Апластическая анемия

Клинические рекомендации Минздрава России · дети · редакция 2025 г., статус «Применяется» на 04.11.2026 · МКБ-10: D61.3, D61.8, D61.9 · Российское общество детских онкологов и гематологов

Апластическая анемия — заболевание кроветворной системы с панцитопенией и резким обеднением костного мозга вследствие иммунного повреждения клеток-предшественниц. Рекомендация посвящена диагностике, определению тяжести, лечению детей с АА, профилактике инфекционных и геморрагических осложнений, а также наблюдению после терапии.

Главное

- Диагноз АА требует панцитопении, отсутствия гепатоспленомегалии и признаков острого лейкоза, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза или инфекций с панцитопенией; в трепанобиоптате должна быть резко снижена клеточность костного мозга — менее 25% от возрастной нормы, без лейкемических клеток в аспирате.
- Сверхтяжелая АА: клеточность костного мозга менее 25% либо более 25%, но менее 50% при миелоидных элементах менее 30% и минимум два критерия — нейтрофилы менее 0,2×10⁹/л, тромбоциты менее 20×10⁹/л, корригированный ретикулоцитоз менее 1% или менее 40 000/мкл. Тяжелая АА: клеточность костного мозга менее 25% либо 25–50% при миелоидных элементах менее 30% и минимум два критерия — нейтрофилы более 0,2×10⁹/л, но менее 0,5×10⁹/л, тромбоциты менее 20×10⁹/л, корригированный ретикулоцитоз менее 1% или менее 40 000/мкл.
- Тяжесть АА определяют по данным не менее трех анализов крови, выполненных в течение минимум двух недель.
- HLA-типирование пациента и сиблингов проводят сразу после установления диагноза; при наличии полностью совместимого родственного донора пациента направляют в трансплантационный центр.
- У детей с HLA-геноидентичным донором, совместимым по 9/10 или 10/10 аллелям локусов A, B, C, DRB1 и DQB1, показана аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (УУР С, УДД 5).
- У детей без HLA-геноидентичного донора или при противопоказаниях к донации первая линия — комбинированная ИСТ лошадиным АТГ, циклоспорином и элтромбопагом: лошадиный АТГ назначают в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней (УУР С, УДД 5), циклоспорин — с 1-го дня АТГ (УУР В, УДД 2), элтромбопаг — одновременно с началом стандартной ИСТ в возрастной дозировке по инструкции (УУР А, УДД 1).
- После лечения необходим гематологический контроль: в первый год после завершения терапии — осмотр гематолога не реже одного раза в три месяца, затем — индивидуально, но не реже одного раза в год; ежегодно контролируют ПНГ-клон и выполняют исследование костного мозга с морфологией и цитогенетикой для оценки клональной эволюции.

Диагностика

1. Начните с анамнеза: уточните связь с возможными токсическими или лекарственными агентами, ассоциацию с вирусными гепатитами B и C, тщательно соберите семейный анамнез для исключения врожденных аномалий и уточните наличие сиблингов для рассмотрения возможности аллоТГСК (УУР С, УДД 5).
2. Выполните развернутый общий анализ крови с лейкоформулой, абсолютным числом ретикулоцитов и тромбоцитами. Для установления тяжести нужны три последовательных анализа; при подозрении и до гематологического ответа контроль проводят не менее двух раз в неделю, затем ежемесячно (УУР С, УДД 5).
3. Подтвердите трехростковую цитопению: гемоглобин менее 110 г/л, гранулоциты менее 2,0×10⁹/л, тромбоциты менее 100×10⁹/л. В аспирате костного мозга оценивают отсутствие лейкемических и опухолевых клеток и мегакариоцитов.
4. Выполните трепанобиопсию костного мозга из заднего гребня подвздошной кости с гистологическим исследованием; плановое проведение трепанобиопсии в дальнейшем для контроля не показано, показания определяются индивидуально (УУР С, УДД 5).

5. Проведите миелограмму, стандартное цитогенетическое исследование и FISH на моносомию 7 для дифференциальной диагностики с МДС; после достижения ответа миелограмму и цитогенетику повторяют каждые 12–24 месяца (УУР С, УДД 5).
6. Исключите конституциональные формы: выполните ДЭБ-тест для диагностики анемии Фанкони, а при семейном анамнезе или медленно прогрессирующей нетяжелой цитопении — молекулярно-генетическое исследование генов врожденных синдромов костномозговой недостаточности и предрасположенности к МДС/ОМЛ (УУР С, УДД 5).
7. Определите ПНГ-клон при диагностике и затем каждые 6–12 месяцев от начала ИСТ; выполните HLA-ДНК-типирование пациента и сиблингов по шести аллелям локусов A, B и DRB1 с консультацией трансплантационного центра (УУР С, УДД 5).

