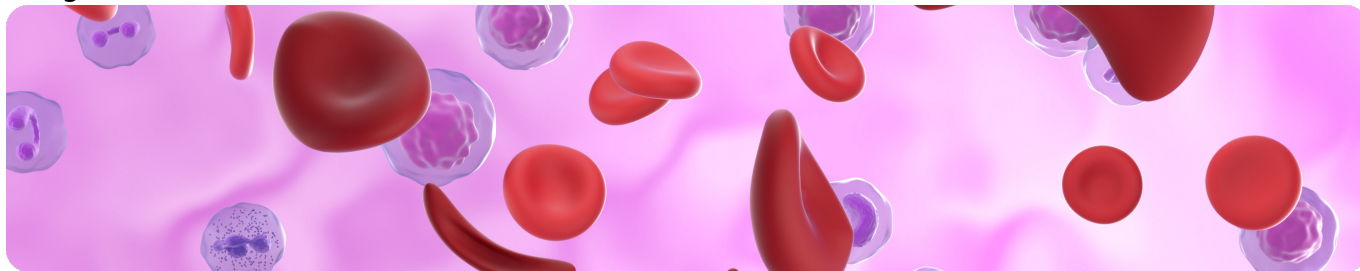


Классификация апластических анемий

Image



Классификация апластических анемий

Классификация апластических анемий (АА)

Image

Врожденная АА

Анемия Фанкони

Врожденный дискератоз

Синдром Швахмана–Даймонда
(мутации гена *SBDS*)

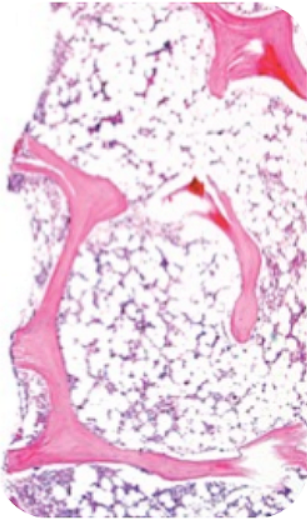
Врожденная амегака-
риоцитарная тромбоцитопения
(мутации *MPL*)

Синдром Эмбергера (*GATA2*)

Апластическая анемия²⁻⁷

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовой кроветворной клетки (СККк)².

Image



- Панцитопения (не всегда сразу, возможен дебют с монолинейной цитопенией).
- Малоклеточный КМ (глубокий дефицит стволовых кроветворных клеток вследствие иммуноопосредованной атаки)².
- Нет тестов, обеспечивающих точную диагностику АА; АА — диагноз исключения⁵.
- Высокая смертность: > 70% при проведении только поддерживающей терапии^{3,4}.

Примечание.

* Рисунок из Olnes M.J. et al. N Engl J Med 2012;367:11-19.

Эпидемиология заболевания

- Хотя АА может возникать в любом возрасте, однако наблюдается двухфазное распределение заболеваемости **с пиками в двух возрастных группах**⁸:
 - в возрасте от 10 до 25 лет;
 - старше 60 лет.
- Ежегодная заболеваемость АА в Европе и Северной Америке составляет ~ **2 случая на миллион**, в Восточной Азии она в 2-3 раза выше⁹.
- Провоцирующий фактор определяется **в ~ 10-15% случаев**¹⁰:
 - например, химиотерапия или инфекции (включая вирусы гепатита).
- Примерно **в 70% случаев** АА является идиопатической¹⁰.
- Масштабные эпидемиологические исследования АА в России отсутствуют.

Эпидемиология АА (Швеция, Испания)

Image

	Ретроспективное исследование, Швеция, 2000–2011, n = 257	Проспективное исследование, Барселона, 1980–2003, n = 235
Заболеваемость (новых случаев на 1 млн населения в год)	2,35 (95% CI: 2,06–2,64)	2,34 (95% CI: 2,06–2,66)
Медиана возраста на момент установления диагноза, годы	60	53
Степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ● НТАА 38% ● ТАА 38% ● СТАА 24% 	<ul style="list-style-type: none"> ● ТАА + СТАА 83,8%
Пики заболеваемости	<ul style="list-style-type: none"> ● 15–20 лет ● > 60 лет 	<ul style="list-style-type: none"> ● 15–24 лет ● > 65 лет

Примечание.

НТАА — нетяжелая апластическая анемия; **ТАА** — тяжелая апластическая анемия; **СТАА** — среднетяжелая апластическая анемия.

