

Федеральное медико-биологическое агентство

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)**

**Применение программ иммуносупрессивной терапии больных апластической
анемией с учётом прогностически значимых патогенетических особенностей
нарушения кроветворения**

Санкт-Петербург
2015

Предисловие

Методические рекомендации посвящены методам лечения больных апластической анемией, которым не показана трансплантация костного мозга либо отсутствует возможность проведения трансплантации из-за наличия сопутствующей патологии, отсутствия совместимого донора. Предложено использование программ иммуносупрессивной терапии апластической анемии с учётом оценки прогностически значимых показателей и патогенетических особенностей заболевания, начиная с этапа диагностики и на всех этапах заболевания. Рассматриваются как стандартные методы терапии, так и возможности использования дополнительных методов лечения, а также сопутствующая терапия, направленная на поддержание основных показателей крови на безопасном уровне, профилактику и лечение осложнений. Приведены критерии оценки эффективности лечения и показания к модификации программ терапии для получения более полных и стойких ответов. Предложенный методический подход, учитывающий индивидуальные особенности течения заболевания у пациентов с апластической анемией, позволит оптимизировать лечение пациентов данной группы.

Методические рекомендации предназначены для врачей: гематологов, онкологов.

Область применения: специализированная гематологическая помощь.

Авторы: К.М. Абдулкадыров, Е.Р. Шилова, С.С. Бессмельцев, А.В. Четкин, С.В. Грицаев, Л.В. Стельмашенко, О.Е. Розанова, Н.А. Потихонова, И.И. Зотова, Ж.В. Чубукина

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор А.Н. Богданов
доктор медицинских наук, доцент А.Г. Максимов

Организация-разработчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Утверждены заместителем руководителя Федерального медико-биологического агентства
Е.Ю. Хавкиной 22.10.2015, Рег.№56-2015

Содержание

Введение	4
Область применения	6
Обозначения и сокращения	7
Основные нормативные положения	8
1. Методики проведения исследований	8
1.1 Методика определения тактики терапии на этапе постановки диагноза ...	8
1.2 Терапия первой линии	10
1.3 Терапия второй линии	14
1.4 Дополнительные методы терапии	15
1.4.1 Использование препаратов микофеноловой кислоты	15
1.4.2 Пульс-терапия метипредом	15
1.5 Терапия больных с АА, ассоциированной с ПНГ-клоном	16
1.6 Сопроводительная терапия	16
1.6.1 Методы коррекции анемического синдрома	17
1.6.2 Методы коррекции геморрагического синдрома	18
Заключение	19
Библиография	20
Список исполнителей	23

Введение

Апластическая анемия (АА) – редкое тяжёлое заболевание системы крови, в основе патогенеза которого лежит количественная недостаточность гемопоэтических клеток с замещением деятельного клеточного костного мозга (КМ) жировым, что проявляется панцитопенией с развитием анемического и геморрагического синдромов, инфекционных и воспалительных осложнений.

При тяжёлой апластической анемии (ТАА) у пациентов моложе 20 лет оптимальным методом лечения, направленным на восстановление дефицита гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), является трансплантация ГСК (ТГСК) от совместимого родственного донора, которая обеспечивает долгосрочную выживаемость более 80% больных. Однако, учитывая тот факт, что не более 20% больных АА имеют совместимого родственного донора и могут рассчитывать на выполнение ТГСК в качестве терапии первой линии, а также принимая во внимание высокий риск отторжения трансплантата при большим количестве трансфузий в анамнезе, основным методом лечения для большинства пациентов является иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [1, 2, 3, 4]. ИСТ рассматривается как эффективный патогенетический метод терапии, поскольку основным патогенетическим механизмом развития АА считается иммуноопосредованное повреждение кроветворной стволовой клетки [1, 5, 6].

«Золотым стандартом» лечения АА, дающим наилучшие результаты, является комбинированная иммуносупрессивная терапия ИСТ с применением препаратов антилимфоцитарного/антитимоцитарного глобулина (АЛГ/АТГ) и циклоспорина А (ЦА), независимо от их возраста и степени тяжести аплазии. Комбинированная ИСТ в сравнении с монотерапией наиболее результативна не только при тяжёлой АА (ТАА), но и при АА умеренной степени тяжести («нетяжёлой АА» – НАА) и позволяет получить стойкие ремиссии у 60-80% пациентов [4, 5, 7, 8, 9, 10].

Прогноз заболевания зависит, преимущественно, от степени тяжести аплазии и срока начала активной терапии [2,6,9]. Первые положительные результаты при проведении ИСТ отмечаются обычно через 2-3 месяца, а эффективность терапии оцениваются обычно через 3-6 месяцев от начала лечения. Показателями ремиссии является исчезновение трансфузионной зависимости и восстановления отдельных клеточных линий.

