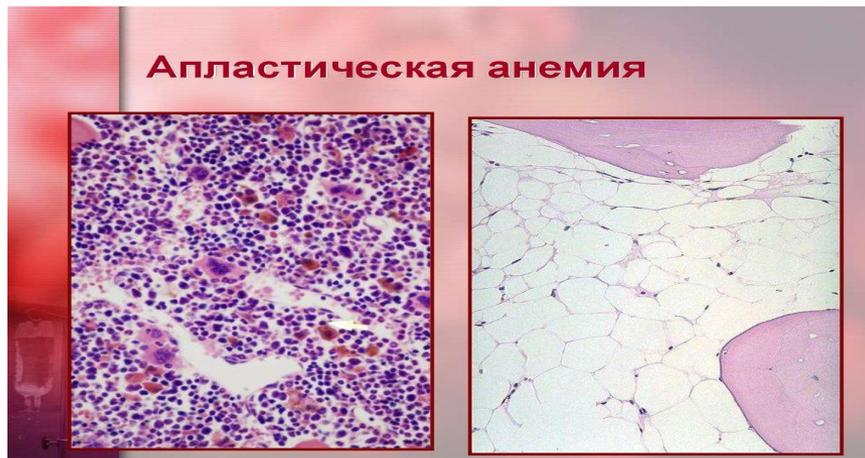


Иммunosупрессивная терапия в лечении тяжелых форм приобретенных апластических анемий у детей



Выполнила:
Студентка 6 курса 3 группы
Педиатрического факультета
Толстова А.Е

Определение

- **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.

Клинико-гематологический синдром апластической анемии

Клинические синдромы:

- анемический синдром
- геморрагический синдром
- язвенно-некротический синдром
- синдром вторичного иммунодефицита

Периферическая кровь:

- панцитопения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов снижена. СОЭ увеличена.
- повышена концентрация железа (развитие генерализованного гемосидероза)

Костный мозг:

- значительное уменьшение гемопоэтических элементов
- происходит опустошение костного мозга с единичными плазматическими клетками, лимфоцитами, эритробластами

Трепанобиоптат:

- уменьшение клеток мегакариоцитарной и миелоидной линии
- преобладание жировой ткани

Степени тяжести

- Выделяют следующие критерии тяжести апластической анемии (АА):
- • нетяжелая АА: гранулоцитопения $> 0,5 : 10^9 /л$;
- • тяжелая АА: гранулоцитопения $< 0,5 : 10^9 /л$, тромбоцитопения $< 20,0 : 10^9 /л$);
- • сверхтяжелая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения $< 0,2 : 10^9 /л$).
- При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

Варианты лечения

- 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 большом количестве трансфузий в анамнезе, основным методом лечения для большинства пациентов является иммуносупрессивная терапия (ИСТ). ИСТ рассматривается как эффективный патогенетический метод терапии, поскольку основным патогенетическим механизмом развития АА считается иммуноопосредованное повреждение кроветворной стволовой клетки

Иммunosupрессивная терапия

- Главным средством лечения апластической анемии считается программная иммуносупрессивная терапия. Это система лечебных процедур, которые проводятся этапами в течение всего года и даже больше. Она включает в себя антитимоцитарный глобулин (АТГ), циклоспорин А (ЦсА), по необходимости (рефрактерной АА) — повторные курсы АТГ и прочие процедуры иммуносупрессивной терапии, позволяющие добиться дольшей выживаемости больных.
- Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным с подтвержденным диагнозом апластической анемии, которую поставили на основании данных анализа периферической крови, миелограммы и гистологических препаратов костного мозга (билатеральная трепанобиопсия), и также если отсутствуют противопоказания.

Противопоказания

- 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 и до проведения спленэктомии. 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

Этапы иммуносупрессивной терапии

- **I этап.** Антитимоцитарный глобулин (лошадиный АТГ) назначается на первом этапе лечения (А-В). Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинается терапия циклоспорином А (А-В). Стартовая суточная доза циклоспоринона А - 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспоринона А в сыворотке крови.

2 этап иммуносупрессивной терапии

- **II этап.** Через 3—6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ, при нетяжелой АА может быть проведена спленэктомия.. Терапия циклоспорином А должна быть продолжена.

3 этап иммуносупрессивной терапии

- **III этап.** Через 6—12 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов проводится второй или третий курс АТГ или оперативное вмешательство (спленэктомия), если оно не было выполнено на предшествующих этапах лечения. Курс терапии циклоспорином А у больных апластической анемией продолжается 18—24 месяца и более (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии)

Протокол применения антитимоцитарного глобулина при апластической анемии № I

За 2 дня до начала терапии АТГ

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

Продолжение

- Ежедневно в течение 5 дней

АТГІ - Атгам, 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов

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)

Продолжение

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

Протокол применения антитимоцитарного глобулина при апластической анемии № 2

За 2 дня до начала терапии АТГ

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

Продолжение

Ежедневно в течение 5 дней АТГ

Атгам, 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов²

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)

Трансфузионная терапия

Донорские тромбоциты Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9$ /л и при геморрагическом синдроме ежедневно

Донорские эритроциты Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

Продолжение

Антибиотическая терапия первой линии
Антибиотики широкого спектра действия Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения в сочетании с аминогликозидами, либо монотерапия карбапенемами:
внутривенно капельно в течение 2—3 недель³

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 aminотрансфераз, 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.

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 aminотрансфераз 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.

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.

Заключение

Эффективность иммуносупрессивной терапии зависит и от качества поддерживающей терапии: адекватной и интенсивной заместительной терапии (трансфузий эритроцитной массы, тромбоконцентратов, свежезамороженной плазмы), своевременно 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

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.