

Апластические анемии

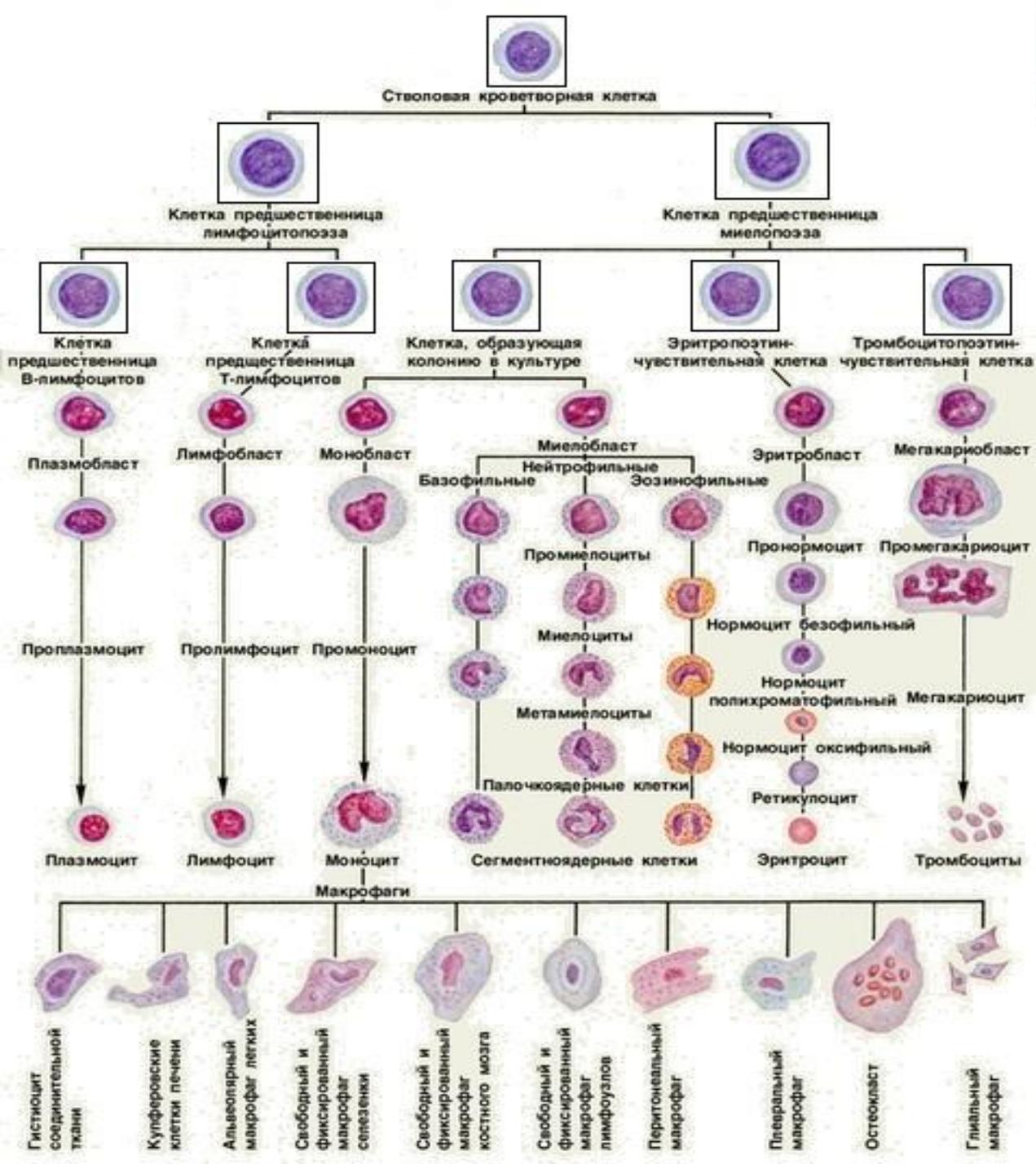


Схема физиологического кроветворения

Анемия – это патологическое состояние, которое характеризуется уменьшением содержания гемоглобина и/или количества эритроцитов, или гематокрита в единице объема циркулирующей крови.

Женщины 120 г/л или 36%.

Мужчины 130 г/л или 40%.

анемий

Симптомы, обусловленные функционированием компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение или уменьшение тканевой гипоксии:

- бледность кожных покровов,
- тахикардия,
- чувство нехватки воздуха,
- одышка и другие признаки сердечно-сосудистой недостаточности.

