

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
им. И. К. АХУНБАЕВА**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Диссертационный совет Д 14.23.683**

На правах рукописи  
**УДК 616.155.194.7-08**

**САДАБАЕВ ЭРБОЛ МИСИРБЕКОВИЧ**

**ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ (АНТИТИМОЦИТАРНЫЙ  
ГЛОБУЛИН/ЦИКЛОСПОРИН) И ВЫСОКОГОРНАЯ  
КЛИМАТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Бишкек – 2025**

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

**Научный руководитель:** **Маматов Сагынали Мурзаевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии с  
курсом гематологии Кыргызской государственной  
медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

**Официальные  
оппоненты:**

**Алмерекова Айнагул Ашимбековна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки Кыргызской  
Республики

**Мамаев Андрей Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
директор Алтайского филиала Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр гематологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, проблемная плановая комиссия (100097, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Бунёдкор, 42-а)

Защита диссертации состоится «29» мая 2025 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук Д 14.23.683 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредители Национальный центр фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и Ошский государственный университет по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-jra-vb6-jpq>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а), Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан «28» апреля 2025 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук**

 **Б. Б. Мырзалиев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Приобретенная апластическая анемия (АА) является редким заболеванием и в своей тяжелой форме потенциально фатальной. Она характеризуется гипоцеллюлярностью костного мозга и панцитопенией. Предполагается, что основная патофизиология заключается в иммуноопосредованном разрушении Т-клеток гемопоэтических стволовых клеток [N. S. Young et al., 2017; Е. А. Михайлова и др., 2020]. Наблюдается двухфазное возрастное распределение с пиками в 15–30 лет, 60 лет и старше [Е. Montané et al., 2008; J. C. Marsh et al., 2009]. Установлено, что заболеваемость в 2–3 раза выше в Азии по сравнению с Европой, где предполагаемый уровень заболеваемости апластической анемией составляет два на миллион человек в год [F. Reinemann, A. M. Labeit, 2014].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга родственного донора считается начальным методом выбора для впервые диагностированных пациентов с тяжелой апластической анемией. Для пациентов, у которых нет родственного донора, что можно ожидать для 70% пациентов с тяжелой апластической анемией, иммуносупрессивная терапия показана в качестве терапии первой линии [S. Shah et al., 2018]. Было обнаружено, что оба метода приводят к схожим показателям выживаемости (более 80%). Так, недавние систематические обзоры первичных исследований (Cochrane) сообщили, что выживаемость составила от 47 до 84% при аллогенной трансплантации костного мозга и от 45 до 87% при иммуносупрессивной терапии [P. Scheinberg, 2021].

В Кыргызской Республике иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А начала использоваться только в последние 10 лет [С. М. Маматов и др., 2020]. До этого времени при лечении апластической анемии в основном применялись глюкокортикостероиды и спленэктомия. Начиная с 1980 годов, в стране начали использовать высокогорный климат на перевале Туя-Ашу (3200 м. н.у.м.) для лечения апластической анемии [М. М. Миррахимов, 1977], который способствовал достижению ремиссии заболевания. Дальнейшая разработка оптимальных программ и алгоритмов лечения больных апластической анемией, особенно с применением новых препаратов иммуносупрессивного действия в сочетании с высокогорной климатотерапией остается актуальной задачей.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Тема диссертационной работы является инициативной.

**Цель исследования.** Изучить эффективность иммуносупрессивной терапии (антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией для достижения длительной ремиссии и клинико-гематологического улучшения.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ клинической характеристики и основных гематологических показателей у больных апластической анемией в процессе лечения глюкокортикостероидами и высокогорной климатотерапией.

2. Оценить качество гематологического ответа, длительную бессобытийную выживаемость, кумулятивную частоту рецидивов у больных апластической анемией, получающих иммуносупрессивную терапию препаратами АТГАМ/циклоспорин А.

3. Изучить прогностические факторы, влияющие на эффективность иммуносупрессивной терапии, включая пол, время от постановки диагноза до лечения, исходное количество лимфоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов у больных апластической анемией.

4. Оценить качество гематологического ответа, длительную бессобытийную выживаемость, кумулятивную частоту рецидивов у больных апластической анемией, получающих иммуносупрессивную терапию препаратами АТГАМ/циклоспорин А в сочетании с высокогорной климатотерапией.

**Научная новизна полученных результатов:**

1. Применение медикаментозной терапии первой линии кортикостероидами и высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией позволяет избежать геморрагических осложнений и способствует наступлению временного клинико-гематологического улучшения.

2. Назначение иммуносупрессивной терапии препаратами антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорином А у больных апластической анемией достоверно улучшает скорость гематологического ответа и частоту полной ремиссии, а также оказывает положительное влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

3. Впервые при сочетанном использовании иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/циклоспорин А) и высокогорной климатотерапии у больных апластической анемией, показатели гематологического ответа, частота ремиссии и безрецидивной выживаемости оказались лучше, чем при использовании только иммуносупрессивной терапии.

5. Впервые установлено, что у больных с тяжелой апластической анемией, получавших антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А низкое абсолютное число нейтрофилов (ближе к нулю) явился высоко прогностическим фактором неэффективности и плохой выживаемости пациентов.

### **Практическая значимость исследования:**

1. Полученные данные об эффективности иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемией значительно расширяют изначально узкий выбор терапевтической тактики и могут быть использованы врачами гематологами при планировании, организации и проведении лечения.

2. Результаты проведенного исследования обозначили важность применения у больных апластической анемией иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией, которые значительно улучшили скорость гематологического ответа, частоту полной ремиссии и безрецидивной выживаемости.

3. Иммуносупрессивную терапию циклоспорином А, а также в сочетании с высокогорной климатотерапией не следует прекращать после ответа на терапию у пациентов с апластической анемией, из-за высокого риска рецидива.

4. Полученные теоретические и практические результаты исследования внедрены в учебный процесс постдипломного обучения кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (акт внедрения от 15.06.2022 г.) и в лечебную практику отделения гематологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (акт внедрения от 08.01.2025 г.).

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Использование первой линии медикаментозной терапии (кортикостероиды в высокой дозировке) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией оказывает кратковременный эффект и предотвращает грозные осложнения геморрагического синдрома.

2. Иммуносупрессивное лечение апластической анемии с использованием антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина А представляет собой метод выбора для пациентов, которые не могут проведение трансплантации костного мозга.

3. Высокогорная климатотерапия, как доступный метод лечения, должна использоваться для лечения апластической анемии, в сочетании как с иммуносупрессивной терапией, так и с глюкокортикостероидами.

4. Исходное низкое абсолютное число нейтрофилов (ближе к нулю) является высокопрогностическим фактором неэффективности иммуносупрессивной терапии и плохой выживаемости пациентов.

