

- [Kalmina O. A., Kalmin O. V., Kokshin D. V., Ikonnikov D. S. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. – *Bulletin of the Penza State University*. 2018;21(1):60-64. (In Russ.)].
21. Кухтерин В. В., Карапетян М. К. К дифференциальной диагностике анкилозов позвонков на палеоантропологическом материале: на примере случая эпохи раннего железа Прикамья. *Вестник археологии, антропологии и этнографии*. 2020;50(3):120-132. [Kufte-
- rin V. V., Karapetyan M. K. *Vestnik arkheologii, antropologii i etnografii*. – *Bulletin of Archaeology, Anthropology and Ethnography*. 2020;50(3):120-132. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20874/2071-0437-2020-50-3-10>
22. Agafonova E. M., Dubinina T. V., Rumyantseva D. G., Demina A. B., Smirnov A. V., Erdes Sh. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. – *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):41-47. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-41-47>

Поступила 30.01.2025

Сведения об авторах:

Калмина Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии человека; тел.: +79272866087; e-mail: okalmina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2508>

Иконников Дмитрий Сергеевич, кандидат исторических наук, заведующий антропологической лабораторией кафедры; тел.: +79648666897; e-mail: ikonnikof-ds@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0221-2520>

Калмин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: +79875150570; e-mail: ovkalmin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4084-967X>

Илюнина Ольга Олеговна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры стоматологии; тел.: +79603288247; e-mail: olya.ilunina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9936-6018>

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.155.194.74

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20058>

ISSN – 2073-8137

Клинический случай анемии Даймонда – Блекфена у ребенка**Н. А. Белых¹, П. О. Котова¹, И. В. Пизнюр¹, В. В. Гаврилова²**¹ Рязанский государственный медицинский университет, Российская Федерация² Городская детская поликлиника № 3, Рязань, Российская Федерация**A clinical case of Diamond – Blackfen anemia in a child****Belykh N. A.¹, Kotova P. O.¹, Piznyur I. V.¹, Gavrilova V. V.²**¹ Ryazan State Medical University, Russian Federation² City children's polyclinic № 3, Ryazan, Russian Federation

Анемия Даймонда – Блекфена (DBA) является редким генетическим заболеванием, влияющим на способность костного мозга вырабатывать эритроциты, что приводит, помимо тяжелой анемии, к различным аномалиям развития. Единственным методом лечения анемии DBA на сегодняшний день является трансплантация костного мозга. В статье приведены сведения в отношении эпидемиологии, клинической картины, диагностики и лечения DBA, а также собственное клиническое наблюдение. Представленный клинический случай интересен первоначальной резистентностью пациента с DBA к глюкокортикостероидной терапии, а также развитием трансфузионной зависимости, потребовавшей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: эритроидная аплазия, анемия, рибосомопатия, клинический случай, дети

Diamond – Blackfen anemia (DBA) is a rare genetic disease that affects the bone marrow's ability to produce red blood cells, leading to severe anemia and various developmental abnormalities. The only treatment for DBA today is bone marrow transplantation. The article provides information on the epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment of DBA, as well as our own clinical observation. The presented clinical case is interesting for the initial resistance of a patient with DBA to glucocorticosteroid therapy, as well as the development of transfusion dependence, which required hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: erythroid aplasia, anemia, ribosomopathy, clinical case, children

Для цитирования: Белых Н. А., Котова П. О., Пизнюр И. В., Гаврилова В. В. Клинический случай анемии Даймонда – Блекфена у ребенка. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(3):266-268.

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20058>

For citation: Belykh N. A., Kotova P. O., Piznyur I. V., Gavrilova V. V. A clinical case of Diamond – Blackfen anemia in a child. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(3):266-268. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20058> (In Russ.)

