

Асманова С.Г.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

S.G. Astapova

**MODERN MATERIALS ABOUT PATHOGENESIS AND METHODS
OF TREATMENTS OF APLASTIK ANEMIA**

УДК: 616.212.119 (575.2) (04)

В работе рассмотрены современные методы лечения апластической анемии, а также представлены материалы по вопросам этиопатогенеза.

Ключевые слова. *Апластическая анемия, патогенез, методы лечения.*

In work modern methods of treatment of aplastik anemia are considered, and also demonstrated materials about pathogenesis.

Key words. *Aplstik anemia, pathogenesis, methods of treatment.*

Апластическая анемия (АА) – приобретенное тяжелое заболевание системы крови с летальностью, превышающей 80% [2]. Несмотря на определенные успехи в изучении этого заболевания, ряд важнейших вопросов остается открытым. К ним, прежде всего, относится отсутствие достаточно полных сведений о механизмах развития болезни. Отсюда, сохраняется актуальность проблемы терапии и поиска оптимального лечения при АА. Вместе с тем, данные отечественной и зарубежной литературы убеждают в том, что у некоторой части больных, путем применения современных методов лечения, можно добиться значительного улучшения показателей кроветворения, стойко сохраняющихся в течение многих лет [3,5,25,29].

Под апластической анемией (АА) обозначают заболевание, возникающее в результате повреждения стволовой клетки, следствием чего является глубокое угнетение гемопоэза, без признаков гемобластоза [1,2,19]. Длительное время апластическая анемия рассматривалась как синдром, объединяющий патологические состояния костного мозга, протекающие с выраженной гипо- и аплазией кроветворения. В настоящее время заболевание с названием «апластическая анемия» выделяют как самостоятельную нозологическую единицу и четко разграничивают его от синдрома гипоплазии кроветворения, являющегося проявлением ряда известных самостоятельных заболеваний крови [2,8].

АА остается достаточно редким заболеванием, его частота составляет примерно 2 случая на 1 млн. населения в год на Западе, в Азии этот показатель в 2-3 раза выше [2,23].

Заболевание может возникнуть у лиц любого возраста, однако чаще у молодых в возрасте от 20 до 40 лет [2,19,23].

АА представляет собой полиэтиологическое заболевание и многие вопросы этиологии до сих пор остаются малоизученными. Существуют врожденные формы АА, к ним относятся конституциональная анемия Фанкони и болезнь Блекфана-Даймонда. Среди приобретенных форм АА, почти 50 % относится к идиопатической (генуинной, криптогенной) форме. У других заболевание развивается под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов. Так, причиной развития АА может, например, служить повышенная чувствительность к медикаментозному препарату [2,19,24]. Наследственный характер индивидуальной чувствительности эритропоэтических клеток к некоторым лекарственным веществам подтверждается развитием аплазии костного мозга у разных членов одной семьи и у однояйцевых близнецов. Наиболее часто АА вызывают хлорамфеникол (левомицетин), сульфаниламиды, тетрациклин, стрептомицин, бутадиион, соединения золота, барбитураты, букарбан, декарис, антиреодные и антигистаминные препараты, циметидин [1,2,18]. Кроме того, АА может развиваться при воздействии некоторых миелотоксических факторов (ионизирующее излучение, химические вещества - бензол, соли золота, мышьяк) [2,19]. Описаны случаи возникновения апластической анемии после острого вирусного гепатита, перенесенной инфекции вирусом Эпштейна - Барра, парвовирусом и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [11,20].

Представления о патогенезе АА в 1980-90 годы считали, что одним из основных моментов в развитии заболевания это дефект стволовой клетки вследствие воздействия неизвестного пускового агента, иммунная реакция на гемопоэтическую ткань, нарушение поддерживающей функции микроокружения и наследственный генетический дефект. Дефектность стволовых клеток при АА была доказана культуральными исследованиями, в которых обнаружено снижение колониеобразующей способности клеток-предшественников гемо-поэза [18,19].

