34^+$ клеток. МДС в своем течении проходит несколько стадий, характеризующихся мутациями и дестабилизацией генома СКК, изменением клеточного цикла, нарушением процессов пролиферации, дифференцирования и апоптоза. Известно, что гемофилия относится к наиболее часто встречающимся наследственным коагулопатиям и носит рецессивный сцепленный с полом характер

наследования. В последние годы с помощью ДНК-диагностики с применением полимеразной цепной реакции установлено, что до 30% случаев гемофилии могут развиваться в результате мутации гена с возникновением так называемых спорадических случаев. Неблагоприятные внешнесредовые факторы (МДР, химические и техногенные загрязнения, хронический стресс и др.) также могут оказывать мутагенное действие. В настоящее время сведения о заболеваемости детей МДС, АА и гемофилией носят неполный характер. Это связано с трудоемкостью эпидемиологических исследований, требующих использования унифицированных диагностических критериев и единых методологических подходов. Выяснение возможных этиологических факторов в развитии данных заболеваний, особенностей клинического течения, лабораторных показателей у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, представляет большой интерес в плане теоретических и практических подходов к этой патологии.

1. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

1.1. Эпидемиология и этиопатогенез

Миелодиспластический синдром — патологическое состояние, характеризующееся количественными, качественными и кинетическими диспластическими нарушениями 2–3 линий гемопоэза. Имеет клоновую природу и проявляется би-, панцитопенией на периферии при нормо-, гипер- и, реже, гипоклеточности КМ.

МДС в качестве отдельной нозологической формы до 1986 г. в Республике Беларусь не диагностировался. Уровень заболеваемости МДС детей 0–15 лет, проживающих в Брестской области, за 12 лет составил 0,11, в Гомельской — 0,14, в Могилевской — 0,08 на 100 тысяч детского населения и не отличается от данного показателя по республике в целом. Связи между частотой заболеваемости МДС у детей (1986–1998 г.) и уровнем загрязнения территорий радиоактивным цезием-137 от 37 до 555 кБк/м² не установлено. Частота МДС достоверно выше у мальчиков, у детей, проживающих в городе, и в возрастной группе 5–10 лет, чем у девочек, детей проживающих в селе, и в других возрастных группах.

МДС в своем генезе проходит несколько стадий. Во-первых, действие лейкозогенных субстанций способно вызвать дестабилизацию генома, что является фоном для последующих мутаций, изменений клеточного цикла и нарушений регуляции количественного и качественного соотношения клеток в ходе пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Это приводит к функциональной несостоятельности гемопоэтических клеток и морфологически выявляемой дисплазии. Во-вторых, дестабилизация генома СКК является разрешающим фактором для дальнейшей лейкемической трансформации. При динамическом генетическом анализе обнаруживается присоединение новых аномалий кариотипа к уже имеющимся, что является свидетельством усугубления клональной эволюции и трансформации в ОЛ. В основном МДС характеризуется потерей генетической информации (делеция 5, 7 хромосом, реже 3,8,9,12,17,21). Так же в 15% случаев имеет место изменение экспрессии онкогенов (отвечающих за пролиферацию — *c-myc*, *c-myb*, дифференцировку — *c-fas*, экспрессию факторов роста — *c-fms*), в 3% — гена *p53*. Поскольку в развитии МДС у детей большую роль играет дестабилизация генома, особое внимание следует уделить детям из ЗЖРК, так как радиационный фактор является одним из основных, влияющих на хромосомный аппарат, а хромосомные аномалии способны накапливаться в популяции.

1.2. Клиническая характеристика

Ранее считалось, что МДС характерен только для взрослых, поэтому в настоящее время классификация МДС для детей не создана и во всем мире продолжают пользоваться классификацией FAB, которая построена на основании количества бластов и других количественных и качественных изменениях в ПК и КМ. Варианты РА, РАКС, РАИБ, РАИБТ и ХММЛ являются промежуточными состояниями, конечное состояние МДС — трансформация в ОЛ (табл. 1).

