

**ПАТОГЕНЕЗ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Садабаев Э.М., Тажибаева У.Ж., Арстанбекова М.А.,
Нартаева А.К., Иманалиева Ф.Э., Маматов С.М.**

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К.Ахунбаева
Кафедра госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Апластическая анемия является редкой и опасной для жизни недостаточностью костного мозга, которая приводит к цитопении периферической крови и снижению пролиферации гемопоэтических клеток костного мозга. Симптомы сходны с миелофиброзом, миелодиспластическими синдромами и острым миелоидным лейкозом, что затрудняет диагностику данного заболевания. Патогенез апластической анемии сложен, и его механизм необходимо расшифровывать на индивидуальной основе. В этом обзоре обобщаются несколько вкладов, сделанных в последние годы в попытке понять патогенез апластической анемии, которые могут быть полезны для разработки персонализированных методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: апластическая анемия, определение, патогенез, гемопоэтические стволовые клетки, клетки-предшественники, иммунная дисфункция.

**АПЛАСТИКАЛЫК АНЕМИЯНЫН ПАТОГЕНЕЗИ
(АДАБИЯТТАРГА СЕРЕП)**

**Садабаев Э.М., Тажибаева У.Ж., Арстанбекова М.А.,
Нартаева А.К., Иманалиева Ф.Э., Маматов С.М.**

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Госпиталдык терапия, гематология курсу менен кесиптик патология кафедрасы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Апластикалык анемия-сейрек кездешүүчү жана өмүргө коркунуч туудурган жилик чучугунун жетишсиздиги, бул перифериялык кан цитопениясына жана сөөк чучугунун гемопоэтикалык клеткаларынын көбөйүшүн азайтат. Симптомдору миелофиброзго, миелодиспластикалык синдромдорго жана курч миелоиддик лейкомияга окшош, бул оорунун диагнозун кыйындатат. Апластикалык анемиянын патогенези татаал жана анын механизмин жекече чечмелөө керек. Бул кароо акыркы жылдары апластикалык анемиянын патогенезин түшүнүү үчүн жасалган бир нече салымдарды жалпылайт, бул ооруну жекече дарылоону иштеп чыгуу үчүн пайдалуу болушу мүмкүн.

Негизги сөздөр: апластикалык анемия, аныктамасы, патогенези, гемопоэтикалык өзөк клеткалары, иммундук дисфункция

**PATHOGENESIS OF APLASTIC ANEMIA
(LITERATURE REVIEW)**

**Sadabaev E.M., Tazhibaeva W.J., Arstanbekova M.A.,
Nartaeva A.K., Imanalieva F.E., Mamatov S.M.**

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev
Department of Hospital Therapy, Occupational Pathology with a Course of Hematology
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Aplastic anemia is a rare and life-threatening bone marrow insufficiency that leads to peripheral blood cytopenia and decreased proliferation of hematopoietic bone marrow cells. The symptoms are similar to myelofibrosis, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia, which makes it difficult to diagnose this disease. The pathogenesis of aplastic anemia is complex, and its mechanism needs to be deciphered on an individual basis. This review summarizes several contributions made in recent years in an attempt to understand the pathogenesis of aplastic anemia, which may be useful for the development of personalized treatments for this disease

Key words: aplastic anemia, definition, pathogenesis, hematopoietic stem cells, progenitor cells, immune dysfunction.

Введение. Апластическая анемия (АА) – редкое, опасное для жизни и гетерогенное заболевание крови. Это приводит к периферической цитопении с трехлинейной аплазией костного мозга. Анемия, кровотечение, инфекция и некоторые другие клинические симптомы обычно являются первыми проявлениями АА. Это может произойти в любом возрасте, однако молодые люди (в возрасте 10–25 лет) и пожилые люди (> 60 лет) наиболее предрасположены. Существенных различий по половому признаку не отмечено [1]. Заболеваемость АА в США и Европе ниже 2,5 на миллион, в то время как заболеваемость АА в Азии в 2-3 раза выше [2]. Однако показатели заболеваемости АА в Азии различаются в разных странах: 7,4 на миллион населения в Китае, 3,7–5,0 на миллион - в Таиланде и 4,8 на миллион - в Малайзии. Факторы окружающей среды, такие как наркотики, токсины и химические вещества, могут влиять на заболеваемость АА [3].