**Личный вклад автора.** Автором лично выполнялись: анализ источников литературы, планирование диссертационного исследования, сбор анамнеза, диагностика, назначение терапии и последующий мониторинг лечения,

включая ведение больных на высокогорной базе Туя-Ашу (3200 м н.у.м.). Диссертантом создана база данных больных апластической анемией по стране, выполнено обобщение и интерпретация полученных в ходе исследования результатов, проведен статистический анализ.

**Апробации результатов диссертации.** Основные положения диссертационной работы доложены на: Международном научном форуме Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) им. И. К. Ахунбаева: «Дни науки КГМА – 2019, посвященный 80 летию – КГМА им И.К. Ахунбаева (Бишкек, 2019); «Дни науки КГМА - 2020, посвященной COVID-19: Профилактика, диагностика и лечение» (Бишкек, 2020); объединенном международном конгрессе COITH-18 «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» (Санкт-Петербург, 2018); Российском Форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией (Москва, 2020).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 научных статей, из них 4 - в журналах, индексируемых системой РИНЦ и 2 – в журналах, индексируемых системой Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, главы обзор литературы, главы методология и методы исследования, двух глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 8 рисунками и 2 приложениями. Библиографический указатель включает 179 источников, в том числе 153 иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** диссертации представлена актуальность исследования, обоснование необходимости его проведения, цель, задачи, научно-практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1. «Современные данные об апластической анемии (обзор литературы)».** В данной главе представлены исторические факты, патофизиология заболевания, анализ научных публикаций о методах диагностики и лечения апластической анемии, даны сведения о нетрансплантационных вариантах терапии и трансплантации гемопоэтических клеток, а также о высокогорной климатотерапии. В заключении дано обоснование проведения данного исследования.

### **Глава 2. Методология и методы исследования.**

**2.1. Объект исследования.** 64 пациента с клиническим диагнозом апластическая анемия (АА), по международным критериям отнесенные к нетяжелой и тяжелой степени заболевания. Из них 28 больных анализированы в

процессе общепринятой терапии (глюкокортикостероиды и высокогорная климатотерапия) и 36 пациентов – в процессе иммуносупрессивной терапии (ИСТ) антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А.

Базой исследования явились: гематологическое отделение Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и высокогорная база Туя-Ашу КГМА им. И. К. Ахунбаева (3200 метров н.у.м.).

Характеристика этапов исследования представлена в таблице 2.1.1.

**Предмет исследования:** результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов, эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии в сочетании с высокогорной климатотерапией (ВГКТ).

Таблица 2.1.1 – Характеристика и разделение пациентов исследования, n=64

№	Характеристики пациентов	Терапия первой линии (преднизолон, ВГКТ)	Иммуносупрессивная терапия (ИСТ), n=36; из них ВГКТ, n=22		Р - значение
			ИСТ: АТГ и ЦсА	ИСТ + ВГКТ	
1	Общее число больных, n (%)	28 (51,9)	36 (48,1)	22 из 36	
2	Медиана (диапазон возраста), лет	31,00±14,23 (11-70)	30,08±11,75 (16-58)	34,50±10,87 (17-69)	
3	Мужской пол, n (%)	20 (71,4)	23 (63,9)	14 (63,6)	
4	Женский пол, n (%)	8 (28,6)	13 (36,1)	8 (36,4)	
3	Нетяжелая АА	16 (57,1)	28 (77,7)	21 (95,4)	
4	Тяжелая АА	12 (42,9)	8 (22,3)	1 (4,6)	
5	Сверхтяжелая АА	0	0	0	

Критерии исключения были следующими: врожденная недостаточность костного мозга, миелопролиферативная опухоль; другие клональные заболевания включая пароксизмальную ночную гемоглобинурию; наличие серьезных нарушений функций важных органов, таких как дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, декомпенсированная печеночная и почечная недостаточность.

**2.2 Методы исследования.** Общеклинические, лабораторно-инструментальные, гистологические и статистические методы.

Апластическая анемия диагностирована на основании данных гемограмм, миелограмм и гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости. Апластическая анемия считалась тяжелой, если она соответствовала

модифицированным критериям В. М. Camitta et al. [1979]: гипоцеллюлярный костный мозг, количество гранулоцитов ниже  $0,5 \times 10^9$  на литр, количество тромбоцитов ниже  $20 \times 10^9$  на литр и количество ретикулоцитов ниже  $20 \times 10^9$  на литр. Она считалась очень тяжелой, если соответствовала критериям тяжелого заболевания, а количество гранулоцитов было ниже  $0,2 \times 10^9$  на литр [А. Vasigaluro et al., 1988]. Пациенты, которые не соответствовали критериям тяжелого или очень тяжелого заболевания, имели право на лечение, если их количество гранулоцитов было ниже  $0,5 \times 10^9$  на литр, количество тромбоцитов было ниже  $20 \times 10^9$  на литр, или если они зависели от переливания эритроцитов. Ограничений по возрасту не было.

Протокол лечения. Иммуносупрессивную терапию двумя препаратами (антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А) проводили согласно клинической рекомендации Е. А. Михайловой и соавт. [2020], которая включала: 1-й курс – антитимоцитарный глобулин (АТГАМ) и Циклоспорин А (ЦсА). АТГАМ назначался в дозировке 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов в течение последовательных 5 дней. Суточная доза препарата вводилась в 1200-1600 мл физиологического раствора. Через 2-3 недели от начала курса АТГАМ (после купирования симптомов сывороточной болезни) присоединяли терапию циклоспорином А. Стартовая суточная доза циклоспорина составляла 10 мг/кг веса. Коррекция суточной дозы проводилась с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина в сыворотке крови. Курс терапии циклоспорином у больных апластической анемией длилась 18-24 месяцев (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

Пациенты, у которых показатели крови увеличились в течение 3-х месяцев после начала лечения, считались ответившими на лечение. Качество ответа анализировалось через 3 месяца и ежемесячно в дальнейшем в соответствии со следующими модифицированными критериями R. Champlin et al. [1983]^ (1) полная ремиссия была указана при уровне гемоглобина  $\geq 7,4$  ммоль на литр, количестве гранулоцитов  $\geq 1,5 \times 10^9$  на литр и количестве тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$  на литр; (2) частичная ремиссия при увеличении количества ретикулоцитов не менее чем на  $30 \times 10^9$  на литр, количества гранулоцитов не менее чем на  $0,5 \times 10^9$  на литр и количества тромбоцитов не менее чем на  $30 \times 10^9$  на литр; и (3) отсутствие ремиссии было указано на отсутствие изменений или смерти. Рецидив был указан на снижение любого из показателей периферической крови до менее чем 50 процентов от медианного устойчивого показателя во время ремиссии или на возвращение показателей к уровням, соответствующим определению тяжелой апластической анемии.

Высокогорная климатотерапия была организована КГМА им. И. К. Ахунбаева с 2017 года и продолжается по настоящее время.

Статистическая обработка. Для выполнения всех статистических анализов использовалась программа приложения Microsoft-Statistica 6,0, программы Microsoft Excel и программного обеспечения SPSS (IBM Inc, США, 16,0 – версия). Значение  $P < 0,05$  считалось статистически значимым.