Симптомы, непосредственно связанные с гипоксией тканей

- слабость,
- повышенная утомляемость,
- головная боль,
- головокружение
- появление «мушек» перед глазами.

Эритропоэз

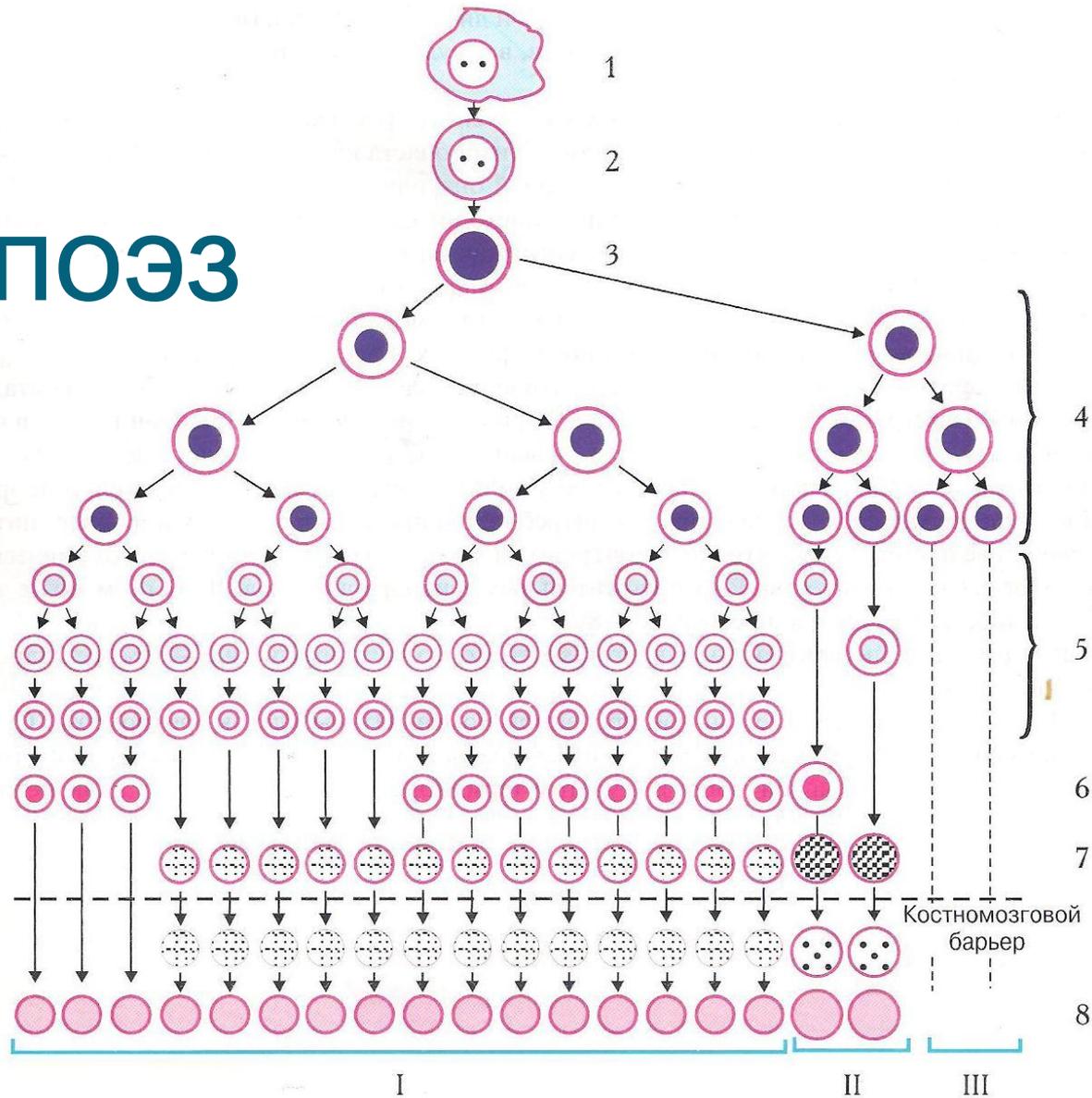


Рис. 2. Схема эритропоэза по С.И. Рябову [9]: I – нормальный тип эритропоэза; II – терминальный тип, III – неэффективный эритропоэз; 1 – стволовой предшественник; 2 – эритробласт; 3 – пронормобласт; 4 – базофильные нормобласты; 5 – полихроматофильные нормобласты; 6 – оксифильные нормобласты; 7 – ретикулоциты; 8 – зрелые эритроциты.

