

**Клинические рекомендации по лечению апластической анемии  
(комбинированная иммуносупрессивная  
терапия)**

Рекомендации утверждены  
на IV Конгрессе гематологов России  
(апрель 2018г)

**Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко****Авторы и эксперты:**

<sup>1</sup>Михайлова Е.А. <sup>1</sup>Паровичникова Е.Н. <sup>2</sup>Кулагин А.Д. <sup>1</sup>Троицкая В.В. <sup>3</sup>Войцеховский В.В.  
<sup>6</sup>Володичева Е.М. <sup>7</sup>Воронова Е.В. <sup>1</sup>Гапонова Т.В. <sup>1</sup>Клясова Г.А. <sup>4</sup>Лапин В.А.  
<sup>5</sup>Самойлова О.С. <sup>1</sup>Фидарова З.Т. <sup>1</sup>Савченко В.Г.

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г.Москва
2. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург
- 3.Амурской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент, Благовещенск, Амурская область
4. ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г.Ярославль
5. ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», г.Нижний Новгород
6. ГБУЗ «Тульская областная клиническая больница», г.Тула
7. ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д.Бабенко»

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018г).

**Список сокращений**

АА	апластическая анемия
АТГ	антитимоцитарный глобулин
ВГН	верхняя граница нормы
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГФИ	гликозилфосфатидилинозитол
ИЛ	интерлейкин
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
ИФН $\gamma$	интерферон гамма
КМ	костный мозг
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МДС	миелодиспластический синдром
МонАТ	моноклональные антитела
НАА	нетяжелая апластическая анемия
ПНГ	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПР	полная ремиссия
СТАА	сверхтяжелая апластическая анемия
СКК	стволовая кроветворная клетка
ТАА	тяжелая апластическая анемия
ТКМ	трансплантация костного мозга
ФНО $\alpha$	фактор некроза опухоли $\alpha$
ЦсА	циклолоприн А
ЧР	частичная ремиссия
СД	кластеры дифференцировки
HLA	человеческие лейкоцитарные антигены
PIG-A	фосфатидилинозитолфосфат А
Th	T-хелперы
Treg	T-регуляторные клетки
NK	натуральные киллеры

## Оглавление

Введение .....	5
1. Патогенез заболевания и современные подходы к терапии.....	5
2. Основные критерии диагноза апластической анемии. ....	6
Диагноз апластической анемии устанавливается на основании клинических проявлений болезни и данных лабораторного обследования. ....	6
3. Программное лечение больных апластической анемией .....	7
3.1 Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных АА.....	7
3.2 Этапы лечения .....	8
4. Основные осложнения иммуносупрессивной терапии.....	11
4.1 Основные осложнения терапии антитимоцитарным глобулином.....	11
4.2 Основные осложнения терапии циклоспорином.....	11
4.3 Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии.....	12
5. Гемотранфузионная терапия при апластической анемии.....	12
6. Хелаторная терапия.....	13
7. Хирургическое лечение .....	13
8. Оценка результатов лечения .....	14
9. Протокол обследования больных апластической анемией до начала и в процессе иммуносупрессивной терапии.....	14
Заключение.....	15
Список литературы.....	16
Приложение. Алгоритмы ведения пациента.....	18

## Введение

Апластическая анемия — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток [1]

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза[15].

Костномозговая недостаточность при апластической анемии развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухолей  $\alpha$  и другие цитокины) и/или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц. Происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга[16].

Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа, как в костном мозге, так и в миокарде и печени, что вызывает нарушение функции этих органов.

### 1.Патогенез заболевания и современные подходы к терапии.

Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а так же тяжелые инфекционные осложнения. Кроме того, течение апластической анемии может осложниться развитием таких клональных заболеваний как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет [4,5,6]. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения апластической анемии. В первую очередь речь идет об апластической анемии, протекающей с ПНГ-клоном. При этом, выявление клона с дефицитом ГФИ-белков не означает развитие ПНГ как самостоятельного заболевания с картиной классического внутрисосудистого гемолиза. Размер ПНГ-клона в процессе течения апластической анемии может меняться до полного исчезновения. Эволюция в классическую ПНГ по данным различных авторов составляет 11-17% [6,8,10].