АА можно разделить на врожденные и приобретенные. Наследственная форма встречается редко и в основном включает анемию Фанкони, врожденный кератоз, врожденную чисто красноклеточную аплазию и синдром Швахмана-Даймонда. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и иммуносупрессивная терапия (ИСТ) на основе антитимоцитарного глобулина (АТГ) были основными стратегиями лечения АА [1,2,3]. Здесь уместно отметить использование высокогорного климата Кыргызстана при лечении больных АА в условиях высокогорной базы Туя-Ашу Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, которая располагается на высоте 3200 метров над уровнем моря, и показала определенную эффективность [4].

Однако механизм АА очень сложен и имеет высокую частоту рецидивов с вторично-клональным течением заболевания.

Цель исследования. Изучить прогресс, достигнутый в понимании патогенеза АА в последние годы, чтобы определить более эффективные стратегии клинического лечения.

Результаты обзора. Дефицит гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников.

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) обладают способностью к самообновлению и плюрипотентны для дифференцировки в несколько гемопоэтических линий. Они играют важную роль в поддержании и регенерации кроветворной системы. Активированные ГСК отвечают за рутинное поддержание кроветворения и тканевого гомеостаза. Покоящиеся субпопуляции, образующие резервуар стволовых клеток, могут быть активированы после повреждения ткани для восстановления нормального пула стволовых клеток и гемопоэтической функции [5].

Накопление повреждений ДНК в ГСК в течение их жизни является фактором, ответственным за старение и дегенерацию системы кроветворения, и может способствовать трансформации и развитию рака. Предполагается, что АА характеризуется потерей или дисфункцией HSPCs. Это связано как с количественной потерей количества стволовых клеток, так и с качественными нарушениями функции стволовых клеток [5]. Это было продемонстрировано Maciejewski et. al. (1996), когда они показали снижение количества и функции HSPC с использованием анализов длительных культуральных иницирующих клеток (LTC-IC) [6]. Внешние факторы, такие как вирусы,

радиация и химиотерапевтические препараты, влияют на гомеостаз, дифференцировку и самообновление ГСК, делая людей уязвимыми для АА. Три линии, происходящие из гемопоэтических клеток, значительно снижены у пациентов с АА, в то время как пролиферация негематopoэтических клеток и адипоцитов увеличивается. Кроме того, у пациентов с АА наблюдался повышенный апоптоз клеток-предшественников костного мозга ($lin^- c-kit^+ sca-1^+ CD34^+$), что возможно, связано с дефицитом стволовых клеток. Было продемонстрировано, что Fas-опосредованный апоптоз клеток-предшественников $CD34^+$ приводит к истощению HSC. Fas связывается с FasL и является членом над семейства рецепторов фактора некроза опухоли/рецепторов фактора роста нейронов. В физиологических условиях Fas экспрессируется на нескольких клеточных поверхностях, включая активированные Т-клетки, В-клетки, моноциты и гранулоциты, для регуляции пролиферации и/или клиренса [6].

Timeus F. et al (2005) продемонстрировали, что количество $CD34^+$ клеток в периферической крови больных АА было ниже и имело более высокие показатели апоптоза по сравнению со здоровыми людьми. С помощью проточной цитометрии обследовали 15 пациентов с впервые выявленным сверхтяжелой АА (9 мужчин и 6 женщин). Они обнаружили повышенный уровень апоптоза в гемопоэтических клетках костного мозга у пациентов с САА и пришли к выводу, что апоптоз индуцируется распознаванием Fas-экспрессионного антигена FasL-экспрессирующими цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL) [7]. Приведенные выше данные свидетельствуют об участии Fas/FasL в апоптозе ГСК и демонстрируют возможный механизм дисфункции гемопоэтических клеток костного мозга у больных САА.

