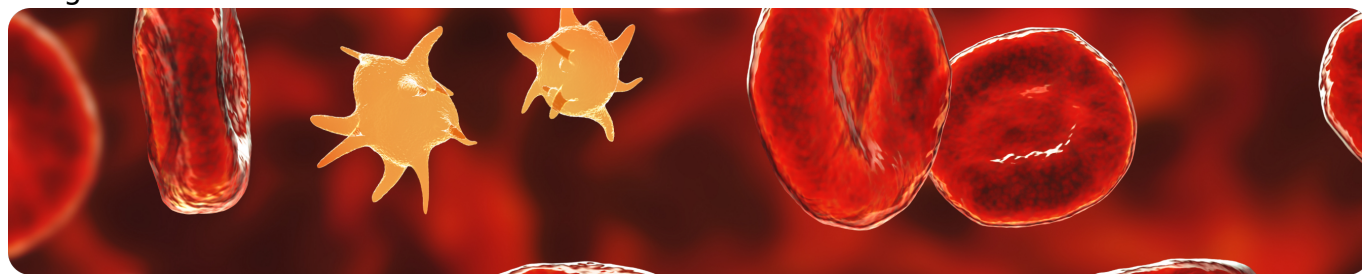


Апластическая анемия

Image



Апластическая анемия

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией (дефицит эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов), обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток¹.

Ведущим механизмом развития АА считается аутоиммунная реакция, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза. Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации и стимуляции апоптоза гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и Т-киллерами. Постепенно развивается аплазия костного мозга и значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток¹.

Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением железа в костном мозге, миокарде, печени, эндокринных и половых органах, что вызывает нарушение функции этих органов¹.

Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), [миелодиспластический синдром](#) (МДС), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения АА. Численность клеток ПНГ-клонов в процессе течения АА может меняться: увеличиваться вплоть до трансформации в классическую ПНГ или уменьшаться до полного исчезновения. Эволюция в классическую ПНГ составляет 11–17%¹.

Первым клиническим проявлением АА, как правило, является геморрагический синдром различной интенсивности. Также могут наблюдаться более частые инфекции, симптомы анемии, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, зрительные расстройства в результате кровоизлияний в сетчатку^{1,2}.

В отсутствие специфической терапии летальность АА превышает 70%³. При нелеченой тяжелой АА (ТАА) пациенты умирают в течение года⁴. У пациентов с ТАА наличие цитогенетических аномалий ухудшает прогноз⁵.

В европейских странах заболеваемость АА составляет 2 случая на 1 млн населения в год, в Восточной Азии заболеваемость АА в 2–3 раза выше⁶. АА может возникать в любом возрасте, однако пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 10 до 25 лет и у пациентов старше 60 лет². В РФ относится к орфанным заболеваниям.

Классификация заболевания

Самым распространенным вариантом приобретенной АА является идиопатическая АА (этиологический фактор не идентифицирован), на долю которой приходится порядка 80% случаев¹.

Далее следуют вирус-ассоциированная АА, развивающаяся на фоне вирусного гепатита, вируса Эпштейна–Барр, вируса иммунодефицита человека, парвовируса В19 у пациентов с иммунодефицитом, и лекарственная или токсическая АА, развивающаяся как нежелательное явление при приеме хлорамфеникола, отравлении бензином и некоторыми другими агентами¹.

В зависимости от наличия у пациента клонов стволовых клеток с мутацией в гене PIG-A — так называемый клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон) — выделяют¹:

- АА, протекающую без ПНГ-клона;
- АА, протекающую с ПНГ-клоном;
- АА, протекающую с синдромом ПНГ (субклинические признаки внутрисосудистого гемолиза).

В случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) через 6 месяцев от начала лечения или после второго курса АТГ принято ставить диагноз рефрактерной АА¹.

Диагностика АА

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению апластической анемии, диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений болезни и данных лабораторного обследования¹.

Основными клиническими проявлениями АА являются¹:

- анемический синдром;
- геморрагический синдром;
- тяжелые инфекции.

