

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Т.Э. Салтовская, В.В. Скворцов, докт. мед. наук, доцент, А.А. Чернышова

Волгоградский государственный медицинский университет

E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Освещены вопросы классификации, этиологии, патогенеза, подходы к диагностике и терапии апластической анемии.

Ключевые слова: апластическая анемия, трансплантация костного мозга, иммуносупрессивная терапия.

Апластическая анемия (АА) — редкое заболевание крови, развивающееся вследствие остановки пролиферации и гибели стволовых кроветворных клеток (СКК). Оно характеризуется практически полным прекращением кроветворения, что морфологически проявляется замещением функционально активного красного костного мозга (КМ) инертной жировой тканью и панцитопенией (уменьшением количества клеток всех ростков кроветворения) периферической крови. В 80% случаев АА является приобретенным заболеванием и только в 20% случаев возникает вследствие наследственных генетических нарушений. По данным крупномасштабных исследований, проведенных в Израиле, Европе (1980) и Таиланде (1990-е годы), а также ряда более мелких работ, частота возникновения АА как у детей, так и у взрослых составляет 2 на 1 млн в год на Западе; в Азии этот показатель в 2–3 раза выше [1, 10].

Этиология

Причинами развития АА могут быть:

- химические вещества (мышьяк, ароматические углеводороды, в частности бензол, соли тяжелых металлов, пары ртути, азотная кислота, различные красители, пестициды);
- физические факторы (ионизирующее излучение, токи высокой частоты, вибрация);
- лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, мерказолил, анальгин, левомецетин, пенициллин, тетрациклин, стрептомицин, сульфаниламиды, антигистаминные, противосудорожные, антигистаминные, противодиабетические, противоглистные средства, барбитураты, соли золота), а также токсины, вакцины;
- инфекционные заболевания (грипп, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, вирусный гепатит, пневмония, стафилококковая инфекция, микозы, паразитарные инвазии);

- аутоиммунные процессы (системная красная волчанка, синдром Шегрена);
- иммунодефициты;
- генетическая предрасположенность [2, 10].

Патогенез

Разработанная в 70-е годы XX века концепция патогенеза АА остается актуальной до сегодняшнего дня и предполагает связь между развитием аплазии кроветворения и:

- функциональной или анатомической дефектностью стволовых клеток с нарушением их пролиферативной активности врожденного или приобретенного характера;
- нарушением гемопоэза иммунокомпетентными лимфоидными клетками;
- повреждением стромы костного мозга, т.е. гемопоэтического микроокружения [5, 11].

Установлено, что при АА происходит снижение колониеобразующей и кластерообразующей способности клеток – предшественников грануломоноцитопоэза (КОЭ-ГМ). Такие изменения при АА свидетельствуют о том, что у большинства больных развитие АА связано с поражением полипотентных стволовых клеток [5], что подтверждается установленной связью с клональными заболеваниями, такими как пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелодисплазия и острый миелобластный лейкоз [7].

Следующим важным аспектом патогенеза АА является патология кроветворного микроокружения. Основополагающая роль стромальных клеток в регуляции гемопоэза (дифференцировка и созревание гемопоэтических клеток) обеспечивается локальной продукцией цитокинов, протеинов экстрамедуллярного матрикса и прямыми межклеточными контактами. Синтезируя коллаген, гликозаминогликаны и другие биологически активные вещества, ретикулярные клетки способны влиять на процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных предшественников. Эндотелиальные и жировые клетки являются мощным источником колониестимулирующего фактора.

Доказательством вовлечения иммунной системы в патогенез АА является улучшение гемопоэтической функции после иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным и анти тимическим глобулинами, механизм действия которых основан

Международные критерии степени тяжести АА (Camitta V. M. et al., 1979)

Форма заболевания	Кровь	КМ
Нетяжелая	Ht <38% Нейтрофилы <30%	Уменьшение клеточного состава КМ разной степени
Тяжелая	Нейтрофилы <0,5•10 ⁹ /л Тромбоциты <20,0•10 ⁹ /л Ретикулоциты <1%	Выраженная гипоклеточность КМ, содержание миелоидных клеток – <30%

на лимфоцитотоксическом эффекте по отношению к популяции активированных Т-супрессоров [6].

Таким образом, в основе развития АА лежат многофакторные патофизиологические механизмы. Внутренний дефект полипотентных стволовых клеток является первичным расстройством, который проявляется или усиливается при воздействии различных этиологических факторов [5, 9, 10].