*Классификация миелодиспластического синдрома
(FAB, 1982)*

Варианты МДС	Периферическая кровь	Костный мозг
Рефрактерная анемия	бласты отсутствуют	до 5% бластов
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	бласты отсутствуют	до 5% бластов и 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с увеличенным числом бластов	бласты до 5%	5–20% бластов
Рефрактерная анемия с увеличенным числом бластов в трансформации	более 5% бластов или бласты с палочкой Ауэра	20–30% бластов, бласты с палочкой Ауэра
Хроническая миеломоноцитарная лейкемия	моноцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	моноцитоз, до 20% бластов

При РА количество бластов в КМ и ПК не увеличено по сравнению с нормой, КМ нормо-, гипо- или гиперклеточный с гиперпластическими или мегалобластоидными изменениями эритропоэза. РАКС отличается от РА наличием кольцевых сидеробластов в КМ ($\geq 15\%$ от всех ядродержащих форм). В детском возрасте этот вариант практически не встречается. РАИБ и РАИБТ дифференциально-диагностических трудностей не вызывают. При этих формах эритропоэз и гранулоцитопоэз КМ диспластичны и гиперпластичны, в то время как мегакариоцитопоэз значительно редуцирован. При обнаружении палочки Ауэра в бластах независимо от их числа этот вариант относят всегда к РАИБТ. При ХММЛ в ПК абсолютный моноцитоз (более $1 \times 10^9/\text{л}$) с нормальным или значительно увеличенным количеством лейкоцитов. В лейкоцитарной формуле сдвиг влево до промиелоцитов, метамиелоцитов, а также появление бластных форм (не более 5%). Имеет место разной степени выраженности анемия и тромбоцитопения. Картина КМ характеризуется повышенной клеточностью, расширением и сдвигом гранулоцитопоэза до молодых форм, моноцитозом. Число бластов может быть от нормального до 20%. Характерен возврат эритропоэза к фетальному, а диспластические изменения могут быть менее выражены, чем при других вариантах МДС.

Клинически МДС у детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях, протекает согласно варианту заболевания и характеризуется анемическим (слабость, вялость, головокружение, сонливость, тахикардия, систолический шум и др.), геморрагическим (петехии и экхимозы на коже и слизистых, кровоизлияния и кровотечения), инфекционным синдромом (бактериально-грибковые, вирусные инфекции, выраженность коррелирует со степенью тяжести нейтропении), спленомегалией (30–50% случаев), лимфаденопатией в 30% случаев.

Клиническое течение МДС у детей различно и его варианты зависят от поражения определенных линий гемопоэза, а также типа патологического клона. При нормальном кариотипе без нарушения в хромосомном аппарате течение доброкачественное и длительный период до трансформации в ОЛ. Этот тип составляет 48% всех случаев МДС. При наличии аномалий кариотипа или появлении новых дефектов хромосом в результате различных мутаций в структуре гена, амплификации гена течение характеризуется бурной прогрессией и быстрой трансформацией в ОЛ. Генетические нарушения у детей с МДС, проживающих на радиационно загрязненных территориях, отмечаются в 45,5%. Сроки трансформации в ОЛ РАИБ и РАИБТ в среднем 12–15 мес. РА протекает более стабильно до 2–5 лет с последующим переходом в другие варианты и трансформацию в острый лейкоз.

Неблагоприятными прогностическими показателями при МДС у детей из ЗЖРК служат цитогенетические нарушения (числовые и структурные), выраженность морфологических изменений в ПК и КМ.