Тактика лечения взрослых больных апластической анемией — это комбинированная иммуносупрессивная терапия, проводимая с использованием двух основных препаратов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин, или трансплантация аллогенного гистосовместимого костного мозга. Современная патогенетическая терапия больных апластической анемией может включать кроме препаратов с иммуносупрессивным действием (антитимоцитарный глобулин, циклоспорин) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения и одновременное подавление активации цитотоксических клеток. Многочисленными клиническими исследованиями было показано значительное улучшение гематологических показателей под влиянием агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (Элтромбопаг). Элтромбопаг является агонистом рецепторов, которые локализуются не только на мегакариоцитах, но и на стволовых клетках крови, связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтиновых рецепторов, не конкурируя с эндогенным тромбопоэтином, и обладает иммуномодулирующими свойствами посредством активации Т-регуляторных клеток. Клиническое использование элтромбопага может сопровождаться моно-, би-,

трехлинейным гематологическим ответом у больных рефрактерной апластической анемией, а его использование в программах комбинированной терапии апластической анемии достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость больных [15]. Программа лечения может включать и другие терапевтические воздействия, в частности - хелаторную терапию, а также спленэктомию. Огромную роль в реализации программы лечения больных апластической анемией играет заместительная гемотрансфузионная терапия: трансфузии донорских клеток крови (эритроцитная масса и тромбоконцентраты).

Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в рамках алгоритма лечения больных апластической анемией занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТГСК может рассматриваться как терапия выбора (терапия 1 линии) [7]. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства взрослых больных. Тем не менее, ТГСК в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой апластической анемией, имеющих гистосовместимого родственного донора костного мозга [11]. Поэтому, уже при диагностировании АА необходимо выполнение HLA-типирования больного и поиск возможного родственного донора.

Совершенствование иммуносупрессивной терапии, реализация программы на ранних этапах течения болезни позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии: вероятность длительной выживаемости больных апластической анемией возросла до 80 - 85% [12,13]. Эффективность лечения в первую очередь зависит от своевременной диагностики апластической анемии, от тяжести заболевания, от возраста больного, сопутствующей патологии и возможности проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТКМ уже на первых этапах лечения. Использование при лечении больных апластической анемией глюкокортикоидов как основного метода терапии, неконтролируемой длительной монотерапии циклоспорином (более 3-6 месяцев) и необоснованное применение колониестимулирующих факторов создают неблагоприятные условия для начала комбинированной иммуносупрессивной терапии и ухудшают ее эффективность.

Анализ эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией, представленный в систематических обзорах клинических исследований в 2000—2017 гг., посвященных проблеме лечения больных апластической анемией, позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией [2,3,9].

## **2. Основные критерии диагноза апластической анемии.**

Диагноз апластической анемии устанавливается на основании клинических проявлений болезни и данных лабораторного обследования.

### **Критерии диагноза.**

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты <  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (тромбоциты <  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ ).
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стерильная пункция).

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

### **Критерии тяжести апластической анемии.**

- Нетяжелая АА: гранулоцитопения  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- Тяжелая АА: гранулоцитопения  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения  $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- Сверхтяжелая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения  $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ .

При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения. Рекомендуется выделять варианты течения апластической анемии, в зависимости от выявления ПНГ-клона:

- Апластическая анемия, протекающая без ПНГ-клона
- Апластическая анемия, протекающая с ПНГ-клоном
- Апластическая анемия, протекающая с синдромом ПНГ (субклинические признаки внутрисосудистого гемолиза).

Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии через 6 месяцев от начала лечения или после второго курса АТГ [11].

## **3. Программное лечение больных апластической анемией**

Лечение начинается с момента диагностики заболевания и включает следующие методы:

- Комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А.
- Использование в программах лечения больных апластической анемией стимуляторов или индукторов кроветворения (Элтромбопаг).
- Заместительная гемотрансфузионная терапия (донорские эритроцитная масса, тромбоконцентраты, свежезамороженная плазма).
- Хелаторная терапия.

### **3.1 Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных АА.**

Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных АА включает комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, и другие методы иммуносупрессивной терапии при рефрактерной апластической анемии, позволяющий добиться длительной выживаемости больных [14].

Терапия больных АА, протекающей с ПНГ-клоном и ПНГ-синдромом определяется наличием аплазии костного мозга в сочетании с выраженностью синдромов, характерных для АА и проводится по протоколам лечения АА.