Приобретенная апластическая анемия: этиология

- Считается, что приобретенная (идиопатическая) АА возникает в результате опосредованной Т-лимфоцитами аутоиммунной атаки ГСК¹³.
 - Аутоиммунный генез АА убедительно подтверждается эффективностью иммуносупрессии при данном заболевании¹³.
- Некоторые лекарственные препараты могут выступать в роли триггерных факторов развития АА¹⁴.
 - Однако они обеспечивают лишь малую часть случаев приобретенной АА¹³.
- Также АА может возникать после эпизода серонегативного гепатита (А, В или С)^{13,15}.
 - Составляет ~ 5–10% от всех случаев АА¹³.

Приобретенная апластическая анемия: клинические проявления²⁻⁷

Image

- Симптомы АА могут возникать как внезапно (за несколько дней), так и в течение недель либо месяцев¹⁴.
 - Часто встречаются следующие симптомы:
 - Симптомы анемии вследствие снижения числа эритроцитов⁸ и уменьшения доставки кислорода в ткани¹⁵:
- Повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке¹⁴.
- Кровоизлияния в кожу или слизистые вследствие снижения числа тромбоцитов⁸:
- Склонность к появлению кровоподтеков¹⁴.
- Петехии (красные или пурпурные пятна на коже)¹⁴.
- Кровотечения из десен¹⁴.
- Носовые кровотечения¹⁴.
- Зрительные расстройства в результате кровоизлияний в сетчатку⁸.

Примечание.

Image: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:petechial_rash.jpg. Ссылка активна на 8 июля 2020 года.

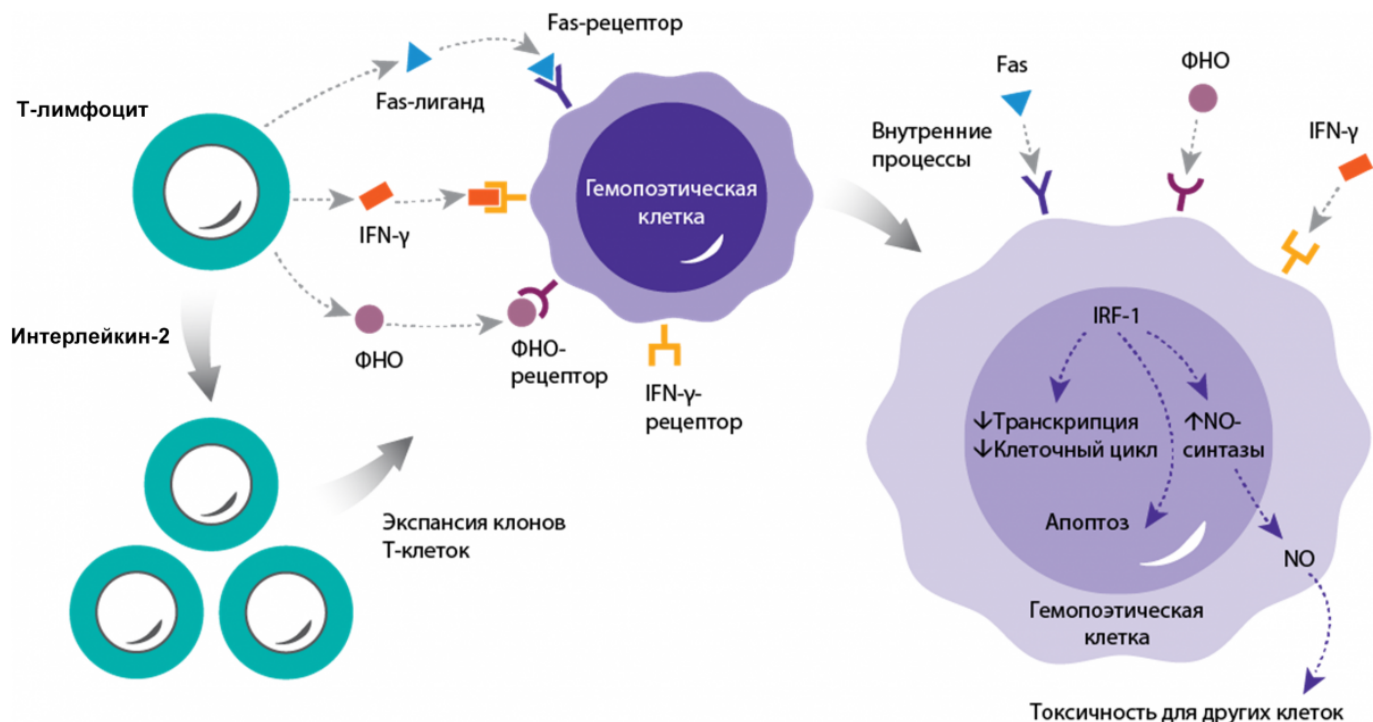
Патологический иммунный ответ, направленный против гемопоэтических стволовых клеток костного мозга

