

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Академик Раимжанов А.Р.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Бишкек, Кыргызская Республика

Апластическая анемия – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся панцитопенией в периферической крови, истощением костномозгового кроветворения и жировым перерождением костного мозга без признаков гемобластоза (1).

Первое сообщение об апластической анемии (АА) принадлежит Erlich (1888) (2). Автор тогда уже описал все клинические и морфологические особенности этого заболевания. С тех пор эта нозологическая единица неоднократно описывалась под названием «геморрагическая алейкия», «панмиелофтиз», «алемтарно-токсическая алейкия».

Заболеваемость АА в некоторых штатах США составляет примерно 1:300 000 или 1:500 000 жителей. В последние 10-20 лет имеется явная тенденция к росту заболеваемости системы крови, в том числе и АА (3).

КЛАССИФИКАЦИЯ

□ D61 Апластическая анемия

□ D61.0 Конституциональная апластическая анемия

Аплазия (чистая) красноклеточная

- Врожденная
- Детская
- Первичная
- Синдром Блекфена-Дайемонда
- Семейная гипопластическая анемия
- Анемия Фанкони
- Панцитопения с пороками развития

▪ D61.1 Медикаментозная апластическая анемия

▪ D61.2 Апластическая анемия, вызванная другими

внешними агентами

- D61.3 Идиопатическая апластическая анемия
- D61.8 Другие уточненные апластические анемии
- D61.9 Апластическая анемия неуточненная.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология АА довольно разнообразна и у половины больных остается неизвестной (криптогенная, генуинная, идиопатическая).

I. АА с известными причинными факторами:

- Воздействие ряда лекарственных препаратов
- Пирамидон и производные пиразолонового ряда
- Левомецитин (хлорамфеникол)
- Сульфаниламиды
- Цитостатические препараты
- Иммунодепрессанты

II. Токсическое воздействие ряда физических и химических факторов:

- Ионизирующая радиация
- Бензол
- Табак
- Соли тяжелых металлов
- Инсектициды

III. Перенесенные ранее инфекционные и тяжелые заболевания:

- Гепатит, грипп, цитомегаловирусная инфекция

▪ Сепсис, туберкулез, бруцеллез, висцеральный лейшманиоз, коллагенозы, метастазы рака в костный мозг, уремиическая интоксикация, гипотериоз, тимомы, зоб Хашимото, болезнь Маркиафава-Микели.

ПАТОГЕНЕЗ

▪ Все вышеизложенные этиологические факторы влияют либо на стволовые клетки, либо на клетки кроветворного микроокружения.

▪ Не исключается аллергическое воздействие ряда химических, лекарственных веществ на костномозговое кроветворение, как проявление гиперчувствительности организма. Примерно у 70% больных АА развитие болезни связано с иммунным конфликтом, т.е. у них значительно увеличено содержание Т-супрессоров и, как правило, при применении антилимфоцитарного глобулина их уровень снижается (4).

Анализируя свои и данные литературы, профессор Катерин Ниссен из Кантинентального госпиталя, Швейцария, выдвигает три патофизиологических компонента в патогенезе АА:

- Внутренний дефект гемопоэтических клеток.
- Иммунные реакции на гемопоэтическую ткань.
- Дефект поддерживающей функции микроокружения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

1. Анемический синдром: (1,5,6,7).

Субъективные проявления:

- ❖ выраженная общая слабость
- ❖ быстрая утомляемость
- ❖ одышка и сердцебиение при небольшой физической нагрузке
- ❖ головокружения, иногда до обморочных состояний
- ❖ шум в ушах и голове
- ❖ мелькание мушек перед глазами
- ❖ головные боли
- ❖ колющие и сжимающие боли в области сердца (при тяжелой степени)
- ❖ снижение памяти.

Объективные признаки:

- бледность кожных покровов, слизистых оболочек и языка
- приглушенность тонов сердца
- систолический шум на верхушке и над всей поверхностью сердца
- тахикардия
- артериальная гипотония
- увеличение левой границы сердца (при тяжелой степени).

2. Геморрагический синдром: (рис.1) (1,5,6,7).

