

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

На правах рукописи

УДК 614.255 – 053.9 (575.2)

САДАБАЕВ ЭРБОЛ МИСИРБЕКОВИЧ

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

14.01.21 – гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Маматов Сагынали Мурзаевич

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр. с – по –
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	5-10
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11-36
1.1. Апластическая анемия: исторические факты и патофизиология	11-19
1.2. Диагностика апластической анемии	19-21
1.3. История лечения апластической анемии	21-23
1.4. Нетрансплантационные варианты терапии при апластической анемии	23-29
1.5. Трансплантация гемопоэтических клеток	29-36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36-44
2.1. Объект исследования	36-37
2.2. Критерии диагноза, термины, определения	37-43
2.4. Методы статистической обработки	43-44
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)	44-64
3.1. Общая характеристика, клиническая картина и показатели периферической крови больных апластической анемией в процессе лечения общепринятыми методами и высокогорной климатотерапией	44-64
ГЛАВА 4. ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ АНТИЛИМФОЦИТАРНЫМ ГЛОБУЛИНОМ (АТГАМ) И ЦИКЛОСПОРИНОМ А	64-99

4.1. Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин/циклоsporин А) у больных с тяжелой, сверхтяжелой и нетяжелой апластической анемией	64-79
4.2 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин/циклоsporин А) у больных с тяжелой, сверхтяжелой и нетяжелой апластической анемией	79-88
4.3 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин/циклоsporин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных с тяжелой апластической анемией	87-99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99-100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100-101
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	117-140
ПРИЛОЖЕНИЯ	141-145

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА	- апластическая анемия
АТГАМ	- антитимоцитарный иммуноглобулин
МДС	- миелодиспластический синдром
ПНГ	- пароксизмальная ночная гемоглобинурия
РИНЦ	- российский индекс научного цитирования
HGF	- гемопоэтические факторы роста
ВМТ	- трансплантация костного мозга
ИСТ	- иммуносупрессивная терапия
CTLA-4	- цитотоксический антиген 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами
DADA2	- Дефицит аденозиндезаминазы 2
ОМЛ	- острый миелоидный лейкоз
аллоТГСК	- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦсА	- циклоспорин А
ТАА	- тяжелая апластическая анемия
ТПО-РА	- агонисты рецепторов тромбопоэтина
РТПХ	- реакция трансплантат против хозяина
ЛДГ	- лактат дегидрогеназа
ОМОДКБ	- Омская межобластная объединенная детская клиническая больница
НЦОиГ	- Национальный центр онкологии и гематологии
НЦОМиД	- Национальный центр охраны материнства и детства
КГМА им. И.К.Ахунбаева	- Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

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 [F. Reinemann, A. M. Labeit, 2014; N. S. Young et al., 2017; E. А. Михайлова и др., 2020]. Наблюдается двухфазное возрастное распределение с пиками в 15–30 лет, 60 лет и старше [E. Montané, et al., 2008; J. C. Marsh et al, 2009]. Установлено, что заболеваемость в 2–3 раза выше в Азии по сравнению с Западом, где предполагаемый уровень заболеваемости апластической анемией составляет 2 на миллион человек в год [F. Reinemann, A. M. Labeit, 2014; N. S. Young et al., 2017]. 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 [N. S. Young et al., 2017; S. Shah et al., 2018]. Было обнаружено, что оба метода приводят к схожим показателям выживаемости (более 80%) [A. Bacigalupo et al., 2000]. Недавний систематический обзор Cochrane сообщил, что выживаемость составила от 47 до 84% при аллогенной трансплантации костного мозга и от 45 до 87% при иммуносупрессивной терапии [F. Reinemann, A. M. Labeit, 2014].

В Кыргызской Республике иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глоублином 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. Но, начиная с 1977 годов, в стране

начали использовать высокогорный климат Туя-Ашу (3200 м. н.у.м.) для лечения апластической анемии [М. М. Миррахимов, 1977], который способствовал достижению клинико-гематологического улучшения. 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. Диссертационная работа является инициативной.

Цель исследования: изучить эффективность иммуносупрессивной терапии (антиtimoцитарный 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 возможные факторы, включающие пол, время от постановки диагноза до лечения, количество лимфоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов у больных апластической анемией, получающих иммуносупрессивную терапию, в качестве прогностических факторов.

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

Научная новизна полученных результатов:

1. Исследование подтвердило, что применение медикаментозной терапии первой линии кортикостероидами и высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией позволяет избежать геморрагических осложнений и способствует наступлению временного клинко-гематологического улучшения.

2. Результаты исследования показали, что назначение иммуносупрессивной терапии препаратами антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорин А улучшило скорость гематологического ответа и частоту полной ремиссии, а также оказало влияние на показатели общей и бесрецидивной выживаемости.

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

5. Впервые установлено, что у больных с тяжелой апастической анемией, получавших антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А, низкое абсолютное число нейтрофилов (ближе к нулю), явились высокопрогностическим 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/циклоsporин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией, которые значительно улучшили скорость гематологического ответа, частоту полной ремиссии и безрецидивной выживаемости.

3. 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 17.04.2023 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 циклоsporина А представляет собой метод выбора для пациентов, которые не могут позволить трансплантацию 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. Иммуносупрессивную терапию циклоsporином 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.

Личный вклад автора. Автором лично выполнялись: анализ источников литературы, планирование диссертационного исследования, сбор анамнеза, диагностика, назначение терапии и последующий мониторинг лечения. Диссертантом создана база данных больных апластической анемией по стране, выполнено обобщение и интерпретация полученных в ходе исследования результатов, проведен статистический анализ. Начиная с 2017 года по настоящее время является ответственным врачом высокогорной базы Туя-Ашу.

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); Международном научном форуме Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики (Бишкек, 2022).

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

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 121 странице, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 182

источников, в том числе 156 - иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками, 22 таблицей, а также включает 2 приложения.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Апластическая анемия: исторические факты и патофизиология

Апластическая анемия — историческое заболевание. Первый пациент был описан молодым Paul Ehrlich в 1885 году, «апластическая анемия» была предложена Vaquez в 1904 году, а ее клинические признаки были описаны Cabot и другими патологами в начале 20 века. В современную эпоху почти единообразный фатальный прогноз, в основном для молодых людей с внезапной тяжелой панцитопенией, был обращен вспять с разработкой эффективных методов лечения почти для всех пациентов. В исследовательской лаборатории понимание патофизиологии направляло разработку методов лечения. Синдромы недостаточности костного мозга были связаны с вирусной инфекцией и токсинами окружающей среды, унаследованными и приобретенными генетическими мутациями, с ранними событиями в лейкоцитарном генезе и с кроветворением нормального старения.

Определение. Долгая история апластической анемии породила запутанную терминологию. «Анемия» происходит от ранней возможности измерять эритроциты в гематокрите. У большинства пациентов наблюдается панцитопения с уменьшением тромбоцитов и лейкоцитов. «Апластическая» относится к неспособности костного мозга образовывать кровь, конечному органу эффекта различных патофизиологических механизмов. Исторически апластическая анемия была выявлена посмертно, и биопсия остается основополагающей для диагностики. Тем не менее, казалось бы, пустой костный мозг может быть полностью способен поддерживать нормальное кроветворение. И наоборот, недостаточность костного мозга может

возникнуть при нормально клеточном костном мозге, как при миелодиспластических синдромах (МДС) и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

Патофизиология. Три основных патофизиологических механизма приводят к патологии «пустого» костного мозга (рисунок 1.1.1).

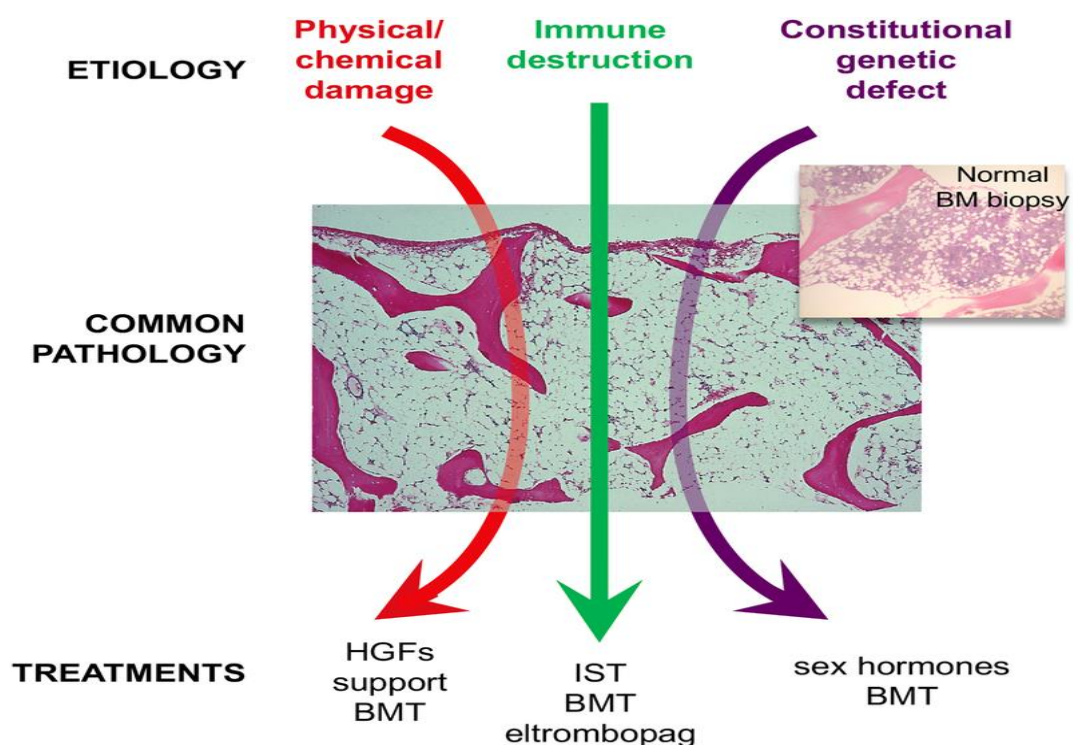


Рисунок 1.1.1 - Патофизиология апластической анемии.

Распространенная патология замещения костного мозга жиром может быть результатом химического или физического повреждения (ятрогенного, бензола); иммунного разрушения (в основном Т-клеток); и как конституционный дефект генов, важных для поддержания целостности клеток и иммунной регуляции. HGF = гемопоэтические факторы роста; BMT = трансплантация костного мозга; IST = иммуносупрессивная терапия.

Прямое повреждение костного мозга. Чаще всего повреждения возникают ятрогенно, от химиотерапии и облучения. Воздействие на костный

мозг зависит от дозы и при обычных дозах является временным; поражаются другие системы органов; ожидается спонтанное выздоровление. Бензол, недорогой растворитель, также повреждает кроветворение, и промышленные рабочие, подвергавшиеся воздействию, занимали видное место в ранней литературе об апластической анемии. В настоящее время бензол является незначительным фактором риска, составляя лишь небольшую этиологическую фракцию в большинстве стран [C. Bär et al., 2016]. В Китае, который быстро индустриализируется и менее регулируется, бензол остается токсином на рабочем месте [R. Fan et al., Z. Akram et al., 2019]. Дозировка имеет решающее значение; работники с менее интенсивным и/или длительным воздействием бензола, по-видимому, страдают от более легких цитопений, и они выздоравливают после прекращения воздействия. Отказ костного мозга является непосредственным эффектом, а не поздним последствием воздействия бензола.

Костномозговая недостаточность возникает из-за мутаций зародышевой линии с потерей функции, обычно наследуемых. Спектр генетических поражений снижает способность кроветворного ствола восстанавливать ДНК, как при анемии Фанкони (репликационная зависимость удаления межцепочечных сшивок ДНК) [M. Nakagawa et al., 2018] и врожденном дискератозе (поддержание и восстановление теломер) [A. Wilson et al., 2008] или дифференцировке стволовых и прогениторных клеток и путях самообновления, как при GATA2 [M. Sertorio et al., 2017]. Костномозговая недостаточность была оценена при синдромах, влияющих на иммунную регуляцию, как при CTLA4 [J. P. Maciejewski et al., 1996] и DADA2 [J. Scopes et al., 1996].