Регуляция эритропоэза

1. Концентрация O_2 ;
2. эритропоэтин;
3. HIF;
4. железо;
5. гепцидин;
6. содержание Hb в эритрокариоцитах;
7. витамин B-12, фолиевая к-та;

Классификация анемий

I. Дисфункция ПСК

- Апластические
- Неэффективный эритропоэз (МДС)

II. Дисфункция эритропоэза

- Нутритивные
- Анемии при эндокринных, соматических заболеваниях
- Анемии при лейкозах
- Эритропоэтинзависимые анемии (АХБ, ХПН)

III. Повышенная деструкция эритроцитов

- Мембранопатии
- Энзимопатии
- Гемоглобинопатии (количественные, качественные)
- Аутоиммунные гемолитические анемии

IV. Постгеморрагическая анемия

Апластическая анемия (АА) – заболевание, являющееся следствием исчезновения или резкого уменьшения в костном мозге полипотентных стволовых клеток, количество которых снижается до 1% и ниже, что приводит к опустошению или аплазии костного мозга.

Морфологически это проявляется замещением деятельного костного мозга жировым и панцитопенией в анализах периферической крови.

Эпидемиология

- 2-4 случая на 1 млн. населения в США и Европе,
- В Таиланде и Японии – 11-14 случаев на 1 млн. населения.
- Возраст: 20-25 лет и старше 60 лет.
- Статистически значимая разница в частоте заболеваемости между мужчинами и женщинами отсутствует.

ЭТИОЛОГИЯ

- Причины неизвестны

Идиопатические
АА



- Анемия Фанкони

Врожденная
АА



- ЛС: хлорамфеникол, сульфаниламиды, НПВС, противосудорожные, противомаларийные ЛС
- Вирусы: гепатитов В, С; Эпштейна-Барр, ЦМВ
- Химикаты: лаки, краски
- Ионизирующее облучение

Вторичные
АА



Клиника

- Анемический синдром
- Геморрагический синдром
- Инфекционные заболевания

Не характерно увеличение лимфоузлов, печени и селезенки.

Течение

- Острое

- выраженный геморрагический синдром
- тяжелые инфекционные проявления
- летальный исход через 3-4 месяца

- Подострое

- слабость, повышенная утомляемость
- позже – геморрагический синдром

- Хроническое

- чаще при известном этиологическом факторе
- полное выздоровление после прекращения действия этиологического фактора

Лабораторные данные

- Анемия
- Лейкопения (абсолютное число гранулоцитов)
 - 500-1000 лейкоцитов: средняя степ. тяжести
 - 200-500: тяжелая
 - менее 200 клеток: крайне тяжелая
- Тромбоцитопения
- Преобладание жировой ткани над деятельным костным мозгом при гистологическом исследовании (трепанобиопсия)

Дифференциальный диагноз

- Острый лейкоз
- Мегалобластная анемия
- Идиопатический миелофиброз
- Гиперспленизм
- МДС