Противопоказаниями к проведению комбинированной иммуносупрессивной терапии служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином или циклоспорином.

В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) иммуносупрессивной терапии должна предшествовать интенсивная противoinфекционная терапия, проводимая с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). Антитимоцитарный глобулин или циклоспорин назначаются через 5—7 дней после нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики.

При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

### 3.2 Этапы лечения

**I.** Антитимоцитарный глобулин лошадиный (АТГ) назначается на первом этапе лечения.

Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинается терапия циклоспорином.

Стартовая суточная доза циклоспорина — 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина в сыворотке крови.

**II.** Через 3—6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ. Терапия циклоспорином должна быть продолжена.

**III.** При рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов может быть проведен третий курс АТГ, в программу лечения может быть включена **хелаторная терапия** (деферазирокс), **агонисты тромбоцетиновых рецепторов** (эльтромбопаг) или оперативное вмешательство (лапароскопическая спленэктомия), если оно не было выполнено на предшествующих этапах лечения.

Курс терапии циклоспорином у больных апластической анемией продолжается 18—24 месяца (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 и № 2 (таб.1,2) В течение первых 21—28 дней курса, даже при отсутствии инфекционных осложнений, больной находится в асептических условиях одноместной палаты.



**Протокол применения антитимоцитарного глобулина при апластической анемии  
№ 1**

<b>За 2 дня до начала терапии АТГ</b>	
Триметоприм/сульфаметоксазол	Бисептол, 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму 2,5—5 мг/кг/сут и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель
Преднизолон	30 мг в сутки внутрь
Кальций-Д3 Никомед	1—2 таблетки в день в течение 4 недель
<b>Ежедневно в течение 5 дней</b>	
АТГ <sup>1</sup>	Атгам, 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов <sup>3</sup>
Глюкокортикоиды	Преднизолон, 60 мг, или Метипред, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
<b>Трансфузионная терапия</b>	
Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

С 14-го дня курса<sup>4</sup> (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

<sup>1</sup> Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

<sup>2</sup> При отсутствии тяжелых инфекционных осложнений в течение 2-3-х месяцев перед началом ИСТ

возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.

<sup>3</sup> Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

<sup>4</sup> Первый день курса — день первого введения АТГ.

**Протокол применения антитимоцитарного глобулина при апластической анемии  
№ 2**

<b>За 2 дня до начала терапии АТГ</b>	
Флуконазол	Дифлюкан, 400 мг внутрь или внутривенно один раз в сутки в течение 3 недель
Триметоприм/сульфаметоксазол	Бисептол, 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму — 2,5—5 мг/кг/сут — и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель
Ацикловир	По 200 мг 3 раза в сутки внутривенно (больным, имеющим в анамнезе герпетическую инфекцию — herpes simplex, herpes zoster)
Преднизолон	30 мг в сутки внутрь
Кальций-Д3 Никомед	1—2 таблетки в день в течение 4 недель
<b>Ежедневно в течение 5 дней</b>	
АТГ <sup>1</sup>	Атгам, 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов <sup>2</sup>
Глюкокортикоиды	Преднизолон, 60—90 мг, или Метипред, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
<b>Трансфузионная терапия</b>	
Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день
<b>Антибиотическая терапия первой линии</b>	
Антибиотики широкого спектра действия	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения в сочетании с аминогликозидами, либо монотерапия карбапенемами: внутривенно капельно в течение 2—3 недель <sup>3</sup>

С 14-го дня курса<sup>4</sup> (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

<sup>1</sup> Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

<sup>2</sup> Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

<sup>3</sup> После отмены антибиотиков доза противогрибковых препаратов уменьшается в 2 раза.

<sup>4</sup> Первый день курса — день первого введения АТГ.

Перед началом курса устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

#### 4. Основные осложнения иммуносупрессивной терапии

##### 4.1 Основные осложнения терапии антитимоцитарным глобулином.

**Аллергические и анафилактические реакции** во время введения АТГ. Озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь встречаются у 30—60% больных. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов в 1,5—2 раза и по возможности продолжают введение АТГ.

Значительно реже (у 2—3% больных) развиваются бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия. В этих случаях прекращают введение АТГ и проводят соответствующее лечение.