1.3. Лабораторная характеристика

Лабораторная диагностика МДС у детей аналогична классическому диагностическому алгоритму и основывается на следующих методах:

– общий анализ крови (анемия макроцитарная, гипорегенераторная, нормохромная, анизопойкилоцитоз, полихромазия, нормобластоз, базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли, мегалоциты, тромбоцитопения с наличием макроформ, гипо- или гипергрануляция, гипосегментация ядер нейтрофилов);

– пункция КМ (нормо-, гипер-, реже гипоцеллюлярный КМ с признаками дисплазии 2–3 линий гемопоэза (дизэритропоэз — эритроидная гиперплазия, сменяющаяся угнетением красного ростка), кольцевидные сидеробласты, мегалобластоидные изменения, вакуолизация цитоплазмы, патологическая регенерация (тельца Жолли, базофильная пунктация), дизмегакариоцитопоэз — многоядерность и аномальные ядерные формы, мегакариобласты, мегакариоциты с большим количеством отдельных ядер, аномальная грануляция; дизгранулоцитопоэз — уменьшение количества промиелоцитов, гипогранулярность или агранулярность миелоцитов, метомиелоцитов, вакуолизация цитоплазмы зрелых клеток, наличие бластных форм от 5% до 30%, наличие в бластах палочки Ауэра);

– трепанобиопсия (выраженные признаки дисплазии 2–3 ростков гемопоэза, замещение стромальными клетками, реже жировой и ретикулярной тканями, нарушение соотношения между ростками гемопоэтических клеток, а также их соотношения с клетками эндотелия и костных балок, наличие избытка бластных клеток, мегалобластоидное кроветворение, атипичная локализация незрелых клеток — предшественников гемопоэза);

– цитогенетическое исследование (наиболее часто встречаются делеция 5q 13–15 или 5q 31–33, трисомия 8, моносомия 7, с меньшей частотой делеция или трансдукция 3, 8, 12, 17 и 21 хромосом. Несмотря на большую частоту встречаемости генетических аномалий у детей из ЗЖРК, отсутствие хромосомных аномалий не исключает диагноз МДС);

– молекулярно-биологические исследования (гены ядерного фактора транскрипции NF-GMa, гены для GM-CSF, IL 3, 4, 5, M-CSF, а также протоонкоген c-fms, кодирующий рецепторы для M-CSF);

– иммунологические исследования ПК и КМ (повышение количества лизоцима, снижение уровня иммуноглобулинов всех классов, угнетение показателей клеточного звена иммунитета, нарушение соотношения CD4:CD8);

Распространенность и клинико-лабораторная характеристика апластической анемии...

- биохимический анализ крови (увеличение всех фондов железа (СФ, СЖ, ТФ), повышение количества фетального гемоглобина);
- импульсцитометрия (ДНК-анэуплоидия).

2. АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

2.1. Эпидемиология и этиопатогенез

Апластические анемии — патологические состояния, при которых имеет место панцитопения или анемия на периферии в результате угнетения кроветворения в КМ без признаков гемобластоза.

Уровень заболеваемости АА у детей Брестской области за 20-летний период (1979–1998 гг.) составил 0,36, Гомельской — 0,44 и Могилевской — 0,33 на 100 тыс. детского населения, что соотносится с частотой встречаемости данной патологии в РБ в целом. Существует тенденция к медленному росту заболеваемости АА после аварии на ЧАЭС по Брестской, Гомельской и Могилевской областям с ежегодным темпом прироста 0,04%, 0,05% и 0,03% на 100 тыс. населения соответственно. Частота АА у мальчиков и у детей, проживающих в городе выше, чем у девочек и сельских детей. Отмечается преобладание заболеваемости в возрастной группе 1–5 лет за период 1986–1992 гг. по сравнению с доаварийным периодом в Гомельской и Брестской областях преимущественно за счет врожденных АА. Взаимосвязи уровня заболеваемости и уровня радиоактивного загрязнения территорий по Cs^{137} не установлено.