Панцитопения
периферической
крови



Снижение
клеточности
костного мозга

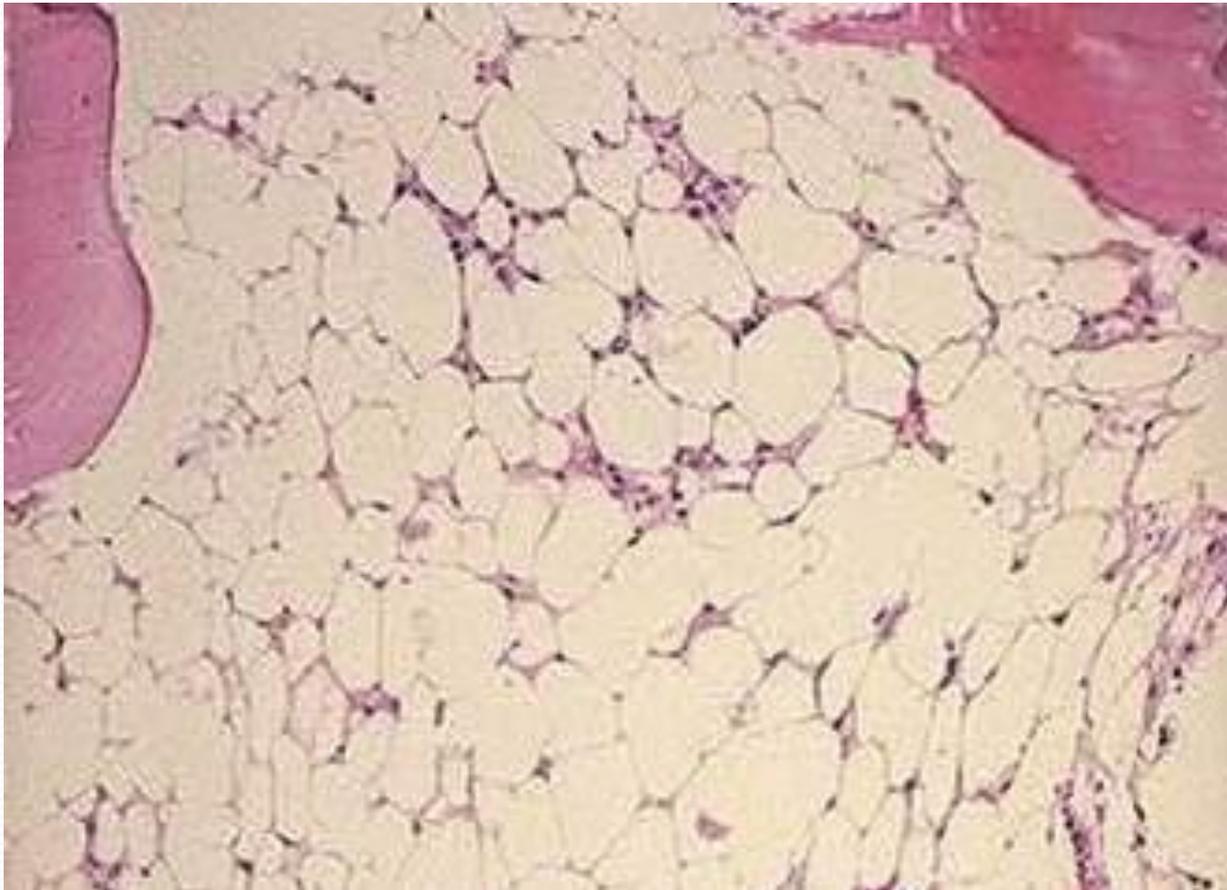


Жировой
костный мозг при
гистологии



Диагно
з АА

Гистологическая картина



Лечение

Симптоматическое:

1. Коррекция анемии
2. Коррекция тромбоцитопении
3. Антибактериальная терапия
4. Лечение гемосидероза

Патогенетическое:

1. Аллогенная трансплантация костного мозга
2. Антилимфоцитарный иммуноглобулин
3. Циклоспорин А
4. Спленэктомия

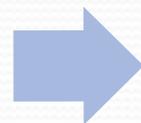
Антилимфоцитарный Ig
АЛГ или
Антитимфоцитарный Ig
АТГ