❖ «синяки» и/или петехии на коже и видимых слизистых оболочках, самопроизвольные или после небольшого удара, они различных размеров и в разных стадиях цветения синяка;

- ❖ кровоточивость десен;
- ❖ носовые кровотечения;

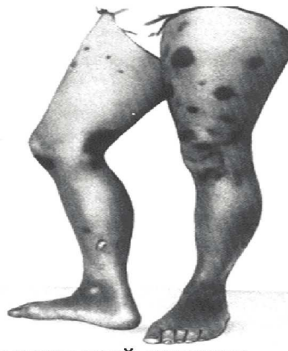


Рис. 1. Геморрагический синдром (кровоподтеки)

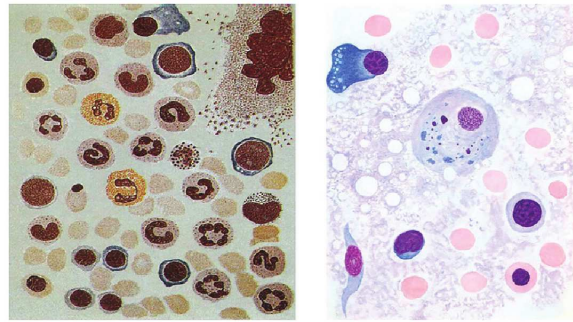


Рис. 2. Костный мозг здорового человека (слева) и больного с аплазией костного мозга (справа)

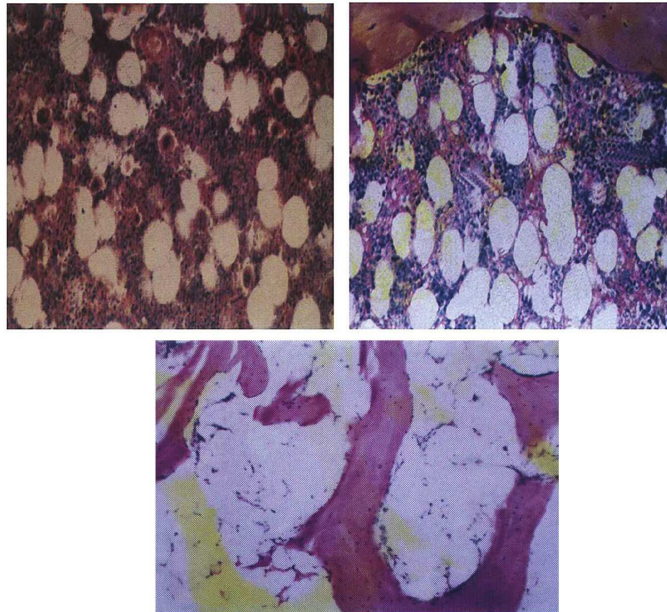
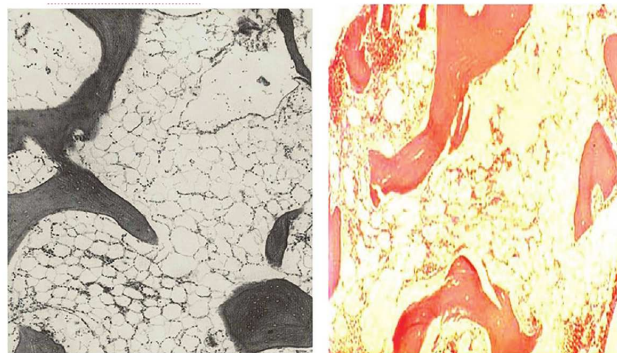


Рис. 3. Трепанобиоптат здорового человека (слева) и больного с гипоплазией (сверху) и аплазией (внизу) костного мозга



Трепанобиоптат подвздошной кости при аплазии костного мозга

- ❖ профузные кровотечения из желудка, кишечника, почек;
- ❖ кровоизлияния в легкие с развитием геморрагических пневмоний;
- ❖ кровоизлияния в склеру и в глазное дно;
- ❖ кровоизлияния в головной мозг и/или его оболочки.

Объективные признаки:

- экхимозы и петехии, не исчезающие при надавливании
- по утрам высохшая кровь в полости рта и

кровяные корочки в носу.

Другие объективные признаки:

- подкожно – жировая клетчатка сохранена, либо развита избыточно
- температура тела обычно нормальная
- периферические лимфоузлы не увеличены
- печень и селезенка не увеличены
- болезненность трубчатых костей из-за нарушения питания надкостницы.