Классификация

Врожденные (имеющиеся при рождении) АА:

- наследственная (передается от родителей к детям) АА с общим поражением кроветворения (образования клеток крови) и врожденными аномалиями развития (нарушениями строения органов) – анемия Фанкони;
- наследственная АА с общим поражением кроветворения без врожденных аномалий развития – анемия Эстрена–Дамешека;
- парциальная красноклеточная аплазия (синдром Даймонда–Блекфена) – снижение только количества эритроцитов (красных кровяных клеток).

Приобретенные в течение жизни:

- с общим поражением гемопоэза (образования клеток крови):
 - острая (внезапно возникает, быстро развивается);
 - подострая (развивается более плавно, длится от 1 до 6 мес);
 - хроническая (развивается постепенно, длится >6 мес);
- с избирательным поражением эритропоэза (образования эритроцитов) – парциальная красноклеточная аплазия [3].

По тяжести различают тяжелые и нетяжелые АА:

- тяжелые АА – при которых количество гранулоцитов <0,5•10⁹/л, тромбоцитов <10•10⁹/л, а ретикулоцитов – <1%; в костномозговом пунктате мало клеток; негемопоэтические клетки составляют >65%;
- нетяжелые АА – с лучшими показателями.

По числу нейтрофилов различают **очень тяжелую форму**, когда количество нейтрофилов

<0,2•10⁹/л, и **умеренно тяжелую**, когда количество нейтрофилов варьирует в пределах 0,2–0,5•10⁹/л [4] (см. таблицу).

Клиническая картина

Заболевание характеризуется 3 синдромами:

- **анемический синдром** – общая слабость, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, повышенная утомляемость, сниженная работоспособность, потемнение и мушки перед глазами, тошнота, головокружение, аритмия, тахикардия, одышка, шум в ушах, систолический шум над верхушкой сердца;
- **геморрагический синдром** – петехии на коже, кровоизлияния в глаза, кровотечение из носа, десен, желудочно-кишечные, маточные и почечные кровотечения, медленная остановка кровотечения, тромбоцитопеническая пурпура, легко образующиеся синяки, гематурия; признаки: лейко- и нейтропении – повышение температуры тела, возможно наличие инфекционных очагов на коже, в легких и других органах, стоматит;
- **токсико-инфекционный синдром** – слабый иммунный статус организма, тяжелое течение легких вирусных заболеваний, медленное заживление ран, нагноение царапин.

Анемия Фанкони, носящая семейный характер, чаще встречается у мальчиков. Первые симптомы болезни обычно проявляются в возрасте 6–8 лет. *До 80% больных рождаются со следующими телесными аномалиями:*

- **со стороны костно-мышечно системы** – добавочные, отсутствующие или сращенные пальцы, недоразвитие или отсутствие лопаток, незаращение твердого нёба (*волчья пасть, заячья губа*), отсутствие ушных раковин, деформация хрящей носа, добавочные позвонки, сколиоз и др.;
- **со стороны нервной системы** – микроэнцефалия или анэнцефалия, макроцефалия, спинномозговые грыжи, слепота, глухота, миастения, парепарезы и тетрапарезы, умственная отсталость;
- **со стороны мочеполовой системы** – недоразвитие или отсутствие почек, добавочные почки, почечный поликистоз, S-образная почка, подковообразная почка (*сращение одного из полюсов*), эктопия мочеточников, экстрофия (*выворот*) мочевого пузыря, агенезия (*отсутствие развития*) матки, двурогая матка, полное заращение девственной плевы, анорхия (*отсутствие яичек*), агенезия уретры и пениса и др.;
- **со стороны сердечно-сосудистой системы** – незаращение овального отверстия и межпредсердной перегородки, открытый боталлов

проток, стенозы аорты на разных уровнях, инверсия магистральных сосудов сердца и др.;

- со стороны пищеварительной системы – стенозы и аневризмы кишечника, дивертикулез, атрезия кишечника (*слепо заканчивающийся кишечник*), бронхопищеводные свищи на разных уровнях.

У 75% пациентов – кожа оттенка кофе с молоком. Встречаются и витилиго – участки кожи с увеличенной или уменьшенной пигментацией. Единственным способом поддержания жизни больного является переливание недостающих компонентов крови. По этой причине через 4–5 лет болезни кожа пациентов приобретает сероватый оттенок из-за избытка железа при разрушении эритроцитов. В случаях, когда врожденные аномалии совместимы с жизнью, как метод лечения допускается пересадка костного мозга. Тем не менее прогноз заболевания неблагоприятный. Большинство пациентов умирают в среднем в возрасте 7 лет.