Циклоспорин А

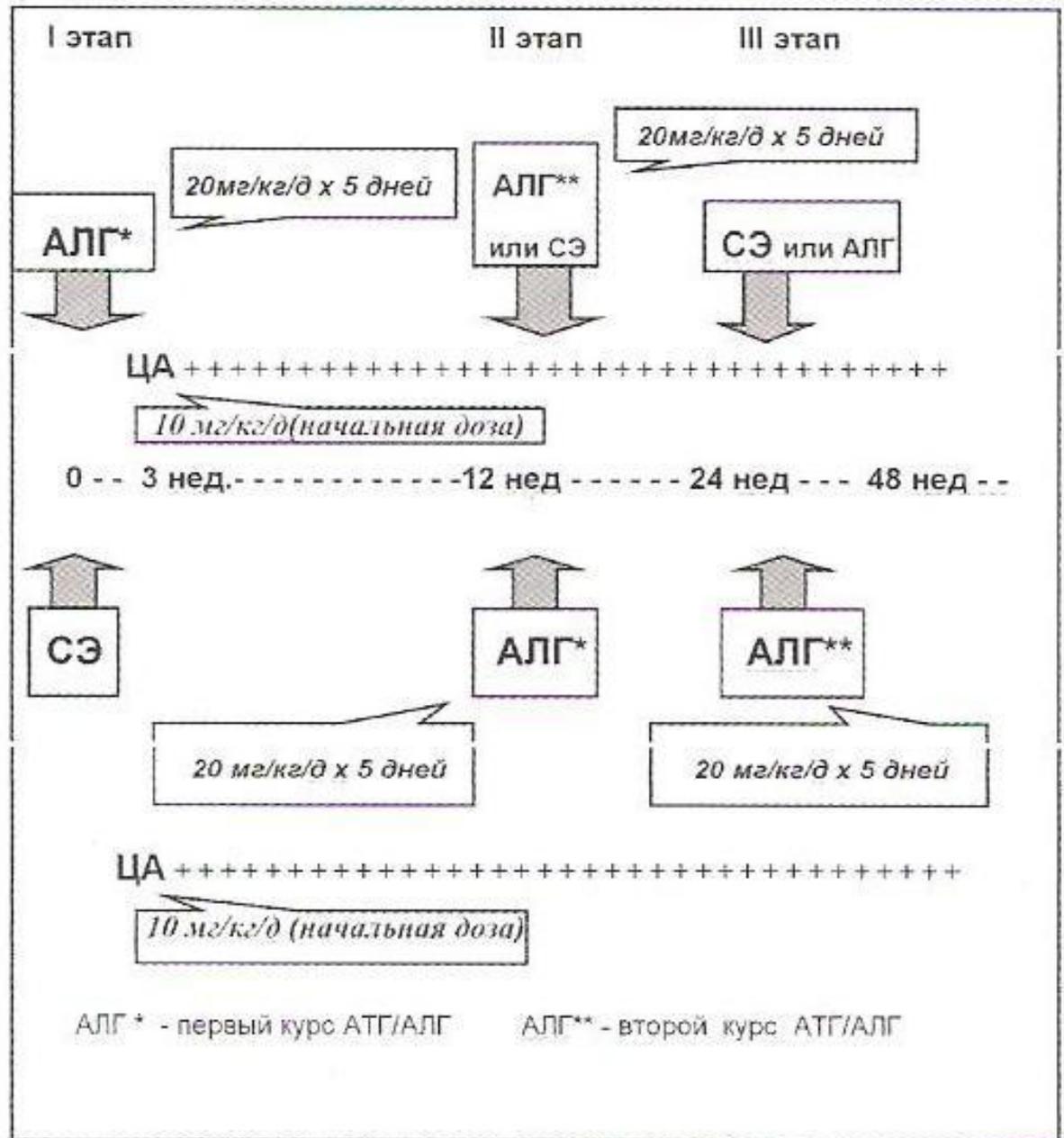


Спленэктомия



Стойкая
ремиссия/выздоровление

Схема лечения АТГ



Протокол лечения АЛГ/АТГ

За 2 дня до начала терапии АЛГ назначают:

Флуконазол (дифлюкан) - 200 мг один раз в сутки внутрь или внутривенно в течение 2-х недель;

Ципрофлоксацин - по 250 мг два раза в сутки внутрь в течение 3 недель

или

Бисептол - 480 мг один раз в сутки внутрь или 3 дня в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму 2.5-5 мг/кг/сутки, разделяют на два приема) в течение 3 недель;

Преднизолон 30 мг в сутки внутрь;

Кальций-Д3 никомед 1-2 таблетки в день в течение 4 недель.

Протокол лечения АЛГ/АТГ

Ежедневно в течение 5 дней:

АЛГ/АТГ *	по 20 мг/кг** в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов***;
преднизолон или метипред	по 60 мг по 125 - 250 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки (до и после АЛГ/АТГ);
антигистаминные препараты	внутривенно капельно 2 раза в сутки (до и после АЛГ/АТГ);

трансфузии донорских тромбоцитов:

тромбоконцентрат при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно;

трансфузии донорских эритроцитов:

эритроцитная масса при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день.

С 14 дня курса **** (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) – начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21 – 24 день.

Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения проводится по следующим критериям:

- ремиссия (полная или частичная) - полная нормализация показателей гемограммы 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 периферической крови (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 проверяются через 3, 6, 9, 12, 18, 24 мес. и далее ежегодно.

Лечение гемосидероза (при повышении ферритина сыворотки более 1000 мкг/л).

- Десферал (Дефероксамин) 500 – 1000 мг в/м ежедневно, до ферритина менее 400 – 500 мкг/л, далее на фоне проведения гемотрансфузий по 1000 мг в/в кап. медленно.
- Эксиджад (Деферазирокс) - таблетки (125 мг, 250 мг, 500 мг). Эксиджад следует принимать внутрь 1 раз/сут натощак, по крайней мере, за 30 мин до еды, предпочтительно в одно и то же время дня ежедневно. Рекомендуемая начальная суточная доза Эксиджада составляет 20 мг/кг массы тела.

Прогноз

Алло-ТКМ (родственная)

- Излечение 75-80% больных, не получавших ранее гемотрансфузии, и 55-60% больных с гемотрансфузионным анамнезом.

Иммуносупрессивная терапия

- у 50% больных – полная/частичная ремиссия; у 15% - рецидив.