Аномальное микроокружение костного мозга. Другой патогенетический механизм АА может включать нарушение микроокружения костного мозга. Эндостальные, сосудистые и периваскулярные клетки составляют микроокружение костного мозга и играют значительную роль вместе с ГСК в

крововетворении. Клетки ниши эндоста обеспечивают спокойное микроокружение ГСК, секретирова регуляторные молекулы и цитокины, в то время как сосудистая ниша регулирует пролиферацию, дифференцировку и мобилизацию ГСК [7].

Liangliang Wu et al. (2015) проанализировали клеточные компоненты микроокружения костного мозга с помощью иммуногистохимического окрашивания *in situ*. Они обнаружили, что у пациентов с АА было меньше эндостальных, сосудистых и периваскулярных клеток по сравнению со здоровым контролем. Это предполагает, что АА была связана с нарушением ниш [8]. На самом деле до недавнего времени мало что было известно о нишевых клетках. Нишевые клетки составляют небольшое подмножество некроветворных клеток-предшественников кости, называемых мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). МСК могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты и адипоциты, а также секретирова ряд цитокинов и факторов роста, влияющих на кроветворную функцию через прямые и паракринные механизмы [8].

МСК в костном мозге секретирова лиганды интерлейкин (IL)-6, IL-11, IL-12 и flt-3, которые влияют на пролиферацию, дифференцировку и самообновление ГСК. Они также секретирова хемокин (CXCL)-12, который регулирует адгезию, экспансию, миграцию и самонаведение HSC, которые, в свою очередь, секретирова несколько растворимых медиаторов, таких как молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которая взаимодействует с Т-клетками для регулирования иммунного ответа. По сравнению с МСК от здоровых людей, КМ-МСК от пациентов с АА характеризовались сниженной пролиферацией и недостатком иммунной супрессии смешанной лимфоцитарной реакции (СЛР) и высвобождения IFN- γ . КМ-МСК от пациентов с АА имели тенденцию дифференцироваться в адипоциты и имели сниженную экспрессию остеоонектина.

В отличие от остеобластов, адипоциты влияют на пролиферацию и обновление ГСК [7], что приводит к недостаточности костного мозга и потере гемопоэтических клеток. Ввиду ингибирующего действия МСК на

пролиферацию и цитотоксичность иммунных клеток несколько клинических исследований продемонстрировали, что совместная трансплантация МСК с аллогенными ГСК приводила к значительному улучшению гемопоэтической функции у пациентов с АА (информация об этих исследованиях была получена из Национальной базы данных клинических испытаний Института здравоохранения (NIH) [8]. Однако ранее фенотип и дифференцировка МСК в костном мозге пациентов с АА были нормальными и обладали иммуномодулирующей функцией [9]. Гематопоэтическая микросреда сложна и требует дальнейшего изучения, чтобы понять патогенез АА.

Иммунная дисфункция. Недавние клинические исследования показали, что АА является аутоиммунным и разрушающим костный мозг заболеванием [10], которое опосредовано аномально активированными Т-лимфоцитами и секретируемыми ими

лимфокинами (рис.). Young N.S. et al. (2006), успешно построили модель иммуноопосредованной недостаточности костного мозга путем введения $4-10 \times 10^6$ клетки аллогенного лимфатического узла (LN) мышам C57BL/6 (B6), которые подверглись облучению всего тела (ТВИ) с дозой 6,5 Гр. [11]. У этих мышей было значительно меньше клеток крови и тяжелая дисплазия костного мозга по сравнению с мышами без инфузии. Введение иммунодепрессантов против человеческого тимоглобулина (АТГ) и циклоспорина (СSА) имело положительную частоту ответа примерно 60–70%, с общей выживаемостью 60–90% [12,13]. Это свидетельствует о том, что патогенез АА был связан с иммуноопосредованным истощением гемопоэза. Однако примерно у 30–40% пациентов с АА после ИСТ возникает рецидив, что позволяет предположить, что ИСТ не является лекарством.