Конституциональные синдромы классически появляются в детстве, часто с характерными физическими аномалиями; как правило, вовлекаются органы, отличные от костного мозга; и семейный анамнез часто раскрывает затронутых родственников. Фатальное отторжение трансплантата последовало за непреднамеренным использованием пораженного брата или

сестры [A. M. de Bruin et al., 2013] и персистирующей костномозговой недостаточностью после трансплантации у пациентов с мутациями в гене, кодирующем фактор роста тромбопоэтин [M. Ismail et al., 2001]. Результаты опубликованных опросов из специализированных клиник зависят от схем направления и определений случаев. Среди примерно 100 детей и взрослых с апластической анемией у 5% были обнаружены генетические мутации при скрининге [J. P. Maciejewski et al., 1995].

Из 173 пациентов, в основном в возрасте до 18 лет, направленных для диагностики конституционной недостаточности костного мозга, около 50% показали мутации при геномном скрининге. А среди детей и взрослых, направленных на протокольное лечение, только у одного из 74 пациентов с тяжелой апластической анемией была обнаружена неожиданная патогенная мутация; мутации были более распространены у пациентов с умеренной апластической анемией [F. Callera et al., 1997].

Иммунная апластическая анемия. Почти все спорадические апластические анемии, особенно тяжелые и острые, по-видимому, являются иммуноопосредованными. Самым сильным и наиболее значимым доказательством иммунного механизма является реакция показателей крови на различные иммуносупрессивные терапии и зависимость показателей после выздоровления от поддерживающей терапии ингибиторами кальциневрина [J. Scopes et al., 1994, F. Timeus et al., 2005]. Иммунная апластическая анемия лежит в спектре заболеваний костного мозга и клеток крови.

Цитотоксические Т-клетки были в центре внимания в исследованиях образцов пациентов и *in vitro*. Эти клетки кажутся функционально и фенотипически активированными [L. A. Holmberg et al., 1994; T. Komori et al., 1997], склонными к продукции цитокинов типа 1 [L. V. Calvi et al., 2003; Y. Kunisaki et al. 2013], индуцируют апоптоз через Fas/FasL [K.A. Yoon et al., 2012] и циркулируют в виде олигоклонов [L. Wu et al., 2015]. Приобретенные соматические мутации в сигнальном пути STAT3 могут быть патогенными при некоторых апластических анемиях, как это происходит

при крупнозернистом лимфоцитозе, продуцирующем активированные Т-клетки [M. Dominici et al., 2015]. Количество Treg-клеток уменьшается у пациентов с апластической анемией и увеличивается при гематологическом ответе [M. K. Majumdar et al., 2000; F. Gao et al., 2016; A. Bacigalupo et al., 2005].

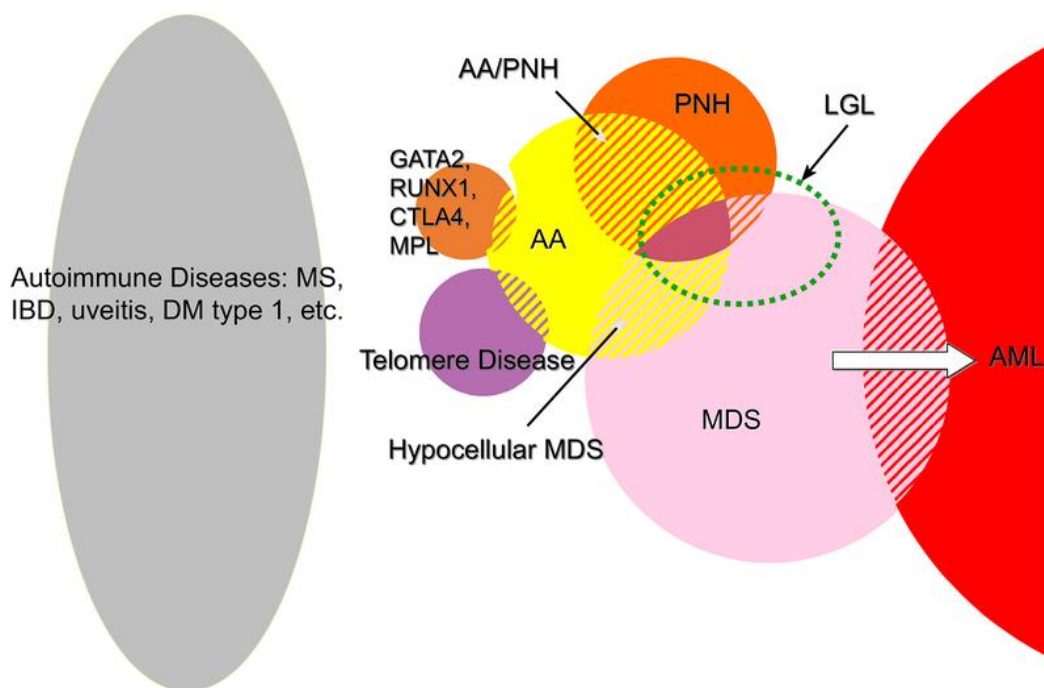


Рисунок 1.1.2 - Апластическая анемия в связи с другими заболеваниями

Диаграмма Венна, подчеркивающая совпадение апластической анемии, как диагностической, так и патофизиологической, с ПНГ, МДС и синдромами конституционной недостаточности костного мозга, а также с другими иммуноопосредованными заболеваниями, при которых поражается один орган.

Апластическая анемия связана со специфическими антигенами гистосовместимости [Y. H. Chao et al., 2010; Y. H. Chao et al., 2011]. Более поразительным является наличие «клонов побега», гранулоцитов с потерей области хромосомы 6, которая охватывает аллели HLA, у 10–15% пациентов [V. F. Gonzaga et al., 2017; N. S. Young et al., 2006; J. Chen et al. 2015]; клетки,

отобранные по отсутствию HLA, приобретенные brLON или соматическими мутациями, поддерживают кроветворение путем клональной экспансии [N.S. Young, 2000]. Было высказано предположение, что иммунный побег из-под контроля объясняет клональную экспансию клеток с глобальным дефицитом белков, закрепленных на гликозилфосфоинозитоле (GPI) [A. Locasciulli et al., 2007] при ПНГ, из-за приобретенной мутации в PIG-A в стволовой клетке. Сам по себе якорь GPI, как предполагается, является мишенью иммунного ответа [S. Chuncharunee et al., 2016]. Аутоантитела неясной значимости были выявлены с помощью высокопроизводительного скрининга сыворотки [G. E. Grossmayer et al., 2005; C. Liu et al., 2014], но провоцирующий антигены для доминирующего ответа Т-клеток остаются неизвестными.

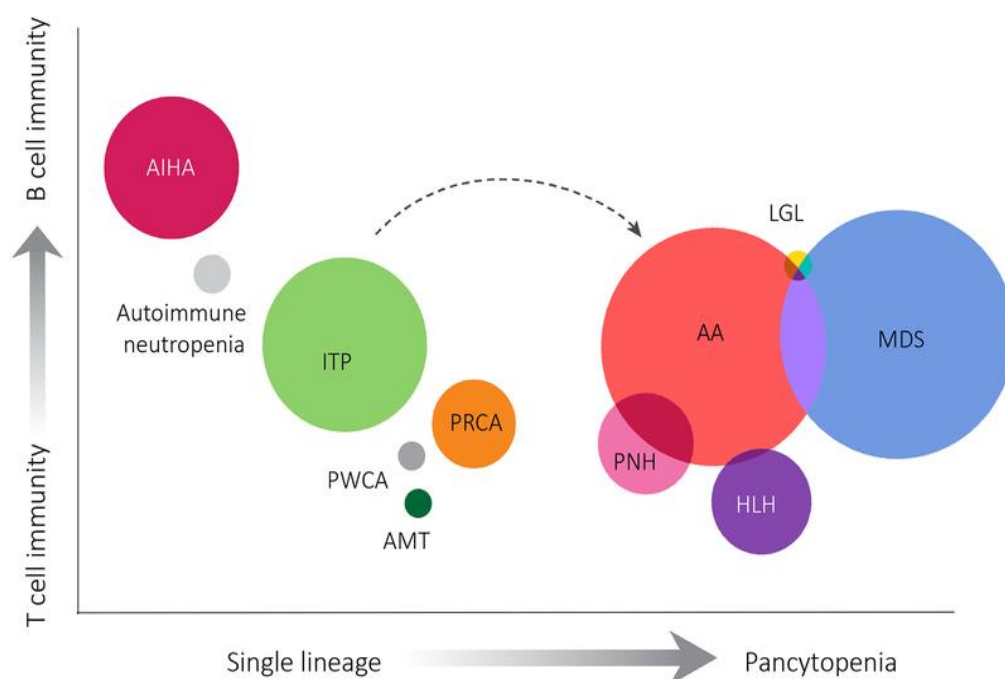


Рисунок 1.1.3 - Спектр иммунных цитопений

Консенсус для доминирующих иммунных эффекторов обозначен на оси Y; например, аутоиммунное разрушение периферических клеток крови в основном опосредовано антителами, тогда как Т-клетки участвуют в разрушении костного мозга. Однако иммунный ответ почти наверняка

является сложным при всех этих заболеваниях. АА = апластическая анемия; PNH = пароксизмальная ночная гемоглобинурия; LGL = крупнозернистый лимфоцитоз; MDS = миелодиспластические синдромы; AML = острый миелоидный лейкоз; MS = рассеянный склероз; IBD = воспалительное заболевание кишечника; DM = сахарный диабет; ИТП = иммунная тромбоцитопеническая пурпура; АИГА = аутоиммунная гемолитическая анемия; ПРКА = чистая эритроцитарная аплазия; ПВКА = чистая лейкоцитарная аплазия; АМТ = амегакариоцитарная тромбоцитопения; ГЛХ = гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Иммунную апластическую анемию можно смоделировать на мышах: введение несовместимых донорских лимфоцитов приводит к быстрому отказу кроветворения и смерти [D. W. Barnes et al., 1967; W. Hinterberger et al., 1997]. Ограниченное количество Т-клеток специфически атакует клетки костного мозга, вызывает апоптоз посредством взаимодействия Fas/FasL; цитокины типа 1 играют активную роль в гибели клеток-мишеней, напрямую для IFN- γ , косвенно для TNF- α ; а Treg являются модуляторами.

Количество стволовых клеток. Апластическая анемия долгое время считалась результатом глубокого дефицита гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток. Костный мозг лишен морфологических предшественников эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Клетки CD34 практически полностью отсутствуют в фиксированных биопсиях или при проточной цитометрии. Колониеобразующие клетки для дифференцированных линий и более незрелые мультипотентные клетки также чрезвычайно малочисленны.

Ни одно из доступных измерений кроветворения не коррелирует тесно с показателями крови. Что еще важнее, восстановление показателей крови и функции костного мозга после иммуносупрессии и, что еще более важно, при стимуляции факторами роста указывает на то, что стволовые клетки присутствуют даже в самом дефицитном костном мозге. Анализы для измерения функциональных стволовых клеток у людей не являются

количественными, вклад истинных стволовых клеток и более зрелых, но все еще примитивных мультипотентных предшественников в поддержание кроветворения является спорным, и даже изменения со старением в компартменте стволовых клеток были определены лишь в общих чертах.

Клональность стволовых клеток. Кроветворение при апластической анемии является «клональным», но это не четко определенный термин [J. P. Li et al., 2010]. Рак является клональным: опухоль происходит из одной злокачественной клетки. Клональность при недостаточности костного мозга относится к наличию популяций, происходящих из одной стволовой клетки, которые легче обнаружить в условиях недостаточности костного мозга, чем у здоровых людей с сотнями активных стволовых клеток.