В главах 3-4 представлены результаты собственных исследований и их обсуждение.

### **Глава 3. «Анализ эффективности лечения больных апластической анемией (ретроспективный анализ)».**

#### **3.1 Общая характеристика, клиническая картина и показатели периферической крови больных апластической анемией в процессе лечения глюкокортикостероидами и высокогорной климатотерапией**

Анализ эффективности лечения проведен у 28 больных с диагнозом АА, среди них большинство составили мужчины - 20 (71,4%) чел. и женщины - 8 (28,6%) чел., средний возраст составил  $31,00 \pm 14,23$  (95% ДИ 25,48 – 36,52). Возраст колебался от 16 до 70 лет. При лечении всех 28 больных АА применяли пероральный глюкокортикостероид, андрогенную терапию и высокогорную климатотерапию. Кортикостероиды были назначены только в одной комбинации – это преднизолон в дозировке 1 мг на килограмм веса.

Нами анализирована динамика основных показателей гемопоэза в данной группе больных АА в отдаленном периоде после лечения (через 3, 6 и 12 месяцев). Так, через 3 месяца наблюдения в общем анализе крови у взрослых пациентов среднее количество гемоглобина составило  $76,68 \pm 33,11$  г/л, эритроциты -  $2,44 \pm 1,03 \times 10^{12}/л$ , цветной показатель – 0,9, лейкоциты -  $3,02 \pm 1,08 \times 10^9/л$  и число тромбоцитов составило  $39,3 \pm 20,65 \times 10^9/л$ . Как следует из этих данных, через 3 месяца наблюдения панцитопения у больных сохраняется, а число тромбоцитов также остается низким. Через 6 месяцев наблюдения показатели крови особо не изменились, у больных сохранялась анемия (гемоглобин -  $75,52 \pm 28,13$  г/л, эритроциты -  $2,39 \pm 1,09 \times 10^{12}/л$ ), тромбоцитопения ( $38,37 \times 10^9/л$ ) и лейкопения ( $3,06 \pm 1,09 \times 10^9/л$ ). В отдаленном периоде наблюдения через 12 месяцев, в общем анализе крови у взрослых пациентов среднее количество гемоглобина составило  $83,36 \pm 19,95$  г/л, эритроциты -  $2,77 \pm 0,70 \times 10^{12}/л$ , цветной показатель – 0,8, лейкоциты -  $3,03 \pm 1,05 \times 10^9/л$  и число тромбоцитов составило  $80,86 \pm 44,31/л$ .

В тяжелой группе больных АА средние значения гемоглобина составили  $62,52 \pm 1,20$  г/л, эритроцитов -  $1,66 \pm 0,039 \times 10^{12}/л$ , цветной показатель – 0,9, лейкоциты -  $2,05 \pm 0,26 \times 10^9/л$  и количество тромбоцитов -  $20,3 \pm 0,51 \times 10^9/л$ . В связи с неэффективностью медикаментозной терапии, спленэктомия была выполнена 2 (7,1%) пациентам. Спленэктомия проведенная у 2 больных пациентов АА оказалась излечивающей у 1 (75%) из них. У второго пациента не было ответа на какое-либо лечение, включая спленэктомию.

В нашем случае к полной ремиссии были отнесены пациенты, у которых после лечения все три показателя гемограммы принимали нормальные значения. Результаты лечения выглядели следующим образом (таблица 3.1.6). Всем ответившим на лечение 16 пациентам потребовался новый курс терапии преднизолоном в связи с рецидивом кровотечения в среднем через 23,5 (диапазон 16-31) дней после первого курса кортикостероидной терапии.

Таблица 3.1.6 – Результативность предпринятого лечения у больных апластической анемией на фоне общепринятой терапии в сочетании с высокогорной климатотерапией

Критерии эффективности	После курса лечения		Время развития ответа у больных АА					
			через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Полная ремиссия	0	0	0	0	1	3,6	1	3,6
Частичная ремиссия	0	0	0	0	2	7,1	1	3,6
Клинико-гематологическое улучшение	16	57,1	13	46,4	11	39,3	10	35,7
Отсутствие эффекта	12	42,9	15	53,6	14	50,0	16	57,1

Примечание: \*  $p < 0,05$  - различия статистически значимы по сравнению с показателями первой колонки.

Остальным 12 пациентам, не ответившим на лечение, повторный курс терапии в связи с рецидивом кровотечения понадобилось в среднем через 16,5 (диапазон 11-23) дней также после первого курса кортикостероидной терапии.

#### Глава 4. «Иммуносупрессивная терапия апластической анемии антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоспорином А».

**4.1 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин/циклоспорин А) у больных с тяжелой, сверхтяжелой и нетяжелой апластической анемией.** Анализ эффективности лечения иммуносупрессивной терапии проведен у 36 больных с диагнозом апластическая анемия, среди них большинство были мужчинами - 23 (63,9%) чел., а женщины - 13 (36,1%) чел. Средний возраст составил  $30,08 \pm 11,75$  (95% ДИ 26,11 – 34,01), возраст колебался от 16 до 58 лет. Иммуносупрессивная терапия состояла из лошадиного антиtimoцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспоринона А, назначение которой в стране было начато с 2017 года и продолжается по настоящее время.

Контрольной группой послужили больные с тяжелой апластической анемией в количестве 22 чел., которые находились только на общепринятой терапии, включая глюкокортикоидные и анаболические гормоны, а также трансфузии компонентов крови. Клинические характеристики двух групп лечения были сопоставимы. Большинство пациентов (72,2% - основной и 68,2% – контрольной группы) страдали тяжелой АА; 16,7% и 18,2%, соответственно – сверхтяжелой АА; 11,1 и 13,6 соответственно - нетяжелой АА.

Если возникала тяжелая токсичность, лечение циклоспорином прекращалось на один-четыре дня, а затем продолжалось в более низкой дозе. Пациенты, которым было назначено лечение циклоспорином, получали этот препарат в течение как минимум трех месяцев. Если они не реагировали в течение трех месяцев, лечение циклоспорином прекращалось; если у них был какой-либо ответ в течение трех месяцев, циклоспорин продолжался до тех пор, пока количество клеток периферической крови не становилось стабильным в течение одного месяца, а затем доза снижалась в течение следующего месяца.

Пациентам контрольной группы, у которых не было ответа, к концу двенадцати месяцев или был ответ, но случился рецидив, было предложено лечение иммуносупрессивной терапией, назначенное основной группе. Пациенты основной группы, у которых случился рецидив во время лечения циклоспорином, лечились более высокой дозой циклоспорина; рецидив после прекращения приема циклоспорина лечился либо только циклоспорином, либо вторым курсом антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина.

