

АО «Медицинский Университет Астана»

Гипо - и апластические анемии

Рустемова Б.Б. 718 ВОП

ГИПО- И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

- **Определение.** Гипо- и апластические анемии (ГиАА) - заболевание кроветворной системы, характеризующиеся уменьшением содержания в периферической крови эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в сочетании с гипоплазией всех ростков к/мозгового кроветворения, тенденцией к замещению к/м жировой тканью.
- **ГиАА** с изолированным уменьшением содержания в периферической крови эритроцитов и подавлением только эритроцитарного ростка к/мозгового кроветворения называются парциальными или чистыми красноклеточными аплазиями.

Этиология.

- ▶ **Различают врожденные и приобретенные варианты ГиАА.** Наиболее распространены следующие формы *врожденных ГиАА*:
 - ▶ **С поражением всех ростков кроветворения:**
 - ▶ Анемия Фанкони (с наличием других врожденных аномалий развития);
 - ▶ Анемия Эстрена-Дамешека (без других врожденных аномалий развития).
- ▶ **С поражением только эритропоэтической линии:**
 - ▶ чистая (парциальная) красноклеточная ГиАА Блэкфена-Дайемонда.

- **Приобретенные ГиАА** подразделяются на идиопатические (с неизвестной этиологией) и вызванные известными эндогенными или экзогенными воздействиями. К эндогенным факторам можно отнести:
- **Опухоли тимуса (тимома, карцинома).**
- **Иммунное поражение к/м (реакция «трансплантат против хозяина»).**
- **Эозинофильный фасциит.**
- Среди известных экзогенных причин, способных вызвать приобретенную ГиАА, важными являются:
- **Ионизирующая радиация.**
- **Химические вещества (ядохимикаты, применяемые в быту и производстве, бензол, соли тяжелых металлов и др.).**

- **Лекарственные средства:** цитостатики (6-меркаптопурин и др.), антитиреоидные (мерказолил и др.), антибиотики (левамицетин и др.), нестероидные противовоспалительные (анальгин и др.), антидиабетические (толбутамид и др.), гипотензивные (каптоприл и др.), антиаритмические (хинидин и др.) и др.
- **Инфекционные агенты:** микобактерии туберкулеза, грибы (кандиды, аспергиллы и др.), вирусы (гепатита G, C, B; инфекционного мононуклеоза; эпидемического паротита, герпеса; цитомегаловирусы и др.).
- **В этиологии ГиАА** особое значение имеет инфекционное заболевание, вызываемое парвовирусом B₁₉, который способен вызывать чистую (парциальную) красноклеточную аплазию с транзиторными апластическими кризами. Из ЛС можно выделить левомецетин (хлорамфеникол), способность которого подавлять гемопоэз детерминирована в генетическом аппарате человека.

Патогенез.

- В патогенезе подавления ростков кроветворения ведущую роль играют следующие механизмы:
- Иммунное и/или токсическое подавление митотической способности полипотентных стволовых клеток и/или клеток предшественников эритропоэтической линии при чистой (парциальной) красноклеточной аплазии.
- Иммунное и/или токсическое подавление функциональной активности клеточного микроокружения стволовой клетки в к/м.
- Генетически детерминированная экспрессия генов апоптоза (самоубийства) в стволовых клетках, клетках-предшественниках основных линий гемопоэза.
- Сокращение продолжительности жизни эритроцитов с их преждевременным гемолизом в к/м (шунт-гемолиз), вызванным иммунными или токсическими воздействиями на активность некоторых ферментов мембраны эритроцитов.

Клиническая картина

- **Анемический синдром** проявляется ощущениями общей слабости, одышкой, сердцебиениями, головокружением, мельканием темных мушек в глазах, неспособностью к длительной физической и умственной работе.
- У больных наблюдается выраженная бледность кожных покровов и слизистых. Пульс частый, АД может быть нормальным или сниженным. Перкуторно определяемые границы сердца умеренно расширены, тоны приглушены.
- Выслушивается функциональный систолический шум над всеми точками аускультации. Выявление увеличенной печени обычно сочетается с другими признаками застойной сердечной недостаточности.

- **Геморрагический синдром обусловлен** тромбоцитопенией, вызванную гипо- или аплазией мегакариоцитарного ростка в к/м.
- Тромбоцитопения обуславливает склонность к кровоточивости при незначительных травмах слизистой полости рта, проявляется носовыми кровотечениями, меноррагиями, гематурией, отмечается появление синяков на коже при незначительном физическом воздействии или без явной причины.
- На животе, бедрах, голенях, предплечьях выявляются множественные геморрагические высыпания, кровоподтеки разной величины. Мелкие кровоизлияния видны на слизистых полости рта, губах, на конъюнктиве. В местах инъекций, травм возникают гематомы, нередко весьма обширные.