- В крови и костном мозге пациентов с АА содержится повышенное количество активированных Т-клеток¹⁷.
- Активированные Т-клетки вырабатывают лимфокины, включая:
 - Интерферон гамма (IFN- γ)^{14,17};
 - Фактор некроза опухоли (ФНО)^{14,17};
 - Интерлейкин-2 (IL-2)¹⁷.
- IFN- γ и ФНО увеличивают количество рецепторов друг к другу, а также индуцируют экспрессию Fas-рецептора на клетках CD34⁺^{14,17}.
- Увеличение продукции IL-2 сопровождается поликлональной экспансией Т-лимфоцитов¹⁷.

Апластическая анемия (ТАА) возникает в результате иммуноопосредованного разрушения костного мозга

Цитотоксические Т-клетки секретируют цитокины IFN- γ , ФНО- α , которые атакуют гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и прогениторные клетки¹⁸.

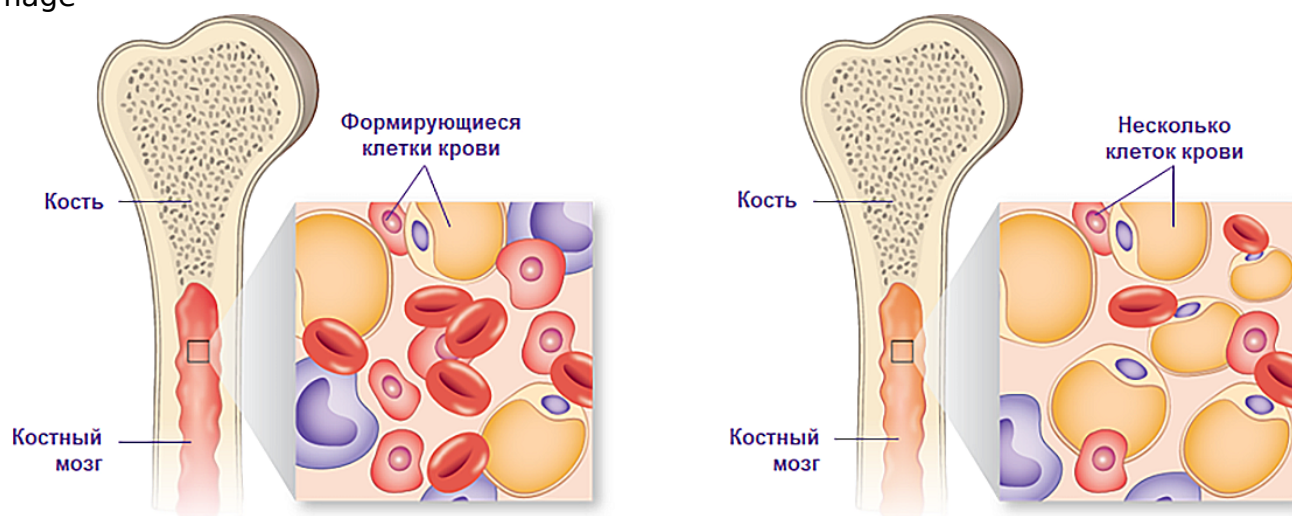
Image



Опосредованная Т-клетками иммунная атака приводит к деструкции костного мозга и недостаточности гемопоэза

Здоровый (слева) и апластический костный мозг (справа).

Image



Примечание.

Иллюстрация адаптирована из: Медицинский центр Университета Миннесоты, Фэрвью. <https://www.mhealth.org/patient-education/40317> по состоянию на 10.07.20.

Естественное течение приобретенной апластической анемии

- Обычно пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с появлением симптомов анемии либо кровотечений¹⁹.
 - Даже в случае наличия тяжелой нейтропении инфекции редко служат

начальным проявлением заболевания.