Пациенты во время назначения и до конца лечения антилимфоцитарным глобулином были госпитализированы в гематологическое отделение, а также они не выписывались в период сывороточной болезни. Все пациенты получали перорально офлоксацин (200-400 мг два раза в день) и амфотерицин В (500 мг четыре раза в день) для селективной деконтаминации кишечника. Антибиотики широкого спектра действия, включая синтетические пенициллины и аминогликозиды, давались в случае необъяснимой лихорадки или документированной инфекции. Эритроцитарная масса переливалась, если развивались симптомы анемии. По показаниям использовалась тромбоцитарная масса.

Оценка ответа. Пациенты, у которых показатели крови увеличились в течение трех месяцев после начала лечения, считались ответившими на лечение. Качество ответа анализировалось через три месяца и ежемесячно в дальнейшем в соответствии со следующими модифицированными критериями R. Champlin et al. [1983]. Рецидив регистрировали при снижении любого из показателей периферической крови до менее чем 50 процентов от медианного устойчивого показателя во время ремиссии или на возвращение показателей к уровням, соответствующим определению тяжелой апластической анемии.

Реакция на лечение. Выжившие пациенты в контрольной группе наблюдались в среднем в течение 360 дней (диапазон от 92 до 395), а пациенты основной группы — в течение 745 дней (диапазон от 183 до 1137). Анализ нашего результата показал, что первоначальный ответ на 1-й курс ИСТ в виде частичной ремиссии отмечался у 6 (16,7%), клинико-гематологического улучшения - у 19 (52,8%) пациентов, из них 1 - со сверхтяжелой АА. Остальные 11 (30,5 %) пациентов на лечение не ответили. Полученные результаты основной группы статистически достоверно отличались от значений контрольной группы. Так, клинико-гематологическое улучшение в контрольной группе наступило только у 8 (36,3% напротив 62,5%,  $p < 0,05$ ), а отсутствие эффекта у остальных 14 (63,6%, напротив 37,5%,  $p < 0,05$ ) пациентов (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемии после первоначального курса лечения, в сравнении с общепринятой терапией

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		полная ремиссия		частичная ремиссия		клинико-гематологическое улучшение		отсутствие эффекта	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	Основная группа, n=36	0		6	16,7	19	52,8	11	30,5
2	Контрольная группа, n=22	0		0		8	36,3	14	63,6
3	Р-значение			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Примечание: \*- статистически достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Через 3 мес. после курса ИСТ, первоначальный ответ в виде ремиссии уже наблюдался у 4 (16,6 %) пациентов, из них полная ремиссия наступила у 1, частичная – у 3. При этом уменьшилось число пациентов с клинико-гематологическим улучшением и с отсутствием эффекта ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.1.3). К концу 3-х месяцев, также большинство пациентов основной группы ответили на лечение антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином, чем на лечение общепринятыми методами в контрольной группе (26/72,2% против 5/22,7%,  $p < 0,03$ ). Анализ подгрупп показал, что разница в частоте ответа была в первую очередь обусловлена ответом у пациентов с тяжелым заболеванием (21/80,7% против 3/13,6% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ); 2 из 4 пациентов со

сверхтяжелым заболеванием ответили на АТГАМ/циклоsporин А, по сравнению с ноль из четырех в контрольной группе.

Спустя 6 месяцев после курса ИСТ, полная ремиссия имела место у 4 (16,6%) и частичная ремиссия – у 7 (29,1%) пациентов. Клинико-гематологическое улучшение отмечено у 7 (29,1%) пациентов, и не ответили на лечение 6 (25%) пациентов. В основной группе полученный ответ был значительно лучше у большинства пациентов (29/80,5% против 3/13,6%,  $p<0,05$ ) и у пациентов с тяжелым заболеванием, из которых 38,5% имели по крайней мере частичную ремиссию, по сравнению с 13,3% пациентов с тяжелым заболеванием в контрольной группе ( $p<0,02$ ).

По истечении 12 месяцев после курса ИСТ полная ремиссия зарегистрирована у 5 (13,9%), частичная ремиссия – у 14 (38,9%) больных (таблица 4.1.5). Качественное улучшение произошло за счет уменьшения числа пациентов с клинико-гематологическим улучшением и отсутствием эффекта. Через 12 месяцев частота ремиссии в группе АТГАМ/циклоsporина А был еще выше, чем в контрольной группе, как для всех пациентов (28/77,8% против 1/4,5%,  $p<0,001$ ), так и для пациентов с тяжелым заболеванием (19/69,2% против 1/4,5%,  $p<0,001$ ). Однако результаты, наблюдаемые в контрольной группе через 12 месяцев, были смещены вторичным лечением пациентов, которые не отреагировали: у четырех из шести таких пациентов была частичная ремиссия после того, как их лечение было изменено на режим, включающий компонентную гемотранфузионную терапию.

Таблица 4.1.5 – Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоsporин А) у больных апластической анемии через 12 месяцев после лечения, в сравнении с общепринятой терапией

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		полная ремиссия		частичная ремиссий		клинико-гематологическое улучшение		отсутствие эффекта	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	Основная группа, n=36	5	13,9	14	38,9	9	25,0	8	22,2
2	Контрольная группа, n=22	0		0		1	4,5	21	95,5
3	P-значение			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Примечание: \*- статистически достоверно по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ).

Результаты у пациентов сверхтяжелой и нетяжелой АА представляют собой эпизодические доказательства эффекта лечения из-за небольшого числа пациентов: у четырех больных, лечившихся иммуносупрессивной терапией, не было никакого ответа, у одного больного (22 года), получавшего АТГАМ/циклоsporин А, наступила полная ремиссия, у второго (25 лет) – частичная ремиссия. Среди пациентов с «нетяжелым» заболеванием на лечение иммуносупрессивными препаратами ответили 3 из 4 больных из основной группы, а гормональными препаратами - 2 из 3-х пациентов контрольной группы. У обоих пациентов основной группы, которые отреагировали на антилимфоцитарный глобулин, наступила полная и частичная ремиссия, у пациентов контрольной группы наблюдалось только клиничко-гематологическое улучшение.

Анализ характера и времени развития ответа больных АА, которые положительно отреагировали на лечение, выявили следующие особенности: на начальном этапе иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином, полная ремиссия не наступила ни у одного больного, зато была зафиксирована частичная ремиссия у 6 больных. Через 3 мес. лечения полная ремиссия наступила у 1 (25%,  $p < 0,05$ ), частичная – у 8 (22,2%,  $p < 0,05$ ); через 6 мес. полная ремиссия наблюдалась у 4 (41,7%,  $p < 0,05$ ) и частичная – у 11 (30,5%,  $p < 0,05$ ). Хорошие результаты получены через 12 мес. лечения, где полная ремиссия имело место у 5 (52,7%,  $p < 0,05$ ) и частичная – у 14 (38,9%,  $p < 0,05$ ) пациентов (рисунок 4.1.1).

Первоначальный ответ в виде клиничко-гематологического улучшения был выявлен у 19 (52,7 %), через 3 мес. - у 17 (47,2%), через 6 мес. – у 12 (33,3%,  $p < 0,05$ ) и через 12 мес. – у 9 (25%,  $p < 0,05$ ) пациентов. На 1-й курс иммуносупрессивной терапии первоначально не ответили 11 (30,5 %,  $p < 0,05$ ), через 3 мес. – 10 (27,8%), через 6 мес. – 9 (25%) и через 12 мес. – 8 (22,2%) пациентов. Не ответившим на лечение пациентам был назначен второй курс иммуносупрессивной терапии.