Критерии постановки диагноза (рис. 1)¹:

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин менее 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$);
- Уменьшение клеточности костного мозга менее 25% (по отношению к возрастной норме), или клеточность более 25%, но менее 50% при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазматические клетки)

менее 30% и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стернальная пункция);

- Аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия).

В зависимости от уровня цитопении (выраженного сниженного числа клеток относительно нормы) выделяют следующие по тяжести формы АА¹:

- Нетяжелую АА — уровень нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- ТАА — уровень нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $20 \text{ кл} \times 10^9/\text{л}$;
- Сверхтяжелую АА — уровень нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$.

Image



Рисунок 1. Алгоритм диагностики АА

Диагноз АА ставится методом исключения, таким образом, особое внимание следует уделить дифференциальной диагностике АА⁷. В ходе диагностики необходимо подтвердить диагноз и исключить возможные причины панцитопении и гипоцеллюлярного костного мозга, включая поздние проявления врожденных синдромов недостаточности костного мозга. На данный момент отсутствует единый метод, который позволил бы надежно установить диагноз приобретенной (идиопатической) АА¹.

Изучение анамнеза

При сборе анамнеза пациента с подозрением на АА рекомендуется выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также следует уточнять наличие сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения [трансплантации гемопоэтических стволовых клеток](#) (ТГСК)¹.

Физикальный осмотр

При АА осмотр включает измерение и оценку¹:

- роста и массы тела;
- температуры тела;
- состояния костно-суставной системы;
- наличия признаков геморрагического синдрома;
- отсутствия гепатоспленомегалии, лимфаденопатии;
- наличия признаков дисфункции сердца, легких, печени, почек, органов эндокринной системы.

Рекомендуется обращать внимание на аномалии, характерные для врожденных форм АА: пигментацию кожных покровов, дистрофию ногтей, лейкоплакию слизистых, аномалии развития глаз, аномалии зубов, раннее поседение и выпадение волос, гипогонадизм¹ и т. д.

Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнение следующих диагностических исследований¹:

- Общий анализ периферической крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчетом тромбоцитов «глазами». Для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови;
- Биохимическое исследование крови;
- Исследование феррокинезики с целью выявления вторичного гемосидероза: железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, трансферрин;
- Цитологическое исследование костного мозга (стерильная пункция);
- Стандартное цитогенетическое и флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) исследования клеток костного мозга (стерильный пунктат) с целью дифференциальной диагностики с миелодиспластическим синдромом (МДС);
- Гистологическое исследование костного мозга. Необходимо выполнение билатеральной трепанобиопсии передних или задних остей подвздошных костей с целью исключения гипопластического МДС;
- Цитохимическое исследование эритрокариоцитов. Выявление кольцевых сидеробластов в количестве более 5% требует дополнительного обследования для исключения МДС;
- Определение ПНГ-клона методом высокочувствительной проточной цитометрии. Выявление ПНГ-клона вне зависимости от процентного содержания ГФИ-дефектных клеток среди гранулоцитов, эритроцитов и моноцитов не исключает диагноз АА;
- Определение прямой пробы Кумбса. Наличие положительной пробы сомнительно для диагноза АА;
- Исключение системных коллагенозов у всех больных при диагностике АА: определение содержания в крови антител к кардиолипину, антител к бета-2-гликопротеину; исследование уровня антител фосфолипидов в крови (волчаночный антикоагулянт); определение содержания антинуклеарных антител, антител к двуспиральной (нативной) ДНК для исключения системных коллагенозов;
- При подозрении на врожденную АА — проведение теста на ломкость хромосом с использованием бифункционального алкилирующего агента (диэпоксидан) для исключения анемии Фанкони;
- Секвенирование панели генов анемии Фанкони и врожденного дискератоза с целью исключения конституциональных форм АА при рефрактерном к ИСТ

течении заболевания.

Лечение АА

Молодым пациентам и пациентам при наличии подходящего донора показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)¹.

Патогенетическое лечение АА включает проведение комбинированной ИСТ (АТГ в комбинации с циклоспорином А), целью которой является уменьшение или устранение иммунной атаки на клетки-предшественницы¹.

При наличии показаний назначается хелаторная терапия избыточного уровня железа, а также заместительная гемотрансфузионная терапия (эритроцитная масса, тромбоконцентраты, свежезамороженная плазма)¹.

