

Апластическая анемия

ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

- Заболевание, являющееся следствием остановки или резкого замедления процессов пролиферации стволовых полипотентных клеток, что приводит к опустошению или аплазии костного мозга.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

- Морфологически проявляется замещением деятельного костного мозга жировым и панцитопенией периферической крови.
- Частота апластических анемий составляет 5-10 случаев на 100 000 населения в год.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

▣ Первичное событие



- ▣ - Повреждение стволовых клеток костного мозга (многофакторное).



▣ **Дополнительные факторы в развитии апластической анемии**



- ▣ - Выраженность повреждения стволовых клеток
- ▣ - Иммунные механизмы
- ▣ - Селекция клонов
- ▣ - Предшествующее повреждение
- ▣ - Возраст

МЕХАНИЗМЫ ОСТАНОВКИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПОЛИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НЕ ЯСНЫ

- Первичное нарушение функции стромального микроокружения, обеспечивающего стволовые клетки ростовыми факторами.
- Более вероятна активация факторов внеклеточной иммунной супрессии (агрессии), направленных на полипотентные стволовые клетки (угнетение стволовых клеток Т-лимфоцитами или синтезированными ими цитокинами: интерферон γ или ФНО α).

МЕХАНИЗМЫ... ПРОДОЛЖЕНИЕ

- В пользу иммуноагрессивного механизма говорят благоприятные результаты, полученные при применении иммуносупрессивных препаратов у значительного числа больных.
- Наиболее вероятны различные сочетания прямого повреждения стволовой клетки с непрямой иммуносупрессией (агрессией).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ

- Внутренний дефект стволовой клетки крови.
- Иммунная реакция на гемопоэтическую ткань.
- Дефект поддерживающей функции микроокружения.
- Наследственный генетический дефект.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ИЗВЕСТЕН – ВТОРИЧНЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

- некоторые лекарственные средства,
 - химические соединения,
 - ионизирующая радиация,
 - вирусные инфекции.
-
- Более благоприятный прогноз...

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР НЕИЗВЕСТЕН – ИДИОПАТИЧЕСКИЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

- Отсутствие достоверных данных об этиологическом факторе.
- Относительно неблагоприятный прогноз,
- Около 65% больных.

КЛАССИФИКАЦИЯ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

□ **Идиопатические апластические анемии.**

- врожденная (анемия Фанкони)
- приобретенная

□ **Вторичные апластические анемии (аплазии)**

вследствие воздействия лекарственных и химических веществ:

- лекарственные средства (хлорамфеникол, сульфаниламиды, пирозолоны, препараты золота и другие)
- химические вещества (бензол и его производные, инсектициды и другие)
- инфекционных и вирусных агентов (вирусный гепатит, милиарный туберкулез, сепсис и другие)
- метаболические (панкреатиты, беременность)

иммунологические (аутоиммунные, при реакции трансплантат против хозяина)

при пароксизмальной ночной гемоглобинурии

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ НЕ МОЖЕТ РАСЦЕНИВАТЬСЯ КАК КЛАССИЧЕСКОЕ АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

- иммунная тромбоцитопения,
- иммунная гемолитическая анемия,
- иммунный агранулоцитоз

- иммунная реакция направлена против собственных антигенов гемопоэтических клеток,
- против фиксированных на цитоплазматической мембране экзогенных антигенов (гаптенов).

ПРОДОЛЖЕНИЕ

- ▣ **иммунная агрессия может быть достаточно эффективно остановлена с помощью иммуносупрессивной терапии,**
- ▣ **а в случае гаптенного агранулоцитоза она практически всегда разрешается спонтанно после элиминации экзогенного антигена.**

ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

- Реакция иммунной системы направлена против антигена (антигенов) появляющегося на цитоплазматической мембране стволовой клетки крови в результате мутации в ее генетическом аппарате.
- Аналогична реакциям противоопухолевого иммунитета.
- Но с одной стороны реакция несостоятельная (не приводит к полной элиминации дефектной клетки),
- С другой стороны, избыточная, так как блокирует развитие не только дефектной стволовой клетки, но и большинства нормальных стволовых клеток крови.

СЛАБОЕ ЗВЕНО..