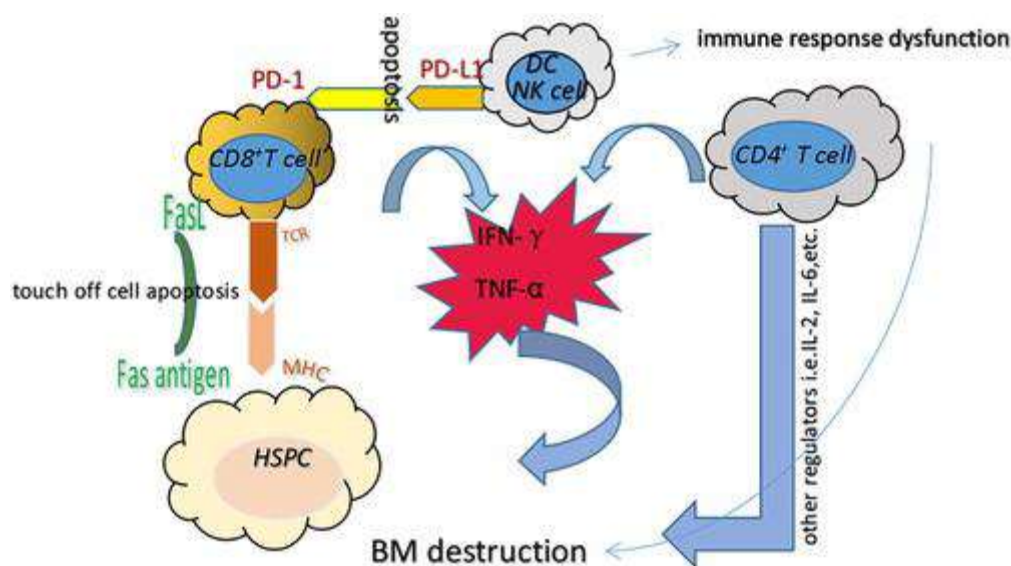


Рис. Иммуноопосредованный механизм, связанный с патогенезом АА.

Считается, что АА опосредуется аномально активированными Т-лимфоцитами и секретируемыми ими лимфокинами, что впоследствии приводит к дисфункции ГСК и разрушению костного мозга. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе IFN- γ , TNF- α и других регуляторов, ингибирует систему кроветворения и приводит к клеточному апоптозу через сигнальный путь Fas/FasL. Кроме того, IFN- γ может индуцировать экспрессию PD-L1 на Т-клетках, NK-клетках

и дендритных клетках, которые затем связываются с PD-1, вызывая апоптоз и снижая иммунную толерантность. DC: дендритная клетка; HSC: гемопоэтическая стволовая клетка; IFN- γ : интерферон- γ ; TNF- α : фактор некроза опухоли- α [12–14].

Дендритные клетки (ДК). ДК представляют собой антигенпрезентирующие клетки (АПК) и были открыты канадским ученым Штейнманом в 1973 г. ДК регулируют и поддерживают иммунный ответ. Существует два типа DC, миелоидные

дендритные клетки (MDC), которые происходят из миелоидных стволовых клеток посредством стимуляции GM-CSF и называются DC1. Другой тип — это лимфоидные дендритные клетки (LDC) или плазмацитоидные дендритные клетки (PDC), которые происходят из лимфоидных стволовых клеток и называются DC2. Большинство ДК в организме человека находятся в незрелом состоянии, но обладают сильной способностью фагоцитировать антигены, в то время как зрелые ДК экспрессируют высокий уровень костимуляторов и факторов адгезии. Исследования показали, что костимулирующие молекулы (CD80/b7-1, CD86/b7-2, CD40) на поверхности ДК у больных тяжелой формой АА выше по сравнению со здоровыми людьми [15].

Естественные клетки-киллеры (NK-клетки). NK-клетки являются жизненно важными иммунными клетками в организме. Благодаря врожденной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) NK-клетки играют важную роль в противовирусной инфекции и иммунном надзоре. Было обнаружено, что доля NK-клеток у пациентов с тяжелой формой АА значительно снижается, а иммуносупрессивная терапия восстанавливает количество NK-клеток [16].