Определённая часть больных оказывается резистентной к проводимой ИСТ. Примерно у трети больных результаты бывают нестойкими и после полученной ремиссии вновь наблюдаются рецидивы заболевания [1,2,3,6,8]. В подобных случаях рассматривается вопрос об использовании альтернативных методов ИСТ или проведении ТГСК. В то же время долговременное наблюдение показало, что общая выживаемость больных,

получавших ИСТ, ассоциируется с наличием ранних критериев ремиссии [5,9,10, 11]. В связи с этим особую клиническую значимость приобретает выявление и использование ранних критериев прогнозирования хорошего ответа на ИСТ и, напротив, определение неблагоприятных факторов для изменения тактики лечения.

В последние десятилетия предпринимались попытки использования в лечении больных АА новых препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием (моноклональных антител, блокаторов ФНО, препаратов микофеноловой кислоты и др.) и стимулирующих кроветворение (колониестимулирующие факторы, агонисты рецепторов тромбопоэтина) [4, 5, 6, 12, 13, 14]. Сведения о результативности их применения неоднозначны и имеется необходимость в уточнении показаний к применению таких средств в лечении больных АА.

Учитывая частоту выявления ПНГ-клона у больных АА (от минорного до значимого с манифестным внутрисосудистым гемолизом), важно определить клиническую значимость выявленных изменений и определить показания к назначению дополнительных методов терапии.

Немаловажным аспектом лечения больных АА является адекватная сопроводительная терапия. Цель такой терапии – поддержание основных гематологических показателей, профилактика и купирование тяжёлых геморрагических и других осложнений до восстановления кроветворения.

Предлагаемая нами программа терапии больных АА, предусматривает оценку особенностей течения заболевания на этапе первичной диагностики и в процессе терапии. Наряду с критериями степени тяжести заболевания, предлагается учитывать также и дополнительные прогностические факторы и ранние критерии эффективности терапии, которые позволяют более точно оценить перспективы лечения по данной программе у конкретного больного. Использование комплекса морфологических, гистологических и иммунологических методов исследований, применение всего арсенала средств сопутствующей терапии, своевременное изменение тактики лечения позволят повысить эффективность лечения больных АА.

Обозначения и сокращения

АА	– Апластическая анемия
АТГ	– Антитимоцитарный глобулин
Г-КСФ	– Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ИСТ	– Иммуносупрессивная терапия
Илβ	– Интерлейкин β
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа
КМ	– Костный мозг
КСФ	– Колониестимулирующий фактор
МП	– Метилпреднизолон
МФК	– Микофеноловая кислота
НАА	– Нетяжёлая апластическая анемия
ПНГ	– Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПР	– Полная ремиссия
СЗП	– Свежезамороженная плазма
ТАА	– Тяжёлая апластическая анемия
ТГСК	– Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	– Трансплантация костного мозга
ЦА	– ЦиклоспоринА
ЧР	– Частичная ремиссия
ФНО	– Фактор некроза опухоли
Эпо	– Эритропоэтин
GPI	– Гликозилфосфатидилинозитол

Основные нормативные положения

1 Методики проведения исследований

1.1 Методика определения тактики терапии на этапе постановки диагноза

В соответствии с международной классификацией с использованием так называемых модифицированных критериев Camitta, при установлении диагноза АА определяется степень тяжести заболевания [2, 3, 15, 16].

Дополнительные исследования, отражающие наряду с общепринятыми критериями диагностики и степени тяжести также факторы, патогенетические механизмы развития заболевания, позволяют более достоверно оценить предполагаемую эффективность терапии [16].

Материалы

- Стандартное оснащение клиничко-диагностической лаборатории
- иглы-трепаны для проведения трепанобиопсии
- иглы для пункции костного мозга с упором
- реагенты и расходные материалы для цитометрических исследований
- проточный цитофлуориметр (типа Cytomics FC 500 с принадлежностями)
- тест-наборы для определения ФНО α

Методы

Используются рутинные методы исследования гемограммы и миелограммы, гистологического исследования трепанобиоптатов подвздошной кости.

В качестве дополнительных исследований, позволяющих уточнить патогенетические особенности заболевания и определить факторы прогноза течения АА могут использоваться цитогенетические методы, методы проточной цитометрии, молекулярно-генетическое HLA-типирование

С целью выявления вариантов заболевания, ассоциированных с наличием ПНГ-клона, всем пациентам с АА следует проводить анализ на выявление ПНГ-клона методом высокочувствительной проточной цитометрии. При определении размера ПНГ-клона свыше 5% показано обследование больного для выявления внутрисосудистого гемолиза: развёрнутый биохимический анализ, определение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаптоглобина.

HLA-типирование клеток крови проводится при наличии показаний к ТГСК и для определения факторов прогноза течения АА.

Все вышеперечисленные методы исследований подробно описаны в методических рекомендациях «Комплексная программа диагностики апластической анемии с определением прогностически значимых патогенетических особенностей заболевания»

(СПб, 2015), в связи с чем они здесь не представлены с целью сокращения объёма документа [16].