- У больных с выраженным обострением заболевания и глубокой тромбоцитопенией часто бывают массивные легочные, желудочные, кишечные, маточные кровотечения, значительно усугубляющие АС. В/черепные кровоизлияния одна из причин внезапной смерти больных с ГиАА.
- ▶ **Синдром иммунных нарушений** формируется при уменьшении количества гранулоцитов в периферической крови и тканях. Характеризуется склонностью больных к инфекционным заболеваниям.

- **Гемолитический синдром** обусловлен возникновением в некоторых случаях феномена внутрикостномозгового гемолиза эритроцитов (шунт-гемолиз) - гемолитическая форма ГиАА. С этим обстоятельством связана легкая иктеричность, иногда желтушность склер и кожных покровов, темная окраска кала и мочи за счет выделения стеркобилина и уробилина.
- При длительном течении заболевания желчном пузыре могут сформироваться пигментные конкременты. Селезенка у больных с ГиАА, в том числе и при гемолитической форме заболевания не увеличена.

Течение

- **Течение ГиАА** может быть острым, подострым, хроническим в зависимости от выраженности и темпов нарастания клинических проявлений описанных выше синдромов.
- **Острое течение** характеризуется быстрым нарастанием панцитопении. В клинической картине преобладает геморрагический синдром. В течение нескольких недель количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов может упасть до критического уровня не совместимого с жизнью.
- ▶ **При подостром течении** заболевание начинается менее бурно. Однако в течение нескольких месяцев патологический процесс приводит к резко выраженной анемии, тромбоцитопении с геморрагическими проявлениями, агранулоцитозу с тяжелыми язвенно-некротическими поражениями носоглотки, деструктивной пневмонией, другими инфекционными осложнениями.
- ▶ Без трансплантации костного мозга больные погибают через 4-12 месяцев от начала первых проявлений болезни.

- **Для хронического течения** ГиАА характерно постепенное начало заболевания. Первым проявляется анемический синдром. Больные впервые обращаются к врачу в связи с появлением у себя ощущений общей слабости, снижения умственной и физической трудоспособности.
- Окружающие замечают бледный цвет кожных покровов. В дальнейшем, при прогрессировании поражения костного мозга появляются тромбоцитопеническая пурпура, нарушения противоинфекционного иммунитета.
- При хроническом течении возможны спонтанные и индуцированные лечением ремиссии заболевания, однако продолжительность каждой последующей ремиссии уменьшается, а рецидивы становятся все более тяжелыми.
- Продолжительность жизни больных с хроническим течением ГиАА при использовании адекватных методов лечения достигает нескольких лет. Выздоровление возможно при удачно выполненной трансплантации костного мозга.

Диагностика.

- **Общий анализ крови:** панцитопения. Количество эритроцитов уменьшено, нередко до весьма низких значений (менее $0.5 \times 10^{12}/л$). Анемия обычно нормохромная и нормоцитарная. Ретикулоциты отсутствуют, что свидетельствует об арегенераторном характере анемии. Количество гранулоцитов резко снижено. Концентрация тромбоцитов может опускаться ниже уровня $5 \times 10^9/л$. СОЭ увеличена до 40-60 мм/час.
- **Биохимический анализ крови:** у больных с гемолитической формой ГиАА увеличена концентрация неконъюгированного билирубина, сывороточного железа.
- **Общий анализ мочи:** может быть нормальным. При выраженной тромбоцитопении возможно появление микро- или макрогематурии. При гемолитической форме ГиАА в моче определяется уробилин.
- **Копрограмма:** положительная реакция Грегерсена, что у больных с глубокой тромбоцитопенией может свидетельствовать о наличии желудочно-кишечного кровотечения. Выявляются свежие эритроциты при геморроидальном кровотечении. При гемолитической форме заболевания определяется увеличенное содержания в кале стеркобилина.

- **Стернальная пункция и/или трепанобиопсия** крыла подвздошной кости: обнаруживается резко выраженное уменьшение количества клеточных элементов в костном мозге. В тяжелых случаях гистологические препараты костного мозга выглядят опустошенными.
- В поле зрения видны единичные клетки преимущественно лимфоидного ряда (лимфоциты, плазматические клетки, единичные эритробласты).
- Встречаются макрофаги перегруженные гемосидерином - сидеробласты, что свидетельствует о переполнении костномозгового депо железом не используемым для эритропоэза.
- **ЭКГ:** тахикардия, признаки дистрофии миокарда (снижена амплитуда QRS-комплексов, изоэлектрический зубец Т в грудных отведениях).