Т-лимфоциты и секретируемые ими цитокины. Иммунные нарушения, вызванные АА, в основном связаны с клеточным гипериммунным состоянием. Т-лимфоциты являются главными эффекторными клетками иммунной системы. Аномальные субпопуляции Т-клеток и изменения уровней негативных регуляторных факторов играют важную роль в возникновении и развитии АА.

Показано, что количество CD8⁺ цитотоксических Т-клеток в костном мозге и периферической крови больных АА выше [16]. Из-за ограничения Т-клеточного рецептора (TCR) клональная амплификация аутоиммунных CD8⁺ цитотоксических Т-клеток приводит к увеличению секреции провоспалительных факторов, включая гамма-интерферон (IFN- γ) и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Это, в свою очередь, синергетически индуцирует апоптоз клеток

CD34⁺ посредством взаимодействия Fas/FasL. Помимо CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, важную роль при АА играют CD4⁺ Т-клетки. CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в клетки Th1, что приводит к повышению уровня IFN- γ . CD4⁺ Т-клетки также дифференцируются в IL-4-продуцирующие CD4⁺ Т-клетки (Th2-клетки), IL-17-продуцирующие CD4⁺ Т-клетки (клетки Th17) и регуляторные Т-клетки (Treg) [14-17].

Уровни IFN- γ и TNF- α в костном мозге больных АА значительно выше по сравнению со здоровыми людьми. IFN- γ играет важную роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете и является негативным регулятором пролиферации и выживания стволовых клеток и клеток-предшественников. Они продуцируются активированными Т-клетками в костном мозге и оказывают сильное влияние на систему кроветворения. IFN- γ может ингибировать продукцию нескольких типов гемопоэтических клеток, таких как В-клетки, эритроциты, эозинофилы и нейтрофилы. По сравнению со здоровым контролем у большинства пациентов с АА был однонуклеотидный полиморфизм Т-А в положении +874 интрона 1 гена IFN- γ , что приводит к высокой экспрессии IFN- γ [18].

По данным литературы обнаружено, что IFN- γ может индуцировать экспрессию PD-L1 на Т-клетках, NK-клетках, макрофагах, миелоидных клетках и эпителиальных клетках, которые связываются с PD-1, вызывая апоптоз. В то же время высокая экспрессия IFN- γ может индуцировать экспрессию Fas в CD34⁺ клеток костного мозга. Это приводит к разрушению HSC костного мозга, а также стимулирует Т-клетки к продукции TNF- α и RANKL. Это, в свою очередь, приводит к недостаточности костномозгового кроветворения [19]. Кроме того, продемонстрировано, что IFN- γ функционально нарушает и снижает пролиферацию общих миелоидных клеток-предшественников (CMP), гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников (GMP) и мегакариоцитарно-эритроидных клеток-предшественников (MEP). Это, в свою очередь, повлияло на гемопоэз и привело к «пустому» костному мозгу. Удивительно, но несколько исследований

показали, что пациенты с АА могут получить пользу от ИСТ с лечением нейтрализацией IFN- γ , подразумевая, что IFN- γ может быть терапевтической мишенью [16-19]. TNF- α играет ключевую роль в возникновении воспалительных заболеваний, таких как диабет, септический шок и ревматоидный артрит, и является негативным регулятором кроветворения.

Young N.S. et al. (2005) продемонстрировали, что TNF- α - / - мыши с апластической анемией были устойчивы к разрушению костного мозга, вызванному инфузией аллогенных клеток LN, и предположили, что TNF- α был тесно связан с апоптозом при АА. Кроме того, исследования показали, что IFN- γ индуцирует продукцию TNF- α в мышечных макрофагах посредством факторов регуляции IFN, IFN-1 и IFN-8. Это также подразумевает костимуляцию регуляторной сети между TNF- α и IFN- γ во время процесса разрушения костного мозга. Отрицательные регуляторы, такие как ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10, также значительно повышены у пациентов с сверхтяжелой АА, в то время как гемопоэтические положительные регуляторы, такие как ИЛ-3 и ИЛ-11, были снижены [11].