Оценка результатов

Выделяют следующие варианты АА:

Тяжёлая АА (ТАА) - Клеточность костного мозга $<25\%$ или $25-50\%$ при $<30\%$ остаточных гемопоэтических клеток в сочетании с наличием 2 из 3 критериев по гемограмме:

- число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$
- число тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$
- число ретикулоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ (или с коррекцией по гематокриту менее 1%)

Нетяжёлая АА (НАА) - показатели не соответствуют критериям ТАА

Выделяют также сверх-ТАА при числе нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$

ТАА и сверх-ТАА требуют не только активного лечения в связи с высоким риском развития жизненно угрожающих осложнений, но и решения вопроса о возможности и проведения трансплантации костного мозга (ТКМ) – метода выбора для больных в возрасте до 40 и, особенно – до 20 лет.

Наряду с критериями степени тяжести заболевания обращается внимание на представленные ниже прогностические факторы и показатели, учёт которых позволяет назначить адекватную сопутствующую терапию:

- индекс продукции ретикулоцитов (ИПР);
- исследование препарата трепанобиоптата на наличие отложений гемосидерина у больных с длительным трансфузионным анамнезом;
- исследование продукции цитокинов (в первую очередь ФНО- α) мононуклеарами крови и костного мозга, исследование наиболее значимых в патогенезе АА субпопуляций лимфоцитов (зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+ CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+ CD8^+$), НК-клеток ($CD3^-CD16/56^+$), НКТ-клеток ($CD3^+CD16/56^+$).

Индекс продукции ретикулоцитов (ИПР) является дополнительным показателем, отражающим пролиферативный потенциал кроветворных клеток. Его значительное снижение свидетельствует о глубокой депрессии гемопоэза.

Наличие отложений гемосидерина – следствие посттрансфузионной перегрузки железом и неэффективного эритропоэза – является неблагоприятным фактором для приживления трансплантата и должно учитываться при определении показаний к ТКМ, а при проведении ИСТ служит показанием к назначению хелаторной терапии.

Значительное повышение вышеуказанных иммунологических показателей свидетельствует о ведущей роли иммунообусловленных деструктивных процессов в

патогенезе заболевания, а контроль их динамики в ходе лечения может служить критерием адекватности проводимой ИСТ.

1.2 Терапия первой линии

Лечение следует начинать сразу же после установления диагноза при всех формах АА, поскольку длительная выжидательная тактика лечения снижает эффективность последующей терапии [1, 2, 6, 16].

Комбинированная ИСТ с использованием АТГ и ЦА

Комбинированная ИСТ с использованием Антитимоцитарного глобулина (АТГ) и Циклоспорина А (ЦА) является общепризнанным «золотым стандартом» ИСТ больных АА.

Антитимоцитарный глобулин (АТГ) – препарат, получаемый путём иммунизации животных лимфоцитами человека (тимоцитами плода). Использование препаратов данного ряда в терапии больных АА базируется на их избирательном лимфоцитотоксическом эффекте в отношении активированных Т-супрессоров, ингибиции продукции Т-клетками супрессивных цитокинов.

Циклоспорин А (ЦА) – метаболит грибка *Tolipocladium inflatum*, циклический полипептид. Препарат подавляет продукцию лимфокинов и их фиксацию на специфических рецепторах; ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных клеток, снижает активность генов, отвечающих за синтез интерлейкина-2 и ряда других цитокинов. Достоинством ЦсА является его специфическое обратимое действие на иммунокомпетентные клетки при отсутствии подавляющего влияния на гемопоэз. При этом влияние ЦА на противоифекционный иммунитет минимально.

Материалы и оборудование

- Препараты АТГ: АТГАМ, Тимоглобулин
- пероральные препараты ЦА: Сандиммун-Неорал, Экорал, Биорал
- инфузоматы

Методы

Терапия АТГ проводится курсами в виде пролонгированных внутривенных введений по 4-5 дней в дозах от 3-5 мг/кг массы тела до 20-40 мг/кг в зависимости от вида препарата [1, 2, 3, 5, 18], Стандартными дозами для наиболее часто применяемого препарата лошадиного АТГ – АТГАМа являются дозы 20-40 мг/кг массы тела пациента на введение, для кроличьего АТГ – Тимоглобулина – 2,5 мг/кг. В первой линии терапии обычно используется АТГАМ. Рекомендуемые режимы введения при дозе 20 мг/кг предусматривают 5-дневный курс, при дозе 40 мг/кг – 4-дневный. Имеются данные об оптимальных результатах использования АТГАМа при курсовой дозе не менее 160 мг/кг, в связи с чем последний режим предпочтительнее [19].

Препараты вводятся на изотоническом солевом растворе в объёме 1-1,5 л, желательно в вену с большим объёмом кровотока, медленно, как правило, около 12 часов (от 8 до 18 часов по рекомендациям разных авторов). Для проведения необходимой терапии в полном объёме показана постановка центрального венозного катетера [17, 18, 20].