- Исходное снижение количества клеток крови может быть связано с одним типом клеток (цитопения одной линии клеток крови).
 - —Часто наблюдается изолированная тромбоцитопения либо анемия.
- Хорошо известным осложнением ТАА является возникновение цитогенетических нарушений в ГСК (процесс, называемый также клональной эволюцией)²⁰.
- Клиническое значение цитогенетических нарушений может различаться в зависимости от наличия или отсутствия клинических последствий, таких как дисплазия или нарастание цитопении²⁰.
 - ТАА может прогрессировать в [миелодиспластический синдром](#) (МДС) или лейкемию с частотой ~ 10–20% за 5–10 лет¹⁹⁻²¹;
 - Эволюция в МДС может происходить как на ранних, так и на поздних стадиях АА²⁰.
- У пациентов с ТАА наличие цитогенетических аномалий ухудшает прогноз по сравнению с их отсутствием¹⁹.
- **Нелеченная тяжелая панцитопения приводит к смерти пациентов в течение 1 года после постановки диагноза (Townasley).**

Диагностика приобретенной АА

- У всех новых пациентов с симптомами приобретенной АА необходимо²²:
 - Подтвердить диагноз и исключить другие возможные причины панцитопении и гипоцеллюлярного костного мозга;
 - Классифицировать тяжесть заболевания с использованием критериев для показателей крови и костного мозга;
 - Документировать наличие сопутствующей пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и цитогенетических клонов;
 - Исключить позднее развитие врожденных синдромов недостаточности костного мозга.
- Диагноз часто устанавливается после того, как пациенты обращаются за медицинской помощью по поводу симптомов анемии или кровотечений, возникающих на фоне нарастания панцитопении и недостаточности ГСК¹⁹.
- Диагноз приобретенной АА устанавливается путем исключения²³.
- У некоторых пациентов показатели клинического анализа крови могут оставаться стабильными в течение многих лет с отсутствием симптоматики¹⁴.

Дифференциальная диагностика панцитопении

- Отсутствует единый метод, который позволил бы надежно установить диагноз приобретенной (идиопатической) АА²³.
- Однако повышение настороженности в отношении данного заболевания и эволюция диагностических методов, включая перечисленные ниже, облегчают диагностику других заболеваний, которые могут вызывать панцитопению²³:
 - Генетический анализ;

- Стандартный цитогенетический анализ;
 - Серологические исследования;
 - Инновационные диагностические алгоритмы.
- Высокочувствительные серологические методы обладают высокой ценностью для дифференциальной диагностики следующих заболеваний¹³:
 - ПНГ¹³;
 - МДС¹³.

Алгоритм диагностики и выбора метода лечения больных АА

Image



Диагностические критерии АА, рекомендации НГО

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

Image

Трехростковая цитопения	<ul style="list-style-type: none"> ● Анемия (Hb < 110 г/л) ● Гранулоцитопения (гранулоциты < $2,0 \times 10^9/\text{л}$) ● Тромбоцитопения (тромбоциты < $100,0 \times 10^9/\text{л}$)
Стернальная пункция	<ul style="list-style-type: none"> ● Снижение клеточности КМ и отсутствие мегакариоцитов
Билатеральная трепанобиопсия	<ul style="list-style-type: none"> ● Аплазия костного мозга (преобладание жирового КМ) в биоптате

Классификация АА по степени тяжести, рекомендации НГО

- При определении тяжести АА учитываются результаты не менее трех

анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

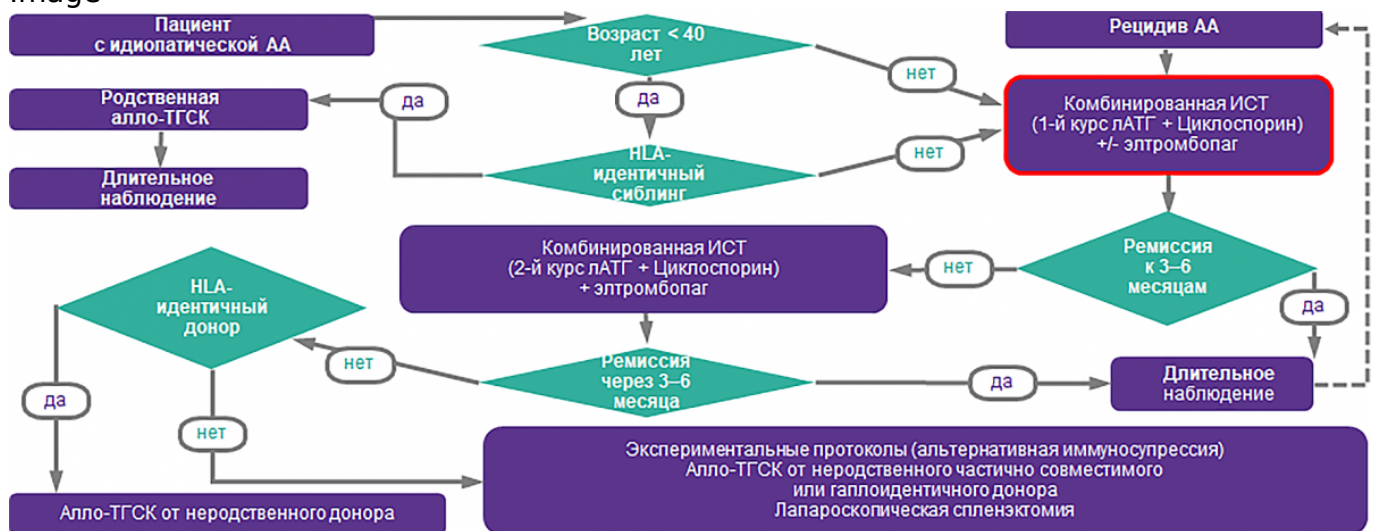
- Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от комбинированной ИСТ через 6 месяцев от начала лечения или после второго курса АТГ.