3. Инфекционные осложнения:

- пневмонии, пиелонефрит

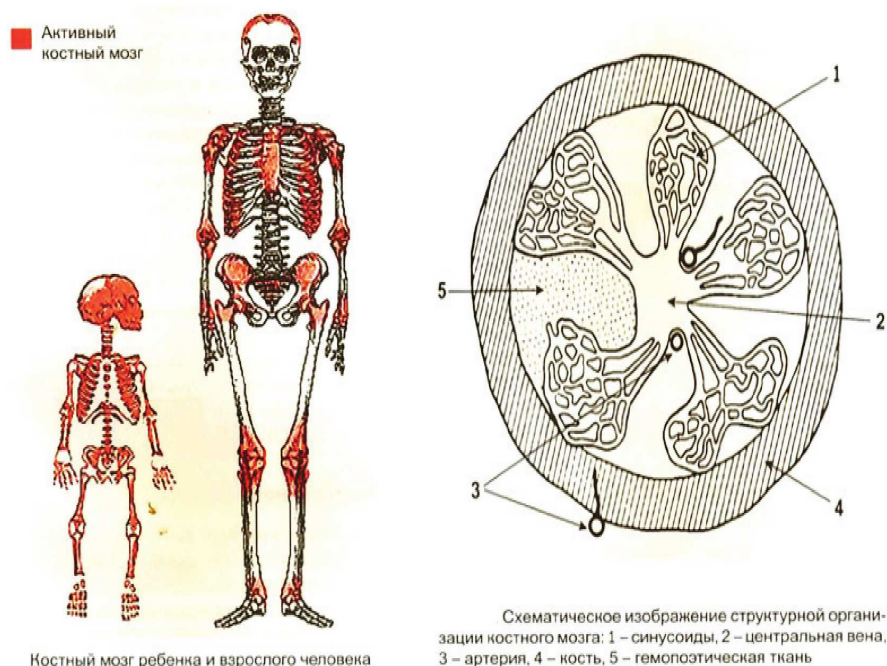


Рис. 4. Костный мозг ребенка и взрослого человека

фурункулез, инфильтраты или абсцессы на местах инъекций

- парапроктит
- сепсис и др.

Критерии лабораторной диагностики (1,2,4,7).

Панцитопения в общем анализе крови:

- нормохромная анемия
- ретикулоцитопения
- лейкопения, гранулоцитопения
- относительный лимфоцитоз (лимфоцитоз при лейкопении)

- выраженная тромбоцитопения ($20 \times 10^9/\text{л}$ и ниже)
- значительное ускорение СОЭ (30–90 мм/час).

• Костный мозг малоклеточный: (рис.2)

• количество миелокарицитов $> 50,0 \times 10^9/\text{л}$ ($N=50,0-250,0 \times 10^9/\text{л}$).

• количество мегакарицитов – 0 ($N=50-150$ в/мкл костного мозга).

• лейко-эритробластическое отношение 5:1, 6:1 ($N = 3:1$ или 4:1)

• Трепанобиопсия: жировой костный мозг (70-90%) ($N=50:50\%$) (рис.3).

• Эритроидная культура: рост плохой

• Эритропоэтин значительно увеличен

• Железо сыворотки крови повышено 45-60,0 мкмоль/л ($N=11,8-28,0$ мкмоль/л)

• Сканирование костного мозга с Tx_{99} – значительное уменьшение активного костного мозга в позвоночнике, в плоских и головках трубчатых костей (рис.4).

Критерии тяжести апластической анемии (B.Camitta et al., 1982): (4)

Нетяжелая апластическая анемия (НТАА):

- гранулоцитопения – $2,0 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоцитопения – менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$
- умеренное снижение клеточности костного мозга.

Тяжелая апластическая анемия (ТАА):

- гранулоцитопения – $0,5 \times 10^9/\text{л}$

- тромбоцитопения – менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$
- аплазия костного мозга.

Очень тяжелая апластическая анемия (ОТАА):

- гранулоцитопения – менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоцитопения – менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$
- полная аплазия костного мозга.

Современные принципы терапии (1,2,5,6).

➤ Антилимфоцитарный/антитимоцитарный глобулин (АЛГ/АТГ)

➤ Терапия сандимунном (циклоспорином А) – СуА

➤ Спленэктомия – СЭ

➤ Лимфоцитаферез

➤ Горноклиматическое лечение

➤ Аллогенная трансплантация костного мозга.