За час до начала инфузии АТГ рекомендуется профилактическое введение антигистаминных препаратов. Курс АТГ предусматривает одновременное назначение внутривенного метилпреднизолона (МП) в дозе около 1 мг/кг. Суточная доза МП обычно разделяется на первую половину для введения перед инфузией АТГ и вторую – для введения в конце инфузии. Длительность введения МП 30 - 60 мин. По окончании курса АТГ больного переводят на пероральный приём МП с постепенной отменой препарата при отсутствии признаков сывороточной болезни на 10-14 день терапии.

В процессе инфузии необходим постоянный контроль врача. В ходе терапии проводится лабораторный мониторинг с ежедневным контролем количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов с подсчётом лейкограммы. Возможно развитие выраженной лимфопении. Повышение же абсолютного числа нейтрофилов в ходе курса является благоприятным прогностическим признаком.

В ходе курса терапии АТГ предпочтительно избегать одновременного введения компонентов крови. При тяжёлой тромбоцитопении с высоким риском геморрагических осложнений и глубокой анемии показано введение терапевтических доз тромбоконцентрата и переливания эритроцитарной массы перед началом курсового лечения.

Следует помнить о возможности развития аллергических реакций, в том числе отсроченных (через 10-12 дней после курса), от преходящего кожного зуда до проявлений сывороточной болезни. При появлении аллергических реакций легкой степени тяжести показано назначение антигистаминных препаратов, кортикостероидов. В случаях с более тяжёлым течением аллергических реакций, нарастанием геморрагических проявлений лечение должно быть усилено внутривенным введением глюкокортикоидных препаратов пролонгированного действия.

Проводится контроль за состоянием свёртывающей системы крови, поскольку возможно развитие ДВС-синдрома с необходимостью трансфузий свежзамороженной плазмы (СЗП) и тромбоконцентрата.

Наличие инфекционных осложнений у пациентов с АА не является абсолютным противопоказанием для проведения ИСТ, но требует одновременного назначения антибиотиков, противовирусных и противогрибковых препаратов.

Пациентам с повышенным риском развития инфекционных осложнений (агранулоцитоз, наличие очагов хронической инфекции, персистенция вирусов)

рекомендуется назначение ципрофлоксацина, бисептола, ацикловира с профилактической целью.

Циклоспорин при сочетанной ИСТ назначается обычно в начальной дозе около 7 мг/кг массы тела больного сразу по окончании введений АТГ: с 5-го дня курса терапии при 4-дневной схеме, с 6-го – при 5-дневной [1, 2, 5, 18]. Возможно присоединение ЦА через 2-3 недели после начала курса АТГ [20]. При хорошей переносимости лечение в указанных дозах продолжается в течение 1-3 месяцев, затем переходят на терапию поддерживающими дозами препарата – около 5 мг/кг. Важно соблюдение всех правил приёма ЦА в соответствии с инструкцией. Первые стойкие положительные результаты отмечаются обычно через 2-3 месяца от начала терапии. Лечение может продолжаться до года – 2 лет и более в зависимости от эффекта у данного конкретного больного, но не менее 12 месяцев, поскольку риск рецидивов снижается при более длительном приёме ЦА [5, 18]. Плановое снижение дозы препарата проводится постепенно до полной отмены в течение 6 – 12 мес. Если в процессе снижения дозы отмечено ухудшение клинико-гематологических показателей, то дальнейшее снижение приостанавливается. При отсутствии побочных эффектов возможен возврат к более высоким дозировкам. Длительные наблюдения показали, что у 15-25% больных определяется циклоспориновая зависимость, при которой для сохранения ремиссии требуется продолжение приёма ЦА.

Побочные эффекты обычно дозозависимы и исчезают при уменьшении дозы или отмене ЦА. Наиболее частыми осложнениями являются гипертрофия дёсен, артериальная гипертензия, диспепсические явления, нарушение функции печени и почек. Возможны также головные боли, появление парестезий, гиперкалиемия, кожные аллергические реакции и редко – мышечные спазмы и судороги. При длительном приёме возможны также осложнения, связанные с иммуносупрессией в виде повышенной склонности к воспалительным заболеваниям, активации хронических очагов инфекции.

В ходе терапии показано определение уровня ЦА в сыворотке крови больных с помощью специальных наборов моноклональных антител (С-Kit). Целевым уровнем препарата в сыворотке крови считается 150 – 250 нг/мл. Основным же показателем токсичности препарата служит уровень креатинина в сыворотке крови. При повышении его уровня в процессе лечения ЦА на 50% доза препарата должна быть снижена наполовину. Предельный уровень креатинина не должен превышать 150% от верхней границы нормы.

Оценка результатов

Ранними предикторами эффективности ИСТ служат ретикулоцитарный и нейтрофильный ответ, которые могут быть выявлены в первые недели терапии. Косвенным

признаком появления ретикулоцитарного ответа служит повышение индекса, отражающего средний объем эритроцита – MCV [5].