Сложности с терапией АА связаны с тем, что:

- Доноры для ТГСК находятся не более чем для 30% пациентов⁸;
- Трансплантация сопровождается потенциально жизнеугрожающими осложнениями, включая реакцию «трансплантат против хозяина»⁸;
- Порядка 30% пациентов с ТАА не отвечают на стандартную ИСТ⁹;
- Около 40% ответивших на ИСТ впоследствии рецидивируют⁵.

Причиной неэффективности ИСТ может быть доказанное снижение количества стволовых клеток и их неспособность воспроизвести гемопоэз в нужном объеме у пациентов с тяжелой АА¹⁰.

Общая схема лечения АА приведена на рис. 2.

Image

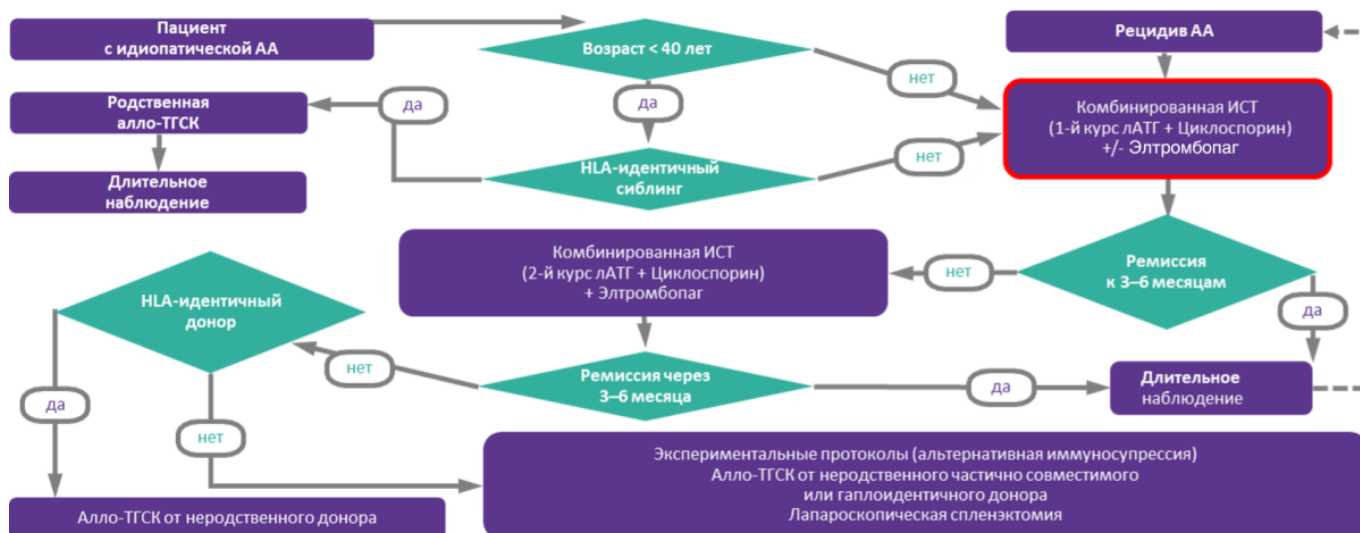


Рисунок 2. Алгоритм лечения АА

Список литературы

1. Михайлова ЕА, Фидарова ЗТ, Троицкая ВВ, и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). Гематология и трансфузиология. 2020;65(2).
2. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, и др. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147(1):43-70.
3. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, и др. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93(4):518-523.
4. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, и др. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood. 1979;53(3):504-514.
5. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood, J Am Soc Hematol. 2012;120(6):1185-1196.
6. Peslak SA, Olson T, Babushok D V. Diagnosis and treatment of aplastic anemia. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(12):70.
7. Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. Hematol Am Soc Hematol

Educ Progr. 2011;2011:76–81. doi:10.1182/asheducation-2011.1.76

8. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. Lancet. 2005;365(9471):1647–1656.
9. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, и др. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood, J Am Soc Hematol. 2014;123(12):1818–1825.
10. Maciejewski JP, Salleri 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. 1996.

11213632/REV/WEB/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/aplasticheskaya-anemiya>