Генетический фон. В патогенезе апластической анемии важную роль играют генетические факторы, такие как мутации соматических клеток, мутации гена теломеразы и генетическая предрасположенность.

Генетическая предрасположенность. В ряде исследований сообщается, что несколько аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) связаны с АА. Гены HLA расположены на хромосоме 6p2.13 и кодируют белки главного комплекса гистосовместимости человека. Многочисленные исследования показали, что специфичность аллелей HLA делает организм человека восприимчивым к АА. Зайнеб Акрам и др. исследовали аллели HLA 74 пациентов с АА с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологических методов и обнаружили, что по сравнению со здоровыми людьми частота DRB1*15 (56,8%) и DQB1*06 (70,3%) была выше у пациентов с АА. На основании многочисленных исследований было обнаружено, что DRB1*15, DRB1*03,

DQB1*0601 и DQB1*0603 являются либо чувствительными, либо защитными аллелями. Было обнаружено, что пациенты с АА с DRB1*1501 лучше реагируют на лечение циклоспорином [20]. CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов связывается с доменом α -3 HLA класса I для распознавания аутоантигенов, присутствующих на HSC, что впоследствии инициирует недостаточность костного мозга. Hiroyuki Maruyama et al. (2016) использовали высокочувствительную проточную цитометрию для изучения наличия лейкоцитов без аллеля HLA-A у 144 пациентов с АА. Они обнаружили, что у 18 из 71 (25,4%) недавно диагностированного пациента и у 25 из 73 (34,2%) ранее леченных пациентов с АА были лейкоциты, лишенные аллеля HLA-A. Это убедительно свидетельствует о том, что HLA участвует в патогенезе АА [20,21].

González-Galarza F.F. et al. (2015) определили, что частота HLA-B*40:02 была выше у здоровых азиатов, т.е. 7,9% у японцев, 2,0% у китайцев и 8,7% у южнокорейцев по сравнению с 1,6% у немцев и 1,8% у итальянцев. Это может объяснить более высокую заболеваемость АА у азиатов по сравнению с европеоидами [20].

Клональный гемопоэз и соматические мутации. АА представляет собой более сложное заболевание, чем можно было бы ожидать для простой иммуноопосредованной недостаточности костного мозга. Осложнения включают пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) и МДС/ОМЛ, и их нельзя изначально диагностировать как иммуноопосредованное заболевание [18-20]. У 60–75% пациентов с АА наблюдалась задержка кроветворения после ИСТ, однако у некоторых пациентов с АА возникал рецидив из-за повторного появления исходных олигоклональных Т-клеток, а иногда и вместе с новыми клональными популяциями. Клональное кроветворение характерно для АА. Высокопроизводительное секвенирование выявило сложность клонального кроветворения у пациентов с АА. ПНГ возникает в результате клональной экспансии клеток, полученных из ГСК, несущих соматическую мутацию в гене *PIGA* [20]. У 15–25% пациентов с АА, получавших ИСТ, была ПНГ. Tichelli A. et al. (2011) обнаружили, что

частота МДС/ОМЛ после ИСТ увеличивается на 5–15% через 5–11,3 года [22].

Клональное кроветворение часто проявляется в виде соматических мутаций. Около трети пациентов с АА имели мутации в генах-кандидатах МДС, ОМЛ или того и другого, что было определено с помощью целевого глубокого секвенирования, кариотипирования массива SNP или секвенирования всего экзома. Yoshizato T. et al. (2015) исследовали 156 пациентов с АА с помощью направленного секвенирования и обнаружили, что 36% этих пациентов имели множественные соматические мутации в диапазоне от 1 до 7 мутаций. Большинство мутаций были *BCOR* и *BCORL1* (у 9,3% пациентов), *PIGA* (у 7,5%), *DNMT3A* (у 8,4%) и *ASXL1* (у 6,2%) [23]. Пациенты с мутациями *PIGA*, *BCOR* и *BCORL1* лучше реагировали на ИСТ с улучшением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Это предполагало защитный механизм от иммуноопосредованного разрушения патогенными Т-клетками [24]. Однако пациенты с мутациями *DNMT3A*, *ASXL1*, *JAK2/JAK3* или *RUNX1* имели плохой ответ на ИСТ и более низкую общую выживаемость [25]. Это говорит о том, что мониторинг клонального кроветворения и понимание различных типов мутаций с использованием глубокого секвенирования и кариотипирования массива SNP помогают определять стратегии лечения пациентов с АА.