Возможными этиологическими факторами АА являются: биологические вещества (вакцины, гаммаглобулины и др.), инфекции (вызванные вирусами герпеса, гепатита, Эпштейна — Барра, парвовирусом В₁₉, цитомегаловирусом, бактериями, грибами; эпидемический паротит, корь, скарлатина), лекарственные препараты (левомецетин, салициловая кислота и ее производные, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, транквилизаторы, противотуберкулезные, противодиабетические, противотиреоидные), химические агенты (препараты золота, производные бензола, соли тяжелых металлов, лаки, краски, пестициды, инсектициды и др.), ионизирующая радиация, психические и физические травмы.

Возможны различные механизмы развития заболевания, результатом которых является нарушение основных функций гемопоэза пролиферации и дифференцировки: дефект СКК, нарушение стромального микроокружения, дисфункция гуморального и клеточного иммунитета. В основе генеза ПАА лежит подавление функции КМ опосредованно иммунными механизмами. В ПК и КМ находятся активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺, DR⁺), которые синтезируют антипролиферативные цитокины, угнетающие гемопоэз за счет индукции апоптоза в гемопоэтических клетках-мишенях.

2.2. Клиническая характеристика

АА может протекать как с поражением (угнетением) трех линий гемопоэза, так и одной линии — изолированное угнетение эритропоэза (ПККА). В основе классификации лежат тип поражения клеток кроветворения и степень тяжести. Вирусная ПАА может быть результатом как прямого воздействия вирусов на гемопоэтические клетки, так и их токсинов или антител, выработавшихся вследствие перенесенных вирусных инфекций. Об идиопатической ПАА говорят, когда не удается точно установить причину развития заболевания. В классификации АА выделены 3 формы, которые характеризуются четкими клинико-гематологическими критериями. Стандартными критериями степени депрессии кроветворения, по В.Н. Самитта (1989), служат абсолютное количество гранулоцитов и тромбоцитов, ретикулоцитов в ПК, число миелокариоцитов (МКЦ), мегакариоцитов (МГКЦ), немиелоидных клеток и клеток стромы в КМ.

В настоящее время АФ и АБД рассматривают в основном как врожденные депрессии кроветворения, однако не исключен аутосомно-рецессивный тип наследования. АФ — трехростковая цитопения. АБД — парциальная красноклеточная аплазия. АА Дамешека — трехростковое поражение КМ, наследуется по аутосомно-доминантному типу и протекает без аномалий и пороков развития органов и систем.

Различают следующие типы апластических анемий: врожденные и наследственные, приобретенные.

Врожденные и наследственные:

1. Анемия Блекфена — Даймонда (тип I — с пороками или аномалиями развития органов; тип II — без пороков и аномалий развития органов).

2. Анемия Фанкони (тип I — с грубыми пороками развития органов; тип II — с аномалиями развития органов).

3. Анемия Экстрена — Дамешека.

Приобретенные:

1. Идиопатические.
2. Аутоимунные.
3. Транзиторные (апластические состояния).

Формы течения заболевания: сверхтяжелая, тяжелая и нетяжелая. Течение может быть острым и хроническим.

Клиническое течение АА зависит от количества и степени поражения линий гемопоэза, пола ребенка, этиологии. Основными клиническими признаками АА являются анемический синдром (слабость, вялость, головокружение, обмороки, тахикардия и др.); геморрагический синдром (петехиально-пятнистый тип кровоточивости); инфекционный синдром (при наличии нейтропении — понижение устойчивости к инфекционным агентам); врожденные пороки развития (сердца, легких, ЦНС, мочеполовой, костной системы и др.) или различные аномалии органов и систем (косоглазие, нистагм, крипторхизм, микрофтальмия, полидактилия, стигмы дизэмбриогенеза), отставание в физическом и реже в умственном развитии. У детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях, клиническое течение АА типичное. В клинике может быть изолированный анемический синдром или сочетание анемического, геморрагического и инфекционного синдромов. ПАА начинаются остро и могут перейти в стабильное хроническое течение (до нескольких лет от момента начала заболевания). Врожденные и наследственные АА имеют первично хроническое течение с периодами обострения и ремиссий. У мальчиков данное заболевание протекает более остро, чем у девочек. Выход в ремиссию труден или ремиссия непродолжительна, высокая летальность. Это обусловлено как анатомо-физиологическими особенностями гемопоэза мальчиков в период онтогенеза, так и замедлением и неадекватностью адаптационно-компенсаторных реакций на негативное воздействие. При идиопатической ПАА (предположительно вирусной или лекарственной этиологии) клиническая картина развивается остро, болезнь быстро прогрессирует, плохо поддается терапии и приводит к высокой летальности. В клинике появляются дополнительные симптомы: гепато-, спленомегалия и быстро нарастающий гемосидероз органов и систем.