При апластической анемии доброкачественные клональные популяции гранулоцитов с дефицитом GPI-заякоренных белков или с отсутствием экспрессии HLA встречаются часто, предположительно, отобранные в результате выживания при иммунной атаке. Действительно, у нормальных людей есть крошечное количество лейкоцитов, мутировавших в *PIGA*, и хромосомный клональный мозаицизм присутствует во многих нормальных тканях. «Клональная эволюция» при апластической анемии — это развитие МДС или острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), характеризующегося анеуплоидией, обычно потерей всей или части хромосомы [M. Sertorio et al., 2017]. Тот факт, что схожие хромосомные аномалии характерны как для приобретенной [N. C. Giannakoulas et al., 2004], так и для конституциональной [S. Kordasti et al., 2012] апластической анемии, говорит о том, что сама среда недостаточности костного мозга предрасполагает к их отбору.

При секвенировании следующего поколения клональность становится очевидной в лейкоцитах, мутировавших в определенном гене, в большинстве исследований — гене-«кандидате», который, как известно, повторно мутирует при МДС и ОМЛ [F. R. Schuster et al., 2011]. При апластической анемии такие клональные популяции присутствуют примерно у 1/3 пациентов, но в отличие от МДС и ОМЛ, задействован очень ограниченный набор генов (DNMT3A,

ASXL1 и BCOR), а размер клона (фракция вариантного аллеля) невелик [S. Dubey et al., 2005; C. Dufour et al., 2005]. Наличие мутировавшего клона у пациента связано с результатами (BCOR и PIGA — благоприятный прогноз; мутации, включая DNMT3A и ASXL1, — худший прогноз) [S. Dubey et al., 2005]. Как это ни парадоксально, мутировавшие клоны редко, по-видимому, приводят к эволюции в миелоидную злокачественную опухоль.

Теломеры. Крайне короткие теломеры типичны для пациента с генетическим заболеванием теломер. При иммунной апластической анемии длина теломер может быть уменьшена из-за повышенного митотического спроса на ограниченный пул стволовых клеток [W. Hinterberger et al., 1989]. Длина теломер при постановке диагноза коррелирует с результатами [H. Liu et al., 2007; R. Arens et al., 2001], реакцией на иммуносупрессию [S. F. Libregts et al., 2011] и эволюцией в МДС и ОМЛ [R. Arens et al., 2001]. Ускоренное истощение теломер предшествует прогрессированию в моносомию [M. Sertorio et al., 2017; A. M. de Bruin et al., 2012].

1.2. Диагностика апластической анемии

Жировый костный мозг остается основой для диагностики, но сложные исследования теперь могут быть направлены на различение различных патофизиологий и различение похожих, иногда перекрывающихся заболеваний, которые необходимо диагностировать. Точная диагностика необходима для соответствующей терапии и эффективного управления.

Конституциональная и приобретенная недостаточность костного мозга.

Геномный скрининг дополняет функциональное тестирование на анемию Фанкони (хромосомы после кластогенного стресса) и теломеропатии (длина теломер). Однако комплексный скрининг зародышевой линии увеличивает стоимость оценки, результаты могут не возвращаться к врачу в течение нескольких недель, а отчет может быть трудно интерпретировать. Скрининг примерно 50 генов, которые вызывают конституционную

недостаточность костного мозга, особенно ценен при умеренной и хронической панцитопении, тромбоцитопении и макроцитарной анемии; при отсутствии семейного анамнеза, физических стигматов или доказательств поражения органов за пределами костного мозга он, скорее всего, не будет положительным при тяжелой панцитопении.

Коммерческое тестирование сообщает о «патогенных» мутациях, определение, которое опирается на постоянную переаннотацию литературы и суждения, основанные на изменениях аминокислот и их расположении в консервативных или функционально важных областях гена. Некоторые замены оснований являются редкими полиморфизмами в определенных этнических группах, и их значение неопределенно. Напротив, экзомное секвенирование генов-кандидатов может не обнаружить критические мутации в регуляторных областях [A. M. de Bruin et al., 2012; C. Dufour et al., 2004].

Гипопластический МДС против апластической анемии. Приобретенные мутации обнаруживаются при геномном скрининге повторно мутировавших генов при МДС и ОМЛ. Такое тестирование ценно при подозрении на МДС. Гипоцеллюлярный МДС можно предположить по внешнему виду костного мозга, особенно по диспоэтическим мегакариоцитам [E. Fermo et al., 2004], а нормальное или повышенное количество клеток CD34 не соответствует апластической анемии. Проточная цитометрия подсчитывает клетки CD34 и может показывать аномальные фенотипы, указывающие на aberrantную дифференциацию [B. Serio et al., 2011]. Однако геномная картина гипопластического МДС, хотя и отличается от нормального или гиперцеллюлярного МДС, похожа на картину при апластической анемии по конкретным вовлеченным генам, вероятности мутации только одного гена и меньшему размеру клона [Z. G. Liu et al., 2005]. Обнаружение клона с мутацией DNMT3A или ASXL1 не влияет на диагноз апластической анемии или вероятность ответа на терапию.

Синдром ПНГ/апластической анемии. Скрининг на PNH проводится методом проточной цитометрии, которая точно измеряет размер клона как

долю клеток с дефицитом белка, закрепленного на GPI, по отсутствию специфического связывания антител с эритроцитами и лейкоцитами. При гемолитической PNH клон большой, более 50% и иногда приближается к представлению всех циркулирующих клеток из мутировавшего клона. Большой клон также коррелирует с риском катастрофических тромбов и является показанием для антикомплементарной терапии экулизумабом; экулизумаб устраняет внутрисосудистый гемолиз и эффективен в качестве профилактики тромбоза. Клоны намного меньше при апластической анемии, требующей мониторинга, но не лечения; клиническая PNH вряд ли разовьется из крошечных клонов или без клона при постановке диагноза [W. Sun et al., 2018].

1.3. История лечения апластической анемии

Первоначально лечение пациентов с АА состояло из поддерживающих переливаний и введения стероидов и витаминов. Исторически первая эффективная фармакотерапия АА была разработана в 1960-х годах и основывалась на введении андрогенов [N. T. Shahidi et al., 1961]. Таким образом, андрогенная терапия заняла свое место в терапии АА, но была связана с множественными побочными эффектами, такими как вирилизация, желтуха и гепатотоксичность, гиперлипидемия и поведенческие эффекты без улучшения смертности [M. Nassani et al., 2023; F. P. Li et al., 1972]. Хотя аллоТГСК и ИСТ высокоэффективны при АА, андрогены продолжают оставаться вариантом, даже на передовой, для пациентов, не подходящих для трансплантации, у которых нет доступа к современной ИСТ [M. Nassani et al., 2023].

В начале 1980-х годов для пациентов с АА был предложен другой терапевтический вариант. Феномен отторжения аллоГСТ с аутологичной реконституцией, приводящий к гематологической ремиссии АА, потребовал исследований иммуносупрессии. Антилимфоцитарный глобулин (АЛГ)

изучался в различных клинических условиях (с аллоГСТ или андрогенами или без них). Для одного АЛГ лечение показало частоту ответа от 30% до 40% [R. E. Champlin et al., 1985, A. Bacigalupo et al., 1993]. Учитывая иммунное происхождение расстройства, также оценивалась интенсивная ИСТ с антиtimoцитарным глобулином (АТГ) [P. Sheinberg., 2021; W. J. Miller et al., 1983]. Антиtimoцитарный глобулин содержит поликлональные антитела, направленные против различных антигенов Т-клеток, включая CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD18, CD25 и другие. Лечение АТГ приводит к анергии Т-лимфоцитов и вызывает их истощение посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Комплементзависимый лизис является дополнительным механизмом, приводящим к лизису Т-клеток. Механизмы действия АТГ был рассмотрен Mohty M. [M. Mohty, 2007]. С 2022 года лошадиный АТГ (hATG) снова доступен в Европе и рекомендуется для ИСТ. Поэтому обновление иммуносупрессивных стратегий является обоснованным.

Следующий шаг к улучшению результатов был сделан с внедрением элтромбопага (ELT), перорального агониста рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА) в протоколы ИСТ. Он лицензирован для терапии иммунной тромбоцитопении из-за свойств стимулировать мегакариоциты. Он также может привести к клинически значимым улучшениям показателей крови почти у половины пациентов с АА, рефрактерной к IST, увеличивая клеточность ВМ, количество CD34⁺ и прогениторных клеток посредством прямого воздействия на клетки костного мозга [D. M. Townsley et al., 2017; R. Desmond et al., 2014; E. M. Groarke et al., 2021]. Механизм действия ELT при АА заключается в улучшении сигнализации через рецептор ТРО (c-mpl), экспрессируемый на поверхности HSC и прогениторных клеток независимо от воспалительного микроокружения интерферона- γ в ВМ, путем обхода ингибирования, вызванного конкурентным связыванием интерферона- γ с тем же рецептором [L. J. Alvarado et al., 2019]. Фактически, около 45% пациентов испытали гематологический ответ на ELT отдельно, имея не только более

высокие показатели тромбоцитов, но и значительные улучшения уровня гемоглобина и ANC. Townsley D. M. et al. (2017) оценили эффективность hATG и CsA с добавлением ELT у 92 пациентов в открытом опорном исследовании [D. M. Townsley et al., 2017]. Данные сравнивались с результатами исторической группы пациентов, получавших только hATG с CsA. Общий ответ через 3 месяца составил 74% и 80% через 6 месяцев по сравнению с результатами, полученными в исторической когорте пациентов (66% через 6 месяцев, $P < 0,001$).

Текущие рекомендации по лечению SAA у детей и подростков были опубликованы Европейской рабочей группой по миелодиспластическому синдрому (МДС) и тяжелой апластической анемии (SAA) (EWOG-MDS/SAA) в 2023 году и доступны онлайн [M. K. Bierings et al., 2023]. Для взрослых пациентов чаще всего используются рекомендации EBMT [E.D.C. Carreras et al., 2019]. Также доступны национальные рекомендации Великобритании [S. B. Killick et al., 2016].

1.4. Нетрансплантационные варианты терапии при апластической анемии

Нетрансплантационные варианты терапии при АА. Согласно рекомендациям EBMT, пациенты моложе 40 лет должны проходить аллоТГСК от MSD. Пациенты старше этого возраста и пациенты без MSD являются кандидатами на IST [E. D. Carreras et al., 2019]. Наилучшие результаты сообщаются при использовании hATG в сочетании с CsA и ELT, и эта тройная комбинация в настоящее время рекомендуется для взрослых пациентов.

Стандартная общая доза hATG (ATGAM) составляет 160 мг/кг. Большинство исследований оценивали дозу, вводимую в течение 4 дней (40 мг/кг ежедневно в течение 4 дней). Доза была оценена в 2 проспективных рандомизированных исследованиях Scheinberg et al.: одно исследование

оценивало использование hATG плюс CsA с сиролимусом или без него, а другое сравнивало hATG с rATG [P. Scheinberg et al., 2011; P. Scheinberg et al., 2009]. Циклоспорин А давался перорально в начальной дозе 5 мг/кг в течение нескольких месяцев [G. E. Grossmayer et al., 2005; S. B. Killick et al., 2016]. В более ранних исследованиях ATGAM давался в более низких ежедневных дозах в течение 8 или 10 дней, но в той же общей дозе 160 мг/кг. R. E. Champlin et al. (1985) оценивали hATG, вводимый в течение 8 дней (20 мг/кг ежедневно) в монотерапии или с андрогенами [R. E. Champlin et al., 1985]. K. Doney et al. (1985) использовали hATG в течение 10 дней в сочетании с оксиметолоном, принимаемым перорально в течение 3 месяцев [K. Doney et al., 1984]. В обоих исследованиях CsA не был включен в протоколы IST, поэтому невозможно сравнить результаты с результатами, полученными в современных исследованиях. Более низкая общая доза hATG была оценена в ретроспективном исследовании Скотта и соавторов. Были сравнены два графика IST на основе CsA и hATG: одна группа (n = 14) получала hATG в стандартной дозе 40 мг/кг ежедневно в течение 4 дней, а другая группа (n = 17) получала 15 мг/кг ежедневно в течение 5 дней [A. Scott et al., 2016]. Эффективность обоих режимов лечения была сопоставимой, хотя следует учитывать небольшое количество пациентов и дизайн ретроспективного исследования.