ГКС – глюкокортикостероиды
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЭМ – эритроцитарная масса
ADA2 – ген, кодирующий фермент аденозиндезаминазу 2

DBA – Diamond – Blackfan anemia (анемия Даймонда – Блекфена)
eADA – аденозиндезаминаза эритроцитов
EPO – ген рецептора эритропоэтина
GATA1 – GATA Binding Protein 1 (GATA-связывающий белок 1)
HbF – fetal hemoglobin (фетальный гемоглобин)
RP – ribosomal protein (рибосомальный белок)

Анемия Даймонда – Блекфена (DBA) это синдром врожденной недостаточности костного мозга, характеризующийся эритроидной аплазией [1]. DBA является редким гетерогенным заболеванием, встречающимся в популяции с частотой 5–7 случаев на 1 миллион новорожденных, и наследуется в 40–45 % случаев аутосомно-доминантным путем [1, 2].

Анемия представляет собой первую идентифицированную рибосомопатию человека [1, 3], которая возникает в результате мутаций в генах рибосомального белка малой (RPS) или большой (RPL) рибосомной субъединицы. У некоторых пациентов наблюдается эритробластопения, возникающая в результате мутаций в генах, не связанных с RP-мутациями (GATA1, EPO, ADA2) [3, 4].

У 90 % пациентов DBA диагностируется в возрасте до 12 месяцев, средний возраст обращения и постановки диагноза составляет 2 месяца [1]. DBA характеризуется умеренной или тяжелой, макроцитарной нормохромной арегеноеративной анемией с нормальным количеством лейкоцитов и тромбоцитов [3, 5]. Врожденные пороки развития головы и конечностей, аномалии большого пальца (38 %) с патогномичным трифалангическим большим пальцем, а также низкий рост, аномалии сердечно-сосудистой системы и урогенитального тракта являются характерными чертами DBA примерно у половины пациентов [6].

Диагностика заболевания включает в себя оценку уровня фетального гемоглобина (HbF) и активности аденозиндезаминазы эритроцитов (eADA), а также результатов молекулярно-генетического исследования на предмет мутаций в генах RP [1, 7].

Основными вариантами терапии при анемии Даймонда – Блекфена считаются использование глюкокортикостероидов (ГКС), переливание эритроцитарной массы и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), являющаяся единственным вариантом лечения при возникновении резистентности к кортикостероидной терапии и трансфузионной зависимости [2, 8]. В настоящее время также изучается возможность использования лентивирусных векторов в качестве генной терапии анемии Даймонда – Блекфена [9].

Клинический случай

Пациент Л., 2007 года рождения. Из анамнеза известно, ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре. Оперативные роды путем кесарева сечения проведены на сроке 36 недель в связи с преждевременной отслойкой плаценты. Масса тела при рождении – 2400 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. После рождения ребенок находился в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУ РО «ОДКБ им. Н. В. Дмитриевой» (г. Рязань) до 1,5 месяцев жизни. Перенесенные заболевания – ОРВИ, ветряная оспа, отит. Привит в родильном доме против туберкулеза и гепатита В, в дальнейшем медицинский отвод от вакцинации. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

После рождения у ребенка отмечалось постепенное снижение уровня гемоглобина в крови. С 1,5 месяцев мальчик получает трансфузии эритроцитарной

массы (ЭМ) (в общем анализе крови Hb = 60 г/л, лейкоциты и тромбоциты в пределах возрастной нормы) с временным эффектом. В возрасте 2 месяцев на основании клинической картины и лабораторных признаков мальчику поставлен диагноз: анемия Даймонда – Блекфена.

В возрасте 3–4 месяцев проводилось лечение преднизолоном – без эффекта. Трансфузии ЭМ выполнялись каждые 2 месяца, в связи с этим ребенок получал хелаторную терапию препаратом деферазирокс по 250 мг/сутки.

В возрасте 6 лет предпринята еще одна попытка терапии преднизолоном с кратковременным эффектом. В 7 лет проводилось лечение лейцином в течение года – также без эффекта. Трансфузии ЭМ стали ежемесячными. Ферритин (от 13.02.2014) – 605 нг/мл, дозировка деферазирока была увеличена до 500 мг/сутки.

В 2014 году в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева мальчику провели молекулярно-генетическое исследование: обнаружена гетерозиготная мутация во 2 экзоне гена RPS19: замена нуклеотида с 31C>T, приводящая к замене аминокислоты в положении 11 на преждевременный стоп-кодон (Gln>stop) и остановке синтеза белка. В гене GATA1 мутации не обнаружены. У родителей данная мутация не выявлена.