Для семейной АА Эстрена–Дамешека характерны те же изменения со стороны кроветворения, что и для АА взрослых. В отличие от АА Фанкони при этой форме заболевания не наблюдается аномалий развития скелета и внутренних органов

Врожденная парциальная АА Джозефа–Даймонда–Блекфена развивается в раннем детском возрасте. Возможно, она связана с аутоиммунным процессом, возникающим в период внутриутробного развития, или с врожденным метаболическим дефектом. Анемия разной степени сочетается с глубокой эритро- и нормобластопенией на фоне миелокарицитопении. Лейкопоз и тромбопоз сохранены, кровоточивости не наблюдается. Заболевание характеризуется избирательным поражением эритропоэза; иногда сопровождается поражением скелета и глаз. При осмотре обращают на себя внимание сероватый оттенок кожи, а также гепато- и спленомегалия вследствие гемосидероза. В общем анализе крови выявляют тяжелую пластическую или гипопластическую анемию. Содержание гемоглобина снижается до 14 г/л; количество лейкоцитов и тромбоцитов остается в норме, однако при гиперспленизме эти показатели тоже снижаются. В миелограмме уже в начале заболевания содержание эритрокарицитов уменьшено; соотношение лейкоцитов/эритроцитов при анемии Даймонда–Блекфена резко увеличивается – до 100:1 (в норме: 3÷4:1). Количество клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков остается в норме; выражена клеточная дегенерация.

Приобретенные с общим поражением гемопоэза

Острая АА. Начало бурное, резко выражен геморагический синдром (носовые, кожные, кишечные, почечные кровотечения). Высокая лихо-

радка обусловлена присоединением некротических процессов (ангина, деструктивная пневмония и др.). В течение нескольких дней развивается панцитопения, достигающая крайней степени. В миелограмме – задержка созревания клеток гранулоцитарного ростка, мегакариоциты отсутствуют, количество эритрокарицитов резко уменьшено. В дальнейшем развивается редукция всех ростков кроветворения с нарастанием количества ретикулярных клеток, плазмочитов, относительным лимфоцитозом. Смерть наступает через 4–8 нед от начала заболевания.

Подострая форма АА отличается более медленным развитием цитопенического синдрома, менее выраженной кровоточивостью; продолжительность жизни – от 3 до 13 мес.

Хроническая гипопластическая анемия начинается постепенно; сначала появляются астенический синдром, головокружение, бледность кожных покровов, нерезко выраженный геморагический синдром. Размер селезенки остается в норме; периферические лимфатические узлы могут быть увеличены за счет воспалительного процесса (например, при ангине увеличиваются подчелюстные лимфатические узлы). Анемия носит гипопластический характер, но по мере ее прогрессирования становится апластической. Ретикулоцитоз свидетельствует о скрытом гемолизе. Содержание лейкоцитов умеренно снижено за счет гранулоцитов; наблюдается тромбоцитопения. Постепенно панцитопения становится выраженной. Общая клеточность в пунктате костного мозга или уменьшена, или остается в норме; содержание гранулоцитов умеренно снижено с задержкой их созревания; эритропоз может быть «раздражен»; количество мегакариоцитов уменьшено, а содержание лимфоцитов, плазматических клеток, клеток стромы костного мозга, наоборот, увеличено.

Заболевание может начаться в любом возрасте, но чаще развивается у взрослых людей; провоцируется инфекционными процессами. Течение хроническое; иногда наступает длительная ремиссия (несколько лет); рецидив может быть спровоцирован стрессовой ситуацией или случайной инфекцией, даже спустя много лет после мнимого выздоровления.

Лабораторные данные:

- анемия обычно нормо- или слегка макроцитарная, умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз, количество ретикулоцитов нормальное или снижено; концентрация Hb может быть <70 г/л;
- содержание лейкоцитов и тромбоцитов крови уменьшено;
- увеличено количество СЭП; у детей с АА наблюдается увеличение уровня HbF;

- при подсчете лейкоцитарной формулы выявляют относительный лимфоцитоз, нейтропению, но при значительно выраженной лейкопении ($0,2-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдается абсолютная лимфопения;
- КМ: при классическом типе приобретенной АА отмечается гипоклеточность КМ, но у некоторых больных, особенно при отравлении бензолом, при воздействии ионизирующего излучения КМ может быть гиперклеточным;
- время кровотечения умеренно удлинено; коагуляционные параметры обычно нормальные;
- концентрация сывороточного железа повышена;
- иммунные нарушения: обнаружение аутоантител к клеткам крови и КМ; развитие ауто- и аллосенсибилизации у 35% больных; угнетение фагоцитарной реакции нейтрофилов; снижение содержания CD4^+ - и повышение уровня CD8^+ -лимфоцитов [7].