Фактором благоприятного прогноза в отношении восстановления кроветворения под воздействием ИСТ является также наличие малого ПНГ-клона [21]. Становление ремиссии в результате успешной ИСТ сопровождается закономерным снижением спонтанной продукции ФНО и Ил β , уменьшением числа активированных Т-клеток в крови и костном мозге больных АА, в том числе минорных субпопуляций – Т-лимфоцитов с маркерами натуральных киллеров – (NKT-клеток), что может рассматриваться, как ранний благоприятный прогностический фактор [22, 23].

Наличие в HLA-генотипе пациентов с АА аллеля HLA- DRB1*15:01, по данным ряда исследователей, является фактором, прогнозирующим положительный ответ на стандартную ИСТ [1, 24].

Эффективность ИСТ окончательно оценивается через 3-6 месяцев от начала терапии. Для оценки результатов лечения больных АА в зависимости от тяжести течения заболевания Европейской группой экспертов предложены следующие критерии:

Для ТАА

- Полная ремиссия - Число нейтрофилов $>1,5 \times 10^9/\text{л}$
Число тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$
- Частичная ремиссия - Независимость от гемотрансфузий
Отсутствие критериев ТАА
Уровень гемоглобина, соответствующий возрастной норме

Для НАА

- Полная ремиссия - Критерии те же, что для ТАА
- Частичная ремиссия - Независимость от гемотрансфузий (если имелась исходно)
или нормализация по крайней мере одной клеточной линии
или повышение уровня гемоглобина >30 г/л от исходного (если исходно <60 г/л)
или повышение уровня лейкоцитов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ от исходного (если исходно $<0,5 \times 10^9/\text{л}$)
или повышение уровня тромбоцитов на $20 \times 10^9/\text{л}$ от исходного (при исходном уровне $<20 \times 10^9/\text{л}$) [2, 16].

Приём ЦА должен продолжаться после получения максимального гематологического ответа (ПР, стойкой ЧР с улучшением показателей по всем росткам кроветворения) 6 – 12

месяцев с последующей постепенной отменой, что позволяет свести к минимуму число рецидивов.

Критериями рефрактерности АА к ИСТ, указывающими на необходимость коррекции терапевтической тактики, являются: отсутствие минимального гематологического ответа в виде улучшения не менее 2-х клеточных линий через 3 месяца от начала терапии или отсутствие ЧР через 6 месяцев терапии.

По завершении ИСТ пациенты должны находиться под диспансерным наблюдением с регулярным контролем анализов крови в связи с имеющимся риском развития рецидивов и поздних клональных осложнений.

При неэффективном первом курсе комбинированной иммуносупрессивной терапии АТГ/ЦА для ТАА рассматривается возможность проведения ТКМ от совместимого донора [1, 5, 13, 20]. При этом вероятность благоприятных результатов выше при выполнении трансплантации в более ранние сроки. В случае отсутствия донора и АА умеренной степени тяжести проводится вторая линия ИСТ.

1.3 Терапия второй линии

Терапией второй линии у пациентов с АА может быть повторный курс АТГ или ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора, а в отдельных случаях – использование дополнительных методов лечения с включением новых средств ИСТ.

Вероятность достижения частичного и полного гематологического ответа при проведении повторного курса ИСТ сопоставима с результатами при проведении первого курса [1, 5, 10, 25]. Соответственно, пациентам получающим вторую линию терапии по поводу рецидива повторный курс ИСТ целесообразно вновь проводить препаратами АТГ и ЦА. Если при проведении начальных курсов терапии обычно используется лошадиный АТГ (АТГАМ), то при повторных курсах терапии целесообразно использовать в целях профилактики тяжёлых аллергических осложнений кроличий АТГ (Тимоглобулин) [1, 18].

Для пациентов с рефрактерностью к первой линии терапии или невозможностью проведения комбинированного лечения, рекомендуется либо ТКМ от гистосовместимого неродственного донора, либо применение нестандартных методов лечения. Такими методами терапии могут быть курсы ИСТ с использованием циклофосфида (что сопряжено с высокой токсичностью, особенно у больных более старшего возраста), пульс-терапии метилпреднизолоном, препаратов микофеноловой кислоты (МФК) и других средств иммуносупрессивного действия. В редких случаях рекомендуется проведение спленэктомии.

Материалы и методы при проведении повторных курсов ИСТ комбинацией АТГ и ЦА существенно не отличаются от терапии первой линии.

Оценка результатов

Отсутствие минимального гематологического ответа через 3-5 месяцев после второго курса ИСТ является свидетельством недостаточной эффективности проведенного лечения. Если отсутствует эффект терапии при соблюдении выше рекомендованных режимов, результат лечения расценивается, как рефрактерность.

1.4 Дополнительные методы терапии

1.4.1 Использование препаратов микофеноловой кислоты

Использование в программах терапии больных АА препаратов МФК может улучшить результаты лечения у пациентов с непереносимостью ЦА и с начальным нестойким положительным эффектом от стандартных средств ИСТ. Препараты МФК (Селлсепт[®], Майфортик[®]) не являясь альтернативой стандартной иммуносупрессивной терапии АА, позволяют продолжить лечение пациентам, у которых имеются противопоказания к использованию ЦА [26, 27]. Препараты МФК назначаются во второй-третьей линии терапии больным АА, у которых отсутствует возможность проведения стандартной терапии в полных дозах, а также на стадии ЧР для улучшения полученных результатов и достижения ПР в случаях плохой переносимости ЦА.