**Сывороточная болезнь** обычно развивается на 7—14-й день (5—20-й день) от начала терапии более чем у 50% больных. Лихорадка, папулезные высыпания на коже, кожный зуд, полиартралгии, миалгии, головная боль, тошнота — наиболее часто встречающиеся симптомы сывороточной болезни; реже наблюдаются транзиторное повышение активности аминотрансфераз, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстройства; в 1—2% случаев могут иметь место эпилептические судороги. Назначение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов (преднизолон, 30—60 мг в сутки) в течение 1—2 недель, как правило, купирует сывороточную болезнь. В тяжелых случаях проводят сеансы плазмафереза.

Для предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендуется непосредственно перед введением АТГ обязательно проводить внутрикожные тесты на чувствительность больного к препарату.

Усиление геморрагического синдрома на фоне введения или после введения АТГ требует интенсивной заместительной терапии трансфузиями тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

##### 4.2 Основные осложнения терапии циклоспорином

Наиболее часто встречающимся осложнением можно считать нарушение функции почек, связанное с нефротоксичностью препарата; при этом наблюдаются повышение содержания креатинина в сыворотке, периферические отеки и олигурия. Нередко повышается артериальное давление, появляются тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, в редких случаях — энцефалопатия. У трети больных отмечается гиперплазия десен. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея встречаются в 10—13% случаев. Гипербилирубинемия можно обнаружить у 30% больных, но повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдается значительно реже. Могут иметь место электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипомагниемия. В некоторых случаях наблюдаются гинекомастия; гипертрихоз, а также аллергические реакции (аллергическая сыпь). Следует отметить, что чаще всего перечисленные осложнения появляются на фоне приема максимальной дозы циклоспорина (10 мг/кг в сутки) в первые 2—3 недели терапии.

Токсические осложнения терапии циклоспорином, как правило, корректируются уменьшением суточной дозы (на 25—50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия.

### 4.3 Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии

Инфекционные осложнения при проведении иммуносупрессивной терапии возникают у большинства больных апластической анемией. На первых этапах терапии преобладают инфекции, вызванные бактериями, в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде *Aspergillus spp.*, пневмоцистами, герпесвирусами. К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при апластической анемии, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут регистрироваться как на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается выше 38<sup>0</sup>С, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов. Наличие лихорадки и/или очага инфекции у больных апластической анемией является основанием для назначения антимикробных средств. На первом этапе эмпирической антибактериальной терапии применяют антибиотики, обладающие широким спектром действия, который обязательно включает грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку. Антибиотики назначают в максимальных или субмаксимальных дозах до получения результатов бактериологического исследования. Используют сочетание цефалоспорина 3-го или 4-го поколения (цефоперазона/сульбактама, цефепима или цефтазидима) с амикацином. Эмпирическая терапия одним антибиотиком, за исключением карбапенемов, не проводится. Дальнейшая модификация терапии осуществляется в соответствии с результатами микробиологических исследований.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов (амфотерицина В, вориконазола или каспофунгина) проводится на 3—7-й день фебрильной лихорадки, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия. Более раннее применение противогрибковых препаратов (на 3—4-й день) показано в случаях, когда наряду с фебрильной лихорадкой имеется один из следующих признаков: инфильтрат в легких, колонизация слизистых дрожжевыми грибами *Candida spp.*, инвазивный микоз в анамнезе. При микробиологически подтвержденной инфекции, вызванной грамположительными бактериями (выделение бактерий из крови или бронхоальвеолярной жидкости), к антибиотикам первого этапа добавляют ванкомицин. При инфекциях, вызванных ванкомицинустойчивыми энтерококками, назначают линезолид (Зивокс).

Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема циклоспорина, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР [2].

### 5. Гемотрансфузионная терапия при апластической анемии

Лечение антитимоцитарным глобулином и циклоспорином, проведение脾эктомии невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов, и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют не менее 6—10 доз тромбоконцентрата, полученного от одного донора; трансфузии проводят с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в день. Использование тромбоконцентратов, приготовленных при четырехкратном тромбоцитаферезе, позволяет значительно уменьшить число доноров и снизить риск аллосенсибилизации пациентов. При тяжелом геморрагическом синдроме, характеризующимся маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, сопровождающимся развитием ДВС-синдрома, необходимо использовать свежезамороженную плазму.

Тактика использования компонентов крови зависит от этапа иммуносупрессивной терапии.