Путем иммунофенотипирования клеток костного мозга было выявлено уменьшение количества клеток, экспрессирующих маркер CD34, который характерен для ранних гемопоэтических клеток-предшественников. Функция стромы костного мозга страдает в меньшей степени, у большинства больных обнаружена нормальная и нередко повышенная способность стромальных клеток при АА продуцировать гемопоэтические ростовые факторы, лишь у небольшой части больных была выявлена пониженная продукция стромальными клетками

ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-1, ИЛ-6, при этом концентрация эритропоэтина и тромбопоэтина оказалась повышенной [2,17]. Таким образом, многочисленными исследованиями, так и не было доказано наличие выраженного дефицита факторов роста и их ведущей роли в патогенезе АА.

В последние годы большинство исследователей ведущую роль в развитии АА отвели иммунной дисфункции гемопоэза. При АА выявлена повышенная активность цитотоксических Т- лимфоцитов (CD8) и киллеров, которые вызывают подавление костного мозга, в результате выработки ими фактора некроза опухоли и альфа-интерферона, которые в свою очередь, ингибируют нормальный гемопоэз. Количество гемопоэтических клеток снижается и развивается аплазия костного мозга [2,4,8,27].

Исследования последних лет обнаружили наличие общего для депрессий кроветворения молекулярного дефекта, который возникает в результате соматической мутации гена PIG-A, связанного с X- хромосомой и участвующего в синтезе белкового комплекса GPI (гликозилитолфосфолипидный якорь), способного инактивировать комплемент на поверхности клеток, в частности эритроцитов. Появление даже небольшого количества PIG-A дефектных кроветворных клеток может оказаться причиной иммунной атаки, направленной на нормальный гемопоэз с развитием аплазии костного мозга [18,26].

Клиническая картина депрессии кроветворения при АА складывается из анемического, геморрагического синдромов, а также синдрома инфекционных осложнений. Клинические проявления зависят от выраженности цитопении [2,10,14,17]. Диагноз АА устанавливают на основании типичной гистологической картины костного мозга, получаемого методом трепанобиопсии из гребня подвздошной кости. При гистологическом исследовании костного мозга обнаруживается большое количество жировой ткани, содержание которой может достигать 90%. Среди доминирующей жировой

ткани встречаются стромальные и лимфоидные элементы. Деятельные клетки костного мозга представлены крайне скудно: в небольшом количестве встречаются эритроидные и гранулоцитарные предшественники. Мегакариоциты, как правило, отсутствуют.

Течение болезни хроническое, средняя продолжительность жизни нелеченных тяжелых больных ТАА составляет 3-6 месяцев и только 20% больных живут больше 1 года. Не тяжелые апластические анемии протекают более благоприятно, причем в некоторых случаях возможно спонтанное выздоровление [2,14,17]. Принимая во внимание неблагоприятный прогноз у большинства больных АА, лечение этого заболевания необходимо начинать сразу после диагностирования заболевания.

Лечение АА направлено на коррекцию цитопенического синдрома и костномозговой недостаточности, а также на борьбу с инфекционными осложнениями. Тактика лечения в последние годы существенно изменилась, если в 80-х и 90-х гг. предпочтение отдавали монотерапии антилимфоцитарным глобулином (АЛГ), циклоспорином А или проводили спленэктомию, то в середине 90-х была предложена комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая в себя различные программы лечения [6,9,12].

Одним из перспективных методов лечения является трансплантация аллогенного, совместимого по HLA-антигенам, костного мозга. Трансплантация костного мозга (ТКМ) является абсолютным показанием для лиц, имеющих тяжелую форму апластической анемии (с уровнем тромбоцитов ниже $20,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, количеством ретикулоцитов после коррекции менее чем 1 % и числом клеток костного мозга менее 25 % от общего объема) [3,6,21]. ТКМ показана лицам в возрасте 20-40 лет при наличии подходящего донора и должна быть ранней, когда аллоиммунизация вследствие заместительной терапии, еще невелика [2,3,22]. Для успешной трансплантации у взрослых необходимо, чтобы у донора и реципиента совпадали не менее 5 из 6 антигенов HLA (HLA-A, HLA-B и HLA-DR). Различие более чем по одному из этих антигенов приводит к высокому риску реакции «трансплантат против хозяина». Существенным и не маловажным недостатком этого метода является ограниченная возможность его применения, обусловленная нередко с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов, что и предопределило поиск новых эффективных методов терапии этого грозного заболевания.

Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессоров позволили значительно повысить эффективность лечения больных АА [5,8,9,12,29]. Учитывая роль супрессорного действия Т-лимфоцитов в подавлении функции стволовых клеток, в лечении АА, широко используют циклоспорин А (ЦСА), который представляет собой циклический полипептид, синтезируемый двумя штаммами грибов. Иммуносупрессивное действие циклоспорина А проявляется в ингибировании продукции интерлейкина 2 (ИЛ-2), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-3 (ИЛ-3) и блокировании пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию ИЛ-2. ЦСА назначается в дозе 10 мг/кг в день, коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата под контролем уровня ЦСА в сыворотке крови, уровня креатинина, билирубина, активности печеночных ферментов. В среднем длительность курса составляет от 18 до 24 месяцев [5,12]. Терапия ЦСА проводится в сочетании с препаратами магния и под контролем содержания магния в сыворотке крови. Терапия ЦСА может осложниться развитием нефротоксичности. Нередко имеет место повышение АД, появляется тремор пальцев рук, парестезии, гиперплазия десен, гинекомастия, гипертрихоз, встречаются электролитные нарушения. Следует отметить, что все эти осложнения появляются на фоне приема максимальной дозы ЦСА в первые 2-3 недели приема [5,9]. Непосредственный положительный эффект ЦСА у ранее нелеченных больных, как и при применении АЛГ равен 50-60%, однако по-видимому, этот препарат не обеспечивает достаточной иммуносупрессии и его отмена приводит к рецидиву заболевания [25]. Другой иммуносупрессант – антилимфоцитарный глобулин (антигитомоцитарный глобулин), полученный путем иммунизации лимфоцитами человека лошадей или коз, эффективен примерно у 60% взрослых и 50% детей, больных АА. Его обычно вводят в дозе 20 мг/кг в сутки в/венно в течение 5 дней. Одновременно с АЛГ во избежание развития аллергических осложнений внутривенно капельно вводится метилпреднизолон в стартовой дозе 2 мг/кг массы тела в сутки с постепенной его редукцией к 14 дню. На 7-14 день от начала терапии у 50 % больных развивается сывороточная болезнь, которая проявляется в виде лихорадки, кожного зуда, полиартралгий, миалгий. Возможны повышение активности трансаминаз, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстрой-

ства. С целью предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендовано проведение тестов на чувствительность больного к вводимому препарату. Положительное влияние развивается через 3–4 месяца. Показана большая эффективность комбинированной программы лечения АА – ИСТ (АТГ + ЦСА), дающая возможность получить положительные результаты у 87% пациентов при 10 – летней общей выживаемости до 75%. Ее применение целесообразно при ТАА [8,12,22].

Несмотря на достижения современной науки, не стоит забывать и об одном из давно известных методов лечения АА, особенно среднетяжелых форм - это спленэктомия. Считается, что удаление органа, в котором происходят повышенное разрушение клеток крови и их депонирование, увеличивает эффективность заместительной гемотрансфузионной терапии. Возможно, что механизм влияния спленэктомии на течение АА связан с тем, что в результате удаления селезенки удаляется большая масса активированных лимфоидных клеток, участвующих в патогенезе АА [13]. В последние годы предлагается проведение спленэктомии у больных, ответивших на иммуносупрессорную терапию АЛГ и ЦСА [12,13]. Проведение спленэктомии у гематологических больных, до сих пор остается трудным и опасным методом лечения, об этом свидетельствует и число послеоперационных осложнений (гематомы операционного шва, кровотечение из ложа удаленной селезенки, панкреатит, геморрагический плеврит), но многолетний опыт лечения доказал, что в результате удаления селезенки значительно снижается потребность в гемотрансфузиях и уменьшается выраженность геморрагического синдрома [17]. Для обеспечения удовлетворительного качества жизни больных, большое значение в терапии АА имеет поддерживающая заместительная гемокомпонентная терапия. Эритроцитную массу следует переливать при снижении гемоглобина ниже 70 г/л, когда у больных обычно появляются симптомы тканевой гипоксии. Показанием к переливаниям тромбоцитной массы служит выраженность геморрагического синдрома, который, как правило, проявляется при снижении числа тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ [18]. В случаях, когда у больного имеются HLA совместимые родственники и предполагается проведение ТКМ, трансфузий компонентов крови (эритроцитов и тромбоцитов) следует избегать. Этим предотвращается сенсibilизация больных и уменьшается риск отторжения трансплантата