ПККА

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) – Pure Red Cell Aplasia (PRCA) – заболевание или синдром, который клинически и лабораторно представлен глубокой анемией и избирательной (чистой) аплазией только красного ростка кроветворения – тяжелой нормохромной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, отсутствием или резким снижением количества эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии, сохранностью лейко – и тромбоцитопоеза, высоким содержанием железа в сыворотке крови, отложением его в органах и коже, потребностью в трансфузиях эритроцитов.

ПККА в идиопатической форме выступает как самостоятельное заболевание, в симптоматической форме – как синдром и сочетается с другими заболеваниями.

ПККА

I. Врожденная форма Дайемонда – Блекфана

II. Приобретенные формы

A. Первичная

1. аутоиммунная

2. предлейкоз

3. Идиопатическая

B. Вторичная форма, сочетанная с тимомой, гематологическими опухолями, Солидными опухолями, Инфекциями (Парвовирус В19 человека, ВИЧ, Инфекционный мононуклеоз, Вирусные гепатиты, Свинка, СМВ, Атипичная пневмония, Менингококкцемия, Лейшманиоз)

5. Хронические гемолитические анемии

6. Коллагенозы – васкулиты (СКВ, Ревматоидный артрит, Смешанные заболевания соединительной ткани)

7. Лекарства и химические агенты

8. Беременность

9. Тяжелая ХПН

10. Длительное недоедание

11. Разное

После АВО – несовместимой ТКМ, Аутоиммунный гипотиреоз, Аутоиммунный хронический гепатит, Анти эритропоэтиновые антитела в период лечения эритропоэтином.

ПККА - лечение

- В одном варианте – “доброкачественном” – иммуносупрессивное воздействие лекарств радикально снимает этот блок и эритропоэз полностью восстанавливается (АИГА – ПККА).
- В другом варианте неизбежно развивается опухоль из блокируемых клеток – из эритрокариоцитов – эритробластный лейкоз.
- Отмечен феномен – ПККА излечивается иммуносупрессивными препаратами, но сочетанное с ней заболевание (лимфосаркома, хронический лимфолейкоз, TCD8- ХЛЛ) остается.
- Аутоиммунные депрессии красного ростка кроветворения служат клинической моделью биологических событий: аутоиммунные реакции против собственного клеточного антигена предшествуют и сопровождают развитие гемобластоза.

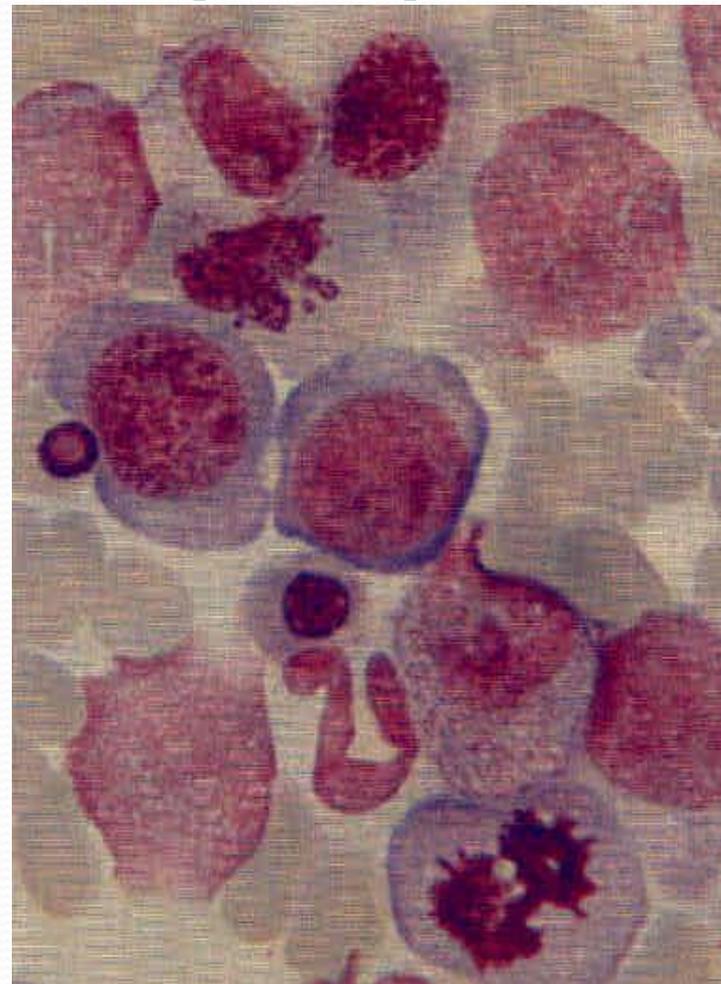
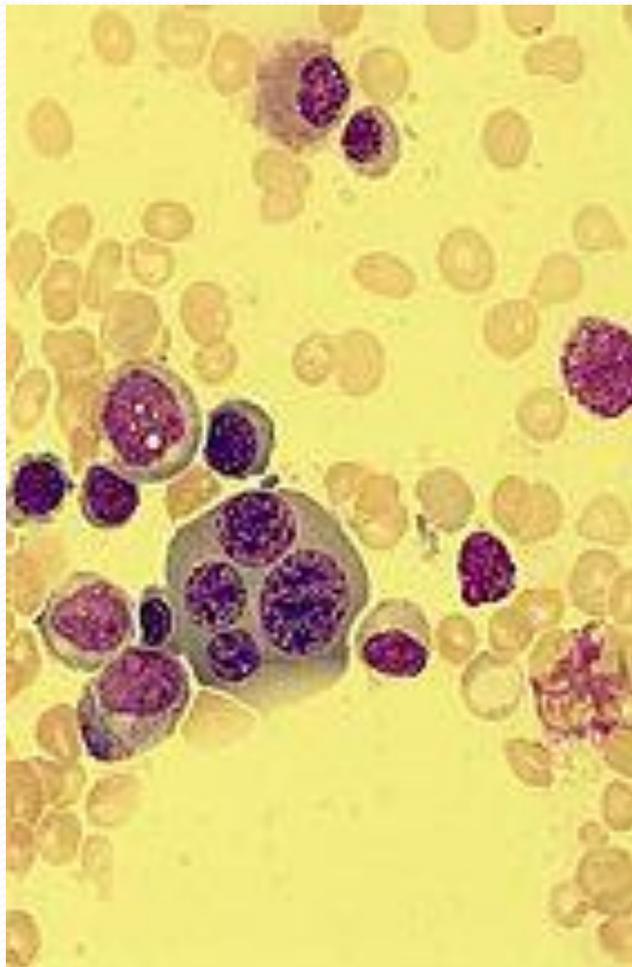
МДС