Дифференциальный диагноз

- **ГиАА следует дифференцировать** с острым лейкозом, при котором также может возникать анемия, лейкопения, тромбоцитопения с геморрагическим диатезом.
- Характерным признаком острого лейкоза является появление бластов в периферической крови, и в костном мозге, чего не бывает при ГиАА.
- **У больных с мегалобластной формой анемии** также может иметь место умеренная панцитопения в периферической крови, иктеричность кожных покровов в результате внутрикостномозгового разрушения эритрокариоцитов.
- Однако при мегалобластной анемии возникает гиперплазия кроветворной ткани, в костном мозге выявляются мегалобласты, гиперсегментированные нейтрофилы, чего нет при ГиАА.

- **При агранулоцитозе в отличие от ГиАА**, при которой имеет место подавление всех ростков кроветворения, в первую очередь эритропоэтической линии, подавлен только миелоидный росток а эритроидный и мегакариоцитарный сохранены.
- Для агранулоцитоза не характерны тромбоцитопения, геморрагический синдром. Клиническую картину агранулоцитоза формируют преимущественно инфекционные, септические осложнения, вызванные глубокими нарушениями иммунитета при этом заболевании.
- **При миелодиспластическом синдроме** также как и при ГиАА снижается количество форменных элементов в периферической крови, уменьшается насыщенность костного мозга клеточными элементами.
- Вместе с тем, при этом заболевании в костном мозге выявляются признаки мегалобластного эритропоэза, дефекты созревания эритроцитов, увеличение количества бластных клеток, нарушена структура мегакариоцитов при сохранении их количества. Всего этого не бывает при ГиАА.

Лечение.

- **Больные ГиАА нуждаются** в устранении токсического действия химических веществ, лекарственных препаратов, обладающих негативным влиянием на гемопоэз, эффективном лечении инфекционных заболеваний (туберкулез), способных вызывать угнетение кроветворной ткани.
- **При обострении ГиАА**, особенно в тех случаях, когда содержание гранулоцитов в крови падает ниже $0.5 \times 10^9/\text{л}$, больных помещают в специально выделенный стерильный бокс. Кожу больного обрабатывают антисептическими растворами, saniруют полость рта. Для исключения потерь крови во время менструаций женщинам дают комбинированные гормональные препараты.
- **При глубокой анемии** переливают эритроцитарную массу. Падение уровня тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ является основанием для трансфузии тромбоцитарного концентрата.
- **Для купирования инфекционных** осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия. Выбирают препараты, не обладающие миелотоксическим эффектом.

- **Если ГиАА вызвана аутоиммунным** процессом для ее лечения можно использовать глюкокортикоиды. Эти препараты бывают особенно эффективны при чистой (парциальной) красноклеточной ГиАА. Назначают от 80 до 120 мг преднизолона в сутки до появления признаков ремиссии. Затем постепенно переходят на поддерживающее лечение с приемом 15-20 мг препарата в сутки.
- Если наблюдается клинический эффект, гормональную терапию продолжают в течение 3-4 месяцев. Если в течение 4 недель эффекта нет, терапию преднизолоном прекращают.
- **При отсутствии положительных результатов** от глюкокортикоидной терапии больным с нетяжелой формой анемии показана операция脾切除术. Тем самым исключается цитотоксическая функция селезенки. Положительный клинический эффект脾切除术 наблюдается у 70-80% больных с ГиАА.
- **Если нет эффекта от脾切除术** можно провести курс лечения антилимфоцитарным глобулином. Препарат вводится внутривенно капельно по 120-160 мг 1 раз в день в течение двух недель.

- **Эффективным средством лечения ГиАА** является циклоспорин А (сандиммун). Его дозируют исходя из расчета 4 мг на килограмм веса больного в сутки. Препарат принимают 2 раза в день в течение 2-3 месяцев. Гематологическая ремиссия возникает почти у половины больных.
- **Возможна комбинированная терапия ГиАА** парентеральным введением антилимфоцитарного глобулина, пероральным приемом циклоспорина А, парентеральным введением препаратов колониестимулирующего фактора (филграстим, ленограстим, нартограстим, неупоген) и пероральным приемом метилпреднизолона.
- **Основным и наиболее перспективным методом лечения ГиАА** является пересадка костного мозга. Для этой цели подбирают донора, совместимого по HLA-системе (антигены лейкоцитов человека). Перед трансплантацией у реципиента уничтожается собственный костный мозг путем тотального облучения тела в дозе 10-11 Грей и введения больших доз циклофосфана (50 мг/кг 1 раз в день 3 дня подряд).