

**Национальное гематологическое общество**

**Клинические рекомендации  
по лечению  
апластической анемии**

Клинические Рекомендации утверждены  
на II Конгрессе гематологов России  
(апрель 2014г)

**2014 год**

Под редакцией академика В.Г.Савченко

**Коллектив авторов и экспертный совет:**

Савченко В.Г.<sup>1</sup>, Паровичникова Е.Н.<sup>1</sup>, Михайлова Е.А.<sup>1</sup>, Кулагин А.Д.<sup>2</sup>,Троицкая В.В.<sup>1</sup>, Устинова Е.Н.<sup>1</sup>, Клясова Г.А.<sup>1</sup>, Гапонова Т.В.<sup>1</sup>, Капорская Т.С.<sup>3</sup>, Войцеховский В.В.<sup>4</sup>, Скрипкина Н.С.<sup>4</sup>, Лапин В.А.<sup>5</sup>, Чагорова Т.В.<sup>6</sup>, Константинова Т.С.<sup>7</sup>, Плоских М.А.<sup>8</sup>, Голубева М.Е.<sup>9</sup>, Вopiлина Н.А.<sup>10</sup>, Тикунова Т.С.<sup>11</sup>

- 1 ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва
- 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России г.Санкт-Петербург
- 3 ГБУЗ «Областная клиническая больница», г.Иркутск
- 4 ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», г. Благовещенск
- 5 ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г.Ярославль
- 6 ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г.Пенза
- 7 ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», г.Екатеринбург
- 8 ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», г.Пермь
- 9 «Городской гематологический центр» при МБУЗ «ГКП № 5», г.Пермь
- 10 ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д.Бабенко», г.Тамбов
- 11 ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г.Белгород

## Список сокращений

АА – апластическая анемия

ТАА – тяжелая апластическая анемия

НАА - нетяжелая апластическая анемия

МДС - миелодиспластический синдром

ПНГ - пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ТКМ - трансплантация костного мозга

АТГ – антиtimoцитарный глобулин

СЭ - спленэктомия

ЦсА - циклоспорин А

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НГО – Национальное гематологическое общество

## Оглавление

1. Введение	
1.1. Методология	5
1.2. Определение, патогенез и современные подходы к терапии	8
2. Основные критерии диагноза апластической анемии	10
3. Определение программной иммуносупрессивной терапии	11
4. Противопоказания к проведению программной иммуносупрессивной терапии	11
5. Комбинированная иммуносупрессивная терапия	
5.1. Этапы лечения	11
5.2. Протокол применения АТГ №1	13
5.3. Протокол применения АТГ №2	14
5.4. Протокол применения циклоспорина А	15
6. Основные осложнения иммуносупрессивной терапии	
6.1. Осложнения терапии АТГ	15
6.2. Осложнения терапии циклоспорином А	16
7. Инфекционные осложнения	16
8. Гемотранфузионная терапия при апластической анемии	17
9. Оценка результатов лечения	18
10. Протокол обследования больных апластической анемией до начала и в процессе иммуносупрессивной терапии	19
11. Заключение	20
12. Библиография	22

## 1. Введение

### 1.1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай- контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Таблица №1).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:**

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**  
консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practic Points - GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
С	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была так же направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

### **Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте НГО, с целью широкого обсуждения и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