Рекомендуемые лечебные дозы Селлсепта составляют 1 – 2 г в сутки и выше, Майфортика от 720 мг и выше.

МФК может использоваться либо как самостоятельное средство ИСТ, либо в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами (ЦА) без значимых побочных явлений и осложнений. Возможен временный переход на препараты МФК с последующим возвратом к терапии ЦА после купирования нефро- и гепатотоксических осложнений.

1.4.2 Пульс-терапия метипредом

Использование глюкокортикоидов (ГК) в лечении больных АА самостоятельного значения не имеет. Длительное их применение нецелесообразно из-за неэффективности и риска развития ряда осложнений. Тем не менее, в отдельных случаях ГК используются: в комплексной терапии в период введения АТГ, в виде пульс-терапии во второй и последующих линиях при недостаточном эффекте ИСТ и наличии аутоиммунного компонента [1, 4, 5]. Предпочтение отдаётся метилпреднизолону, назначаемому на короткое время в дозах от 1 до 3 мг/кг массы тела, длительность терапии – от 3 до 5 дней. Пульс-терапия МП проводится при тщательном контроле колебаний артериального давления и с соблюдением мер профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (гастриты, язвенные поражения).

1.5 Терапия больных с АА, ассоциированной с ПНГ-клоном

У пациентов с размером ПНГ-клона менее 1%, как правило, отсутствуют какие-либо клинические или лабораторные признаки гемолиза и обнаружение клона существенного клинического значения не имеет. В то же время, наличие небольшого патологического клона является одним из благоприятных прогностических факторов при проведении ИСТ. Малые популяции клеток с дефицитом GPI-связанных протеинов можно обнаружить только при использовании метода высокочувствительной проточной цитометрии. У данной группы пациентов АА необходимо проводить ежегодный мониторинг размера ПНГ-клона в связи с возможностью его увеличения, особенно в период восстановления гемопоэза.

У пациентов с размером ПНГ-клона до 10 – 20% заболевание обычно протекает только с лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза. В данной группе больных рекомендуется проведение мониторинга 2 раза в год из-за возможной экспансии клона с развитием тяжелого гемолиза и повышенным риском тромботических осложнений.

Пациентам с манифестным комплемент-зависимым гемолизом следует проводить определение ПНГ-клона не реже, чем 2 раза в год. Пациентам из этой группы может быть показана дополнительная терапия в связи с клинически значимым гемолизом: инфузионная дезинтоксикационная, гемокомпонентная.

Отдельным больным с большим (свыше 80-90%) размером патологического клона, у которых тяжёлый гемолиз является ведущим симптомом, может быть показана терапия экулизумабом (Солирисом®). Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с C5 компонентом комплемента, что приводит к значительному уменьшению гемолиза, частоты тромбозов, трансфузионной зависимости, способствует улучшению функции почек и повышению качества жизни пациентов.

В целом же, лечение пациентов с АА, ассоциированной с ПНГ-клоном, включая ИСТ и ТКМ, проводится в рамках стандартных для АА показаний. Особенности в подходе к терапии необходимы только в отношении пациентов с клинически выраженным гемолизом, к которым применимы подходы, касающиеся больных с классической формой ПНГ [28].

1.6 Сопроводительная терапия

Целью сопроводительной терапии является поддержание основных показателей крови на безопасном уровне, профилактика и лечение осложнений.

К методам сопроводительной терапии больных АА относится гемокомпонентная терапия, средства купирования геморрагического синдрома и средства лечения инфекционно-воспалительных осложнений, а также хелаторная терапия у пациентов с признаками посттрансфузионной перегрузки железом.

Большинству больных АА на начальных этапах заболевания требуется заместительная гемокомпонентная терапия. Наиболее часто возникает необходимость в трансфузиях эритроцитарной массы и тромбоконцентрата. Гемотрансфузии компонентов крови регламентированы Приказом Минздрава России от 2 апреля 2013 г. №183н [29].

Материалы

- Эритроцитсодержащие компоненты крови: эритроцитная масса, фильтрованная эритроцитная масса, отмытые эритроциты
- концентрат тромбоцитов
- свежезамороженная плазма (СЗП)
- Г-КСФ: Граноцит, Лейкостим и другие
- агонисты рецепторов тромбопоэтина: Энплейт, Револейд
- антибиотики широкого спектра действия

Методы

Техника проведения трансфузий эритроцитов и тромбоцитов подробно изложена в Инструкции по применению компонентов крови [29, 30]. Для пациентов – кандидатов на ТКМ показания к гемокомпонентной терапии соблюдаются особенно строго. Для снижения сенсбилизации и риска осложнений при трансплантации ГСК возможно использование компонентов крови по индивидуальному подбору и после их облучения [1, 5, 20].