Прогностическими показателями служат уровень СФ, СЖ, ЭЭП и степень выраженности депрессии кроветворения.

2.3. Лабораторная характеристика

Данные лабораторно-инструментальных исследований при АА у детей из ЗЖРК типичны:

– общеклинический анализ крови (панцитопения или анемия нормо-, гиперхромная, арегенераторная, макроцитарная, патологические включения в эритроцитах (базофильная пунктация, тельца Жолли, кольца Кебота), полихромазия, пролихроматофилия, анизопойкилоцитоз, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфоцитоз, повышение СОЭ);

– пункция КМ (из трех анатомически разных точек) (снижение количество миелокариоцитов, угнетение эритроидного ростка кроветворения с признаками патологической регенерации и увеличением лейкоэритробластического соотношения (относительная гиперплазия красного ростка может быть в дебюте заболевания), отсутствие или малое содержание эритробластов (менее 5% ядросодержащих клеток), уменьшение количества клеток миелоидного ряда и увеличение лимфоцитов, плазматических, тучных клеток и клеток стромы, снижение или полное отсутствие мегакариоцитов);

– трепанобиопсия (изменения могут быть на тканевом, клеточном, органоидном и молекулярном уровнях. Отмечается нарушение соотношения объемов костной ткани трабекул, стромально-адипозной ткани, снижение объема гемопоэтической ткани (менее 20% от общего объема), угнетение пролиферативной способности этих клеток, усиление выработки IL-2, CSF, интерферонов, экспрессия антигенов гистосовместимости DR₂ и DRw₃, увеличение количества жировых вакуолей в стромальных клетках. Возможны различные гистологические варианты. Наиболее частые: а) наличие небольших очагов гемопоэтических клеток различных ростков на фоне увеличенного количества стромальных клеток КМ (жировых, макрофагальных, фибробластоподобных, эндотелиальных, остеогенных и др.); б) жировое перерождение гемопоэтических клеток с наличием воспалительных инфильтратов, отсутствие или единично сохранные клетки паренхимы одного или 2–3 ростков кроветворения);

– биохимический анализ крови (увеличение уровня СФ и СЖ, гаптаглобина, С-протеина, уровня фетального гемоглобина; снижение общей железосвязывающей способности сыворотки, общего белка, диспротеинемия; увеличение активности АлАТ и АсАТ при наличии вирусного гепатита);

– цитогенетическое исследование КМ и ПК (кариотип может быть изменен при врожденных или наследственных АА, положительный тест на ломкость хромосом при АФ; встречаются аномалии 1 и 16 хромосом при АБД);

– иммунологическое исследование КМ и ПК (нарушение клеточного и гуморального иммунитета за счет снижения уровня IgE, увеличение или уменьшение числа клеток CD34, уменьшение индекса CD4:CD8, увеличение уровня естественных киллеров (CD56); при врожденных АА увеличение IgG и IgM у больного и у матери);

– культуральные исследования КМ (снижение ГМ-КОЕ, Г-КОЕ, БОЕ, Э-КОЕ);

Распространенность и клинико-лабораторная характеристика апластической анемии...