- ▣ **Ведущим в патогенезе является дефект стволовой клетки крови, возникающего в следствии воздействия неизвестного пускового агента.**
- ▣ **Этот дефект близок по характеру или идентичен мутации клетки.**

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Анемический синдром,
- Геморрагический синдром,
- Синдром инфекционных осложнений.

КЛИНИКА

- Первые жалобы – анемические (повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, одышка).
- Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных синяков и петехий.
- Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоцитоза у больных АА, практически ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции.

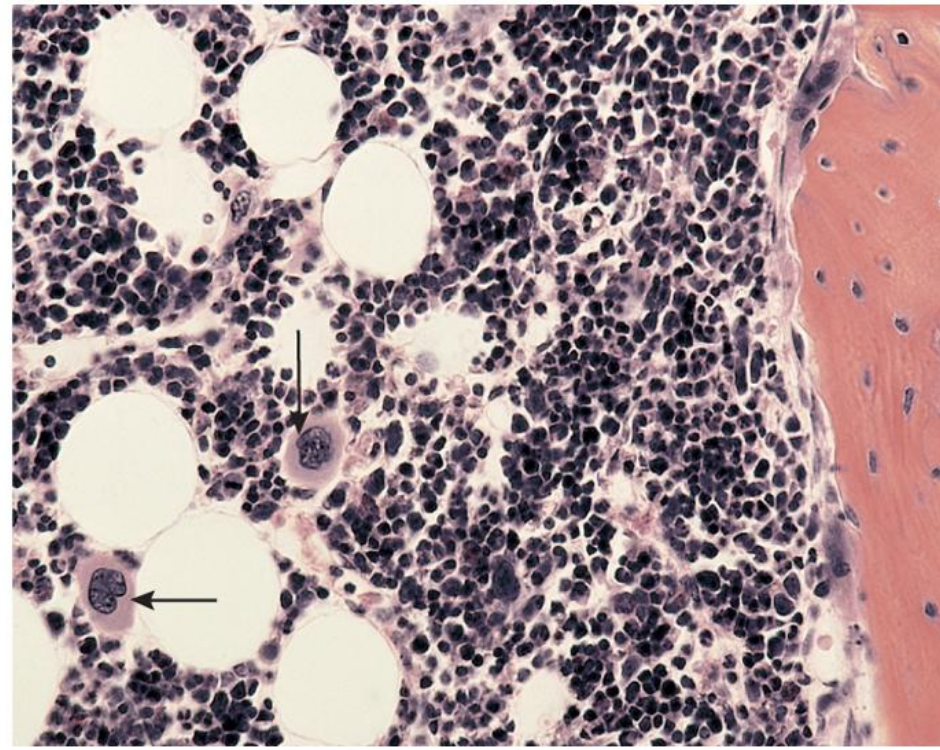
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Картина периферической крови представлена трицитопенией.
- Снижение гемоглобина значительно и может достигать критического уровня 20 - 30 г/л.
- Цветовой показатель обычно равен единице (но может быть гиперхромия и макроцитоз эритроцитов).
- Количество ретикулоцитов резко снижено.
- Характерна выраженная лейкопения (агранулоцитоз).
- Абсолютное содержание лимфоцитов не изменено или снижено.
- Количество тромбоцитов всегда снижено, в некоторых случаях не удается обнаружить их вообще.
- В большинстве случаев увеличивается СОЭ (до 40 - 60 мм/час).