Наилучшие результаты были получены при сочетании hATG с CsA, что привело к 60%-65% ответов, включая 10% CR [P. Scheinberg et al., 2009; S. J. Rosenfeld et al., 1995]. Добавление других иммунодепрессантов, включая сиролимус и микофенолата мофетил (MMF), не улучшило частоту ответов в проспективных рандомизированных исследованиях [P. Scheinberg, 2011; P. Scheinberg et al., 2009; P. Scheinberg et al., 2006]. Ретроспективное многоцентровое исследование в реальных условиях включало всех пациентов с диагнозом АА в период с 2000 по 2011 год в Швеции, которые лечились в первой линии с помощью ATG плюс CsA. Исследование оценивало 158 пациентов, 128 из которых получали rATG. Ответ на лечение был

зарегистрирован у 47% пациентов. 5-летняя OS была значительно выше у пациентов, достигших PR или CR, по сравнению с неответчиками (89% *против* 52%, $P < 0,001$). 5-летняя общая выживаемость составила 77,3% и 58,5% для SAA и vSAA соответственно ($P = 0,002$). Возраст пациентов не влиял на эффективность лечения [K. Vaht et al., 2018]. EBMT провела ретроспективное исследование, оценивающее эффективность rATG в Европе и Азии. Исследование включало 955 пациентов, получавших терапию первой линии с ATG и CsA в период с 2001 по 2012 год. ORR составила 37% через 3 месяца и 52% через 6 месяцев с последующим увеличением до 65% через 12 месяцев после лечения. Общая выживаемость через 10 лет составила 70% [A. Bacigalupo et al., 2018].

Проспективное рандомизированное исследование Шейнберга и соавторов выявило превосходящую эффективность hATG *по сравнению с* rATG [67]. Всего было оценено 120 пациентов, по 60 пациентов в группе. ORR через 3 месяца IST составил 62% в группе hATG и 33% в группе rATG ($P = 0,0017$). Ответ, оцененный через 6 месяцев, также был превосходным для hATG по сравнению с rATG (68% *против* 37%; $P < 0,001$). 3-летняя OS также была значительно выше для hATG, чем для rATG (96% *против* 76%, $P = 0,04$). Реальные данные из Франции относительно эффективности hATG при SAA также были обнадеживающими [R. Peffault de Latour et al. 2018].

Вопросы безопасности, касающиеся инфузии hATG или rATG, схожи, поскольку наиболее распространенными осложнениями являются кожные реакции, головная боль, озноб и лихорадка. В редких случаях могут возникать анафилактические реакции или системные воспалительные реакции из-за высвобождения цитокинов, такие как синдром высвобождения цитокинов или синдром системного воспалительного ответа. Для снижения частоты немедленных побочных реакций рекомендуются кортикостероиды, жаропонижающие и антигистаминные препараты [E. D. Carreras et al., 2019]. Для снижения риска побочных эффектов, связанных с инфузией, следует рассмотреть возможность проведения кожных проб перед инфузией, особенно

у пациентов с повышенным риском анафилаксии (например, у пациентов с атопической экземой). Однако отрицательные результаты кожных проб не исключают анафилактических реакций или развития сывороточной болезни. Для снижения риска тромбофлебита рекомендуется введение АТГ через центральный катетер. Длительное время инфузии (минимум 12 часов) связано с лучшей переносимостью инфузии [E. D. Carreras et al., 2019]. Через несколько дней после инфузии АТГ может возникнуть сывороточная болезнь, включающая сыпь, артралгию и лихорадку. Симптомы хорошо поддаются лечению стероидами. После введения АТГ может наблюдаться временное повышение показателей функции печени. Наиболее частыми серьезными побочными эффектами были инфекции и кровотечение [P. Scheinberg et al., 2011; P. Scheinberg et al., 2009; R. Peffault de Latour et al., 2019].

Лучший ответ на ИСТ следует оценивать через 4–6 месяцев после введения hATG [C. Bar et al., 2016; E. D. Carreras et al., 2019; S. B. Killick et al., 2016, P. Scheinberg, 2016]. Критерии CR, используемые в недавних клинических испытаниях, следующие: $ANC > 1 \times 10^9 / \text{л}$, гемоглобин $> 10 \text{ г/дл}$ и количество тромбоцитов $> 100 \times 10^9 / \text{л}$ [P. Scheinberg et al., 2009]. Большинство пациентов достигают PR, когда они больше не соответствуют критериям тяжелого типа АА и становятся независимыми от переливания крови, но не соответствуют критериям CR ($ANC > 0,5 \times 10^9 / \text{л}$, $Hb > 8 \text{ г/дл}$, количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9 / \text{л}$). Долгосрочные ответы на ИСТ наблюдаются у 60% пациентов. Однако некоторым пациентам требуется более длительное лечение CsA, превышающее минимально рекомендуемые 12 месяцев, и продолжение CsA в течение более длительного времени с последующим медленным снижением дозы для минимизации риска рецидива [G.E. Grossmayer et al., 2005]. У 10–30% пациентов SAA может рецидивировать после первоначального ответа [C. Bar et al., 2016; E. D. Carreras et al., 2019; S. B. Killick et al., 2016; P. Scheinberg et al., 2012]. В таких случаях следует проводить аллоТГСК, если это возможно, или можно рассмотреть альтернативную стратегию с повторением ИСТ, в зависимости от

индивидуальной оценки риска пациента и доступа донора. Второй путь ИСТ должен включать возможность изменения происхождения АТГ или использования алемтузумаба и добавления ТРО-РА; однако недостаточный резерв стволовых клеток может ограничить эффективность ИСТ [G. E. Grossmayer et al., 2005; P. Scheinberg, 2021; E. D. Carreras et al., 2019; S. B. Killick et al., 2016; P. Scheinberg et al., 2006; J. S. Marsch et al., 2013].

Тромбопоэтин-миметическая терапия и иммуносупрессия. У взрослых пациентов ELT оказался эффективным средством у пациентов с АА, рефрактерным к предыдущей IST. Десмонд и др. оценили 43 пациента, не отвечающих на IST, и наблюдали длительные ответы в 40% случаев [R. Desmond et al., 2014]. В проспективном рандомизированном исследовании RACE, проведенном EBMT-SAA-WP, оценивались 101 пациент в группе hATG + CsA и 96 пациентов в группе hATG + CsA + ELT [S. Chuncharunee et al., 2016]. Средний возраст пациентов составил 53 года, и только 9 пациентов были детьми. Доза ELT составляла 150 мг в день с 14-го дня. Результаты были в пользу добавления ELT в лечение первой линии со значительно более высокой CR в группе, получавшей ELT, через 3 месяца (22% *против* 10%; $P = 0,01$) и более высоким ORR через 3 месяца (59% *против* 31%) и через 6 месяцев (68% *против* 41%). Группа ELT быстрее отреагировала на лечение и не имела дополнительной токсичности, включая гепатотоксичность. Двухлетняя OS была сопоставима в обеих группах. Частота соматических мутаций была одинаковой в обеих группах и увеличилась через 6 месяцев после введения hATG, при этом клональная эволюция наблюдалась в 10–15% случаев [S. Chuncharunee et al., 2016]. В китайском исследовании положительный эффект длительного введения ELT был продемонстрирован у пациентов без CR через 6 месяцев [105]. На основании данных этих основных исследований текущий стандартный подход к терапии SAA у взрослых включает комбинацию IST с hATG с добавлением ELT.

Однако эффекты ELT на детей с SAA документированы хуже и остаются спорными, а доказательства противоречивы. Среди основной группы

исследования 21% пациентов были детьми в возрасте от 3 до 18 лет, но в отличие от взрослых, в педиатрическом субкогортном анализе Groarke et al. у детей, получавших ELT плюс IST, не было значительной разницы ни в показателях ORR, ни в показателях CR через 6 месяцев (ORR: 70% в группе ELT и 72% в исторической группе; $P = 0,78$) [E.M Groarke et al., 2021]. В исследовании Fang et al. лучшие ответы через 6 месяцев были отмечены у детей, получавших ELT плюс IST (CR: 50% *против* 17,9%, $P < 0,05$; ORR: 94,4% *против* 69,2%; $P < 0,05$) [M. Fang et al., 2021]. Goronkova et al. сообщили о схожем ORR в группах ELT + IST и IST (65% *против* 53%; $P = 0,218$). Однако частота CR была значительно выше в группе ELT + IST (31% *против* 12%; $P = 0,027$) [O. Goronkova et al., 2023]. Следует отметить, что наибольшая польза от ELT в сочетании с IST наблюдалась у пациентов с SAA с ORR 89% *против* 57% ($P = .028$), но не у пациентов с vSAA (52% *против* 50%; $P = .902$). Другие исследования, проведенные на небольшом количестве пациентов, подтвердили более быстрые гематологические ответы и частоты CR, но не смогли показать преимущество ORR и выживаемости в детской популяции [Y. Zhao et al., 2022]. Поскольку нет достаточных данных, подтверждающих преимущество комбинированного лечения IST с ELT, EWOG в целом не рекомендует эту терапию у детей [M. K. Bierings et al., 2023].

Помимо ELT, в условиях SAA исследуются также другие ТРО-РА [LP. Zhao et al., 2019]. Ромиплостим, белок слияния Fc-пептида, вводимый подкожно, активирует внутриклеточные транскрипционные пути через рецептор ТРО [J. B. Bussel et al., 2021]. В исследовании фазы 2 по поиску дозы и долгосрочному лечению у пациентов с SAA, рефрактерных к IST, 10 пациентов (30%) сохранили тромбоцитарный ответ через 2 и 3 года, включая 9 и 5 пациентов с эритроидным и нейтрофильным ответом соответственно, без значительной токсичности. Доза ромиплостима 10 мкг/кг один раз в неделю была предложена в качестве рекомендуемой начальной дозы [J. W. Lee et al., 2019]. В исследовании фазы 2/3 у 31 пациента с SAA, рефрактерным к IST,

доза ромиплостима титровалась в зависимости от ответа тромбоцитов от 10 мкг/кг один раз в неделю до максимальной дозы 20 мкг/кг, и любой гематологический ответ на 27 и 53 неделе составил 84% и 81% соответственно [J. H. Jang et al., 2021]. В ретроспективном исследовании 10 пациентов, перешедших на ромиплостим (20 мкг/кг/неделю) после неудачи максимальной дозы ELT, 7 пациентов достигли нейтрофильного, эритроидного или тромбоцитарного ответа, включая одну полную ремиссию через 12 месяцев [M. Ise et al., 2020]. В настоящее время проводится клиническое исследование фазы 2 у пациентов с ТАА (как не получавших лечение, так и рецидивирующих/рефрактерных) с применением аватромбопага, перорального ТПО-РА второго поколения, который назначается с 1-го по 180-й день в дозе 60 мг/день с корректировкой дозы в зависимости от количества тромбоцитов в сочетании с ИСТ (hATG и CsA) или без ИСТ [Z. McQuilten et al., 2024].

Андрогены использовались при АА в течение десятилетий. Механизм их действия при BMF сложен. Андрогены индуцируют эритропоэз, увеличивая секрецию эритропоэтина и ответ на эритропоэтин; они также стимулируют расширение гемопоэтических предшественников [R. E. Champlin et al., 1985]. Андрогены также действуют, улучшая активность теломеразы в HSC, что приводит к предотвращению истощения теломер как при приобретенных SAA, так и при конституциональных синдромах BMF [L. A. Holmberg et al., 1994; R. T. Calado et al., 2009; D. M. Townsley et al., 2016]. Некоторые андрогены обладают дополнительными иммуносупрессивными механизмами. Например, даназол ингибирует секрецию интерлейкина-1 и TNF- α человеческими моноцитами дозозависимым образом [H. Mori et al., 1990]. Несколько исследований, включая одно рандомизированное исследование, показали пользу добавления андрогенов к IST [G. E. Grossmayer et al., 2005; A. Bacigalupo et al., 1993; X. Leleu et al., 2006]. Также сообщалось о комбинированной терапии иммунодепрессантом, ELT и андрогенами при рефрактерной SAA с ORR 42% [Q. Gao et al., 2020]. Рекомендуемые дозы

андрогенов при SAA составляют 2,5 мг/кг/д для оксиметолонa и метенолонa и 1 мг/кг/д для метандростенолонa и норэтандролонa [M. Nassani et al., 2023; L. Sanchez-Medal et al., 1969].