Заключение. Апластическая анемия представляет собой дисплазию костного

мозга, вызванную повреждением гемопоэтических клеток-предшественников. Тяжелая апластическая анемия определяется как клеточность костного мозга менее 25 % или 25–50 % с менее чем 30 % остаточных гемопоэтических клеток и по меньшей мере два из следующих признаков: (1) количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, (2) количество тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ или (3) количество ретикулоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ [25,26,27]. После постановки диагноза АА необходимо определить тяжесть заболевания и начать лечение как можно скорее. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и иммуносупрессивная терапия являются стратегиями лечения первой линии для пациентов с сверхтяжелой апластической анемии. Однако высокая стоимость лечения, отсутствие доноров для трансплантации костного мозга и частота рецидивов после иммуносупрессивной терапии привели к неудовлетворительным результатам лечения.

Требуются дополнительные исследования с использованием эпидемиологических, фундаментальных и клинических исследований для тщательного анализа этиологии и клинической патологии апластической анемии. Кроме того, для улучшения прогноза необходимы индивидуализированные стратегии лечения для надлежащего лечения пациентов с апластической анемией с одновременным вниманием к качеству жизни пациентов. Стандартизированные программы клинического ведения и ухода могут оказать благотворное влияние на жизнь пациентов.

Литература

1. Bär C, Povedano JM, Serrano R, Benitez-Buelga C, Popkes M, Formentini I et al. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia. *Blood*. 2016;127(14):1770–1779. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-667485>
2. Fan R, Wang W, Wang XQ, Lin GW. Incidence of adult acquired severe aplastic anemia was not increased in Shanghai, China. *Ann Hematol*. 2011;90(10):1239–1240. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1168-5>
3. Li SS, Hsu YT, Chang C, Lee SC, Yen CC, Cheng CN et al. Incidence and treatment outcome of aplastic anemia in Taiwan-real-world data from single-institute experience and a nationwide population-based database. *Ann Hematol*. 2019;98(1):29–39. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3486-3>
4. Садабаев Э.М., Мамажакып уулу Ч., Эралиева М.О., Джакпыбаев О.А., Маматов С.М. Эффективность иммуносупрессивной терапии при тяжелой форме апластической анемии. *Вестник КРСУ*. 2020; 20(5):70-74. [Sadabaev E.M., Mamazhakyp u. Chyngyzbek, Eralieva M.O., Dzhakypbaev O.A., Matatov S.M. The effectiveness of immunosuppressive therapy in severe form of aplastic anemia. *Vestnik KRSU*. 2020; 20(5):70-74 (In Russ.)]
5. Akram Z, Ahmed P, Kajigaya S, Satti TM, Satti HS, Chaudhary QUN et al. Epidemiological, clinical and genetic characterization of aplastic