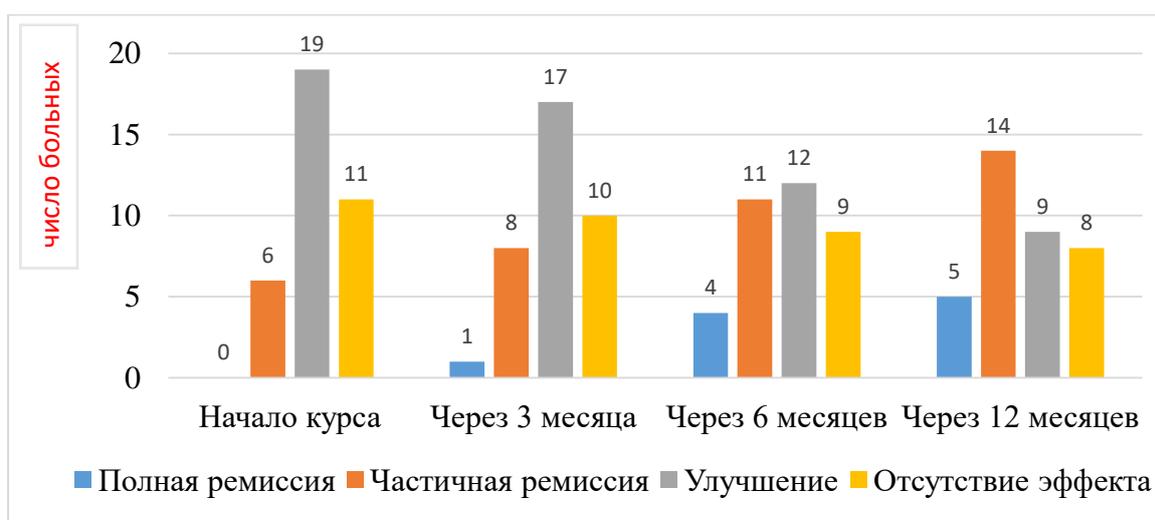


Рисунок 4.1.1 – Анализ характера и времени развития ответа на 1-й курс иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией.

В сравниваемой контрольной группе пациентов с полной или частичной ремиссией не было, но были больные с клинико-гематологическим улучшением. На первоначальном этапе назначения глюкокортикоидной терапии клинико-гематологическое улучшение наступило у 8 (22,2%,  $p < 0,001$ ) больных, через 3 месяца – у 5 (13,9%,  $p < 0,001$ ), через 6 мес. – у 3 (8,3%,  $p < 0,001$ ) и через 12 мес. – у 1 (2,8%,  $p < 0,001$ ) пациента.

Оценка токсичности. Краткосрочная токсичность была вызвана в основном антитимоцитарным глобулином, циклоспорином А и преднизолоном (таблица 4.1.6). Лихорадка и сывороточная болезнь возникали значительно реже в группе циклоспорина, тогда как сыпь и крапивница возникали с одинаковой частотой в обеих группах. Самым серьезным побочным эффектом была гепатотоксичность, возникавшая на ранних этапах лечения, которая была значительно чаще и тяжелее в группе циклоспорина (25% в группе ЦсА, напротив 8,3% в группе АТГ,  $p < 0,001$ ): в группе АТГ максимальная степень гепатотоксичности была у 3 пациентов, тогда как в группе циклоспорина максимальная степень была у 9 пациентов.

У двух пациентов с токсичностью 4 степени лечение циклоспорином пришлось прекратить, когда концентрации аминотрансфераз печени не вернулись к норме после снижения дозы. Типичная долгосрочная токсичность циклоспорина наблюдалась через три недели - три месяца после лечения. Вся долгосрочная токсичность была 1 или 2 степени; почечная токсичность никогда не превышала 1 степени. Все другие побочные эффекты были смягчены или устранены путем снижения дозы циклоспорина. Из 15 пациентов, получавших повторное лечение антитимоцитарным глобулином, 13 переносили его хорошо.

Кинетика и качество ответа были различными в обеих группах лечения: первые ответы наблюдались через две недели после начала лечения в основной группе, по сравнению с четырьмя неделями в контрольной группе. Медианное время до ремиссии в течение первых шести месяцев составило 89 дней в контрольной группе и 57 дней в группе АТГАМ/циклоспорина А ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с полной и частичной ремиссией через 12 месяцев в группе АТГАМ/циклоспорин А составила 13,9% и 38,9% соответственно, тогда как в контрольной группе никакая ремиссия не была достигнута.

В основной группе исследования количество гранулоцитов превысило  $1,5 \times 10^9$  на литр у половины пациентов, ответивших на лечение, концентрация гемоглобина стала нормальной у 64,3% ( $>100$  грамм на литр у женщин и  $>110$  грамм на литр у мужчин) в основной группе, тогда как количество тромбоцитов превысило  $150 \times 10^9$  на литр только у 32,1%. В сравниваемой группе гранулоциты достигли отметки  $0,5 \times 10^9$  на литр у одной трети больных, ответивших на лечение, концентрация гемоглобина оставалась низкой у 75%, а количество тромбоцитов превысило  $20 \times 10^9$  на литр только у 37,5% пациентов.

У 9 не ответивших на лечение пациентов, которые были живы через три месяца после лечения, был прописан второй курс антитимоцитарным глобулином. Два из девяти пациентов не прошли полный второй курс лечения: у них была частичная ремиссия. Один пациент получал только циклоспорин из-за сенсibilизации к антитимоцитарному глобулину, но не отреагировал на лечение. Ни один из не ответивших на лечение пациентов не прошел трансплантацию, поскольку данный вопрос является не решенным в нашей стране в отношении взрослых пациентов. Поиск вариантов для трансплантации костного мозга за рубежом, оказался безуспешным.

Из 36 пациентов основной группы с ответами на иммуносупрессивную терапию у 7 (25 %) произошел рецидив через 4–39 месяцев после лечения. За исключением одного пациента, чье лечение циклоспорином пришлось прекратить через пять недель из-за гепатотоксичности. У одиннадцати больных рецидивы в основной группе произошли поздно и только после отмены циклоспорина. Зависимость ремиссии от циклоспорина наблюдалась у трех пациентов, у которых показатели крови снизились после снижения дозы циклоспорина и снова возросли после приема более высокой дозы препарата. Остальные пациенты в группе АТГАМ/циклоспорин А находятся в ремиссии от 2 недель до 29 месяцев (медиана 7 месяцев) после отмены циклоспорина; они проходили лечение препаратом в течение 6–19 месяцев (в среднем 13 месяцев). Семь пациентов, у которых произошел рецидив, отреагировали на второй курс иммуносупрессивной терапии. Восемь пациентов в контрольной группе из-за неэффективности лечения глюкокортикоидами были переведены на лечение антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А.