## **1.2. Определение, патогенез заболевания и современные подходы к терапии.**

**Апластическая анемия** — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения.

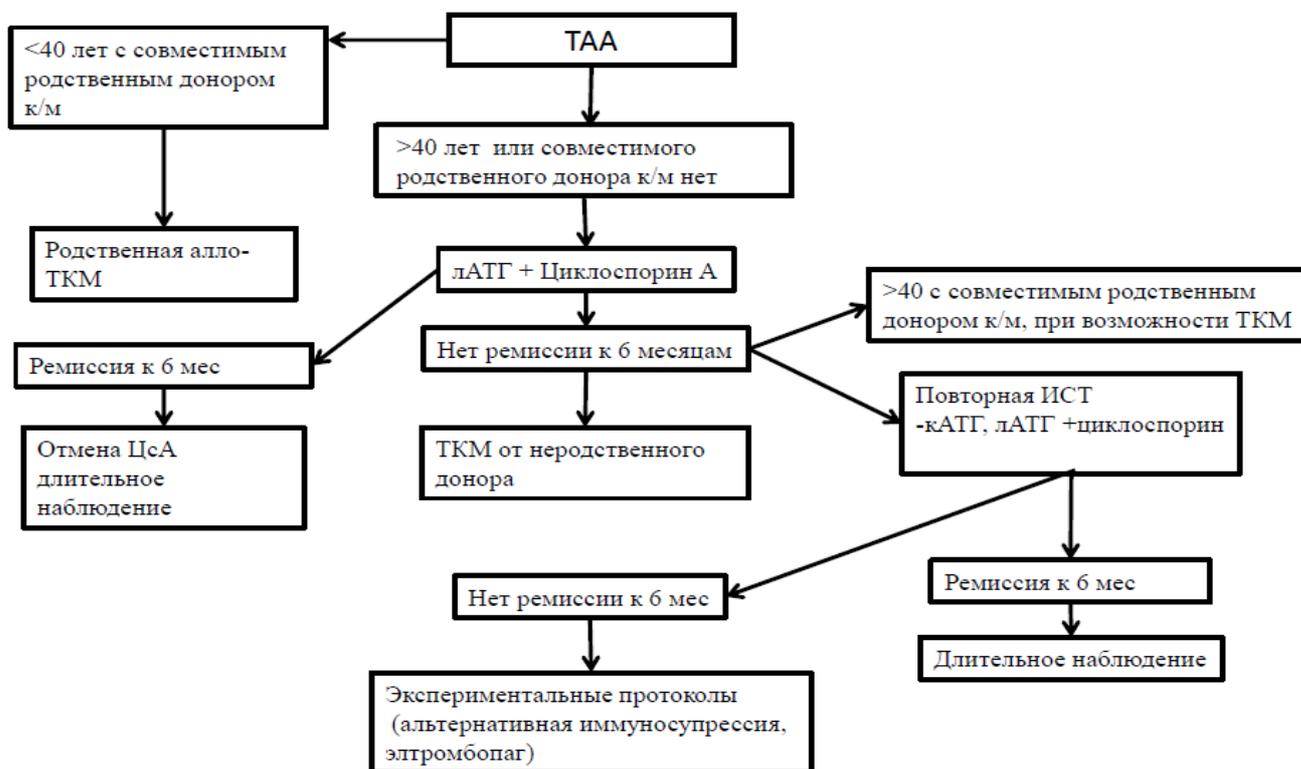
Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза [1—3].

Доказано, что костномозговая недостаточность при апластической анемии развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухолей  $\alpha$ ) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Современная тактика лечения взрослых больных апластической анемией — это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая два основных препарата, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А [4—21]. Программы лечения больных апластической анемией могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности спленэктомия, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорригирующих агентов.

Трансплантации костного мозга (ТКМ) в рамках алгоритма лечения больных апластической анемией занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий

гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТКМ может рассматриваться как терапия выбора. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов. Тем не менее ТКМ в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой апластической анемией при наличии гистосовместимого родственного донора костного мозга (рис.1).



*Guidelines for diagnosis and management of aplastic anaemia. British Committee for Standards in Haematology, Marsh JCW et al, 2009, Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. Scheinberg P, Hematology 2012. Scheinberg P, Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. Hematology, 2012*

Рисунок №1 Алгоритм лечения больных АА.

Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии [12—21]. Но длительная выживаемость больных тяжелой апластической анемией остается невысокой: только 70—80% пациентов переживают 5 лет. Эффективность лечения в первую очередь зависит от тяжести заболевания и возможности реализации на ранних этапах течения болезни программы комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТКМ. Однако далеко не всегда иммуносупрессивная терапия начинается в первые месяцы после установления диагноза. К сожалению, у большинства больных апластической анемией на первых этапах лечения используются глюкокортикоиды. Известно, что длительное применение глюкокортикоидов может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром, артериальная гипертензия, стероидный диабет, остеопороз, асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) при отсутствии стойкого терапевтического эффекта. Длительная глубокая гранулоцитопения в сочетании с глюкокортикоидами, в частности с

преднизолоном, как правило, приводит к развитию тяжелых инфекционных осложнений, требующих интенсивной антибактериальной терапии, создающих неблагоприятные условия для начала иммуносупрессивной терапии и ухудшающих ее эффективность. Следует отметить, что нередко в современных программах лечения взрослых больных апластической анемией необоснованно применяются колониестимулирующие факторы [9, 11]. Кроме того, недооценивается роль спленэктомии, эффективность которой при нетяжелой форме заболевания четко доказана [17].