При развитии у больного АА инфекционных осложнений лечение проводится с использованием всех необходимых средств антибактериальной, противовирусной и антимикотической терапии по общепринятым для больных с гранулоцитопенией методам [5, 20]. Рекомендуется избегать назначения препаратов с миелотоксическим действием. Больным со сверхтяжёлой АА, как и другим категориям больных с агранулоцитозом, требуется более раннее начало терапии и назначение антибактериальных средств широкого спектра действия. При фебрильных эпизодах или инфекционных осложнениях у пациентов с абсолютным числом гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ возможно дополнительное назначение препаратов Г-КСФ в стандартных дозах, продолжительностью до 30 дней [18].

1.6.1 Методы коррекции анемического синдрома

Трансфузии донорских эритроцитов регламентированы Приказом Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н [29]. Показанием для трансфузий эритроцитсодержащих компонентов является уровень гемоглобина менее 80 г/л.

Оценка результатов

Оценку эффективности трансфузий эритроцитов осуществляют в соответствии со стандартными рекомендациями. После каждого переливания (в течение 24 часов)

определяется динамика клинических симптомов, уровня гемоглобина и эритроцитов, контролируются анализы мочи.

При необходимости длительной гемотрансфузионной терапии необходим динамический контроль показателей обмена железа для своевременного назначения хелаторной терапии. Показанием к назначению хелаторов железа служит повышение уровня сывороточного ферритина свыше 1000 – 2000 мкг/л [5, 17, 20].

1.6.2 Методы коррекции геморрагического синдрома

Трансфузии тромбоконцентрата – основной метод купирования кровотечений у больных с тяжёлой степенью тромбоцитопении.

Показаниями трансфузиям тромбоконцентрата в целях профилактики тяжёлых геморрагических осложнений являются число тромбоцитов менее 10×10^9 /л или менее 20×10^9 /л при наличии лихорадки. В случае выявления АА у беременных или рецидиве заболевания в период беременности важно поддерживать уровень тромбоцитов более 20×10^9 /л помощью переливания тромбоцитарного концентрата [2, 5].

СЗП используется при документированном ДВС-синдроме.

Возможно использование для коррекции геморрагического синдрома у больных АА агонистов рецепторов тромбопоэтина – Ромиплостима (Элтромбопага), поскольку препараты данного ряда могут быть средством патогенетической терапии у части больных и способствовать купированию геморрагического синдрома и при отсутствии значительного повышения уровня тромбоцитов [12, 18].

Женщинам с менорреями для снижения менструальных кровопотерь показано назначение средств гормональной контрацепции [17].

Заключение

Апластическая анемия (АА) – тяжёлое заболевание системы крови, в основе патогенеза которого лежит иммуноопосредованное повреждение кроветворных стволовых клеток. Оптимальный методом лечения пациентов молодого возраста с тяжёлой АА – трансплантация костного мозга от идентичного родственного донора. Однако только часть больных имеют совместимого донора-родственника и основным методом лечения для большинства пациентов как с тяжёлой АА, так и АА умеренной степени тяжести остаётся иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

Стандартным методом лечения АА является комбинированная ИСТ с применением препаратов антитимоцитарного глобулина и циклоспорина. Первые стойкие положительные результаты отмечаются обычно через 2 – 3 месяца и эффективность терапии оценивается

через 6 месяцев от начала лечения. При этом имеются больные, резистентные к стандартной ИСТ, возможны рецидивы заболевания, а части пациентов из-за сопутствующей патологии или побочных реакций терапия не может быть проведена в полном объеме. В подобных случаях имеются показания к использованию альтернативных методов лечения или проведению ТКМ, результаты которой оптимальны на ранних этапах заболевания. В то же время, ИСТ больных АА постоянно совершенствуется, предпринимаются попытки использования новых средств основной и сопутствующей терапии. В связи с этим особую важность приобретает выявление патогенетических особенностей нарушения кроветворения (включая оценку изменений иммунного статуса, определение ПНГ-ассоциированных форм АА) на этапе диагностики и использование ранних критериев прогнозирования хорошего ответа на ИСТ для своевременного изменения тактики лечения, определения показаний к назначению дополнительных методов терапии.

Предлагаемая программа лечения больных АА, предусматривает оценку особенностей течения заболевания и прогностических факторов на различных этапах. Рассматриваются как стандартные методы терапии, так и возможности использования дополнительных методов лечения, а также сопутствующая терапия. Определены показания к использованию иммуносупрессивной терапии в различных комбинациях. Приведены критерии эффективности лечения и показания к изменению программ терапии, что позволит проводить своевременную коррекцию терапии для получения наиболее полных и стойких ответов.