Анализ выживаемости через три года не выявил существенной разницы в выживаемости в зависимости от назначения лечения АТГАМ/циклоспорином А, а для всей подгруппы пациентов, включая больных с тяжелым заболеванием ( $p=0,14$  и  $p=0,16$  соответственно). Хотя анализ выживаемости на сегодняшний день (через 3,5 года) ограничен небольшим числом пациентов, интересно, что среди пациентов с тяжелым заболеванием выживаемость тех, кто изначально лечился антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А, лучше, чем выживаемость тех, кто лечился только общепринятыми методами лечения (80% против 44%,  $p<0,001$ ).

Актуарная выживаемость через 3 года была не сопоставима для обеих групп лечения: 74% для пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, и 31% для пациентов, получавших глюкокортикостероиды ( $p=0,99$ ; 95% доверительный интервал (ДИ) для ИСТ = 47% до 88%; 95% ДИ для ГКС = 22% до 46%). Причины смерти также были не сопоставимы, при этом наблюдалось увеличение количества смертельных инфекций в контрольной группе. Четыре пациента в контрольной группе умерли в течение трех недель

после начала лечения и один в группе АТГАМ/циклоsporин А - в течение 361 дня после лечения от осложнений панцитопении вследствие желудочно-кишечного кровотечения. Ни одна смерть не считалась связанной с самим лечением.

**4.2 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антитимоцитарный глобулин/циклоsporин А) у больных с нетяжелой и тяжелой апластической анемией.** Нами был проведен анализ ответа пациентов с апластической анемией в зависимости от исходного количества клеток периферической крови, включая нейтрофилы, лимфоциты, ретикулоциты и тромбоциты, а также от возраста, времени от постановки диагноза и до лечения. В связи с тем, что эффективность иммуносупрессивной терапии зависела от исходного числа нейтрофилов, пациенты с нулевыми значениями абсолютного количества нейтрофилов были отделены в отдельную подгруппу и обозначены в нашем исследовании как «нулевая группа». В данной подгруппе исследования, абсолютное число нейтрофилов было менее  $0,2 \times 10^9$ /л. Остальные пациенты, у которых абсолютное число нейтрофилов превышало  $0,2 \times 10^9$ /л стали группой сравнения. Между группами не было выявлено никаких существенных различий между исходными характеристиками при сравнении групп.

Через 3 месяца после начала лечения в основной группе 3 (18,7%) чел., тогда как в группе сравнения - 9 (45%) больных ответили на начальный курс иммуносупрессивной терапии. К 6 месяцам лечения в основной группе 5 (31,2%) пациентов стали независимыми от трансфузии компонентов крови, а в группе сравнения у 14 (70,0%) больных апластической анемией наступила полная и частичная ремиссия. Детальный анализ показал, что к этому сроку, в нулевой группе 1 пациент достиг полной, 2 пациента – частичной ремиссии и у 2-х пациентов наступило клинико-гематологическое улучшение. Тогда как в группе сравнения с тяжелой апластической анемией у 3-х (15%) пациентов наступила частичная, у 9 (45%) – полная ремиссии и у 8 (40%) – клинико-гематологическое улучшение. В результате чего общий уровень ответа составил в нулевой группе пациентов 27,2%, а в группе сравнения – 62,6% через 6 месяцев. Используя метод Каплана-Майера, рассчитанный для всех пациентов в сравниваемых группах с «нулевой» и тяжелой апластической анемией, показано, что в группе тяжелой апластической анемией, пациенты достигли ремиссии быстрее, чем «нулевая» группа ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

Однофакторный анализ показал, что эффективность иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и циклоsporином А была связана с количеством нейтрофилов ( $p = 0,021$ ), но не была связана с возрастом ( $p = 0,591$ ), полом ( $p = 0,227$ ), временем от постановки диагноза до лечения ( $p = 0,198$ ), количеством лимфоцитов ( $p = 0,518$ ), количеством ретикулоцитов ( $p = 0,319$ ) и количеством тромбоцитов ( $p = 0,542$ ). Более того, количество нейтрофилов было единственным фактором, который, как было показано, влиял на эффективность лечения при использовании многофакторного анализа ( $p = 0,001$ ).

Общая выживаемость в группах «нулевой» и тяжелой апластической анемией составила 45,0% (95% ДИ, 29,0–65,5%) и 85,3% (95% ДИ, 75,1–98,4%) соответственно. В основной нулевой группе умерли 2 пациента. Смерть наступила от присоединившейся инфекции у 1 пациента и внутричерепного кровоизлияния – 1 пациент. В основной группе тяжелой апластической анемии 1 пациент умер от полученных ран в результате дорожно-транспортного происшествия.

Таблица 4.2.2 – Общая характеристика пациентов исследования

№	Показатели	Значение P	
		однофакторный анализ	многофакторный анализ
1	Возраст: >35; ≤35	0,591	0,439
2	Пол: мужчины; женщины	0,227	0,092
3	Время от постановки диагноза до лечения (в днях)	0,198	0,068
4	Число нейтрофилов, ×10 <sup>9</sup> /л	0,021	0,013
5	Число лимфоцитов ×10 <sup>9</sup> /л	0,518	0,472
6	Число ретикулоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	0,319	0,319
7	Число тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л	0,542	0,521

При анализе факторов риска смерти, прогнозирующих общую выживаемость, включая количество нейтрофилов, эффективность иммуносупрессивной терапии, возраст, пол, время от постановки диагноза до начала лечения, количество лимфоцитов, количество ретикулоцитов и количество тромбоцитов, было обнаружено, что только количество нейтрофилов и эффективность антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина А являются прогнозирующими факторами улучшения выживаемости при применении многомерного анализа (p=0,021, p=0,013).

**4.3 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин/циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных с тяжелой апластической анемией.** В исследование были включены 22 пациента с тяжелой апластической анемией из группы иммуносупрессивной терапии, положительно ответивших на лечение антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А. Одновременно основному лечению в летний период проводилась высокогорная климатотерапия на высокогорной базе Туя-Ашуу (3200 метров над уровнем моря) КГМА им. И. К. Ахунбаева.

Контрольной группой послужили больные с тяжелой АА в количестве 19 чел., которые находились только на иммуносупрессивной терапии, также

получавшие антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А, то есть без высокогорной климатотерапии.

Анализ характера и времени развития ответа больных АА, которые положительно отреагировали на лечение, выявили следующие особенности (рисунок 4.3.1). Как видно из рисунка, из 22 пациентов, после сочетанного проведения трех курсов высокогорной климатотерапии и иммуносупрессивной терапии, полная ремиссия наступила у 4 или 18,2% (13,9% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), частичная ремиссия - у 9 или 40,9% (38,9% в контрольной группе,  $p = 0,182$ ) больных. Количество больных с клинико-гематологическим улучшением составило 7 или 31,8% (25% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), а отсутствие эффекта в процессе высокогорной климатотерапии наблюдалось только у 2 или 9,1% пациентов (22,2% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ).