Алемтузумаб (гуманизированное моноклональное антитело, направленное против белка CD52) является одним из лимфоцитотоксических серотерапевтических вариантов лечения аутоиммунных заболеваний. Однако при SAA наилучшие результаты для алемтузумаба были получены в рецидивирующих и рефрактерных условиях с ORR 56% и 3-летней OS 86% [P. Scheinberg et al., 2012].

1.4 Трансплантация гемопоэтических клеток

Варианты трансплантации у взрослых пациентов с АА включают «предварительное» или «отсроченное» аллоТГСК после неудачной ИСТ. Результаты аллоТГСК при АА улучшились за последнее десятилетие, при этом длительная общая выживаемость достигла 70–90 % [G.E. Georges et al., 2018]. С другой стороны, несмотря на улучшенный ответ на новые протоколы иммуносупрессии с hATG и ELT, некоторые пациенты не излечиваются или остаются в группе риска рецидива аплазии или клональной эволюции [S. Chuncharunee et al., 2016]. Примерно через 3 месяца после успешной ИСТ у примерно 19 % пациентов были обнаружены хромосомные aberrации, включая хромосому [M. Sertorio et al., 2017]. Также существует значительный риск прогрессирования до МДС или ОМЛ в течение медианного времени от 4 до 6 лет [Y. H. Chao et al., 2011; N. S. Young, 2000; D. M. Townsley et al., 2017; P. Scheinberg et al., 2012; M. A. Moore et al., 1991]. Таким образом, согласно имеющимся данным, решение о переходе на аллоТГСК должно основываться на анализе пользы и риска ИСТ *против* аллоТГСК. При принятии решения следует учитывать доступные факторы, повышающие вероятность ответа на ИСТ и риск клональной эволюции.

Оцененные биомаркеры, потенциально предсказывающие лучший ответ на ИСТ, следующие: базовое абсолютное количество лимфоцитов $\geq 1 \times 10^9$ /л; абсолютное количество ретикулоцитов $\geq 25 \times 10^9$ /л; мутации *PIGA*, *BCOR* и *BCORL*. Существуют также потенциальные кандидаты на роль биомаркеров, требующие клинической проверки: преобладание фенотипа памяти/активации регуляторных Т-клеток; повышенные внутриклеточные уровни IFN- γ в циркулирующих Т-клетках; полиморфизм гена IFN- γ +874T/A; обогащение костного мозга CD8 $\pm$ ^T-клетками и активирующие Т-клетки межклеточные взаимодействия; и экспрессия miR-150-5p [J. Chen et al., 2015; P. Scheinberg et al., 2009; S. Kordasti et al., 2016; E. Sloand et al., 2002; H. Chang et al., 2010; J. Jang et al., 2023; K. Hosokawa et al., 2017].

Плохой ответ на ИСТ можно ожидать при неопределяемом клоне ПНГ и более короткой длине теломер, а также при обнаружении неблагоприятных генетических мутаций: *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *TP53*, а также при уровнях ТПО в плазме $>1796,7$ пг/мл [A. Locasciulli et al., 2007; S. Elmahdi et al., 2016; H.S. Park et al., 2017]. Укорочение теломер и вышеуказанные неблагоприятные мутации также оказывают неблагоприятное влияние на частоту рецидивов и клональную эволюцию [J. Scopes et al., 1994; H. S. Park et al., 2017]. Если были обнаружены мутации зародышевой линии, следует тщательно собрать семейный анамнез, чтобы определить предрасположенность зародышевой линии к злокачественным гематологическим заболеваниям, поскольку для этих пациентов обычно требуется аллоТГСК.

Факторы, определяющие выбор терапевтического пути, включают возраст пациента, сопутствующие заболевания, наличие оптимального донора, тяжесть АА на момент постановки диагноза, а также доступ к ключевым медицинским препаратам, эффективным в нетрансплантационной терапии: hATG и ELT [YH. Chao et al., 2010]. В исследовании, опубликованном EBMT, выявленные факторы риска для аллоТГСК, которые следует учитывать, были следующими: плазма крови как источник

гемопоетических клеток, временной интервал до аллотГСК, превышающий 6 месяцев с момента постановки диагноза, возраст пациента ≥ 20 лет, отсутствие использования АТГ в режиме кондиционирования и серостатус донора/реципиента цитомегаловируса (ЦМВ), отличный от отрицательного. Наличие факторов риска определило худшую выживаемость, оцененную как 77% и 67% в группах промежуточного и высокого риска соответственно, по сравнению с 90% в группе низкого риска [V. S. Sheth et al., 2019].

Однако последний фактор риска имеет меньшее значение из-за более широкого доступа к профилактике летермовирусом у серопозитивных пациентов с ЦМВ. В другом исследовании, проведенном среди пациентов, перенесших трансплантацию с использованием флударабина (Flu), факторы риска, приводящие к ухудшению общей выживаемости, включали возраст ≥ 20 лет, более короткий временной интервал (3 месяца), переливание крови (>20 единиц эритроцитарной массы, >50 тромбоцитарных концентратов) и предыдущую аллотГСК. Однако в многофакторном анализе все факторы, кроме возраста, были связаны с плохим прогнозом выживаемости [142]. Поэтому при использовании Flu возраст как единственный фактор риска не следует рассматривать как абсолютное противопоказание к аллотГСК. В исследовании Шета и соавторов были обобщены результаты трансплантации пациентов с протоколом кондиционирования FCC (Flu, Cy и алемтузумаб), и не было обнаружено существенных различий между пациентами моложе и старше 50 лет, но результаты аллотГСК были намного хуже для пациентов с показателем индекса коморбидности ГСК (HCT-CI) выше [Z. Akram et al., 2019; V. S. Sheth et al., 2019].

Для взрослых пациентов в возрасте 40 лет и моложе без существенных сопутствующих заболеваний аллотГСК от MSDs остается наилучшим вариантом. Для пациентов пожилого возраста из-за более высоких показателей смертности рекомендуется IST [E. D. Carreras et al., 2019; A. Bacigalupo et al., 2000; N. Yoshida et al., 2014]. Тем не менее, некоторые недавно опубликованные работы не показали существенных различий в

общей выживаемости между возрастными группами, когда режимы кондиционирования основаны на гриппе [V. S. Sheth et al., 2019; S. H. Shin et al., 2016]. Однако следует отметить, что риск осложнений, связанных с реакцией «трансплантат против хозяина» (GVHD), намного выше у пожилых пациентов; поэтому решение о проведении предварительной аллотГСК от MSDs у отдельных пациентов должно быть индивидуальным [C. Rice et al., 2019]. Путь трансплантации в старшей возрастной группе может быть рекомендован пациентам с хорошим статусом работоспособности и низким HCT-CI в случае SAA или vSAA и отсутствием факторов, повышающих вероятность ответа на IST [Y. H. Chao et al., 2011]. Учитывая тяжесть заболевания, согласно опубликованным данным, пациенты с SAA и vSAA реже реагируют на IST по сравнению с пациентами с нетяжелой (умеренной) АА. Кроме того, у них чаще возникают опасные для жизни инфекции и осложнения, связанные с кровотечениями [P. Scheinberg et al., 2009; H. Jalaeikhoo et al., 2015].

За последнее десятилетие мы наблюдаем улучшение результатов аллотГСК от MUD, также у пациентов с АА [J. C. Marsch et al., 2019]. Это может быть объяснено лучшим типированием доноров с высоким разрешением, улучшенной поддерживающей терапией и использованием Flt и rATG или алемтузумаба в протоколах кондиционирования с избеганием более высоких доз TBI и PB в качестве источника гемопоэтических клеток [Y. H. Chao et al., 2010; G. E. Grossmayer et al., 2005]. Однако трансплантационные центры без обширного опыта аллотГСК от MUD и AD должны переводить пациентов в более опытные центры, если такая процедура запланирована.

Для пациентов моложе 40 лет без MSD IST является предпочтительным вариантом первой линии; однако у молодых людей (<20 лет) с срочными показаниями к аллотГСК (например, рецидивирующие инфекции) и доступной MUD в течение 8-12 недель, следует серьезно рассмотреть этот вариант [Y. H. Chao et al., 2010]. В ретроспективных анализах результаты аллотГСК от MSD и MUD были сопоставимы в популяции детей и

подростков. Другим фактором для определения выбора предварительного аллотГСК от MUD было бы обнаружение генетически неблагоприятного клона, увеличивающего риск прогрессирования до MDS или AML. Ранняя аллотГСК от MUD является вариантом у пациентов старше 40 лет с неудавшейся IST, особенно в случае клональной эволюции. Однако в старшей возрастной группе можно ожидать худших результатов, включая более низкую общую выживаемость и безрецидивную выживаемость в результате смертности, связанной с трансплантацией, РТПХ и отторжения трансплантата (GF) [N. S. Young, 2018; E. D. Carreras et al., 2019; S. B. Killick et al., 2016].

Хотя основная часть данных о результатах пациентов с АА основана на ретроспективных исследованиях и нерандомизированных испытаниях, современные рекомендации можно обобщить следующим образом:

1. Диагностика пациентов с АА должна включать тестирование на конституционные дефекты, связанные с синдромами BMF. Потенциальные доноры-родственники трансплантата должны всегда проходить тестирование на конституционные дефекты, если таковые обнаружены у пациента (пробанда).
2. Предтрансплантационный уход должен включать переливание облученных лейкодеплементированных препаратов крови, а также противoinфекционный скрининг и профилактику.
3. Детям и молодым людям (возраст <40 лет) рекомендуется ранняя аллотГСК от MSD.
4. Предварительная ИСТ с hATG рекомендуется пожилым пациентам, детям и молодым людям без заболеваний опорно-двигательного аппарата и должна быть выполнена без промедления.
5. Добавление ЭЛТ к ИСТ у взрослых следует рассматривать как стандарт лечения, включенный в протоколы ИСТ.
6. Вариант предварительной MUD-ИСТ может рассматриваться у пациентов без MSD, если поиск донора и процедуры трансплантации будут

- завершены в течение 2 месяцев и пациент имеет право на НСТ. Однако для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования.
7. Костный мозг является предпочтительным источником стволовых клеток из-за лучших результатов в большинстве случаев трансплантации.
 8. Режим кондиционирования для аллоТГСК должен быть основан на Flu, Cy и rATG у детей; у взрослых на Cy (возраст <30 лет) и на Cy с Flu (возраст >30 лет), в то время как варианты серотерапии включают rATG или алемтузумаб. В условиях MUD и Haplo у взрослых следует добавлять низкую дозу TBI для снижения риска GF.
 9. Профилактика РТПХ после аллоТГСК должна включать ингибиторы кальциневрина и короткий курс метотрексата или ингибиторы кальциневрина только при использовании алемтузумаба для кондиционирования.
 10. HaploHCT и CBT не следует рассматривать как стандартную терапию, за исключением случаев спасения после неудачи IST и недоступности MSD/MUD. В условиях haploHCT рекомендуется РТСу в качестве профилактики GVHD. На основании увеличения имеющихся данных платформа haploBMT-РТСу в качестве спасения или первоначального лечения может рассматриваться как альтернативный вариант MUD/mMUD, особенно у пациентов из числа этнических меньшинств.
 11. Андрогены можно рассматривать в качестве поддерживающего лечения у пациентов, не отвечающих на ИСТ и не подходящих для других видов терапии.
 12. Стратегии сохранения фертильности следует обсуждать и внедрять у пациентов, имеющих право на аллоТГСК с потенциально гонадотоксичными протоколами.
 13. Необходимо длительное наблюдение за пациентами, выжившими после аллоТГСК.