Поддерживающая терапия:

- Эритроцитарная масса
- Концентрат донорских тромбоцитов
- Свежезамороженная плазма

1 этап лечения

Протокол применения АЛГ при АА № 1 (1,5,8,9,10,11,12, 14, 15, 16).

За 2 дня до начала терапии АЛГ:

• дифлюкан 200 мг/д + ципрофлоксацин 250 мг/д per os

• или низорал + бисептол per os в течение 3 недель

• преднизолон 30 мг/д per os.

Лечение проводится в асептических условиях односторонней палаты в течение 30 дней.

Ежедневно в течение 5 дней:

• АЛГ по 20 мг/кг в/венно (кап-но), в течение 12 часов на 1200 мг физ. р-ра

• преднизолон 60 мг и антигистаминные препараты в/венно (кап-но) 2 раза в день (до и после АЛГ);

• донорский тромбоконцентрат (ежедневно при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и наличии геморрагического синдрома);

• эритроцитная масса (при гемоглобине менее 70

г/л).

Перед первым введением АЛГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

Механизм действия:

- Иммуносупрессирующее (цитотоксическое) влияние на иммунокомпетентные клетки
- Нормализация функции лимфокинов
- Прямое стимулирующее воздействие на гемопоэтические стволовые клетки
- Стимуляция выработки гемопоэтических ростовых клеток.

Обследование в течение курса лечения АЛГ (5 дней):

- анализ периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) ежедневно или через день;
- биохимическое исследование крови 2-3 раза;
- коагулограмма 1-2 раза; анализ мочи – ежедневно;
- с 15 дня курса – постепенное снижение суточной дозы преднизолона (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни);
- на 30 день курса – отмена преднизолона.

Протокол применения АЛГ при АА № 2

Данный протокол проводится при ТАА у больных с эпизодами немотивированной лихорадки или доказанными инфекционными осложнениями в период предшествующий началу лечения.

За 2 дня до начала терапии АЛГ:

- дифлюкан 200 мг/д + ципрофлоксацин 250 мг/д per os или низорал + бисептол per os в течение 4 недель
- преднизолон 30 мг/д per os.

Лечение проводится в асептических условиях односторонней палаты в течении 30 дней.

Ежедневно в течении 5 дней:

- ❖ АЛГ по 20 мг/кг в/венно (кап-но) в течение 12 часов на 1200 мл физ. р-ра
- ❖ преднизолон 60-90 мг и антигистаминные препараты в/венно (кап-но) 2 раза в день (до и после АЛГ)
- ❖ антибиотики широкого спектра действия в/венно (кап-но) в течение 2-3 недель
- ❖ донорский тромбоконцентрат (ежедневно при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9$ /л и наличии геморрагического синдрома

❖ эритроцитная масса (при гемоглобине менее 70 г/л)

❖ перед первым введением АЛГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

С 15 дня курса – постепенное снижение суточной дозы преднизолона

На 30 день – отмена преднизолона.

2 этап лечения:

ЦСА – циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Он синтезирован 2-мя штаммами грибов. Он выделен в 1970 году на фирме «Сантоз». Применяется в суточной дозе 12-20 мг/кг веса в течение 12-16 месяцев. Уменьшается количество аллоантител, изменяется

соотношение СД4 - СД8.

Протокол применения циклоспорина А (СуА) при АА (9,11,12,13).

❑ СуА назначается на 2 этапе лечения через 2 недели (возможно одновременно с АЛГ) после курса АЛГ или СЭ.

Суточная доза СуА и продолжительность лечения:

- Первоначальная доза СуА – 10 мг/кг в день, в дальнейшем суточная доза корректируется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата/снижение суточной дозы СуА проводится при повышении уровня СуА в сыворотке выше нормы, повышении содержания в сыворотке больного мочевины, креатинина, билирубина, а также при появлении клинических симптомов его токсичности.

▪ Средняя суточная доза на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4 – 5 мг/кг.

▪ Продолжительность курса – 12 месяцев.

Обследование после курса лечения АЛГ и на фоне терапии СуА (в течение 1 месяца):

- ❖ Анализ периферической крови 1-2 раза в неделю
- ❖ Биохимическое исследование крови – 1-2 раза в неделю

❖ Гемостазиограмма – 1 раз в неделю

❖ Анализ мочи – 2 раза в неделю

❖ Рентгенологические и бактериологические контрольные исследования при стойком (в течение суток) повышении температуры (выше 37,5-38,0°C)

❖ Определение содержания СуА в сыворотке 1-2 раза в неделю

❖ В дальнейшем контрольное обследование больного проводится 1 раз в неделю.