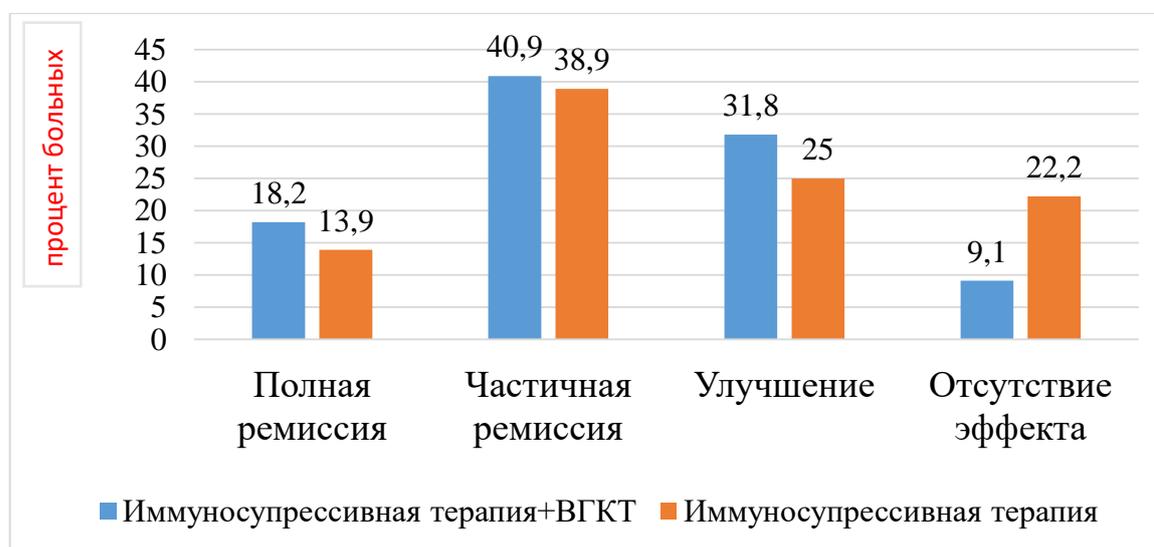


Рисунок 4.3.1 – Сравнительный анализ характера и времени развития ответа на лечение у больных тяжелой апластической анемией.

Из 22 пациентов основной группы с ответами на сочетанную иммуносупрессивную терапию с высокогорной климатотерапией у 3 (13,6%) произошел рецидив через 8 и 11 месяцев, соответственно после лечения. У пяти больных рецидивы в основной группе произошли поздно и только после отмены циклоспорина. Зависимость ремиссии от циклоспорина наблюдалась у двух пациентов, у которых показатели крови снизились после снижения дозы циклоспорина и снова возросли после приема более высокой дозы препарата. Остальные пациенты в группе АТГАМ/циклоспорин А и высокогорная климатотерапия находятся в ремиссии от 4 недель до 36 месяцев (медиана 18 месяцев) после отмены циклоспорина А (они проходили лечение препаратом в течение 6–19 месяцев, в среднем 13 месяцев), но на фоне повторных курсов высокогорной климатотерапии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Терапия больных апластической анемией кортикостероидами и высокогорной климатотерапией была эффективна только при нетяжелой степени заболевания, а заместительная трансфузионная терапия в качестве самостоятельного метода лечения не может быть использована.

2. Использование иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоспорином А улучшило скорость гематологического ответа в виде наступления ремиссии, клинико-гематологического улучшения (77,8%), безрецидивной выживаемости (69,5%) и уменьшения риска рецидива (30,5%). Рецидив возникал чаще у пациентов, которые прекратили терапию, по сравнению с теми, кто продолжал принимать циклоспорин А ( $p < 0,01$ ).

3. Исследование показало, что в результате сочетанного использования высокогорной климатотерапии и иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоспорином А у больных апластической анемией, достоверно выше число пациентов с полной ремиссией и клинико-гематологическим улучшением. Безрецидивная выживаемость составила 80,1%, риск рецидива сократился до 20,2%.

4. Исходное низкое количество нейтрофилов, особенно ближе к нулевым значениям, было высокопрогностическим фактором неэффективности и малой выживаемости пациентов с тяжелой апластической анемией, получавших иммуносупрессивную терапию антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных апластической анемией при тяжелом течении заболевания рекомендуется минимизировать сроки назначения гормональной терапии и переходить на немедленное назначение иммуносупрессивной терапии.

2. У больных апластической анемией назначение иммуносупрессивной терапии должно включать антилимфоцитарный глобулин (АТГАМ) в течение 5 дней и циклоспорин А - длительно.

3. У больных апластической анемией при первичной неэффективности антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина А рекомендуется повторный курс иммуносупрессивной терапии этими же препаратами.

4. По ходу назначения и после завершения иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоспорином А рекомендуется использовать высокогорную климатотерапию на высокогорной базе Туя-Ашуу (3200 метров над уровнем моря), не менее 30 дней в летний период, ежегодно.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Успешный опыт лечения апластической анемии в Кыргызской Республике [Текст] / [С. М. Маматов, Э. М. Садабаев, О. А. Джакыпбаев и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 406-410; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43985297>
2. Эффективность иммуносупрессивной терапии при тяжелой форме апластической анемии [Текст] / [Э. М. Садабаев, Мамажакып у. Ч., М. О. Эралиева и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 70-74; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43049138>
3. Эффективность иммуносупрессивной терапии при тяжелой форме апластической анемии в Кыргызской Республике [Текст] / [Э. М. Садабаев, О. А. Джакыпбаев, Т. О. Нарбеков и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 87-92; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46216781>
4. Эффективность иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией в пожилом возрасте. [Текст] / [Э. М. Садабаев, О. А. Джакыпбаев, С. М. Маматов и др.] // Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28, № 11 – 12. – С. 38-43; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50340544>
5. Отдаленные результаты иммуносупрессивной терапии у больных с апластической анемией [Текст] / [И. А. Цопова, С. М. Маматов, Э. М. Садабаев и др.] // Клеточная терапия и трансплантация. – 2022. - Т. 11, № 3. – С. 57; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-1-132
6. Патогенез апластической анемии (обзор литературы). [Текст] / [Э. М. Садабаев, У. Ж. Тажибаева, М. А. Арстанбекова и др.] // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2023. – Т. 2, №2. – С. 56-64; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54193511>

**Садабаев Эрбол Мисирбековичтин «Апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарды дарылоодо иммуносупрессивдүү терапия (антитимоцит глобулин/циклоспорин) жана бийик тоолуу климатотерапия» аттуу темадагы 14.01.21 – гематология жана кан куюу адистиктери боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** апластикалык анемия, иммуносупрессивдүү терапия, антитимоциттик глобулин, циклоспорин, бийик тоолуу климатотерапия.