Лечение

- Детям с HLA-геноидентичным донором проводят аллогенную трансплантацию гемопоэтических клеток. Предпочтительна трансплантация костного мозга, а не Г-КСФ-мобилизованных клеток периферической крови; после трансплантации химеризм контролируют на дни +30, +100 и +360 (УУР С, УДД 5).
- При отсутствии HLA-геноидентичного донора или противопоказаниях к донации проводят ИСТ лошадиным АТГ 40 мг/кг/сут в течение 4 дней (УУР С, УДД 5).
- Циклоспорин начинают с первого дня АТГ: 5 мг/кг/сут внутрь в два приема. Целевая остаточная концентрация в цельной крови — 150–300 нг/мл; при ответе лечение продолжают не менее 18 месяцев и не менее 6 месяцев после достижения плато, затем снижают дозу на 5% каждые 2 недели, полностью отменяя препарат за 40 недель (УУР В, УДД 2).
- Элтромбопаг назначают с первого дня АТГ в возрастной дозировке по инструкции на 6 месяцев и дольше при наличии гематологического ответа (УУР А, УДД 1).
- При отсутствии эффекта после первого курса АТГ повторный курс проводят через 3–6 месяцев; альтернативой может быть кроличий АТГ в суммарной дозе 17,5 мг/кг за 5 дней (УУР С, УДД 5). При рецидиве повторяют курс лошадиного АТГ в прежнем режиме.
- При посттрансфузионной перегрузке железом применяют деферазирокс с 2 лет: начальная доза 10 мг/кг/сут, при отсутствии токсичности ее постепенно повышают до 30 мг/кг/сут; перегрузка должна быть подтверждена МРТ в режиме T2* (УУР С, УДД 4).
- При фебрильной нейтропении эмпирическую терапию бета-лактамным антибиотиком начинают не позднее 60 минут; используют препараты с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. При тяжелой инфекции, сепсисе или септическом шоке применяют карбапенем в сочетании с аминогликозидом и ванкомицином, а при резистентности ориентируются на антибиотикограмму (УУР С, УДД 5).
- Если лихорадка сохраняется 96–120 часов на фоне антибактериальной терапии первой и второй линий без установленного очага, начинают эмпирическую противогрибковую терапию (УДД 5). При инвазивном аспергиллезе у детей старше 2 лет препарат первой линии — внутривенный вориконазол с последующим переходом на прием внутрь после стабилизации (УДД 4).

Когда направить и как наблюдать

- Плановая госпитализация нужна для курса АТГ, трансплантации костного мозга, профилактических трансфузий, инвазивного обследования, которое невозможно амбулаторно, и плановой операции.
- Экстренно госпитализируют при инфекционных или геморрагических осложнениях, а также при глубокой тромбоцитопении и/или анемии, требующих срочных заместительных трансфузий.
- При рефрактерности к первому курсу АТГ пациента направляют в трансплантационный центр для оценки аллогенной трансплантации от неродственного или гаплоидентичного донора.
- После курса АТГ или трансплантации, полного купирования инфекционных и геморрагических осложнений и завершения необходимого обследования возможна выписка с амбулаторным наблюдением или кратковременным стационарным лечением.

Частые вопросы

Какие показатели нужны для диагностики апластической анемии?

Нужны панцитопения, отсутствие лейкемических клеток и мегакариоцитов в аспирате, а также резкое обеднение костного мозга по трепанобиопсии — менее 25% от возрастной нормы. Одновременно исключают врожденные синдромы костномозговой недостаточности и другие причины панцитопении.

Как отличить тяжелую АА от сверхтяжелой?

При обеих формах требуется выраженная гипоцеллюлярность костного мозга и минимум два дополнительных критерия. Для сверхтяжелой формы нейтрофилы менее $0{,}2\times10^9$/л, для тяжелой — более $0{,}2\times10^9$/л, но менее $0{,}5\times10^9$/л; также учитывают тромбоциты менее 20×10^9/л и корригированный ретикулоцитоз менее 1% или менее 40 000/мкл.

Когда выбирать трансплантацию, а когда иммуносупрессивную терапию?

Современная стратегия лечения детей с АА включает трансплантацию аллогенных гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора или комбинированную ИСТ с антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспорином.

Как контролировать циклоспорин при ИСТ?

Начальная доза составляет 5 мг/кг/сут в два приема, целевая остаточная концентрация — 150–300 нг/мл. При почечной или печеночной токсичности и неконтролируемой двумя препаратами гипертензии циклоспорин полностью прекращают; после купирования токсичности возобновляют в половинной дозе.

Что делать при фебрильной нейтропении?

Эмпирическую бета-лактамную терапию начинают не позднее 60 минут. При сохранении лихорадки 96–120 часов без очага инфекции добавляют эмпирическую противогрибковую терапию; при тяжелой инфекции или сепсисе используют карбапенемы, а при колонизации резистентными бактериями — препараты группы резерва в соответствии с антибиотикограммой.

Выжимка сделана по тексту рекомендации и не заменяет его. Полный официальный текст, калькуляторы и сокращённая версия: https://школасеченова.рф/cr/696-aplasticheskaya-anemiya. Официальный источник: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/696_2