Image

Нетяжелая	<ul style="list-style-type: none"> ● Нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> ● Нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ● Тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$
Очень тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> ● Нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$

Алгоритм лечения АА

Image



Проблемы терапии ТАА

- HLA-совместимые доноры-сиблинги есть менее чем у 30% пациентов¹⁴.
- Трансплантация сопровождается потенциально жизнеугрожающими осложнениями, включая реакцию «трансплантат против хозяина»¹⁴.
- **30%** пациентов с ТАА не отвечают на стандартную ИСТ²⁵.

Image



~ **40%** ответивших пациентов рецидивируют²⁶.

Причиной неэффективности иммуносупрессивной терапии может быть доказанное снижение количества стволовых клеток и их неспособность воспроизвести гемопоэз в нужном объеме у пациентов с ТАА^{27,28}.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови. Том 1, под ред. Савченко В.Г. «Практика», 2018, с. 215-216.
2. Townsley D.M. et al. *Int J Hematol* 2013;98:48–55.
3. Montané E. et al. *Haematologica* 2008;93:518–523.
4. Camitta B.M. et al. *Blood* 1979;53:504–514.
5. Killick S.B. et al. *Br J Haematol* 2016;172:187–207.
6. DeZern A.E. & Sekeres M.A. *Oncologist* 2014;19:735–745.
7. НГО, Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия), утверждены на IV Конгрессе гематологов России, апрель 2018.
8. Marsh J.C.W. et al. *Br J Haematol* 2009;147:43.
9. Scott A. Peslak et al. *Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Curr Treat Options Oncol*; 18(12): 70. doi:10.1007/s11864-017-0511-z.
10. Dokal I. & Vulliamy T. *Blood Reviews* 2008; 22:141.
11. Krista Vaht et al. Incidence And Outcome Of Acquired Aplastic Anemia—Real-World Data From Patients Diagnosed In Sweden From 2000–2011. *Haematologica* July 2017; haematol.2017.169862. Doi:10.3324/haematol.2017.169862.
12. Eva Montané et al. *Epidemiology Of Aplastic Anemia: A Prospective Multicenter Study. Haematologica* April 2008 93: 518-523. Doi:10.3324/haematol.12020.
13. Young N.S. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;72.
14. Brodsky R.A. & Jones R.J. *Lancet* 2005;365:1647.
15. Pallister C.J. & Watson M.S. In *Haematology. Second edition*, 3. 2011.
16. Lu J. et al. *Blood* 2004;103:4588.
17. Young N.S. & Maciejewski J. *N Eng J Med* 1997;336:1365.
18. Neal S. Young, *N Engl J Med* 1997; 336:1365-1372.
19. Scheinberg P. & Young N.S. *Blood* 2012;120:1185.
20. Afable M.G. et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;90.
21. Maciejewski J.P. & Selleri C. *Leukaemia & Lymphoma*; 2004;45:433.
22. Marsh J.C.W. et al. *Br J Haematol* 2009;147:43.
23. Guinan E.C. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:76.
24. Михайлова Е.А. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(2): 208–226.
25. Desmond R. et al. *Blood* 2014;123:1818–1825.
26. Scheinberg P. Current management of severe acquired aplastic anemia. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(2):229-235.
27. Young N.S. et al. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;76–81.
28. Maciejewski J.P., Selleri C., Sato T., Anderson S., Young N.S. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood* 1996; 88: 1983-91.

11213655/REV/WEB/07.24/0

Теги

- Гематология

Source URL:

[https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/aplasticheskaya-anemiya/](https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/aplasticheskaya-anemiya/klassifikaciya)
[klassifikaciya](https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/aplasticheskaya-anemiya/klassifikaciya)