**Изилдөөнүн максаты:** апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда узак мөөнөттүү ремиссияга жетүү үчүн иммуносупрессивдүү терапиянын (антитимоцит глобулин жана циклоспорин А) бийик тоолуу климатотерапиянын натыйжалуулугун изилдөө.

**Изилдөөнүн объектиси:** изилдөөгө эл аралык критерийлер боюнча оорунун жеңил же оор түрү катары классификацияланган апластикалык анемиянын клиникалык диагнозу бар жалпысынан 54 бейтап киргизилген.

**Изилдөөнүн предмети:** клиникалык жана лабораториялык изилдөөлөрдүн натыйжалары, иммуносупрессивдүү терапиянын натыйжалуулугу жана коопсуздугу, антилимфоцит глобулининин жана циклоспориндин оптималдуу дозасын тандоо.

**Изилдөө методдору:** жалпы клиникалык, лабораториялык-инструменталдык жана статистикалык методдор.

**Алынган натыйжалар жана алардын жанылыгы.** Кортикостероиддик терапия жана бийик тоолуу климатотерапия оор эмес апластикалык анемияда гана натыйжалуу, ал эми алмаштыруучу трансфузиялык терапия өз алдынча дарылоо ыкмасы катары колдонулушу мүмкүн эмес. Антилимфоцит глобулин (АТГАМ) жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапияны колдонуу ремиссия, клиникалык жана гематологиялык жакшыруу (77,8%), рецидивсиз жашоо (69,5%) жана рецидив коркунучун азайтуу (30,5%) түрүндөгү гематологиялык жооптун ылдамдыгын жакшыртты. Рецидив циклоспорин Аны ( $p < 0.01$ ) алууну уланткандарга салыштырмалуу, терапияны токтоткон бейтаптарда көп кездешкен. Бийик тоолуу климатотерапияны жана иммуносупрессивдүү терапияны бирге колдонуунун натыйжасында толук ремиссиясы жана клиникалык жана гематологиялык жактан жакшырышы менен ооругандардын саны бир кыйла жогору. Нейтрофилдердин баштапкы өзгөчө нөлгө жакын, төмөн көрсөткүчү, антилимфоцит глобулин жана циклоспорин А менен иммуносупрессивдүү терапияны алган оор апластикалык анемия менен ооруган бейтаптарда натыйжасыз жана бейтаптардын аман калуусунун аздыгынын жогорку божомол фактору болгон.

**Колдонуу даражасы же колдонуу боюнча сунуштар.** Иштин жүрүшүндө алынган негизги корутундулар жана сунуштар гематологдун күнүмдүк клиникалык практикасында, ошондой эле окуу процессинде жана илимий изилдөөдө колдонулушу мүмкүн.

**Колдонуу чөйрөсү:** гематология, онкология, терапия, үй-бүлөлүк медицина.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Садабаева Эрбол Мисирбековича на тему: «Иммуносупрессивная терапия (антитимоцитарный глобулин/циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных апластической анемией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 – гематология и переливание крови

**Ключевые слова:** апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, высокогорная климатотерапия.

**Цель исследования:** изучить эффективность иммуносупрессивной терапии (антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией для достижения длительной ремиссии и клинико-гематологического улучшения.

**Объект исследования:** 64 пациента с клиническим диагнозом апластическая анемия (АА), по международным критериям отнесенные к нетяжелой и тяжелой степени заболевания.

**Предмет исследования:** результаты клинических, лабораторных и гистологических методов, эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии в сочетании с высокогорной климатотерапией.

**Методы исследования:** Общеклинические, лабораторно-инструментальные, гистологические и статистические

**Полученные результаты и их новизна.** Терапия кортикостероидами и высокогорной климатотерапией эффективна только при нетяжелой апластической анемии, а заместительная трансфузионная терапия в качестве самостоятельного метода лечения не может быть использована. Использование иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоспирином А улучшила скорость гематологического ответа в виде наступления ремиссии, клинико-гематологического улучшения (77,8%), безрецидивной выживаемости (69,5%) и уменьшения риск рецидива (30,5%). Рецидив возникал чаще у пациентов, которые прекратили терапию, по сравнению с теми, кто продолжал принимать циклоспорин А ( $p < 0,01$ ). В результате сочетанного использования высокогорной климатотерапии и иммуносупрессивной терапии достоверно выше число пациентов с полной ремиссией и клинико-гематологическим улучшением. Исходное низкое количество нейтрофилов, особенно ближе к нулевым значениям, является высокопрогностическим фактором неэффективности иммуносупрессивной терапии и малой выживаемости пациентов с тяжелой апластической анемией.

**Степень использования или рекомендации по использованию.**

Используются в повседневной клинической практике врача-гематолога, а также в учебном процессе и проведении научных исследований.

**Область применения:** гематология, онкология, терапия, семейная медицина.

## SUMMARY

**of Sadabaev Erbol Misirbekovich's dissertation: "Immunosuppressive therapy (antithymocyte globulin/cyclosporine) and high-altitude climate therapy in the treatment of patients with aplastic anemia" for the degree of candidate of medical sciences in the specialty of 14.01.21 – hematology and blood transfusion**

**Key words:** aplastic anemia, immunosuppressive therapy, antithymocyte globulin, cyclosporin, high-altitude climate therapy.

**Objective:** to study the effectiveness of immunosuppressive therapy (Antithymocyte globulin and Cyclosporin) in combination with high-altitude climate therapy in patients with aplastic anemia to achieve long-term remission

**Object of research:** 54 patients with a clinical diagnosis of aplastic anemia were included in the study, based on international criteria, classified as non-severe and severe disease.

**Subject of the study:** results of clinical and laboratory studies, efficacy and safety of immunosuppressive therapy, selection of the optimal dose of anti-lymphocytic globulin and cyclosporine.

**Research methods:** general clinical, laboratory-instrumental and statistical methods.

**The results obtained and their novelty.** Corticosteroid therapy and high altitude climatotherapy are effective only for mild aplastic anemia, and substitution transfusion therapy cannot be used as an independent treatment method. The use of immunosuppressive therapy with anti-lymphocytic globulin (ATGAM) and cyclosporine A improved the rate of hematological response in the form of remission, clinical and hematological improvement (77.8%), disease-free survival (69.5%) and reduced the risk of recurrence (30.5%). Relapse occurred more frequently in patients who stopped therapy compared to those who continued taking cyclosporine A ( $p < 0.01$ ). As a result of the combined use of high-altitude climate therapy and immunosuppressive therapy, the number of patients with complete remission and clinical and hematological improvement is significantly higher. The initial low neutrophil count, especially closer to zero values, is a highly predictive factor of the ineffectiveness of immunosuppressive therapy and the low survival rate of patients with severe aplastic anemia.

**The degree of use or recommendations for use.** The main conclusions and recommendations obtained in the course of the work can be used in the daily clinical practice of a hematologist, as well as in the educational process and scientific research.

**Field of application:** hematology, oncology, therapy, family medicine.



Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 1,5 п. л.  
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.  
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92