В период подготовки к курсу лечения АТГ или к спленэктомии необходимо купировать геморрагический синдром, если он имеет место, и повысить количество тромбоцитов выше  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ , а уровень гемоглобина — выше 80,0 г/л. Частота переливаний определяется индивидуально.

Гемотрансфузионное обеспечение курса терапии АТГ (5 дней) и раннего посткурсового периода (2—3 недели) требует наиболее интенсивной гемотрансфузионной поддержки: эритроцитная масса и тромбоконцентрат применяются с такой частотой и в таком объеме, которые необходимы для поддержания уровня гемоглобина выше 80 г/л и количества тромбоцитов выше  $30,0—50,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Тактика гемотрансфузионной терапии в период индукции ремиссии на фоне приема циклоспорина вырабатывается индивидуально и зависит от критических для данного больного уровней гемоглобина и тромбоцитов.

Тактика заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (донорские эритроциты и тромбоциты) при рефрактерной апластической анемии определяется степенью трансфузионной зависимости больного. Трансфузии эритроцитной массы больным рефрактерной апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа. При развитии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, рекомендовано проведение трансфузий по индивидуальному подбору и плазмаферезов.

## 6. Хелаторная терапия

Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий служит показанием к проведению хелаторной терапии. При повышении ферритина сыворотки  $> 1000 \text{ нг/мл}$  в программу лечения больных рефрактерной апластической анемией рекомендуется включить деферазирокс. Препарат назначают внутрь в таблетках в средней суточной дозе 20 мг/кг; в зависимости от уровня ферритина сыворотки, переносимости терапии и сопутствующей патологии. Возможно уменьшение или увеличение дозы на 5—10 мг/кг/сут. Терапия деферазироксом может проводиться в сочетании с терапией циклоспорином А под контролем показателей функции почек. В первую очередь необходимо определение содержания в сыворотке креатинина (не реже 1 раза в неделю) и индивидуальный подбор дозы обоих препаратов.

## 7. Хирургическое лечение

В случаях непереносимости АТГ, его отсутствия лечение может быть начато со спленэктомии. Так же, спленэктомия может быть включена в программу лечения при констатации рефрактерной АА и отсутствии других терапевтических опций и возможности проведения алло-ТКМ. Не рекомендуется проведение лапароскопической

спленэктомии у больных с размером ПНГ-клона более 10% и/или наличием ПНГ-синдрома. Существующие клинические наблюдения свидетельствуют о быстрой прогрессии в гемолитическую форму ПНГ с характерными тяжелыми тромботическими осложнениями. Не рекомендуется проведение лапароскопической спленэктомии у больных с выявленными цитогенетическими аномалиями, т.к. увеличивается частота трансформации в МДС/ОМЛ

## 8. Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения проводится по следующим критериям.

- **Ремиссия (полная или частичная)** — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин  $> 100,0$  г/л, гранулоциты  $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $> 100,0 \times 10^9$ /л) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.
- **Клинико-гематологическое улучшение** — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин  $> 80,0$  г/л, гранулоциты  $> 1,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $> 20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови. Результаты лечения оценивают через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца и далее ежегодно.

## 9. Протокол обследования больных апластической анемией до начала и в процессе иммуносупрессивной терапии.

До начала лечения:

### 1. Исследование периферической крови:

- Клинический анализ крови (ретикулоциты+тромбоциты)
- Биохимический анализ крови (полный)
- Коагулограмма
- Маркеры ВИЧ-инфекции, сифилиса
- Определение маркеров вирусных гепатитов В и С: полный серологический спектр, включая дополнительные маркеры репликации вируса; ПЦР-исследование
- Исследование на герпесвирусы: антитела + ПЦР-исследование
- Определение ПНГ-клона методом высокочувствительной проточной цитометрии среди клеток периферической крови: эритроцитов (выявление эритроцитов (CD235+) с полным (III-тип) и частичным (II-тип) дефицитом CD59; гранулоцитов (CD45+/CD15+) с полным (III-тип) и частичным (II-тип) дефицитом CD24/Flaer; моноцитов (CD45+/CD64+) с полным (III-тип) и частичным (II-тип) дефицитом CD14/Flaer
  - Тест для определения ломкости хромосом (ДЭБ-тест и др.)
  - Мониторинг показателей обмена железа (железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, трансферрин)