- anemia patients in Pakistan. *Ann Hematol.* 2019;98(1):301–312. <https://doi.org/10.1007/S00277-018-3542-Z>
6. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood.* 1996;88(6):1983–1991.
 7. Timeus F, Crescenzo N, Doria A, Foglia L, Linari A, Giacconeet M et al. Flow cytometric evaluation of circulating CD34⁺ cell counts and apoptotic rate in children with acquired aplastic anemia and myelodysplasia. *Exp Hematol.* 2005;33(5):597–604. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2005.02.005>
 8. Wu L, Mo W, Zhang Y, Deng H, Li Y, Zhouet R et al. Impairment of hematopoietic stem cell niches in patients with aplastic anemia. *Int J. Hematol.* 2015;102(6):645–653. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1881-2>
 9. Gao GF, Jakobsen BK. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor. *Immunol Today.* 2000;21(12):630–636. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01750-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01750-3)
 10. Nakagawa MM, Rathinam CV. Constitutive activation of the canonical NF-kappaB pathway leads to bone marrow failure and induction of erythroid signature in hematopoietic stem cells. *Cell Rep.* 2018;25(8):P2094–2109.E4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.071>
 11. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108(8):2509–2519. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-010777>
 12. Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanismsn acquired aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000;37(8):3–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-010777>
 13. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy 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(1):11–18. <https://doi.org/10.3324/haematol.10075>
 14. Chuncharunee S, Wong R, Rojnuckarin P, Chang CS, Chang KM, Lu MY et al. Efficacy of rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment of severe aplastic anemia: an Asian multicenter retrospective study. *Int J Hematol.* 2016;104(4):454–461. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2053-8>
 15. Chen J, Desierto MJ, Feng X, Biancotto A, Young NS. Immune-mediated bone marrow failure in C57BL/6 mice. *Exp Hematol.* 2015;43(4):256–267. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2014.12.006>
 16. Wilson A, Laurenti E, Oser G, Van der Wath RC, Blanco-Bose W, Jaworski M et al. Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair. *Cell.* 2008;135(6):1118–1129. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.048>
 17. Sertorio M, Du W, Amarachintha S, Wilson A, Pang Q. In vivo RNAi screen unveils PPARgamma as a regulator of hematopoietic stem cell homeostasis. *Stem Cell Rep.* 2017;8(5):1242–1255. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.03.008>
 18. de Bruin AM, Demirel O, Hooibrink B, Brandts CH, Nolte MA. Interferongamma impairs proliferation of hematopoietic stem cells in mice. *Blood.* 2013;121(18):3578–3585. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-432906>
 19. Gonzaga VF, Wenceslau CV, Lisboa GS, Frare EO, Kerkis I. Mesenchymal stem cell benefits observed in bone marrow failure and acquired aplastic anemia. *Stem Cells Int.* 2017;2017:8076529. <https://doi.org/10.1155/2017/8076529>
 20. Maruyama H, Katagiri T, Kashiwase K, Shiina T, Sato-Otsubo A, Zaimoku Y et al. Clinical significance and origin of leukocytes that lack HLA-A allele expression in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol.* 2016;44(10):P931–939. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.05.013>
 21. Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, Kempson F, Maia MHT, Soares da Silva AL et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43 (Database issue): D784–D788. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1166>
 22. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304071>
 23. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2015;373(1):35–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414799>

24. Liu C, Li Z, Sheng W, Fu R, Li L, Zhang T et al. Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia. *Immunol Invest.* 2014;43(5):491–503. <https://doi.org/10.3109/08820139.2014.888448>
25. Sun W, Wu Z, Lin Z, Hollinger M, Chen J, Feng X et al. Macrophage TNF-alpha licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia. *Blood.* 2018; 132(26): 2730–2743. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-844928>
26. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T et al. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129(21):2908–2916. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-752378>
27. Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):361–370. <https://doi.org/10.1111/cei.12605>

Для цитирования

Садабаев Э.М., Тажимаева У.Ж., Арстанбекова М.А., Нартаева А.К., Иманалиева Ф.Э., Маматов С.М. Патогенез апластической анемии (обзор литературы). *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* 2023;2:56-64. https://doi.org/10.54890/1694-6405_2023_2_56

Сведения об авторах

Садабаев Эрбол Мисирбекович – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева. г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: erbolsadabaev@gmail.com.

Тажимаева Умутай Жусупалиевна – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева. г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: umka_tajibaeva@mail.ru.

Арстанбекова Мира Арстанбековна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева. г. Бишкек, Кыргызская Республика. <http://orcid.org/0000-0002-3054-9569>. E-mail: miramed1@mail.ru.

Нартаева Аида Канатбековна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева. г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: nartaevaa@mail.ru.

Иманалиева Фарида Эльдияровна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА имени И.К. Ахунбаева. г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0002-2146-3341>. E-mail: farida_kg_14@mail.ru.

Маматов Сагынали Мурзаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав.кафедрой госпитальной терапии с курсом гематологии. г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0001-8540-3252>. E-mail: s.480077@mail.ru.