Высокогорная климатотерапия. Многолетние исследования Миррахимова М. М. и соавторов (1968-1988) впервые в мировой медицине

показали эффективность высокогорной климатотерапии у взрослых больных с цитопеническими синдромами (апоастическая анемия, иммунная тромбоцитопения) и железодефицитной анемией на перевале Туя-Ашу (3200 метров над уровнем моря) [11, 12]. Авторами установлено, что однократные и повторные курсы горноклиматического лечения способствуют значительному снижению проявлений анемического и геморрагического синдромов, дальнейшему улучшению течения, удлинению продолжительности ремиссии заболевания, более заметному и стойкому повышению гематологических показателей у больных с цитопеническими синдромами, что позволяет отказаться от приема гормональных препаратов, от гемотрансфузий и помогает добиться социальных компенсаций. В последующем эти учения были продолжены их учениками [С. М. Маматов, М. С. Турсунбаев, 2000], которые на более ультраструктурном уровне подтвердили эффективность высокогорной климатотерапии при апластической анемии и иммунной тромбоцитопении у взрослых пациентов. Но в то же время высокогорный климат не использовался у детей с апластической анемией и тромбоцитопенической пурпурой.

Заключение к главе 1. Апластическая анемия - это дисплазия костного мозга, вызванная повреждением гемопоэтических клеток-предшественников. Тяжелая форма АА определяется как клеточность костного мозга менее 25% или 25–50% с менее чем 30% остаточных гемопоэтических клеток и по крайней мере два из следующих: (1) количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9$ /л, (2) количество тромбоцитов $<20 \times 10^9$ /л или (3) количество ретикулоцитов $<20 \times 10^9$ /л].

Лечение апластической анемии является сложным и требует поэтапного подхода. После постановки диагноза АА необходимо как можно скорее определить тяжесть заболевания и начать лечение. ТГСК и ИСТ являются стратегиями лечения первой линии для пациентов с ТАА. Однако высокая стоимость лечения, нехватка доноров ГКСТ и частота рецидивов после ИСТ привели к неудовлетворительным результатам лечения.

В то время как многие пациенты получают ответ после традиционных терапий первой и второй линии, хронические и рефрактерные случаи продолжают вызывать потребность в новых и улучшенных вариантах лечения. Выше было описано несколько вариантов лечения, но на практике еще не существует общепринятого и эффективного лечения третьей линии. Наконец, существует очень мало доказательной базы для принятия клинических решений. Это отражено во всех обзорах и согласованных документах, при этом трудно дать рекомендации относительно того, кого следует лечить, или назначить терапию второй линии. Вышеизложенные обстоятельства делают оправданным сравнение эффективности и побочных эффектов лечения, поиск новых альтернативных методов терапии, особенно в условиях нашей страны, где не может быть речи на счет использования препаратов второй линии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

Объектом исследования явились пациенты с клиническим диагнозом апластическая анемия, состоящие на диспансерном учете и получающие лечение в гематологических отделениях Национального центра онкологии и гематологии и Ошской межобластной клинической больницы Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Предмет исследования: назначение иммуносупрессивной терапии препаратами антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) в сочетании с циклоспорином А и высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией.

Всего в исследование вошли 54 пациента с клиническим диагнозом апластическая анемия, по международным критериям отнесенные к нетяжелой и тяжелой степени заболевания. Характеристика и разделение пациентов представлена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Характеристика и разделение пациентов исследования

№	Предпринятое лечение	Количество пациентов	Процент
1.	Высокогорная климатотерапия	28	51,9
2.	Иммуносупрессивная терапия (антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А)	36	48,1
	Итого:	54	100

Из 36 больных апластической анемией, получавших иммуносупрессивную терапию двумя препаратами, 22 пациента дополнительно к основному лечению, прошли курсы высокогорной климатотерапии. Возраст больных варьировался от 18 до 52 лет, средний

возраст составил $29,7 \pm 2,851$ лет. По половому распределению женщины составили 33 (63,9%) чел., мужчины – 31 (36,1%) чел.

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

2.2 Критерии диагноза, термины, определения

Окончательный диагноз апластической анемии ставили на основании следующих критерией:

- трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $<2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л);
- уменьшение клеточности костного мозга $<25\%$ (по отношению к возрастной норме), или клеточность $>25\%$ но $<50\%$ при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазматические клетки) $<30\%$ и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга (стерральная пункция);
- аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия)

Жалобы и анамнез. Жалобы анемического характера, развитие геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне глубокой трехростковой цитопении — определяли дебют клинических проявлений АА. Данные проявления могут развиваться остро или постепенно нарастать, в зависимости от тяжести заболевания.

Из анамнестических данных выявляли связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Проводили тщательный сбор семейного анамнеза для

исключения врожденных аномалий. В анамнезе заболевания старались описать все эпизоды инфекционных осложнений, проведенную антибиотическую терапию, данные бактериологических посевов в течение последних 2–3 лет. Проводили полное описание частоты и потребности в проводимой гемотрансфузионной терапии и возможных осложнений на ее фоне.

Физикальное обследование. У наших пациентов исследования осмотр включало измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; отсутствие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, почек, органов эндокринной системы.

При физикальном обследовании обращали внимание на аномалии, характерные для конституциональных форм АА (пигментация кожных покровов, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых, аномалии развития глаз, аномалии зубов, раннее поседение и выпадение волос, гипогонадизм и т. д.).

Лабораторная диагностика. У всех больных исследования выполнили следующие диагностические исследования:

- общий анализ периферической крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчета тромбоцитов «глазами». Для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови;
- биохимическое исследование крови: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин (прямой и непрямой), аминотрансферазы, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), магний, натрий, калий, кальций;
- исследование феррокинетики: железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, трансферрин. Необходимость исследования обмена железа обусловлена тем, что в результате частых трансфузий донорских эритроцитов может развиваться вторичный гемосидероз органов и тканей;

- цитологическое исследование костного мозга (стеральная пункция): при апластической анемии пунктат костного мозга малоклеточный, определяется относительный лимфоцитоз, отсутствуют мегакарициты, количество бластных клеток не более 2 %;
- гистологическое исследование костного мозга. Необходимо выполнение билатеральной трепанобиопсии передних или задних остей подвздошных костей с целью исключения гипопластического миелодиспластического синдрома (МДС);
- цитохимическое исследование эритрокариоцитов. Выявление кольцевых сидеробластов в количестве более 5 % требует дополнительного обследования для исключения МДС [26–28];
- определение ПНГ-клона методом высокочувствительной проточной цитометрии. Выявление ПНГ-клона вне зависимости от процентного содержания ГФИ-дефектных клеток среди гранулоцитов, эритроцитов и моноцитов не исключает диагноз АА;
- определение прямой пробы Кумбса. Наличие положительной пробы сомнительно для диагноза АА.

2.4. Инструментальная диагностика.

Выполняли следующие инструментальные диагностические методы: электрокардиография, рентгенография грудной клетки., компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин старше 18 лет и предстательной железы у мужчин старше 40 лет, ультразвуковое исследование периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, эхокардиография, а также магнитно-резонансная томография в режиме печени и сердца, зависимых от трансфузий донорских эритроцитов.

Критерии исключения были следующими: врожденная недостаточность костного мозга (включая анемию Фанкони, врожденный дискератоз и т. д.), миелопролиферативная опухоль; другие клональные заболевания (включая

МДС, ОМЛ, ПНГ и т. д.); наличие серьезных нарушений функций важных органов, таких как дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, декомпенсированная печеночная и почечная недостаточность; серопозитивность ВИЧ; и психические заболевания или другие заболевания, приводящие к неспособности сотрудничать с последующим наблюдением.

Протокол лечения. Иммуносупрессивную терапию двумя препаратами (антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А) проводили согласно клинической рекомендации Михайлова Е.А. и соавт. [17], 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 АТГ (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 длился 18—24 мес. (не менее 12 мес. после достижения ремиссии). Кожный тест АТГ был проведен у всех пациентов для оценки немедленной гиперчувствительности.

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 20×10^9 на литр и количество ретикулоцитов ниже 20×10^9 на литр. Она считалась очень тяжелой, если соответствовала критериям тяжелого заболевания, а количество гранулоцитов было ниже $0,2 \times 10^9$ на литр [А. Vacigalupo et al., 1988]. Пациенты, которые не соответствовали критериям тяжелого или очень тяжелого заболевания (с так называемым нетяжелым заболеванием), имели право на лечение, если их количество гранулоцитов было ниже $0,5 \times 10^9$ на литр или их количество

тромбоцитов было ниже 20×10^9 на литр или если они зависели от переливания эритроцитов. Ограничений по возрасту не было. Пациенты исключались из исследования, если у них была системная инфекция, которую нельзя было контролировать антибиотиками (четыре пациента), если они лечились иммунодепрессантами (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин или кортикостероиды в дозе ≥ 5 мг на килограмм веса тела) в течение предыдущих трех месяцев (два пациента), если у них было заболевание печени или почек более 1 степени или заболевание сердца более 2 степени (шесть пациентов), или если у них было кровотечение, которое нельзя было контролировать переливанием тромбоцитов (один пациент). Ни один пациент не был исключен из-за системной реакции на внутрикожную пробу с антилимфоцитарным глобулином.

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) 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 была указана при отсутствии инфекций и необходимости в переливаниях и при устойчивом увеличении по сравнению с исходными значениями всех клеточных линий (увеличение количества ретикулоцитов не менее чем на 30×10^9 на литр, увеличение количества гранулоцитов не менее чем на $0,5 \times 10^9$ на литр и увеличение количества тромбоцитов не менее чем на 30×10^9 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 организована кафедрой госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии КГМА имени И.К.Ахунбаева за период с 2015 по 2020 годы. Для лечения в горах, больные отбирались из числа наших больных со всей страны.

Высокогорная база Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева располагается на перевале Туя-Ашу, 3200 м над уровнем моря, на расстоянии 135 км от г. Бишкек. Представляет собой одноэтажное здание, рассчитанное на 40 коек. В здании имеются 18 палат, процедурный кабинет, ординаторская для медицинского персонала, кухня и столовая (рисунок 2.1.). Продолжительность курса высокогорной климатотерапии составила 35-40 дней.



Рис. 2.1.1. Высокогорная база Туя-Ашу (3200 метров н.у.м.) Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К.Ахунбаева.

Погода на перевале Туя-Ашу резко изменяется в течение суток: от солнечного до пасмурного с кратковременными дождями, сменяющимися градом или снегом. Лето обычно короткое (60–75 дней), температура воздуха варьирует от 17°C до 22°C в течение дня. Количество осадков почти в 2 раза больше, чем в Бишкеке, и составляет за год 753 мм.

Воздух чрезвычайно свеж, ионизирован и богат озоном. Барометрическое давление (528 мм рт. ст.) и парциальное давление кислорода, т.е. содержание кислорода в атмосферном воздухе, понижены. В связи с указанными климатогеографическими характеристиками высокогорный стационар функционирует только в теплое время года – с первых дней июня до конца августа.

Высокогорная климатотерапия проводилась по разработанной нами методике. Дети с ИТП после тщательного фонового обследования в г. Бишкек и г.Ош в сопровождении врача перевозились в высокогорную базу Туя-Ашу (3200 м н.у.м.). По пути следования через каждые 15-20 км проводили остановку транспорта, во время которой проверяли состояние детей и родителей. По прибытию в высокогорный стационар детям назначался постельный режим в течение 3-х дней, с постепенным расширением стационарного режима. С 3-х до 7-и дней детям разрешалась ходьба и прогулки возле стационара, а после недельного режима, детям разрешали прогулки в горы по тропинке вверх, в сопровождении медицинского персонала.