- клональные заболевания системы крови, характеризующимся неэффективным гемопоэзом (за счет увеличения апоптотически губнущих клеток).

Общие признаки:

- Цитопенический синдром
- Дизмиелопоэз
- Частая (до 30%) трансформация в острый лейкоз

МДС – дисплазия эритронона



МДС

- **Цитопения** считается выраженной при Нв < 100 г/л, тромбоцитах < 100 тыс, нейтрофилов < 1,5 тыс.
- **Цитогенетика:** 5q-, y-, 20q- – благоприятные изменения, нарушения 7 хромосомы, комплексные аномалии (более 3) – неблагоприятные.
- **Группы риска:**
 - низкий – медиана выживаемости 5 – 7 лет;
 - промежуточный – 3 – 5 лет;
 - промежуточный – 1 – 2 года;
 - высокий – 5 месяцев.

МДС

- диагноз исключения
- Дифференциальный диагноз:
- Мегалобластные анемии, АА, ПНГ, АИГА, синдром Фишера-Эванса, AL, вирусными гепатитами, ВИЧ, СКВ, ЛПЗ, аутоиммунные тиреоидиты, tbs, Cr

Классификация МДС:

- **РА (РН, РТ – по ВОЗ)** (рефрактерная анемия) - анемия, в КМ дизэритропоэз < 5% бластов, < 15% кольцевых сидеробластов;
- **РАКС** (рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами) - анемия, в КМ дизэритропоэз < 5% бластов, > 15% кольцевых сидеробластов;
- **РЦМД** (рефрактерная цитопения с мильтилинейной дисплазией) - цитопения, в КМ дизэритропоэз < 5% бластов, < 15% кольцевых сидеробластов;
- **РЦМДКС;**
- **РАИБ-1** (бласты 5-9%);
- **РАИБ-2** (бластов 10-20%);
- **МДС-Н** (неклассифицируемый);
- **5q – синдром** – анемия, тромбоцитоз, в КМ дизэритропоэз < 5% бластов.

ХММЛ

- По FAB – входит в группу МДС, по ВОЗ, отечественная классификация – отдельная форма.

Классификация:

- ХММЛ – МДС – признаки МДС, лейко менее 12 тыс, моноцитоз > 1 тыс.;
- ХММЛ – МПЗ – лейкоцитоз более 12 тыс, моноцитоз > 1 тыс.;
- ХММЛ-1 – бластов в КМ < 5%;
- ХММЛ-2 – бластов в КМ 5-19%.