Анализ эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией, представленный в систематических обзорах клинических исследований в 2000—2010 гг., посвященных проблеме лечения больных апластической анемией, позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией (А-В), представленный в данных методических рекомендациях.

## 2. Основные критерии диагноза апластической анемии.

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (А-В).

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин  $< 110$  г/л), гранулоцитопения (гранулоциты  $< 2,0 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты  $< 100,0 \cdot 10^9$ /л).
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга.
- Аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга).

Выделяют следующие **критерии тяжести апластической анемии (АА)**:

- **нетяжелая АА:** гранулоцитопения  $> 0,5 \cdot 10^9$ /л;
- **тяжелая АА:** гранулоцитопения  $< 0,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения  $< 20,0 \cdot 10^9$ /л);
- **сверхтяжелая (очень тяжелая) АА:** гранулоцитопения  $< 0,2 \cdot 10^9$ /л).

При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

**Рефрактерная АА** диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии через 6—9 месяцев от начала лечения или после II этапа лечения (после второго курса АТГ).

## 3. Определение программной иммуносупрессивной терапии

Программная иммуносупрессивная терапия больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, и другие методы иммуносупрессивной терапии при рефрактерной апластической анемии, позволяющий добиться длительной выживаемости больных.

Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным с диагнозом апластическая анемия, установленным на основании данных анализа периферической крови, миелограммы (стерильная пункция) и гистологических препаратов костного мозга (билатеральная трепанобиопсия подвздошной кости), в отсутствие противопоказаний.

#### **4. Противопоказания к проведению программной иммуносупрессивной терапии**

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.

#### **5. Комбинированная иммуносупрессивная терапия.**

##### **5.1. Этапы комбинированной иммуносупрессивной терапии больных апластической анемией (рис. 1).**

**I этап.** Антитимоцитарный глобулин ( лошадиный АТГ) назначается на первом этапе лечения ( **A-B**).

Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинается терапия циклоспорином А (**A-B**).

Стартовая суточная доза циклоспорина А - 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина А в сыворотке крови.