### 2. Исследование костного мозга (стернальный пунктат):

- Цитологическое исследование (при возможности-подсчет степени дисмиелопоэза);
- Цитохимия эритрокарицитов;
- Стандартное цитогенетическое исследование;
- FISH (-7; 5q- и др.);
- Определение иммунофенотипических признаков дисмиелопоэза методом проточной цитометрии (Flow-Score)

### 3. Билатеральная трепанобиопсия

### 4. Инструментальные методы исследования

- Компьютерная томография органов грудной клетки
- Компьютерная томография головного мозга
- УЗИ органов брюшной полости;

- УЗИ периферических лимфоузлов
- УЗИ органов малого таза (у женщин)
- УЗИ предстательной железы
- ЭКГ
- ЭхоКГ

Контрольные обследования больного (общий анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи) проводятся 1 раз в неделю до достижения ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц. Стерильную пункцию и трепанобиопсию выполняют каждые 6—12 месяцев; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона — каждые 6—12 месяцев.

### **Во время курса лечения АТГ (5 дней)**

- Общий анализ периферической крови (гемоглобин, эритроциты лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты): ежедневно или через день.
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций): 2—3 раза.
- Коагулограмма: 1—2 раза.
- Общий анализ мочи: ежедневно.

### **После курса лечения АТГ и на фоне терапии циклоспорином ( в течение первых 2—3 месяцев)**

- Общий анализ периферической крови: 1 раз в неделю.
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций): 1 раз в неделю.
- Коагулограмма: 1 раз в 2 недели.
- Общий анализ мочи: 1 раз в неделю.
- Рентгенологические исследования, включая КТ грудной клетки, а также бактериологические исследования: при стойком (в течение суток) повышении температуры выше 37,5—38,0°C.
- Определение содержания циклоспорина в сыворотке: 1 раз в неделю в течение первого месяца лечения, в дальнейшем 1 раз в 2—4 недели.
- Определение маркеров гепатитов В и С (иммуноферментный метод и ПЦР): 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3—6 месяцев.

В дальнейшем контрольные обследования больного (общий анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи) проводится 1 раз в неделю или каждые 2—4 недели. Стерильную пункцию и трепанобиопсию выполняют каждые 6—12 месяцев; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона — каждые 6—12 месяцев.

## **Заключение**

Основные принципы программного лечения взрослых больных АА могут быть сформулированы следующим образом.

Программа лечения больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин,

циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, и позволяющий добиться длительной выживаемости у 70—80% больных тяжелой и у 90% больных нетяжелой формой болезни.

Использование антитимоцитарного глобулина на первом этапе лечения следует рассматривать как терапию выбора для всех больных АА (тяжелой и нетяжелой), не имеющих гистосовместимого родственного донора костного мозга, поскольку такая тактика лечения позволяет в течение года добиться у большинства больных полной или частичной ремиссии.

Длительный прием циклоспорина в оптимальной для данного больного дозе, которая подбирается индивидуально с учетом переносимости препарата, является обязательной частью любой программы лечения АА. Продолжительность терапии циклоспорином при нетяжелой форме заболевания должна составлять не менее 18 месяцев, при тяжелой форме — не менее 24 месяцев.

Интенсификация иммуносупрессивной терапии на втором этапе лечения (повторные курсы АТГ) улучшает результаты лечения у большинства больных. Использование в программах терапии при рефрактерной АА агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (эльтромбопаг), как показали клинические исследования, может значительно повысить эффективность терапии.

Спленэктомия в программе комбинированной терапии взрослых больных АА может рассматриваться как альтернативный метод лечения рефрактерной АА, то есть у больных, не ответивших на два курса терапии антитимоцитарным глобулином. Спленэктомия может быть проведена в случаях непереносимости антитимоцитарного глобулина или временного отсутствия препарата.

Эффективность иммуносупрессивной терапии зависит и от качества поддерживающей терапии: адекватной и интенсивной заместительной терапии (трансфузий эритроцитной массы, тромбоконцентратов, свежезамороженной плазмы), своевременной назначенной и достаточно длительной антимикробной терапии, использования плазмафереза или плазмаобмена для купирования геморрагического синдрома при рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также в тяжелых случаях сывороточной болезни. Программа лечения АА, включающая антитимоцитарный глобулин и циклоспорин, позволяет ограничить применение у больных глюкокортикоидов, назначение которых допускается только в протоколах курсовой терапии АТГ.