Осенью 2017 года мальчик был консультирован гематологом в НКЦ ГОИ (г. Рязань). Общий анализ крови (ноябрь 2017 г.): эритроциты – $3,21 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 89 г/л, ретикулоциты – $0,08 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,35 \times 10^9/л$, тромбоциты – $194 \times 10^9/л$, СОЭ – 8 мм/ч. Ферритин – 987 мкг/л. В связи с повышением уровня ферритина было рекомендовано повысить дозировку деферазирока до 1000 мг/сутки.

В 2018 году у ребенка появились жалобы на сокращение интервалов между трансфузиями до 2–3 недель, появление реакций на ЭМ, введенную без премедикации ГКС, тошноту и рвоту, в связи с чем было рекомендовано проведение аллогенной ТГСК от гаплоидентичного родственного донора.

В качестве донора был выбран отец пациента, поскольку выявлено существенное повышение анти-HLA-антител к матери. Мальчику проведена специфическая предтрансплантационная терапия ритуксимабом, бортезомибом и внутривенным иммуноглобулином человека.

В марте 2020 года в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенок получил трансфузию полипотентных стволовых клеток: NS $8,4 \times 10^6/кг$, CD34+ $13,4 \times 10^6/кг$, TCRab+ $33 \times 10^3/кг$, CD3+ $3,5 \times 10^6/кг$, CD20+ $0,128 \times 10^6/кг$, CD56+ $36 \times 10^6/кг$. Приживление трансплантата лейкоцитарного роста отмечалось на +12 сутки, мегакариоцитарного – на +15 сутки. Ранний посттрансплантационный период сопровождался осложнениями в виде фебрильной нейтропении на 5 сутки после трансплантации, энтероколита смешанной этиологии, острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением ЖКТ 2 степени, по поводу чего ребенок получал буденофальк, а также перегрузкой печени железом grade 2. На +180 сутки данных за РТПХ не было, трансплантат функционировал удовлетворительно.

В настоящее время мальчик наблюдается с диагнозом: состояние после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с проведением TCRab/CB-19-деплеции от гаплоидентичного донора (отца) от 04.03.2020. Анемия Даймонда – Блекфена, тяжелая форма (мутация в гене RPS19). Дефицит массы тела (SDS IMT – 2,90). Хроническая белково-энергетическая недостаточность.

Общий анализ крови (апрель 2024 г.): эритроциты – $4,32 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 136 г/л, гематокрит – 39,7 %, MCV – 91,8 фл, MCH – 31,4 пг, лейкоциты – $7,63 \times 10^9/л$, тромбоциты – $141 \times 10^9/л$. Ферритин (апрель 2024 г.) – 46,1 мкг/л.

В октябре 2024 года амбулаторно мальчику была выполнена спирометрия: ЖЕЛ умеренно снижена, выраженное снижение ОФВ1, выраженная обструкция дыхательных путей. Предположительно, эти изменения могут быть симптомами облитерирующего бронхоолита, который, по данным литературы, возникает в 2–6 % случаев при ТГСК. Продолжается динамическое наблюдение за пациентом.

Обсуждение. DBA является редкой причиной анемии в детской популяции. Несмотря на достаточно ранний возраст постановки диагноза, у детей часто возникают осложнения, ассоциированные с терапией. Большинство пациентов с DBA нуждаются в регулярных гемотрансфузиях, что подвергает их высокому риску развития вторичного гемохроматоза. Коллектив врачей из ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» сообщили об эндокринопатии у 16-летнего подростка с DBA, проявляющейся задержкой роста, гипотиреозом и нарушениями углеводного обмена, на фоне частых трансфузий эритроцитарной массы [10].

Пациентам с перегрузкой железом на фоне вторичных переливаний необходима хелаторная тера-

пия, однако она имеет ряд побочных эффектов. Испанские ученые представили два клинических случая с формированием проксимальной тубулопатии на фоне приема деферазирокса у детей 5 и 15 лет с DBA [11].