- анализ на репликацию ДНК клеток КМ и ПК больного к вирусам (парвовирус В19, Эпштейна — Барра, герпес, цитомегаловирус, гепатиты и др.).
- обследование на ВИЧ-инфекцию;
- агрегатгемагглютационный тест (положительный при ПККА вследствие наличия IgG на эритроцитарных мембранах).
- компьютерная томография средостения (для исключения вторичных гипоплазий КМ).

3. ГЕМОФИЛИИ У ДЕТЕЙ

3.1. Эпидемиология и этиопатогенез

Гемофилия — заболевание из группы геморрагических диатезов, обусловленное наследственным дефицитом фактора свертывания VIII, IX или XI. Гемофилия является наследственным заболеванием. Патологический ген при гемофилии А и В наследуется по рецессивному принципу, сцеплен с X-хромосомой (X^h). Гены, кодирующие факторы VIII и IX, лежат в дистальном отделе длинного плеча X-хромосомы (для VIII — Xq2.8; для IX — Xq2.6). Около 30% случаев гемофилии А и 10% гемофилии В являются спорадическими формами, обусловленными не наследственной передачей, а мутацией гена. Ген, кодирующий уровень фактора XI, расположен на 4 хромосоме, поэтому гемофилия С наследуется по аутосомному принципу (доминантному с неполной экспрессией патологического гена или рецессивному). В генезе гемофилии лежит наследственный дефект синтеза факторов свертывания крови (VIII, IX, XI), в результате чего нарушается коагуляционный гемостаз, что проявляется гематомным типом кровоточивости.

В Брестской, Гомельской и Могилевской областях РБ за период 1979–1999 гг. выявлено 114 случаев гемофилии А, В, С, из них гемофилии А — 80 случаев, гемофилии В — 24 гемофилии С — 10. Показатель заболеваемости составил — 0,39; 0,12; 0,05 на 100 тыс. детского населения соответственно. Имеет место увеличение среднегодового уровня заболеваемости гемофилией А и В в целом по трем регионам в послеаварийный период (1993–1999 гг.) за счет заболеваемости в Брестской и Гомельской областях. Так же отмечается достоверный рост заболеваемости гемофилией А в Брестской и Гомельской областях ($p < 0,001$ и $p < 0,02$, соответственно) в 1986–1999 гг., что может быть обусловлено несколькими факторами: улучшением работы гемостазиологической службы после аварии на ЧАЭС, улучшением качества диагностики, а также влиянием на геном неблагоприятных внешнесредовых факторов (малые дозы радиации, техногенное и химическое загрязнение). Поэтому особенно важным является для семей больных гемофилией, проживающих в указанных областях, организация и проведение генопрофилактики и медико-генетического консультирования.

3.2. Клиническая характеристика

Клинические проявления гемофилии у детей разнообразны, зависят от степени тяжести заболевания и наличия осложнений.

Типы гемофилии: А, В, С.

Формы: дефицитная, ингибиторная.

Степень тяжести в зависимости от уровня фактора: легкая, среднетяжелая, тяжелая, крайне тяжелая.

Формы поражения суставов: острый первичный гемартроз (первичный или рецидивирующий), хронический деструктивный остеоартроз.

Стадии остеоартроза:

Распространенность и клинико-лабораторная характеристика апластической анемии...

- I — ранняя, без нарушения функции сустава;
- II — промежуточная, с умеренным снижением функции сустава;
- III — регрессирования, с частичной деформацией и нарушением функции сустава;
- IV — регрессирования, с полной деформацией и утратой функции сустава.

Возможные осложнения: вторичный ревматоидный синдром, железодефицитные состояния (латентный дефицит железа и железодефицитная анемия).

Тип гемофилии определяется видом дефицитного фактора. При гемофилии А отмечается дефицит VIII фактора свертывания, при гемофилии В — IX, при гемофилии С — XI.

Степени тяжести гемофилии определяются уровнем дефицитного фактора в крови: легкая степень — 5–10%; среднетяжелая — 3–5%; тяжелая — менее 1–3%; крайне тяжелая — менее 1%.