[2,12,27]. Для борьбы с посттрансфузионным гемохроматозом, усугубляющим костномозговую недостаточность и способствующего развитию цирроза печени и поджелудочной железы, используется десферал по 500 мг в день в/мышечно или в/вено [2]. Инфекционные осложнения, возникающие на любом из этапов лечения, особенно при проведении иммуносупрессивной терапии, возникают практически у всех больных АА и часто приводят к смертельному исходу. Наиболее часто встречающимися инфекционными осложнениями, являются пневмоцистная пневмония, герпетические вирусные инфекции и оппортунистические инфекции, обусловленные грибами (*Aspergillus* spp.). В связи с чем, больным АА с глубокой нейтропенией и лихорадкой показана терапия антибиотиками широкого спектра действия под контролем бактериологического исследования крови и мочи, с обязательной изоляцией в стерильные палаты [21]. В случае отсутствия эффекта от антибактериальной терапии, у лихорадящих больных с отрицательными результатами культуральных исследований применяются противогрибковые препараты: кетоконазол, флуконазол, итраконазол [7]. Все представленные выше методы лечения относятся к очень дорогостоящим.

Поэтому, дальнейший поиск методов лечения, способствующих развитию продолжительных ремиссий заболевания, представляется актуальным и своевременным [1,10,17]. Кыргызские ученые - Миррахимов М.М. (1977) и Раимжанов А.Р. (1988, 2002) предложили немедикаментозный метод лечения АА – горно-климатическое лечение, значительная эффективность которого доказана их многолетними научными исследованиями и клиническими наблюдениями. Лечебный эффект в условиях высокогорья вызывают такие факторы, как недостаточное содержание кислорода в атмосферном воздухе, пониженное барометрическое давление, сравнительно низкая температура окружающей среды, высокое ультрафиолетовое облучение и др. [10,15,17]. Сложный механизм их влияния на организм человека до конца не выяснен, и тем более сложным оказывается его влияние на больных с депрессиями кроветворения. Данные, полученные на протяжении 40-летнего опыта подтверждают, что в условиях высокогорной адаптации у больных включаются «экстренные» и «долговременные реакции», в результате чего, происходит активизация кроветворения, улучшается шунтовое кроветворение, происходят положительные сдвиги в иммунной системе и системе гемостаза, что с успехом позволяет нам использовать

высокогорную климатотерапию в качестве одного из методов лечения цитопенических синдромов [14,15,16,17].

Литература:

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. // М.: Медицина. – т. I, П. – 1985.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. // М.: Медицина.- Т 3.- 2005.- С.78 – 95.
3. Ганапиев А.А., Абдулкадыров К.М., Цандер А., Афанасьев Б.В. Трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия при лечении больных апластической анемией. // НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ, С- Пб, Россия. Университет, Гамбург, Германия.- 2000.
4. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В. Т. Лабораторная диагностика. М.: 2009.
5. Зимин Ю.И. Клиническое использование и механизм действия циклоспорина А. // Автоматизированные информационные комплексы «Новартис АГ», 2002.
6. Зубаревская Л.С., Михайлова Н.Б., Маринец О.В., Афанасьев Б.В. Фармакотерапия гематологических и онкологических больных при использовании трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. // Гематол. и трансфузиол. - 2001.- т.43.- №5.- с.43-44.
7. Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. и др. Алгоритмы лечения; профилактика кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами, депрессиями кроветворения. Гематол. и трансфузиол., 2007;52:4.
8. Марш Дж. К.У. Патогенетические аспекты лечения апластической анемии. // Гематол.и трансфузиол. – 2000. - №1. - с.26-32.
9. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Маслова Е.Р., Устинова Е.Н. Эффективность циклоспорина А в лечении взрослых больных апластической анемией. // Тер. архив.- 2001.- №7.- с.56.
10. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом.- Л.:Медицина, 1977.- 208 с.
11. Михайлова Е.А., Ядрихинская В.Н., Савченко В.Г. Апластические анемии и вирусные гепатиты (постгепатитные апластические анемии) // Тер. архив. – 2002.- №7. – с.64-69.
12. Михайлова Е.А. Протокол комбинированной терапии взрослых больных апластической анемией. В кн.: Программное лечение лейкозов. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г.- М.,2002.-180 с.
13. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н. и др. Спленэктомия- этап программной терапии больных апластической анемией. Тер. арх., 2006; 78: 52-7.
14. Раимжанов А.Р. Клиническая картина и гемопоэз у больных с цитопеническими синдромами и железодефицитной анемией в условиях высокогорья: Автореф. дисс. д-ра. мед. Наук., М. - 1988.
15. Раимжанов А.Р., Маматов С.М., Алмерекова А.А. и др. Достижения высокогорной гематологии в Кыргызской Республике. // Центрально-Азиатский Медицинский журнал. – 1997. - Том III. - №1. - с. 72-78.
16. Раимжанов А.Р., Маматов С.М., Турсунбаев М.С., Козинец Г.И. Результаты изучения гематологических показателей больных апластической анемией в процессе высокогорной климатотерапии. // Гематол.и трансфуз. – 1999.- №3. – с. 64-68.

17. Раимжанов А.Р. Апластическая анемия и горный климат. Бишкек, 2002, 304 с.
18. Шиффман Ф.Дж. Патология физиология крови. М.; СПб., 2000.
19. Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессии кроветворения. - М.: Медицина, 1987.
20. Cariani E., Pelizzari A.M., Rodella A. et al. Immune-mediated hepatitis-associated aplastic anemia caused by the emergence of a mutant hepatitis B virus undetectable by standard assays. *J. Hepatol.* 2007; 46: 743-7.
21. Gluckman E., Horowitz M.M., Champlin R.E. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-disease prophylaxis regimen on outcome. *Blood* 2002; (79): 269-75.
22. Horstmann M., Stockschlader M, Kruger W et al. Cyclophosphamide/antithymocyte globulin conditioning of patients with severe aplastic anemia for marrow transplantation from HLA-matched siblings: preliminary results. *Ann Hematol* 2005; (71): 77-81.
23. Issaragrisil S., Kaufman D.W., Anderson T. et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006; 107: 1299-307.
24. Kaufman D.W., Kelly J.P., Jurgelon J.M. et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur. J. Haematol. Suppl.* 1996; 60:23-30.
25. Marsh J.C. Results of immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematol.*, 2000
26. Mochizuki K., Sugimori S., Feng X. et al. Small populations of PNH- type cells in aplastic anaemia patients are derived from PIG-A mutant stem cell clones without proliferative advantage. *Blood* 2006; 108:974.
27. Nakao S. Role of T- lymphocytes in the pathophysiology of aplastic anemia. In: Schrezenmeier H., Bacigalupo A. eds. *Aplastic anemia. Pathophysiology and treatment.* Cambridge University Press: 2000.
28. Schrezenmeier H., Hinterberger W., Hows J. et al. Second immunosuppressive treatment for patients with aplastic anemia not responding to the first course of immunosuppression: a report for the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 15 (Suppl 2); A65.
29. Yong N.S., Barret A.J. The treatment of severe aplastic anemia. *Blood*, 1995, 85: 3367.
30. Tichelli A., Schrezenmeier H., Bacigalupo A. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia. In: Schrezenmeier H., Bacigalupo A., eds. *Aplastic anemia. Pathophysiology and treatment.* Cambridge University Press: 2000.

Рецензент: к.мед.н., доцент Джакыпбаев О.А.