В представленном нами клиническом случае также отмечается формирование у пациента вторичного гемохроматоза и трансфузионной зависимости, что потребовало применения ТГСК. Ранняя диагностика и лечение угрожающих жизни осложнений у пациентов с DBA могут предотвратить необратимые последствия и снизить смертность.

Заключение. Анемия Даймонда – Блекфена является редким наследственным заболеванием с широким клиническим спектром проявлений и генетической гетерогенностью. Помимо классических форм DBA, отмечается значительное количество неклассических случаев, требующих альтернативных диагностических подходов. Сложность ведения пациентов с DBA определяется практически неизбежным развитием серьезных побочных эффектов терапии, что требует внимания со стороны врачей различных специальностей. Прогноз при DBA относительно благоприятный и зависит от тяжести заболевания и реакции на терапию. Осложнения, возникающие в процессе лечения, оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Engidaye G., Melku M., Enawgaw B. Diamond Blackfan Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *EJIFCC*. 2019;30(1):67-81.
- Da Costa L., Mohandas N., David-Nguyen L., Platon J., Marie I. [et al]. Diamond-Blackfan anemia, the archetype of ribosomopathy: How distinct is it from the other constitutional ribosomopathies? *Blood Cell. Molec. Dis.* 2024;6:102838. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2024.102838>
- Voit A., Liao X., Caulier A., Shimamura A., David A. [et al]. Regulated GATA1 expression as a universal gene therapy for Diamond-Blackfan anemia. *Cell. Stem Cell*. 2025;32(1):38-52. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.10.012>
- Liu Y., Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia. *Leukemia*. 2024;38:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02082-w>
- Da Costa L., Isabelle M., Thierry M. Diamond-Blackfan anemia. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2021;2021(1):353-360. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000314>
- Utsugisawa T., Uchiyama T., Toki T., Shimojima-Yamamoto K., Ohga S. [et al.]. Enzymatic Changes in Red Blood Cells of Diamond-Blackfan Anemia. *Tohoku J. Exper. Med.* 2021;255(1):49-55. <https://doi.org/10.1620/tjem.255.49>
- Bartels M., Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br. J. Haematol.* 2019;184(2):123-133. <https://doi.org/10.1111/bjh.15701>
- Yang W., Gong X., Cheng S., Yin Z., Gao Y. [et al.]. Short Stature in Patients with Diamond-Blackfan Anemia: A Cross-Sectional Study. *J. Pediatr.* 2022;240:177-185. <https://doi.org/10.1159/000501554>
- Bhoopalan S. V., Suryaprakash S., Sharma A., Wlodarski M. W. Hematopoietic cell transplantation and gene therapy for Diamond-Blackfan anemia: state of the art and science. *Front. Oncol.* 2023;11(13):1236038. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1236038>
- Витебская А. В., Булгакова Е. С., Писарева Е. А., Тихонович Ю. В. Эндокринные нарушения у пациентов с трансфузионно-зависимыми наследственными анемиями. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(6):121-130. [Vitsebskaya A. V., Bulgakova E. S., Pisareva E. A., Tikhonovich Yu. V. Endocrine disorders in patients with transfusion-dependent hereditary anemia. *Problemy Endokrinologii*. – *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):121-130. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl13149>
- Niño Taravilla C., Cervera Bravo Aurea, Otaola Arca H., Sevilla J., Aparicio López C. Deferasirox and Complex Proximal Tubulopathy. Presentation of two clinical cases. *Andes Pediatr.* 2021;92(4):584-589. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i4.3154>

Поступила 19.05.2025

Сведения об авторах:

Белых Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии; тел.: +79006051352; e-mail: nbelyh68@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Котова Полина Олеговна, ординатор; тел.: +79006038166; e-mail: polina.iertskina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0792-3233>

Пизнюр Инна Владимировна, ассистент кафедры; тел.: +79206356099; e-mail: innaabramova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>

Гаврилова Валерия Вадимовна, заведующая педиатрическим отделением № 2; тел.: +79155930861; e-mail: valvad66@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0001-6841-036X>