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

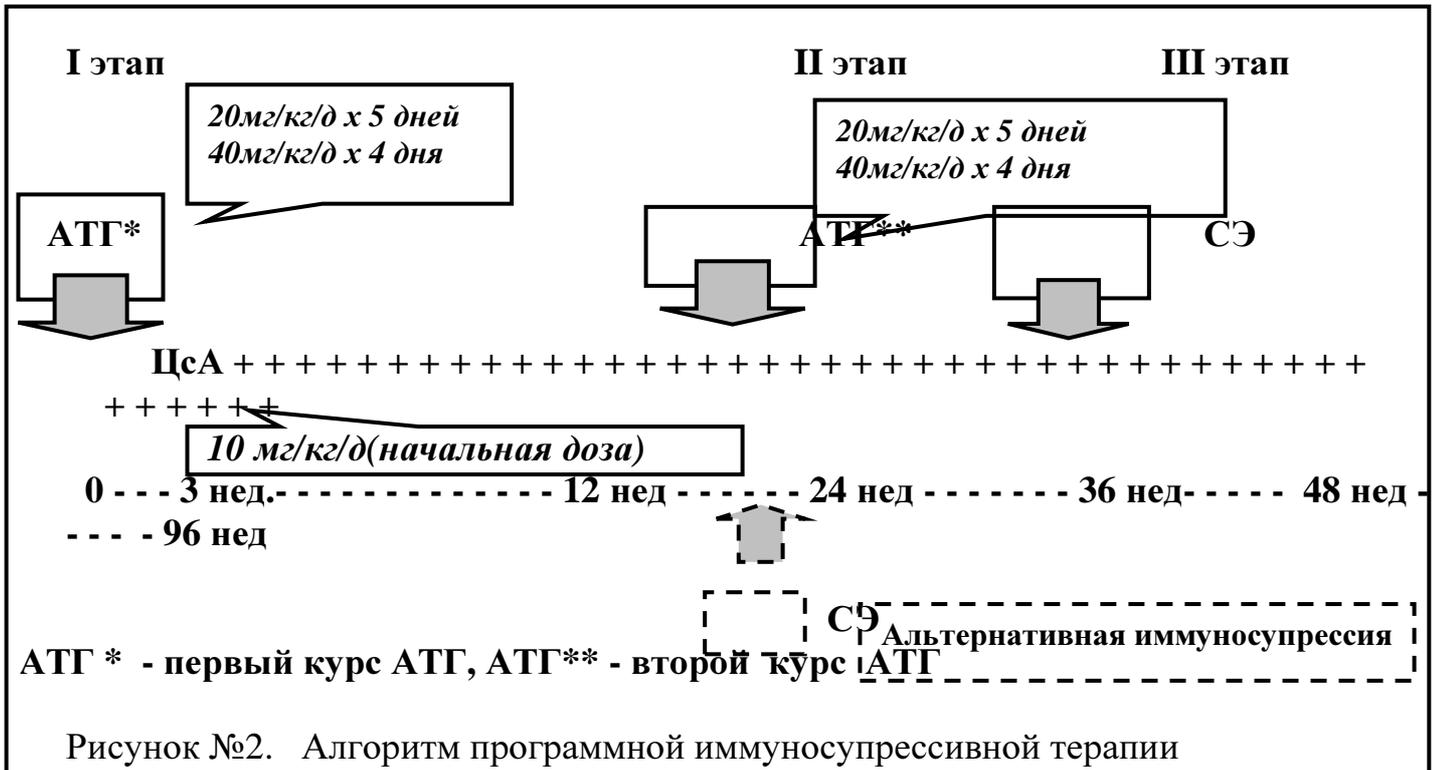


Рисунок №2. Алгоритм программной иммуносупрессивной терапии

**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).

Лечение **рецидива АА** проводят по тому же протоколу, по которому проводилась индукция ремиссии (А-В).

В лечении **рефрактерной АА** используются индивидуальные протоколы, включающие повторные курсы АТГ, другие препараты с иммуносупрессивным действием (алемтузумаб, циклофосфан), хелаторную терапию, неродственную ТКМ, спленэктомию.

Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 и № 2. В течение первых 21—28 дней курса больной находится в асептических условиях односторонней палаты.

Перед началом курса устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

## 5.2. Протокол применения антиtimoцитарного глобулина при апластической анемии № 1 (А-В)

За 2 дня до начала терапии АТГ назначают:

<b>Триметоприм/сульфаметокс азол</b>	<b>Бисептол</b> , 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
<b>Преднизолон</b>	30 мг в сутки внутрь
<b>Кальций-Д3 Никомед</b>	1—2 таблетки в день в течение 4 недель

**Ежедневно в течение 5 дней:**

<b>АТГ<sup>1</sup></b>	<b>Атгам</b> , 20 мг/кг <sup>2</sup> в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов <sup>3</sup>
<b>Глюкокортикоиды</b>	<b>Метипред</b> , 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
<b>Антигистаминные препараты</b>	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)

**Трансфузионная терапия:**

<b>Донорские тромбоциты</b>	<b>Тромбоконцентрат</b> , при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
<b>Донорские эритроциты</b>	<b>Эритроцитная масса</b> , при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

С 12- 14 -го дня курса<sup>4</sup> (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы **преднизолона**, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21-й день.

<sup>1</sup> Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

<sup>2</sup> При отсутствии тяжелых инфекционных осложнений в течение 2-3-х месяцев перед началом ИСТ возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.

<sup>3</sup> Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

<sup>4</sup> Первый день курса — день первого введения АТГ.

### **5.3. Протокол применения антиtimoцитарного глобулина при апластической анемии № 2**

Протокол № 2 проводится при тяжелой АА больным с эпизодами лихорадки (более  $38 \times \text{C}$ ) без выявленного очага инфекции или после купирования клинически и микробиологически доказанных инфекционных осложнений (не ранее чем через 5—7 дней после нормализации температуры). В протокол № 2 включаются противогрибковые препараты: у больных с наличием

грибковых инфекций в анамнезе для их вторичной профилактики и у больных без подтвержденных микозов, но имевших тяжелые инфекционные осложнения до начала иммуносупрессивной терапии.