Библиография

- [1] Абдулкадыров К.М, Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. – СПб.: Изд-во «Наука»; «Издательство КН», 1995. – 232 с.
- [2] Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia / J.C. Marsh, S.E. Ball, J. Cavenagh et al. // Br.J.Haematology. – 2009. – Vol. 147, № 1. – P. 43-70.
- [3] Guinan E.C. Diagnosis and management of aplastic anemia: ASH Education Book. – 2011. – P.76-81.
- [4] Абдулкадыров К.М. Шилова Е.Р. Современные возможности терапии больных апластической анемии // Вестник гематологии. – 2008. – №1. – С. 33-43.
- [5] Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов Н.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. – Новосибирск: Изд-во «Наука», 2008. – 236 с.
- [6] Young N.S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: ASH Education Book. – 2013. – № 1. – P. 76-81.
- [7] Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia / E. Gluckman, H. Esperou-Bourdeau, A. Varuchel et al. // Blood. – 1992. – Vol. 79, №10. – P. 2540-2546.
- [8] Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia / N Frickhofen, H. Heimpel, J.P Kaltwasser. et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101, №4. – P. 1236 - 1242.
- [9] Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party / J. Marsh, H. Schrezenmeier, P. Marin et al. // Blood. – 1999. – Vol. 93, №7. – P. 2191-2195.
- [10] Новичкова Г.А. Иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с приобретенной апластической анемией : дис. ... док. мед. наук: 14.00.09 / Новичкова Г.А. – М., 2009. – 224 с.
- [11] Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome / S. Rosenfeld, D. Follmann, O. Nunez et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289, №9. – P. 1130-1135.
- [12] Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia / M.J. Olnes, P. Scheinberg, K.R. Calvo et al. / New Engl. J.Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 11–19.

- [13] Marsh J.C.W., Kulasekararaj A.G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? : ASH Education Book. – 2013. – Vol. 2013, №1. – P. 87-94.
- [14] Resent developments in drug therapy for aplastic anemia / L. Wills, A. Reexwinkle, J. Bryan et al. // *Ann. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 48, №11. – P. 1469-1478.
- [15] Selection patients of bone marrow transplantation in severe aplastic anemia / B.M. Camitta., J.M. Rapoport, R. Parkman et al. // *Blood.* – 1975. – Vol. 45. – P. 355-363.
- [16] Комплексная программа диагностики апластической анемии с определением прогностически значимых патогенетических особенностей заболевания: Метод. рек. / К.М. Абдулкадыров, С.С. Бесмельцев, А.В. Чечеткин и др. – СПб., Агентство «ВиТ-принт», 2015. – 32 с.
- [17] DeZern A.E., Guinan E.C. Aplastic anemia in adolescents and young adults // *ActaHaematol.* – 2014. – Vol. 132. – P. 331-339.
- [18] Dufour C., Svahn J., Bacigalupo A. Front line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48. – P. 174-177.
- [19] The horse ATG (ATGAM) total dose of 160 mg/kg as compared with 100 mg/kg is superior in achieving haematological response in aplastic anaemia patients / A. Kulagin, M. Ivanova, I. Golubovskaya et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 48, Suppl.2. – P. 43.
- [20] Клинические рекомендации по лечению апластической анемии: Метод. рек. / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Е.А. Михайлова и др. – М., 2014. – 24 с.
- [21] Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinurea clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study / A. Kulagin, I. Lisukov, M. Ivanova et al. // *British journal of haematology.* – 2014. – Vol. 164, №4. – P. 546-554.
- [22] Комплексная оценка уровня цитокинов в периферической крови и костном мозге больных апластической анемией при прогнозировании течения заболевания: Метод. рек. / К.М. Абдулкадыров, Л.Н. Бубнова, О.Е. Розанова и др. – СПб., 2001. – 15 с.
- [23] Balance of NK, NKT cells and main cytokines – positive and negative regulators of haemopoiesis – in patients with aplastic anaemia at different stages: relapse and remission / T. Glazanova., O. Rozanova, E. Shilova et al. // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97, №1. – P.137.
- [24] HLA-DR-15 is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome / Y. Sauntharajah, R. Nakamura, J.M Nam. et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100., №5. – P. 1570–1574.
- [25] A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders / V. Gupta, E.C. Gordon-Smith, G. Cook, et. al. // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129., №1. – P. 110–117.

[26] The use of mycophenolate mofetil in treating patients with nonresponding aplastic anemia / G.G. Gan, C.F. Leong, J.V. Sangkar et al. // Med.J.Malaysia. – 2005. – Vol. 60., №3. – P. 311–313.

[27] Препараты микофеноловой кислоты в лечении больных апластической анемией / Е.Р. Шилова, С.В. Грицаев, И.И. Кармацкая и др. // Вестник гематологии. – 2014. – №1. – С. 40 – 47.

[28] Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии / А.Д. Кулагин, И.А. Лисуков, В.В. Птушкин и др. // Онкогематология. – 2014. – №2. – С. 20–28.

[29] Правила клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов: Приказ Минздрава России от 2 апреля 2013 г. №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf> (дата обращения: 27.04.2015).

[30] Инструкция по применению компонентов крови (Утвержденная Приказом Минздрава от 25 ноября 2002 года РФ №363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови») // [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.zdrav.ru/library/regulations/detail.php?ID=26150> (дата обращения: 27.04.2015).