Критериями *стадий* гемофилических остеоартрозов являются клиника и рентгенологическая характеристика (табл. 2).

*Клиника и рентгенологическая характеристика
гемофилических остеоартрозов*

Стадия	Клиника	Данные R-логического исследования
Первая	Объем сустава может быть увеличен за счет кровоизлияния	Утолщение и уплотнение суставной капсулы
Вторая	Умеренное снижение функции сустава, нарушение походки, умеренная гипотрофия мышц	Типичные изменения в субхондриальном отделе эпифизов, деструкции, кисты. Умеренный остеопороз. Суставная щель сохранена, но может быть сужена
Третья	Сустав увеличен в объеме, деформирован, выражена бугристость, гипотрофия мышц	Сустав и суставные поверхности утолщены, резко деформированы, эпифизы расширены, диафизы уменьшены, суставная щель сужена, в полости сустава могут быть сгустки крови. Остеопороз, надколенник частично разрушен
Четвертая	Функция сустава утрачена полностью, атрофия мышц, невозможность самостоятельной ходьбы	Суставная щель полностью сужена, плохо контурируется, часто замещена соединительной тканью

Клинические признаки гемофилии у детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях, аналогичны классическим и представлены геморрагическим синдромом (кровоизлияния в суставы (гемартрозы), мягкие ткани и подслизистые пространства (гематомы), ЦНС и внутренние органы, кровотечения: почечные, желудочно-кишечные, носовые, десневые и др.), артропатиями и остеопорозами, вторичным ревматоидным синдромом (утренняя скованность суставов, артралгии), анемическим синдромом при кровотечениях (слабость, бледность, систолический шум на верхушке, головокружение и др.). Варианты клинического течения гемофилий зависят от уровня дефицитного фактора и возраста ребенка. У детей раннего возраста наиболее частой и характерной формой проявления гемофилии являются кровотечения из слизистой полости рта, гортани, носа и кровоизлияния в мягкие ткани (гематомы лица, туловища). Для детей дошкольного и старшего возраста характерны кровоизлияния в крупные суставы с последующим прогрессированием артропатий и рецидивирующими гемартрозами, а так же кровоизлияния в мягкие ткани (гематомы) и кровотечения (почечные, желудочно-кишечные, после экстракции зубов и др.). У детей с тяжелой степенью гемофилии и наличием ингибиторов кровотечения (носовые, десневые, почечные, желудочно-кишечные, гемартрозы и др.) более длительные, обильные и частые. Из всех форм поражения суставов для клинициста наибольшие трудности в лечении представляют хронические деструктивные остеоартрозы и вторичный ревматоидный синдром, который имеет иммунокомплексную природу и специфические клинико-лабораторные признаки: наличие хронического воспалительного процесса в крупных и мелких суставах, утренняя скованность и артралгии, прогрессирование суставных изменений, не связанных со свежими кровоизлияниями; лабораторно — увеличение СОЭ, высокий уровень С-реактивного белка, сиаловых кислот, антистрептолизина О, положительный антинуклеарный фактор, гипергаммаглобулинемия.

3.3. Лабораторная характеристика

Лабораторная характеристика аналогична классическим вариантам гемофилии, зависит от степени тяжести и наличия осложнений и основывается на следующих методах:

- общий анализ крови (острая или хроническая постгеморрагическая анемия различной степени тяжести);
- коагулограмма (удлинение времени свертывания крови, нарушение I фазы свертывания крови: увеличение коалин-кефалинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, аутокоагуляционного теста, снижение уровня одного из плазменных факторов VIII, IX или XI, определение уровня ингибиторов дефицитного фактора);
- динамика элиминации замещенного фактора (скорость выведения замещенного фактора из организма определяется динамикой изменения его уровня в крови через 1, 2, 6, 12 и 24 ч после введения);
- молекулярно-биологические исследования (выявление патологического «гена гемофилии»);
- рентгенологическое исследование (определение стадии остеоартрозов).