Лечение

Гемоконпонентная терапия:

- при угрозе развития кровотечений могут выполняться трансфузии тромбоцитов, следует использовать тромбоциты от одного донора для предотвращения развития сенсибилизации;
- для предупреждения сенсибилизации необходимо использовать препараты крови, максимально очищенные от лейкоцитов;
- при содержании $\text{Hb} < 70-80$ г/л проводятся трансфузии эритроцитарной массы (свободной от лейкоцитов и облученной).

Трансплантация КМ:

- необходимо HLA-типирование больных и ближайших родственников, как возможных доноров; пациентам, которым планируется трансплантация КМ, должны быть ограничены или полностью отменены все трансфузии. При возникшей потребности в трансфузиях крови в качестве доноров не должны использоваться ближайшие родственники;
- трансплантация КМ показана больным моложе 40 лет; при наличии соответствующего донора у больных, которым ранее не проводились трансфузии, положительный эффект трансплантации достигается в 75–85% случаев, тогда как после многократных трансфузий эффект достигается в 55–60% случаев.

Иммуносупрессивная терапия

Антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) может применяться в разных лечебных дозах: малые дозы АЛГ – 1–5 мг/кг на 4–9 дней; большие дозы (10–30 мг/кг) вводятся в течение 4–6 дней. Доза 15–40 мг/кг

назначается ежедневно внутривенно на 4–10 дней. При использовании малых доз АЛГ ремиссии достигаются у 70% пациентов (из них у 15% – с тяжелым течением заболевания). При назначении больших доз ответ на терапию наблюдается у 40% больных (из них у 90% – с тяжелой АА).

Побочные эффекты:

- первые дни терапии возможны лихорадка, озноб, умеренное снижение уровня Hb , эритроцитов, лимфоцитов и увеличением количества гранулоцитов;
- могут развиваться геморрагические и бактериальные осложнения;
- применение плазмафереза уменьшает частоту аллергических осложнений; плазмаферез рекомендовано начинать с 4, 6, 8-й инфузии АЛГ, перед введением препарата;
- сывороточная болезнь может сопровождаться лихорадкой, высыпаниями на коже, артралгиями (на 7–10-й день от начала лечения).

Циклоспорин (сандиммун):

- назначается при рефрактерности пациентов к АЛГ;
- начальная суточная доза циклоспорина – 10–12 мг/кг ежедневно; после достижения ремиссии назначают длительную поддерживающую терапию (1,6–6,0 мг/кг);
- побочные эффекты – нарушения функции почек, печени, надпочечников;
- терапия эффективна у 25% пациентов (уровень чувствительности к терапии колеблется от 0 до 80%).

Комбинация АЛГ + циклоспорин – повышает эффективность лечения.

Гемопоэтические ростовые факторы могут использоваться для коррекции нейтропении. Временное повышение количества нейтрофилов отмечается при терапии ГМ-КСФ и Г-КСФ у некоторых пациентов. Интерлейкин-3 способствует временному увеличению абсолютного числа нейтрофилов.

Применение анаболических и глюкокортикоидных гормонов:

- оптимальная доза преднизолона на протяжении 3–4 нед не должна превышать 1–2 мг/кг/сут. Отмена глюкокортикоидных гормонов – постепенная, по 0,5 таблетки каждые 2–3 дня.

Более эффективно лечение больных АА метилпреднизолоном (внутрь и внутривенно капельно) в дозе 0,5 мг/кг в течение 8 дней, затем – по 1 мг/кг с 9-го по 14-й дни с медленной отменой к 29-му дню). Андрогены при среднетяжелой и тяжелой АА неэффективны, но в обычных терапевтических дозах применяются для лечения рефрактерного синдрома. Срок лечения андрогенами должен быть не меньше 3 мес. Профилактика нейтропении у гос-

питализированных пациентов проводится при уровне нейтрофилов <500/мкл. При повышении температуры тела необходимо своевременное назначение антибиотиков широкого спектра действия IV поколения [8].