Основные осложнения терапии АЛГ и их лечение:

❑ Аллергические и анафилактические реакции во время введения препарата.

Лечение: десенсибилизирующая терапия.

❑ Сывороточная болезнь /обычно развивается на 7-14 день от начала терапии/ папулезные высыпания на коже, повышение температуры, миалгии, артралгии.

Лечение: антигистаминные препараты, увеличение дозы кортикостероидных гормонов / преднизолон 40-60 мг/д/, лечебный плазмаферез.

Инфекционные осложнения:

▪ Стойкое повышение в течение суток температуры тела выше 37,5 – 38,0° С является показанием к назначению антибиотиков широкого спектра действия (не менее 2 препаратов внутривенно).

▪ При отсутствии эффекта в течение 5-7 дней необходимо назначение амфотерицина В.

▪ Усиление геморрагического синдрома.

Лечение:

Трансфузии адекватного количества донорского тромбоконцентрата, эрмассы, свежее-замороженной плазмы.

Основные осложнения терапии СуА:

➢ Нефротоксичность /повышение содержания в сыворотке мочевины, креатинина, появление периферических отеков, олигурии/.

➢ Гипербилирубинемия.

- Повышение артериального давления, / гипомagnesемия/.
- Гиперкалиемия.
- Гиперплазия десен.
- Тремор, парестезии, энцефалопатия.
- Аллергические реакции.

При развитии тяжелых осложнений (нефротоксичность, высокая гипербилирубинемия и гипертензия, гиперкалиемия), суточная доза циклоспорина А снижается или препарат временно отменяется до купирования осложнений. Подбор суточной дозы осуществляется под контролем содержания циклоспорина А в сыворотке больного. Уровень СуА в сыворотке определяется с помощью радиоизотопного метода с использованием набора Ria – Kit.

Результаты лечения оцениваются через 1, 3, 6 – 12 месяцев и далее 1 раз в год. Окончательные результаты с учетом морфологического и гистологического исследования костного мозга оцениваются через 6 и 12 месяцев и далее ежегодно.

Противопоказания к проведению иммуносупрессивной терапии (ИСТ):

- Геморрагический синдром должен быть купирован до начала терапии АЛГ/АТГ и спленэктомии,

СуА может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

➤ Тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, пневмония) – в этих случаях, началу ИСТ должна предшествовать интенсивная противовоспалительная терапия, проводимая с учетом инфекционного агента (бактерии, грибки, вирусы); АЛГ/АТГ, СуА назначаются через 5-7 дней после нормализации температуры.

➤ Тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

3 этап лечения:

➤ Лимфоцитаферез (ЛАФ) проводится в случаях недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии АЛГ, СуА и СЭ, курс лечения включает 5 сеансов (1–2 раза в неделю). ЛАФ может проводиться на фоне приема СуА.

➤ Спленэктомия включается в программу лечения больных АА, не ответивших или ответивших недостаточно активно на предшествующую терапию АЛГ и СуА на 3-6 месяце лечения.

Критерии оценки результатов лечения

Полная ремиссия:

- гемоглобин >100,0 г/л



(Рис.4, Com-Тек). Трансплантация костного мозга (аллогенная) (8,10,17)

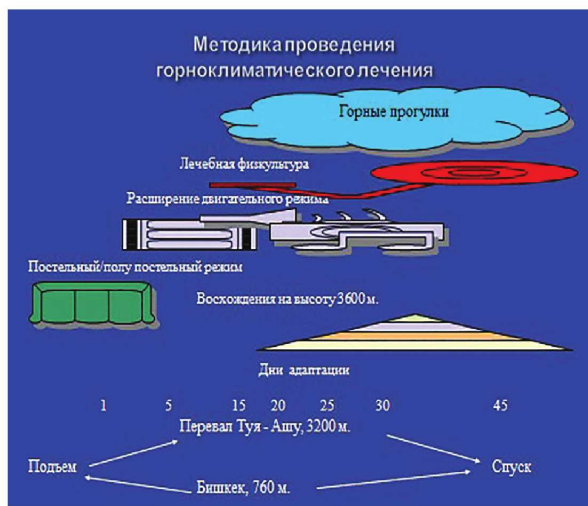


Рис.5. Горноклиматическое лечение, методика горноклиматического лечения (18).