Лечение МДС

Клеточность костного мозга			
Гипо-, Гипо/гипер-		Нормо-/гипер-	
% бластных клеток в КМ		% бластных клеток в КМ	
<5%	>5%<20%	<5%	>5%<20%
Циклоспорин А	Циклоспорин А бласты<10%	Эритропоэтин при эЭПО <200	Децитабин
АТГ ¹	АТГ ¹	Спленэктомия	FLAG, 7+3 ³ <30 лет
Спленэктомия	Децитабин	интерферон	МДЦ ² - 28д >50 лет
Эритропоэтин при эЭПО <200	МДЦ ² -14д. 6-меркаптопурин	децитабин	6-меркаптопурин
Хелаторная терапия			

¹- АТГ-антитимоцитарный глобулин

²- МДЦ- малые дозы цитозара

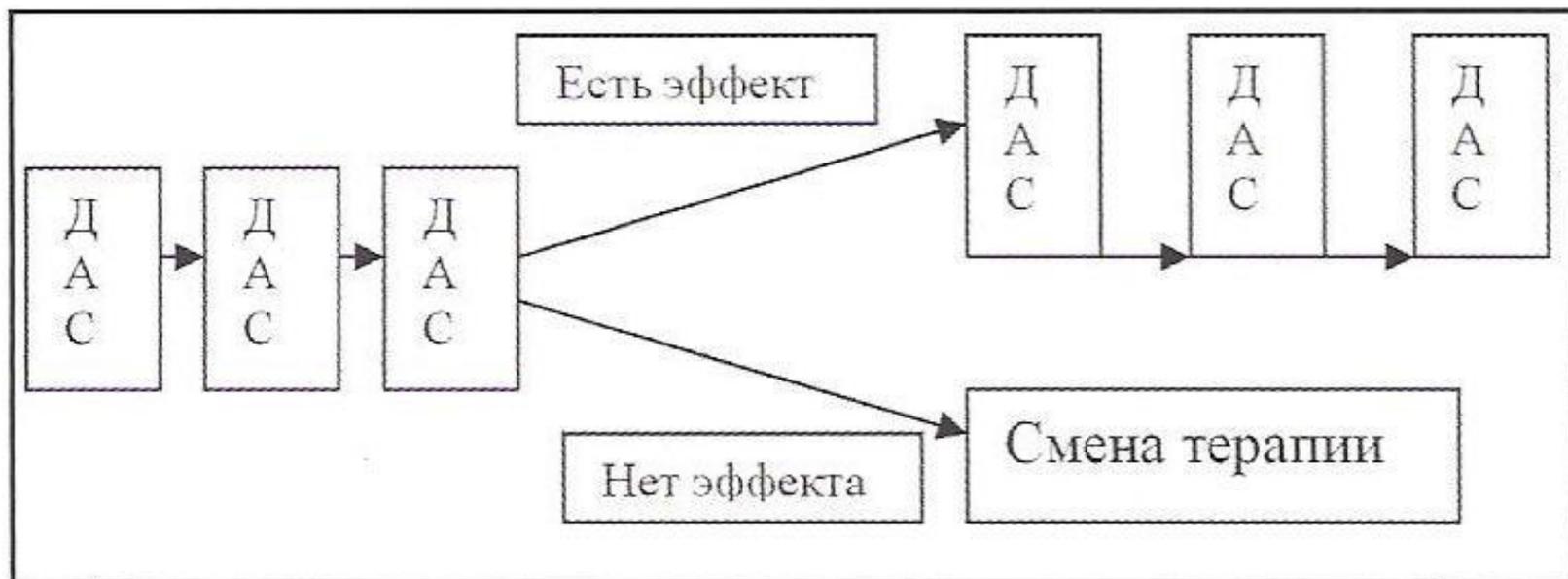
³- FLAG,7+3-курсы полихимиотерапии

При фиброзе допустимо назначение преднизолона.

Лечение МДС

- При возрасте менее 60 лет, плохом прогнозе – аллоТКМ.
- **Дакоген** – аналог нуклеотидов.

Схема терапии децитабином -ДАС («Дакоген»- Янсен-Силаг):



Критерии ответа на лечение

- **полная ремиссия** – полная нормализация пер. крови и км;
- **частичная ремиссия** – улучшение более чем на 50% показателей крови, снижение более чем на 50% бластов, отсутствие потребности в гемотрансфузиях;
- **улучшение** - -//- < 50%;
- **стабилизация**;
- **прогрессия**.



Спасибо за внимание!