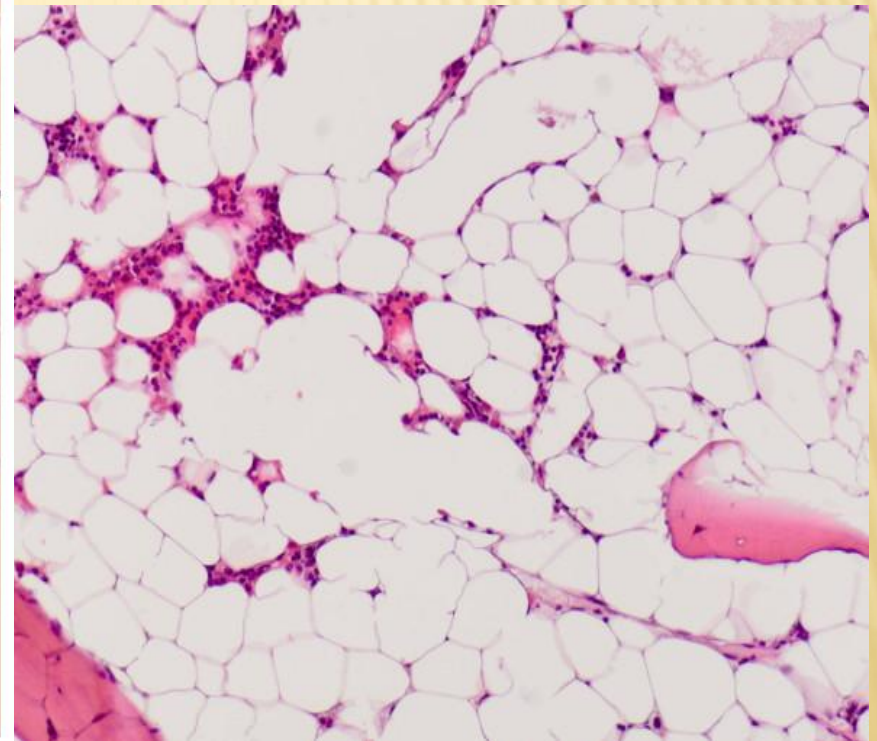
- Пунктат костного мозга малоклеточный.

- Большинство клеток пунктата составляют лимфоциты.
- Так как процесс аплазии костного мозга происходит неравномерно – могут сохраняться отдельные очаги нормального кроветворения.
- Можно получить деятельный костный мозг с почти нормальным клеточным составом.
- Более важным является гистологическое исследование кроветворения с помощью трепанобиопсии - значительное преобладание жировой ткани над деятельным костным мозгом.

КОСТНЫЙ МОЗГ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ



□ Красный костный мозг в норме



□ Красный костный мозг при апластической анемии

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

трехростковая цитопения

- **анемия**
- **гранулоцитрпения**
- **тромбоцитопения**

аплазия костного мозга

- **преобладание жирового костного мозга над деятельным в биоптате подвздошной КОСТИ.**

КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ (В.САМИТТА)

тяжелая апластическая анемия:

- гранулоцитопения - $0,2 - 0,5 \times 10^9 / л$
- тромбоцитопения - менее $20,0 \times 10^9 / л$

очень тяжелая апластическая анемия:

- гранулоцитопения - менее $0,2 \times 10^9 / л$
- тромбоцитопения - менее $20,0 \times 10^9 / л$ в сочетании с аплазией костного мозга в биоптате подвздошной кости.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Острые лейкозы с гипоплазией,
- Панцитопения у пожилых людей, как проявление в12-дефицитной анемии
- Идиопатический миелофиброз,
- Гиперспленизм,
- МДС с гипоплазией.
- Хронический лимфолейкоз (костно-мозговая форма)
- Метастазы рака в костный мозг

ЛЕЧЕНИЕ

- Единственный патогенетически обоснованный метод лечения – трансплантация аллогенного костного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ

- В случае невозможности подобрать совместимого донора или провести трансплантацию – иммуносупрессивная терапия (50% эффективности).
- Базисный препарат – циклоспорин А.

-
- АЛГ (5 дней)
 - Циклоспорин (12 мес)
 - Спленэктомия до начала терапии или в середине курса
 - При необходимости лимфоцитаферезы

СОПУТСТВУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Гемотрансфузии,
- Антибиотики (профилактика и лечение),
- Г-КСФ,
- Терапия посттрансфузионного гемохроматоза.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Полная ремиссия:

- гемоглобин $> 100,0$ г/л,
- гранулоциты $> 1,5 \times 10^9$ /л,
- тромбоциты $> 100,0 \times 10^9$ /л,
- отсутствие потребности в гемотрансфузиях.

Частичная ремиссия:

- гемоглобин $> 80,0$ г/л,
- гранулоциты $> 1,0 \times 10^9$ /л,
- тромбоциты $> 20,0 \times 10^9$ /л,
- отсутствие потребности в гемотрансфузиях.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Клинико-гематологическое улучшение:

- улучшение гематологических показателей,
- уменьшение потребности в заместительной гемотрансфузионной терапии более чем на 2 месяца.

Отсутствие ответа

- отсутствие улучшения показателей периферической крови,
- сохранение зависимости от гемотрансфузий.