- гранулоциты $>1,5 \times 10^9/\text{л}$
 - тромбоциты $>100,0 \times 10^9/\text{л}$
 - отсутствие потребности в гемотрансфузиях.
- Частичная ремиссия:
- гемоглобин $> 80,0 \text{ г/л}$
 - гранулоциты $>1,0 \times 10^9/\text{л}$
 - тромбоциты $>20,0 \times 10^9/\text{л}$
 - отсутствие потребности в гемотрансфузиях.
- Клинико-гематологическое улучшение:
- улучшение гематологических показателей,
 - уменьшение потребности в заместительной гемотрансфузионной терапии более чем на 2 месяца.
- Отсутствие ответа:
- ✓ Отсутствие улучшения показателей периферической крови.
 - ✓ Сохранение зависимости от гемотрансфузий.
- При отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии применяются другие методы лечения:
- Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор по 400 мг/м^2 (1-12).
- Профилактика
- ❖ Соблюдение правил производственной и экологической безопасности.
 - ❖ Избегать контакта с веществами, которые могут вызвать поражение костного мозга.
 - ❖ Запрет самолечения.
 - ❖ Борьба с полипрагмазией.
 - ❖ Своевременное и эффективное лечение инфекционных заболеваний.

Литература:

1. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева (издание третье). М.: Ньюдиамед, 2005. - Т.3. - 416 с.
2. Ehrlich P. *Farbanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes.* — Berlin, 1888.
3. Issaragrisil S., Kaufman D.W., Anderson T., et al. *The epidemiology of aplastic anemia in Thailand.* *Blood* 2006;107:1299—307.
4. Camitta B. M. *Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis.*// *N. Engl. J. Med.* 306:645 (Part I), 712 (Part II), 1982.
5. Абдулкадыров К.М. *Клиническая гематология. Справочник.* Москва-СПб.: Питер, 2006, 448 с.
6. Виктор Хоффбранд, Джон Петит. *Гематология. Атлас-справочник.* Пер.с англ. М., «Практика», 2007.- 408 с.
7. Kim S.Y., Lee J.W., Lee S.E., et al. *The characteristics and clinical outcome of adult patients with aplastic anemia and*

abnormal cytogenetics at diagnosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(9):844-850.

8. Locasciulli A., Oneto R., Bacigalupo A., et al. *Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* *Haematologica* 2007;92:11—8.
9. Marsh J.C., Socie G., Schrezenmeier H., et al. *Prospective phase II pilot study of rabbit antithymocyte globulin (ATG, thymoglobulin) with ciclosporin for patients with acquired aplastic anemia and matched pair analysis with patients treated with horse ATG (lymphoglobulin) and ciclosporin: a study from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party (RATGAA07) [abstract].* *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;117: 2408.
10. Passweg J.R., Marsh J.C.W. *Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation.* *ASH Education Program Book* 2010;2010:36-42.
11. Раимжанов А.Р. *Апластическая анемия и горный климат,* Бишкек, 2002, 304 с.
12. Rosenfeld S., Follmann D., Nunez O., Young N.S. *Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome.* *JAMA* 2003;289(9):1130-1135.
13. Tichelli A., Schrezenmeier H., Socie G., et al. *A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.* *Blood* 2011;117(17):4434-4441.
14. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J.P., Schrezenmeier H. *Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia.* *Blood* 2003;101:1236—42.
15. Hochsmann B., Neher C., Germing U., et al. *Therapy of acquired aplastic anemia (AA) with rabbit antithymocyte globulin (rATG): a retrospective analysis by the Working Gro-up on Non-Malignant Disorders of Hematopoiesis of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) [abstract].* *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;117: 3434.
16. Scheinberg P., Nunez O., Weinstein B., et al *Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia.* *N. Engl. J. Med.* 2011;365(5):430-438.
17. Vallejo C., Montesinos P., Rosell A., et al. *Comparison between lymphoglobulin- and thymoglobulin-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia [abstract].* *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*2009;114(22):3194.
18. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C. *Aplastic anemia: pathophysiology and treatment.* *Biology of blood and marrow transplantation.* *J. Am. Soc. Blood. Marrow Transplant.* 2010;16 1 Suppl:S119-S125.