Длительная выжидательная тактика ведения больных АА ухудшает эффективность последующей терапии. Вопрос о выборе программы лечения в каждом конкретном случае должен быть решен сразу же после установления диагноза, подтвержденного результатами гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия).

Интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия, начинающаяся на ранних этапах болезни, позволяет в течение 6—12 месяцев добиться у большинства больных АА независимости от гемотрансфузионной терапии и стабильной ремиссии в дальнейшем.

Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия, поэтапно осуществляемая по разработанной программе в зависимости от тяжести заболевания и ответа на лечение, обладает высокой эффективностью и способствует длительной выживаемости большинства больных АА.

## Список литературы

1. Кулагин А.Д. Апластическая анемия / Кулагин А.Д. / под ред. Козлова В.А. Лисуков И.А. — Новосибирск: Наука, 2008. Вып. Наука.
2. Михайлова Е.А. Протокол программного лечения больных апластической анемией:



- комбинированная иммуносупрессивная терапия / под ред. В.Г.Савченко. Москва: Практика, 2012. 135–150
3. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н., с соавт. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антитимоцитарного глобулина. Гематология и трансфузиология. 2014,4,11-18
  4. Михайлова Е.А.,Фидарова З.Т., Устинова Е.Н с соавт. Применение экулизумаба в лечении больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией с предшествующей аплазией костного мозга. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Актуальные клинические наблюдения редкого заболевания. Под редакцией А.Д.Кулагина, Б.В.Афанасьева. Москва. Практическая медицина. 2017, 28-34
  5. Фидарова З. Т., Михайлова Е. А., Гальцева И. В. и др. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 61:490—494
  6. Afable M.G. Clonal evolution in aplastic anemia. / M. G. Afable, R. V Tiu, J. P. Maciejewski // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2011,2011,190–195
  7. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. / A. Bacigalupo // Blood, 2017, 129,11,1428-1436
  8. Borowitz M.J. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. / M. J. Borowitz, F. E. Craig, J. A. Digiuseppe, A. J. Illingworth, W. Rosse, D. R. Sutherland, C. T. Wittwer, S. J. Richards // Cytometry B. Clin. Cytom.,2010,78,4, 211–230
  - 9 Killick S.B. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia / /S.B. Killick, N. Bown, J. Cavenagh, I. Dokal, T.Foukaneli, A.Hill, P.Hillmen, R. Ireland, A.Kulasekararaj, G.Mufti, J.A.Snowden, S.Samarasinghe, A.Wood, J. C. W. Marsh // Br. J. Haematol., 2016,172,187-207
  10. Kulagin A. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study / A. Kulagin, I. Lisukov, M. Ivanova, I. Golubovskaya, I. Kruchkova, S. Bondarenko, V. Vavilov, N. Stancheva, E. Babenko, A. Sipol, N. Pronkina, V. Kozlov, B. Afanasyev // Br. J. Haematol.,2014,164,4,546–554
  11. Marsh J.C.W. Management of the refractory aplastic anemia patient : what are the options ? /J. C. W. Marsh, A. G. Kulasekararaj//Blood,2013, 122, 3561–3567
  12. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia /S. Ogawa//Blood,2016,128,337-347
  13. Scheinberg P. How I treat acquired aplastic anemia. / P. Scheinberg, N. S. Young // Blood, 2012,120, 6, 1185–96
  14. Scheinberg P. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia / P. Scheinberg, D. Townsley, B. Dumitriu, P. Scheinberg, B. Weinstein, O. Rios, C. O. Wu, N. S. Young // Am. J. Hematol. 2014, 89, 5, 467–469c.
  15. Townsley D.M. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia / D.M. Townsley, P. Scheinberg, T.Winkler, R.Desmond, B.Dumitriu, O.Rios, B. Weinstein, J.Valdez, J.Lotter, X.Feng, M.Desierto, H.Leuva, M. Bevans, C. O. Wu, A.Larochelle, K.R.Calvo, C.E.Dunbar, N. S. Young //N Engl J Med 2017,376,1540-1550
  16. Zeng Y. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. / Y. Zeng, E. Katsanis // Clin. Exp. Immunol. 2015, 180, 3, 361–7