Литература

1. Алексеев Н.А. Анемии. СПб.: Гиппократ, 2004; 512.
2. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология. Справочник. М.–СПб.: Питер, 2006; 448.
3. Гематология. Под ред. О.А. Рукавицина. СПб.: ООО «Д.П.», 2007; 912.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001; 165.
5. Нагорная Н.В., Вильчевская Е.В., Бордюгова Е.В. Апластическая анемия у детей. Здоровье ребенка. 2013; 7: 50.
6. Сараева Н.О. Новые взгляды на апластическую анемию. Сибирский медицинский журнал. 1999; 18 (3).
7. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. Киев: Логос, 2004; 408.

8. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения. Справочник. М., 1998.

9. Скворцов В.В., Недогода В.В.. Применение аппарата «Мустанг-2000» при синдроме панцитопении у больной хронической железодефицитной анемией. Успехи современного естествознания. 2003; 5: 85.

10. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Современные проблемы диагностики и лечения апластической анемии. Терапевт. 2010; 3: 31–6.

11. Тумаренко А.В., Скворцов В.В. Диагностический поиск анемического синдрома. IDoctor. 2015; 8: 64–5.

APLASTIC ANEMIA

T.E. Saltovskaya; Associate Prof. V.V. Skvortsov, MD;
A.A. Chernyshova

Volgograd State Medical University

The paper highlights the classification, etiology, and pathogenesis of aplastic anemia and approaches to its diagnosis and therapy.

Key words: aplastic anemia, bone marrow transplantation, immunosuppressive therapy.

ХРОНИКА

III Международный саммит медицинских сестер «Медицинская сестра: траектория профессионального развития»

17 мая 2017г. Факультет высшего сестринского образования и психолого-социальной работы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и Высшая медицинская школа при поддержке медицинской компании ИНВИТРО провели Международный саммит медицинских сестер, уже ставший ежегодным традиционным мероприятием, – одной из крупнейших в России образовательных площадок для среднего медицинского персонала.

В этом году мероприятие собрало более 1100 представителей сестринского дела России, Украины, Беларуси и Казахстана; прямая трансляция с Саммита велась для медицинских учреждений Москвы и Московской области, Санкт-Петербурга, Белоречья, Челябинска, Красноярска, Перми и Салехарда. В ходе Саммита участники обсуждали вопросы реформирования сестринской практики в системе здравоохранения и возможности осуществления новых подходов к дополнительному профессиональному образованию медсестер, рассмотрели актуальные проблемы управления средним медицинским персоналом, стимулы для профессионального и карьерного роста.

В работе Саммита ежегодно принимают участие ведущие специалисты сестринского дела из разных стран. Были представлены доклады экспертов из России, США, Испании, Нидерландов. На пленарном заседании выступили главный внештатный специалист-эксперт Минздрава РФ по управлению сестринской деятельностью С. Двойников, декан факультета высшего сестринского образования и психолого-социального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Н. Касимовская, директор Московского областного

медицинского колледжа №1 С. Бабаян, президент Региональной общественной организации медсестер Москвы Г. Плетминцева, профессор Мичиганского государственного университета Д. Олсен, директор отдела научных исследований и инноваций клиники Университета Наварры К. Ортега.

В рамках пленарного заседания и 6 профильных секций, включающих круглые столы «Мировой и российский опыт профессионального развития медицинских сестер» и «Персонализированное управление здоровьем» эксперты поделились опытом в организации непрерывного образования и стимулировании карьерного роста медсестер в России и за рубежом.

На Саммите затрагивались также психологические аспекты деятельности медсестры и эмоциональное выгорание. Участники Саммита посетили мастер-класс «Балинтовские группы», на котором проработали типичные проблемные ситуации, возникающие в работе с коллегами и пациентами. Кроме того, для специалистов сестринского дела работали тематическая выставка «Инструменты сестринской практики», представленная 20 компаниями-производителями симуляционного, лабораторного и медицинского оборудования, поставщиками стерилизационных материалов и хирургических инструментов, издателями медицинской литературы, а также выставка-продажа медицинской одежды. Для медсестер была открыта «зона красоты» от партнера мероприятия – медицинского телеканала Med2med, где участницы могли бесплатно воспользоваться услугами мастеров маникюра, визажистов, а также подать заявку на участие в конкурсе «Самая красивая медсестра».