**За 2 дня до начала терапии АТГ назначают:**

<b>Флуконазол</b>	<b>Дифлюкан</b> , 400 мг внутрь или внутривенно один раз в сутки в течение 3 недель
<b>Триметоприм/сульфаметоксазол</b>	<b>Бисептол</b> , 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
<b>Ацикловир</b>	По 200 мг 3 раза в сутки внутривенно (больным, имеющим в анамнезе герпетическую инфекцию — herpes simplex, herpes zoster)
<b>Преднизолон</b>	30 мг в сутки внутрь
<b>Кальций-Д3 Никомед</b>	1—2 таблетки в день в течение 4 недель

**Ежедневно в течение 5 дней:**

<b>АТГ<sup>1</sup></b>	<b>Атгам</b> , 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов <sup>2</sup>
<b>Глюкокортикоиды</b>	<b>Метипред</b> , 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
<b>Антигистаминные препараты</b>	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)

**Трансфузионная терапия:**

<b>Донорские тромбоциты</b>	<b>Тромбоконцентрат</b> , при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
<b>Донорские эритроциты</b>	<b>Эритроцитная масса</b> , при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день
<b>Антибиотики широкого спектра действия</b>	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения в сочетании с аминогликозидами, либо монотерапия карбапенемами: внутривенно капельно в течение 2—3 недель <sup>3</sup>

С 14-го дня курса<sup>4</sup> (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы **преднизолона**, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

<sup>1</sup> Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная

- чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.
- <sup>2</sup> Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.
- <sup>3</sup> После отмены антибиотиков доза противогрибковых препаратов уменьшается в 2 раза.
- <sup>4</sup> Первый день курса — день первого введения АТГ.

#### **5.4. Протокол применения циклоспорина А при апластической анемии**

Циклоспорин А назначается через 2—3 недели после начала курса АТГ или после спленэктомии. Начальная доза препарата — 10 мг/кг в сутки. У больных старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата: снижение суточной дозы циклоспорина А проводится при повышении его уровня в сыворотке выше нормы (200—400 нг/мл), повышении содержания в сыворотке креатинина, билирубина, активности печеночных ферментов, а также при появлении клинических симптомов токсичности препарата. Средняя суточная доза циклоспорина А на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4—5 мг/кг. Продолжительность курса составляет от 18 (нетяжелая АА) до 24 (тяжелая АА) месяцев.

Терапия циклоспорином А проводится в сочетании с препаратами магния (Магне В6, Магнерот) и под контролем содержания магния в сыворотке.

### **6. Основные осложнения иммуносупрессивной терапии**

#### **6.1. 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 аминотрансфераз, 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 свежзамороженной плазмы.

## 6.2. 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 аминотрансфераз 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 А, как правило, корректируются уменьшением суточной дозы (на 25—50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия.

## 7. Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии

Инфекционные осложнения при проведении иммуносупрессивной терапии возникают у большинства больных апластической анемией. На первых этапах терапии преобладают инфекции, вызванные бактериями, в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде **Aspergillus spp.**, пневмоцистами, герпесвирусами. К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при апластической анемии, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут регистрироваться как на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается выше 38°С, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов. Наличие лихорадки и/или очага инфекции у больных апластической анемией является основанием для назначения антимикробных

средств. На первом этапе эмпирической антибактериальной терапии применяют антибиотики, обладающие широким спектром действия, который обязательно включает грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку. Антибиотики назначают в максимальных или субмаксимальных дозах до получения результатов бактериологического исследования. Используют сочетание цефалоспоринов 3-го или 4-го поколения (цефоперазон/сульбактам, цефепим или цефтазидим) с амикацином. Эмпирическая терапия одним антибиотиком, за исключением карбапенемов, не проводится. Дальнейшая модификация терапии осуществляется в соответствии с результатами микробиологических исследований.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов (амфотерицин В, вориконазол или каспофунгин) проводится на 3—7-й день фебрильной лихорадки, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия. Более раннее применение противогрибковых препаратов (на 3—4-й день) показано в случаях, когда наряду с фебрильной лихорадкой имеется один из следующих признаков: инфильтрат в легких, колонизация слизистых дрожжевыми грибами **Candida spp.**, инвазивный микоз в анамнезе. При микробиологически подтвержденной инфекции, вызванной грамположительными бактериями (выделение бактерий из крови или бронхоальвеолярной жидкости), к антибиотикам первого этапа добавляют ванкомицин. При инфекциях, вызванных ванкомицинустойчивыми энтерококками, назначают линезолид (Зивокс).

Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема циклоспорина, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР.

## 8. Гемотрансфузионная терапия при апластической анемии

Лечение антитимоцитарным глобулином и циклоспорином, проведение спленэктомии невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов, и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитарная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют не менее 6—10 доз тромбоконцентрата, полученного от одного донора; трансфузии проводят с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в день. Использование тромбоконцентратов, приготовленных при четырехкратном тромбоцитаферезе, позволяет значительно уменьшить число доноров и снизить риск аллосенсибилизации пациентов. При тяжелом геморрагическом

синдроме, характеризующимся маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, сопровождающимся развитием ДВС-синдрома, необходимо использовать свежзамороженную плазму.

**Тактика использования компонентов крови зависит от этапа иммуносупрессивной терапии.**

В период подготовки к курсу лечения АТГ или к спленэктомии необходимо купировать геморрагический синдром, если он имеет место, и повысить количество тромбоцитов выше  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ , а уровень гемоглобина — выше 80,0 г/л. Частота переливаний определяется индивидуально.

Гемотрансфузионное обеспечение курса терапии АТГ (5 дней) и раннего послекурсового периода (2—3 недели) требует наиболее интенсивной гемотрансфузионной поддержки: эритроцитная масса и тромбоконцентрат применяются с такой частотой и в таком объеме, которые необходимы для поддержания уровня гемоглобина выше 80 г/л и количества тромбоцитов выше  $40,0\text{—}60,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Тактика гемотрансфузионной терапии в период индукции ремиссии на фоне приема циклоспорина вырабатывается индивидуально и зависит от критических для данного больного уровней гемоглобина и тромбоцитов.

Тактика заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (донорские эритроциты и тромбоциты) при **рефрактерной апластической анемии** определяется степенью трансфузионной зависимости больного. Трансфузии эритроцитной массы больным рефрактерной апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа.

Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий служит показанием к проведению **хелаторной терапии**. При повышении ферритина сыворотки  $> 1000$  нг/мл в программу лечения больных рефрактерной апластической анемией рекомендуется включить **Эксиджад (деферазирокс)**. Эксиджад назначают внутрь в таблетках в средней суточной дозе 20 мг/кг; в зависимости от уровня ферритина сыворотки, переносимости терапии препаратом и сопутствующей патологии возможно уменьшение или увеличение дозы на 5—10 мг/кг/сут.

## 9. 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  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $> 100,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.
- **Клинико-гематологическое улучшение** — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин  $> 80,0$  г/л, гранулоциты  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ ), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови. Результаты лечения оценивают через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца и далее ежегодно.

## **10. Протокол обследования больных апластической анемией до начала и в процессе иммуносупрессивной терапии**

### **До начала лечения**

- Общий анализ периферической крови.
- Цитологическое и цитогенетическое исследования костного мозга (стерильная пункция), гистологическое исследование костного мозга (билатеральная трепанобиопсия).
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, трансферрин); коагулограмма; Электрокардиография.
- Рентгенография грудной клетки; КТ грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, селезенка).
- Общий анализ мочи.
- Микробиологические исследования (посев со слизистой оболочки рта, посев крови; посев мочи).
- Определение маркеров гепатитов В и С, герпесвирусов (иммуноферментный метод и ПЦР).
- Иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона.
- Консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, гинеколога.

### **Во время курса лечения АТГ (5 дней)**

- Общий анализ периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты): ежедневно или через день.
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций):  
2—3 раза.
- Коагулограмма: 1—2 раза.
- Общий анализ мочи: ежедневно.

### **После курса лечения АТГ и на фоне терапии циклоспорином ( в течение первых 2—3 месяцев)**

- Общий анализ периферической крови: 1 раз в неделю.

- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочеви́на, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций):  
1 раз в неделю.
- Коагулограмма: 1 раз в 2 недели.
- Общий анализ мочи: 1 раз в неделю.
- Рентгенологические исследования, включая КТ грудной клетки, а также бактериологические исследования: при стойком (в течение суток) повышении температуры выше 37,5—38,0 °С.
- Определение содержания циклоспорина в сыворотке: 1 раз в неделю в течение первого месяца лечения, в дальнейшем 1 раз в 2—4 недели.
- Определение маркеров гепатитов В и С (иммуноферментный метод и ПЦР): 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3—6 месяцев.

В дальнейшем контрольные обследования больного (общий анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи) проводится 1 раз в неделю или каждые 2—4 недели. Стерильную пункцию и трепанобиопсию выполняют каждые 6—12 месяцев; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона — каждые 6—12 месяцев.

## 11. Заключение

Основные принципы программного лечения взрослых больных АА могут быть сформулированы следующим образом (Рисунок №3)

Программа лечения больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, спленэктомия, и позволяющий добиться длительной выживаемости у 70—80% больных тяжелой АА и у 90% больных нетяжелой АА.

Использование антитимоцитарного глобулина на первом этапе лечения следует рассматривать как терапию выбора для всех больных АА (тяжелой и нетяжелой), не имеющих гистосовместимого донора костного мозга, поскольку такая тактика лечения позволяет в течение года у большинства больных добиться полной или частичной ремиссии.

Длительный прием циклоспорина А (18—24 месяца и более) в оптимальной для данного больного дозе, которая подбирается индивидуально с учетом переносимости препарата пациентом, является обязательным условием любой программы лечения АА. Продолжительность курса терапии циклоспорином А для больных нетяжелой АА должна составлять не менее 18 месяцев, для больных тяжелой АА — не менее 24 месяцев.

Интенсификация иммуносупрессивной терапии на втором этапе лечения (повторные курсы АТГ, спленэктомия) улучшает результаты лечения у большинства больных АА.

Спленэктомия может быть включена в программу лечения взрослых больных АА в случае непереносимости антиtimoцитарного глобулина или временного отсутствия препарата при лечении больных рефрактерной АА, то есть не ответивших на первый или второй этап иммуносупрессивной терапии (АТГ) в течение 3—6 месяцев.

Эффективность иммуносупрессивной терапии зависит и от качества поддерживающей терапии: адекватной и интенсивной заместительной терапии (трансфузий эритроцитарной, тромбоцитарной масс, свежезамороженной плазмы), своевременно назначенной и достаточно длительной антимикробной терапии, использования плазмафереза или плазмообмена для купирования геморрагического синдрома при рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также в тяжелых случаях сывороточной болезни. Программа лечения больных АА, включающая антиtimoцитарный глобулин и циклоспорин, позволяет ограничить применение у них глюкокортикоидов, назначение которых допускается только в протоколах курсовой терапии АТГ.

Длительная выжидательная тактика ведения больных АА ухудшает эффективность последующей терапии. Вопрос о выборе программы лечения в каждом конкретном случае должен быть решен сразу же после установления диагноза АА, подтвержденного результатами гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия).

Интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия, начинающаяся на первых этапах болезни, позволяет в течение 6—12 месяцев добиться у большинства больных АА независимости от гемотрансфузионной терапии и развития в дальнейшем стабильной ремиссии.

Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия, осуществляемая по разработанной программе поэтапно в зависимости от тяжести заболевания и получаемого ответа на лечение, обладает высокой эффективностью и способствует длительной выживаемости большинства больных апластической анемией.