2.4. Методы статистической обработки материала

Для сравнения разницы между непрерывными переменными использовался U-тест Манна-Уитни, а между категориальными переменными — тест χ^2 . Логистическая регрессия использовалась для оценки множественных факторов, влияющих на ответ на терапию. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Майера и сравнивался с помощью логрангового теста. Кумулятивная заболеваемость анализировалась с использованием метода Каплана-Майера для времени до рецидива среди пациентов, достигших ответа, и времени до эволюции для всех пациентов. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для изучения потенциальных прогностических факторов, влияющих на выживаемость,

рецидив и клональную эволюцию. Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым. Для выполнения всех статистических анализов использовалась программа приложения Microsoft-Statistica 6,0, программы Microsoft Excel и программного обеспечения SPSS (IBMInc, США, 16,0 – версия).

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. Пациенты проходили лечение в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии и Ошской межобластной клинической больницы Министерства здравоохранения Кыргызской Республики за период с 2005 по 2015 гг. Апластическая анемия диагностирована на основании данных гемограмм, миелограмм и гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости. Основными критериями диагноза, в соответствии с последними российскими рекомендациями явились: трехростковая цитопения в периферической крови (анемия, грануло-, и тромбоцитопения) и гипо- или аплазия кроветворения (преобладание жирового костного мозга над деятельным в трепанобиоптате).

Согласно международным критериям [Е. А. Михайлова и соавт., 2020; S. B. Killick et al. 2016] 17 больных были отнесены к нетяжелой АА. Более благоприятные лабораторные признаки (ретикулоциты после коррекции меньше 2%, тромбоциты ниже $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилы до $1,0 \times 10^9/\text{л}$) были у 16 больных этой группы. Остальные 11 пациентов были отнесены к тяжелой степени АА (ретикулоциты менее 1% после коррекции, тромбоциты меньше критического уровня $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и гранулоциты менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Развитие АА у 22 больных можно было с некоторой долей вероятности связать с действием определенных факторов. Причины болезни у остальных пациентов не установлены; они отнесены к идиопатической группе, что соответствует данным литературы [121]. Так, у 9 больных развитие заболевания было предположительно связано с приемом антибиотиков, в частности левомецетина. У 2 человек началу болезни предшествовала работа заправщиком на бензоколонке, у 5 пациентов аплазия развилась вслед за ангиной, а у 3 человек - после перенесенного гриппа. У 1 женщины заболевание развилось в период беременности, у 1 - клиника появилась после медицинского аборта. Наконец, у 1 больного началу болезни предшествовал сывороточный гепатит, а у 3 - гепатит А.

Из сопутствующих заболеваний у больных нетяжелой АА диагностированы: стероидный диабет – у 1 пациента, хронический бронхит - у 2, хронический холецистит - у 2, хронический простатит - у 3, геморрой - у 2 и туберкулез легких был верифицирован у 1 пациента.

Всем больным применялись различные методы лечения: 13 пациентов получали заместительную гемотрансуфийную терапию и гемостатическую терапию; 15 чел. – в основном глюкокортикоидную терапию преднизолоном (60-90 мг/сутки) наряду с заместительной гемотрансфузионной терапией. Спленэктомия произведена 2 больным, причем у одного из них после операции наступила частичная ремиссия, у второго – временное клинико-гематологическое улучшение. На момент госпитализации большинство больных (85,7%) жаловались на общую слабость и утомляемость, 53,6% - на одышку и сердцебиение при небольшой физической нагрузке; 42,9% пациентов - отмечали головокружение, 35,7% - головную боль; несколько реже предъявлялись жалобы на шум в ушах и боли в области сердца, зарегистрированные у 14,3% пациентов.

Таблица 3.1.1 – Исходные проявления геморрагического синдрома у больных апластической анемией (n=28)

Проявления геморрагического синдрома	Апластическая анемия		Р
	нетяжелая АА n (%)	тяжелая АА n (%)	
Общее число больных	17 (100)	11 (100)	
Множественные петехии и экхимозы	10 (58,8)	10 (99,9)	0,237
Носовые кровотечения	11 (64,7)	9 (81,8)	0,193
Кровотечения из слизистой полости рта	8 (47,1)	10 (99,9)	<0,05
Усиление менструального кровотечения	3 (17,6)	2 (18,1)	0,235
Маточные кровотечения	1 (5,8)	1 (9,0)	<0,05
Желудочно-кишечные кровотечения	1 (5,8)	2 (18,2)	<0,05
Гематурия	2 (11,7)	2 (18,2)	<0,05
Наличие геморрагического синдрома	10 (58,8)	11 (90,9)	<0,001

Примечание: $p < 0,05$ - статистически достоверно при сравнении между нетяжелой и тяжелой степенью заболевания

Почти у всех больных имел место геморрагический синдром: у 16 - выраженные геморрагии кожи, носовые кровотечения, кровоточивость десен, маточные кровотечения; у остальных 14 пациентов имелись единичные кровоподтеки и высыпания на коже. Как видно из таблицы геморрагический синдром в большей степени встречался при тяжелой форме болезни (90,9% против 58,8%, $p < 0,05$), чем при нетяжелой АА. Исходные показатели периферической крови характеризовались панцитопенией с лимфоцитозом и увеличенным показателем СОЭ.

Таблица 3.1.2 - Исходные показатели общего анализа крови у больных апластической анемией при поступлении в клинику

№	Показатели	N	Min	Max	M±m	95% ДИ
1	Уровень гемоглобина, (г/л)	28	34,0	156,0	76,68±33,11	63,84–89,52
2	Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}$	28	0,95	5,20	2,44±1,03	2,04–2,84
3	Уровень лейкоцитов, $\times 10^9$	28	0,70	4,90	3,02±1,08	2,60–3,43
4	Уровень лимфоцитов (%)	28	10,0	70,0	46,71±17,91	39,77–53,66
5	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9$	28	2,60	164,0	39,30±20,65	23,54–55,07
6	СОЭ	28	18,37	39,3	32,74±18,53	23,57–47,24

При лечении всех 28 больных АА применяли пероральный глюкокортикостероид, андрогенная терапия и высокогорная климатотерапия. 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, по данным таблицы 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 (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 - Показатели общего анализа крови у больных апластической анемией после общепринятой терапии через 3 месяца

№	Показатели	N	Min	Max	M±m	95% ДИ
1	Уровень гемоглобина, (г/л)	28	34,0	156,0	76,68±33,11	63,84–89,52
2	Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}$	28	0,95	5,20	2,44±1,03	2,04–2,84
3	Уровень лейкоцитов, $\times 10^9$	28	0,70	4,90	3,02±1,08	2,60–3,43
4	Уровень лимфоцитов (%)	28	10,0	70,0	46,71±17,91	39,77–53,66
5	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9$	28	2,60	164,0	39,30±20,65	23,54–55,07

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) (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.4 - Показатели общего анализа крови у больных апластической анемией после общепринятой терапии через 6 месяцев

№	Показатели	N	Min	Max	M±m	95% ДИ
1	Уровень гемоглобина, (г/л)	28	31,0	112,0	75,52±28,13	62,82–88,71
2	Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}$	28	0,93	4,28	2,39±1,09	2,02–2,91
3	Уровень лейкоцитов, $\times 10^9$	28	0,73	4,93	3,06±1,09	2,59–3,39
4	Уровень лимфоцитов (%)	28	11,4	69,7	44,73±18,94	38,92–51,69
5	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9$	28	2,57	161,0	38,37±22,69	22,71–53,09

В отдаленном периоде наблюдения через 12 месяцев, в общем анализе крови у взрослых пациентов среднее количество гемоглобина составило

83,36±19,95 г/л, эритроциты - 2,77±0,70x10¹²/л, цветной показатель – 0,8, лейкоциты - 3,03±1,05x10⁹/л и число тромбоцитов составило 80,86±44,31/л.

Таблица 3.1.5 - Показатели периферической крови у больных апластической анемией через 12 месяцев лечения в динамике наблюдения

№	Показатели	N	Min	Max	M±m	95% ДИ
1	Уровень гемоглобина, (г/л)	28	55,0	126,0	83,3±19,9	75,6–91,09
2	Уровень эритроцитов, x10 ¹²	28	1,60	5,0	2,77±0,79	2,46–3,08
3	Уровень лейкоцитов, x10 ⁹	28	1,4	4,3	3,03±1,05	2,62–3,44
4	Уровень лимфоцитов (%)	28	10,0	76,0	51,3±15,9	45,1–57,50
5	Уровень тромбоцитов, x10 ⁹	28	11,0	170,0	80,8±44,3	33,6–68,04

В тяжелой группе больных АА средние значения гемоглобина составили 62,52±1,20 г/л, эритроцитов - 1,66±0,039x10¹²/л, цветной показатель – 0,9, лейкоциты - 2,05±0,26x10⁹/л и количество тромбоцитов - 20,3±0,51x10⁹/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. Согласно данным литературы, селезенка является основным местом производства аутоантител и разрушения тромбоцитов, этим объясняется эффект удаления селезенки, который долгое время применялся в лечении пациентов АА, которые не реагируют на кортикостероиды [118]. Однако из-за хирургических рисков и потенциальных долгосрочных осложнений спленэктомия обычно предназначена для пациентов с АА, которые не ответили на стандартную медикаментозную терапию [118; 120]. Сложнее всего в тех случаях, когда

спленэктомия оказывается безуспешной, так как дальнейшее лечение таких больных представляет большие сложности [121].

По данным литературы, наиболее частыми событиями, которые заставляют пациентов АА обращаться за медицинской помощью, являются: переливание крови или тромбоцитов и геморрагические явления (глазное кровотечение, кровавая рвота, экхимозы, кровохарканье и гематурия), причем эти состояния не всегда требуют госпитализации; 50% пациентов нуждаются в госпитализации примерно через три года наблюдения [118]. При двухлетнем наблюдении 80% госпитализаций больных АА обусловлены тяжелыми формами заболевания. Основные причины были связаны с лечением тромбоцитопении (70% случаев) и лечением инфекций (10% случаев).

Повторная госпитализация и соответственно новый курс лечения в стационаре потребовалась у больных АА в следующие сроки: через 19,7 дней (диапазон 13-25) – у 27 чел., через 27,3 (диапазон 26-35) дней - у 11 чел., через 32,3 (диапазон 36-45) дня – у 8 чел. и через 43,4 (диапазон 36-45) дней – у остальных 3 пациентов (рисунок 3.3.3).

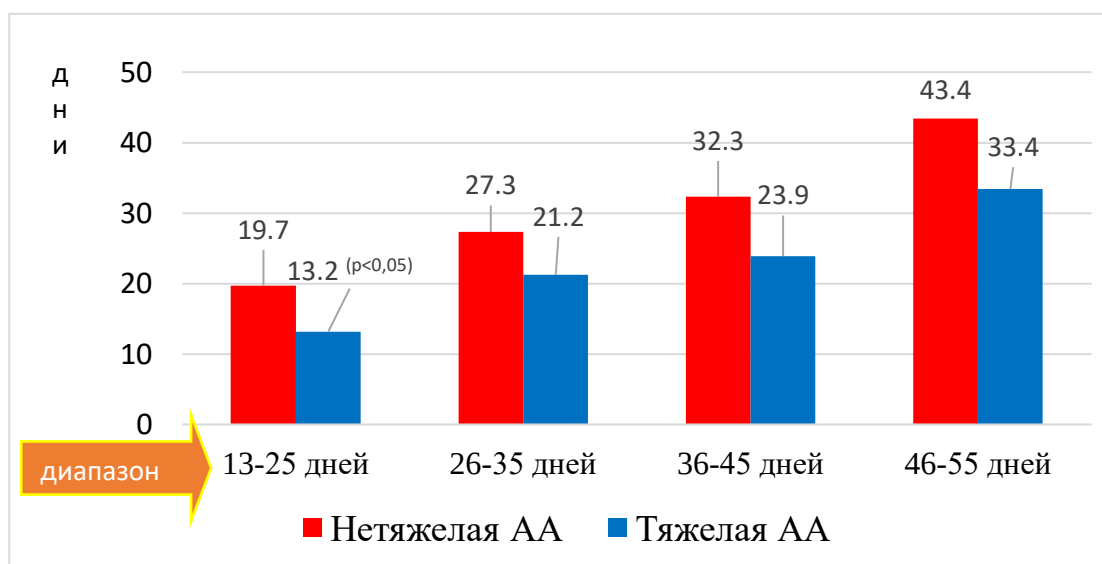


Рисунок 3.1.1 - Сроки повторных курсов кортикостероидной терапии у больных нетяжелой и тяжелой апластической анемией

В нашем исследовании продолжительность каждой госпитализации в стационар в среднем составил $28,68 \pm 14,75$ (95% ДИ 22,96-34,40) дней. Частыми причинами госпитализации явились в 80% случаев тромбоцитопении, и в остальных 10% случаев – инфекции.