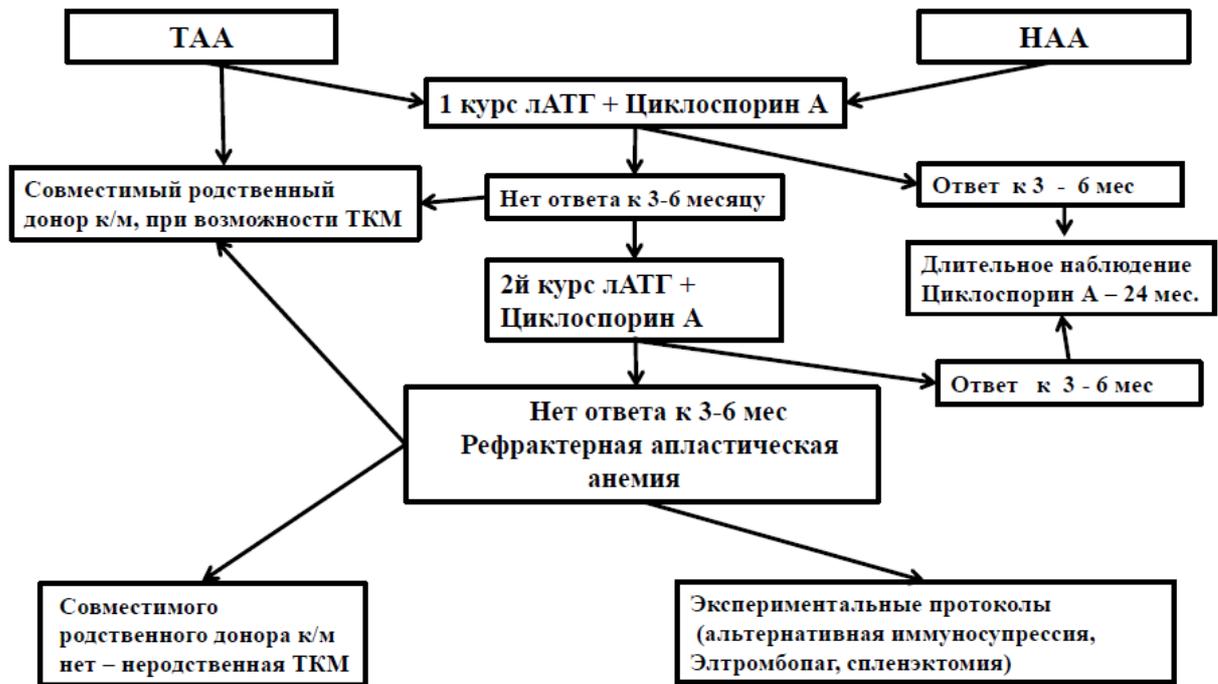


Рисунок №3. Алгоритм лечения больных апластической анемией (НГО)

## 12. Библиография

1. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1365–1372.
2. Maciejewski JP, O’Keefe C, Gondek L, Tiu R. Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clons. *Folia histochemica et cytobiologica* 2007; 45:5–14.
3. Young NS, Scheinberg P, Calado T. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:162–168.
4. *Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment*. Eds. Schrezenmeier H, Bacigalupo A. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. Marsh JC. Results of immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 2000; 103:26–32.
6. Bacigalupo A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95:1931–1934.
7. Frickhofen N. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37:56–68.
8. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial

- comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236–1242.
9. Young NS. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2002; 75:129–140.
  10. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:292-300.
  11. Михайлова ЕА, Устинова ЕН, Клясова ГА. Программное лечение больных апластической анемией // Программное лечение лейкозов. Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 328–342.
  12. Marsh J, Ball SE, Cavenagh J et. al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147:43–70.
  13. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Лечение апластической анемии антилимфоцитарным глобулином. *Терапевтический архив* 1997; № 7:33–39.
  14. Масчан АА, Богачева НЮ, Шнейдер ММ и др. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии в лечении приобретенной апластической анемии у детей. *Гематология и трансфузиология* 1998; № 5:37–40.
  15. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Результаты программной терапии взрослых больных апластической анемией. *Проблемы гематологии* 2003; № 3:14.
  16. Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:110–117.
  17. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Крючкова И.В. и др. Диагностика и лечение приобретенной апластической анемии. *Терапевтический архив*. 2006. Т.28. №11. С.48-53.
  18. Locasciulli A, Oneto R, Vacigalupo A et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2007; 92:11–18.
  19. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Спленэктомия — этап программной терапии больных апластической анемией. *Терапевтический архив* 2006; № 8:52–57.
  20. Виноградова МА, Клясова ГА, Михайлова ЕА и др. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 4:16–21.
  21. Клясова ГА, Паровичникова ЕН, Галстян ГМ и др. Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 4:3–7.