Результаты лечения оценивали согласно следующим критериям [7]: ремиссия (полная или частичная) – полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин более 100 г/л, гранулоциты более $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $100,0 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови; клинико- гематологическое улучшение – улучшение показателей гемограммы (гемоглобин более 80 г/л, гранулоциты более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (для тяжелой АА) и более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (для нетяжелой АА), тромбоциты более $20,0 \times 10^9/\text{л}$, исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови.

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.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
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 (после курса ИСТ)

В нашем случае к полной ремиссии были отнесены пациенты, у которых после лечения все три показателя гемограммы принимали нормальные значения.

Продолжительность ответа. Всем ответившим на лечение 16 пациентам потребовался новый курс терапии в связи с рецидивом кровотечения в среднем через 23,5 (диапазон 16-31) дней после первого курса кортикостероидной терапии. 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.

Продолжительность ответа на первое лечение не была существенно связана с возрастом на момент постановки диагноза, полом, предварительным лечением или количеством тромбоцитов в день на третий день ($p = 0,482$). Медиана продолжительности ответа на первое лечение у пациентов, получивших полный ответ, была значительно больше 30 дней ($p = 0,015$), это период, ранее считавшийся самой продолжительной ремиссией [149].

Заключение. Наши результаты лечения апластической анемии свидетельствуют об эффективности предпринятого нами в стране лечения – высокогорной климатотерапии в случае нетяжелом течении заболевания. Говоря об использовании высокогорной климатотерапии в стране, следует указать на многолетние исследования ученых Кыргызстана, которые впервые в гематологической науке, применили высокогорный климат для лечения взрослых больных с цитопеническими синдромами, как апластическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Эти проведенные исследования показали эффективность высокогорного климата, особенно при повторных курсах, наблюдалась положительная клинико-гематологическая динамика, улучшение течения заболевания и удлинение продолжительности ремиссии. Это позволяло больным отказаться от приема гормональных препаратов и гемотрансфузий, а также добиться социальной компенсации.

Авторами изучающим высокогорный климат для лечения тяжелых состояний в гематологии, был предположен механизм положительного воздействия высокогорья, обусловленный тем, что гипоксия способствует повышенной выработке тромбопоэтинов, которые в свою очередь, стимулируя мегакариоцитарный росток костного мозга, увеличивают количество тромбоцитов в периферической крови. Одновременно в горах происходит увеличение выработки глюкокортикоидов, что не исключает их иммуносупрессивного влияния, особенно при аутоиммунном характере заболевания.

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 антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорина А, назначение которой в стране было начато с 2017 года и продолжается по настоящее время.

Двадцать два (61,1%) пациента лечились глюкокортикостероидами и анаболическими гормонами, в то время как остальные четырнадцать (38,9%) больных получали только гемотрансфузионную терапию компонентами крови в виде переливания эритроцитарной массы, тромбоконцентрата и свежзамороженной плазмы.

У трех пациентов была гепатит-ассоциированная апластическая анемия; двое были положительными на гепатит С и один имел серонегативный гепатит. Два пациента были положительными на парвовирус В19. Один пациент более пятнадцати лет работал маляром, двое пациентов работали на химических производствах, два пациента были работниками бензозаправки, и один пациент имел анамнез приема пенициллина.

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. Характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Общая клиническая характеристика пациентов апластической анемией и их разделение на подгруппы

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	тяжелая АА	сверх- тяжелая АА	не тяжелая АА	тяжелая АА	сверх- тяжелая АА	не тяжелая АА
Число больных, n (%)	26 (72,2)	6 (16,7)	4 (11,1)	17 (77,3)	3 (13,6)	2 (9,1)
Медиана (диапазон) возраста, лет	32 (18–53)	36 (19–52)	30 (18–48)	33 (19–54)	34 (18–53)	32 (19–41)
Мужской пол, n (%)	14 (53,8)	3 (50,0)	3 (75,0)	9 (52,9)	2 (66,7)	1 (50,0)
Женский пол, n (%)	12 (46,2)	3 (50,0)	1 (26,0)	8 (47,1)	1 (33,3)	1 (50,0)
Этиология						
Идиопатический	21 (80,7)	4 (88,2)	2 (50,0)	13 (76,5)	2 (66,7)	1 (50,0)
Гепатит ассоциированный	1 (3,8)	2 (5,8)	1 (25,0)	1 (5,9)		
Парвовирус В19	2 (5,6)	0		1 (5,9)		
Химические и лекарственные препараты	2 (7,7)	2 (5,8)	1 (25,0)	2 (11,8)	1 (33,3)	1 (50,0)

Таблица 4.1.1 – продолжение таблицы

Базовый уровень основных показателей периферической крови						
Гемоглобин (г/л) (SD)	73,8 (16,1)	70,9 (13,3)	87,5 (17,7)	74,3 (14,6)	71,8 (15,3)	85,3 (15,8)
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л) (SD)	25,4 (11,2)	12,1 (5,7)	27,9 (11,6)	22,8 (7,2)	13,75 (10,5)	25,4 (6,6)
Абс. количество нейтрофилов ($\times 10^9$ /л) (SD)	0,54 (0,18)	0,40 (0,17)	0,63 (0,20)	0,51 (0,19)	0,38 (0,16)	0,59 (0,18)
Абс. количество лимфоцитов ($\times 10^9$ /л) (SD)	1,80 (0,49)	1,35 (0,51)	1,92 (0,53)	1,31 (0,52)	1,21 (0,55)	1,30 (0,54)
Абс. количество ретикулоцитов ($\times 10^9$ /л) (SD)	21,8 (7,2)	14,8 (5,3)	26,9 (7,4)	20,2 (5,4)	16,6 (5,7)	24,3 (6,9)

Как видно из таблицы, группы и подгруппы исследования были максимально сопоставимы для сравнения.

Апластическая анемия считалась тяжелой, если она соответствовала модифицированным критериям Camitta et al. [128]: гипоцеллюлярный костный мозг, количество гранулоцитов ниже $0,5 \times 10^9$ на литр, количество тромбоцитов ниже 20×10^9 на литр и количество ретикулоцитов ниже 20×10^9 на литр [141]. Она считалась очень тяжелой, если соответствовала критериям тяжелого заболевания, а количество гранулоцитов было ниже $0,2 \times 10^9$ на литр [138]. Пациенты, которые не соответствовали критериям тяжелого или сверх тяжелого заболевания, так называемым нетяжелым течением АА, имели право на лечение, если их количество гранулоцитов было ниже $0,5 \times 10^9$ на литр, количество тромбоцитов было ниже 20×10^9 на литр и

зависели от переливания эритроцитов. При этом ограничений по возрасту не было.

Пациенты исключались из исследования, если у них была системная инфекция, которую нельзя было контролировать антибиотиками (четыре пациента), если они лечились иммунодепрессантами (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин или кортикостероиды в дозе ≥ 5 мг на килограмм веса тела) в течение предыдущих трех месяцев (два пациента), если у них было заболевание печени или почек более 1 степени или заболевание сердца более 2 степени (шесть пациентов) [126], или если у них было кровотечение, которое нельзя было контролировать переливанием тромбоцитов (один пациент). Ни один пациент не был исключен из-за системной реакции на внутрикожную пробу с антилимфоцитарным глобулином.

ИСТ проводили согласно клинической рекомендации Михайлова Е.А. и соавт. [17], 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 АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) присоединяли терапию циклоспорином А. Стартовая суточная доза циклоспориона составляла 10 мг/кг веса. Коррекция суточной дозы проводилась с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспориона в сыворотке крови. Курс терапии циклоспорином у больных апластической анемией длилась 18—24 мес. (не менее 12 мес. после достижения ремиссии).

Предшествующая терапия включала в себя преднизолон в дозе 1 мг/кг веса, заместительную гемотрансфузионную терапию (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат, свежезамороженная плазма) для поддержания в периферической крови минимального уровня гемоглобина (более 60 г/л) и числа тромбоцитов выше критической отметки ($20,0 \times 10^9/\text{л}$). Спленэктомия у всех больных не проводилась.

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. Из всего пациентов обеих групп, десять пациентов имели историю воздействия потенциально миелосупрессивных препаратов или химикатов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (семь пациентов), пестициды (два) и органические растворители (один). У трех пациентов в контрольной группе и четырех в основной группе началу заболевания предшествовали острые респираторные вирусные заболевания. Двадцать восемь пациентов в основной группе безуспешно лечились андрогенами или высокими дозами кортикостероидов (или обоими) до поступления.

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 (плато), а затем доза снижалась в течение одного 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 циклоспорины; рецидив после прекращения приема циклоспорины лечился либо только циклоспорином, либо вторым курсом антилимфоцитарного глобулина и циклоспорины.

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 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): (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 была указана при отсутствии инфекций и необходимости в переливаниях и при устойчивом увеличении по сравнению с исходными значениями всех клеточных линий (увеличение количества ретикулоцитов не менее чем на 30×10^9 на литр, увеличение количества гранулоцитов не менее чем на $0,5 \times 10^9$ на литр и увеличение количества тромбоцитов не менее чем на 30×10^9 на литр); (3) клинико - гематологическое улучшение – улучшение показателей гемограммы (гемоглобин более 80 г/л, гранулоциты более $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты более $20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови, и (4) отсутствие ремиссии было указано как отсутствие изменений или смерть пациента [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 клинико-гематологического улучшения отмечался у 15 (62,5 %) пациентов, из них 1 - со сверхтяжелой АА.

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.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
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)

Остальные 9 (37,5 %) 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.

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).

Таблица 4.1.3 - Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемии через 3 месяца после лечения, в сравнении с общепринятой терапией

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Клинико-гематологическое улучшение		Отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа, n=36	1	2,8	8	22,2	17	47,2	10	27,8
2	Контрольная группа, n=22	0		0		5	22,7	17	77,3
3	Р-значение			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

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

К концу трех 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/циклоспорин А, по сравнению с ноль из четырех в контрольной группе.

Спустя 6 мес. 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.

Таблица 4.1.4 - Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемии через 6 месяцев после лечения, в сравнении с общепринятой терапией

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Клинико-гематологическое улучшение		Отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа, n=36	4	11,1	11	30,6	12	33,3	9	25,0
2	Контрольная группа, n=22	0		0		3	13,6	19	86,4
3	Р-значение			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

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

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 мес. после курса ИСТ результаты лечения выглядели следующим образом. Так, число пациентов с полной ремиссией составило 5 чел., что на 1 больного больше по сравнению с шестью месяцами лечения; на одного пациента больше стало число больных с частичной ремиссией (14

чел.). Качественное улучшение произошло за счет уменьшения числа пациентов с клинико-гематологическим улучшением и отсутствием эффекта.

Таблица 4.1.5 - Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин 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.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
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	Р-значение			p<0,001		p<0,001		p<0,001	

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

Через 12 месяцев частота ремиссии в группе АТГАМ/циклоспорина 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 гемотерапию.

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 клинико-гематологическое улучшение.

Анализ характера и времени развития ответа больных АА, которые положительно отреагировали на лечение, выявили следующие особенности (рисунок 4.1.1).

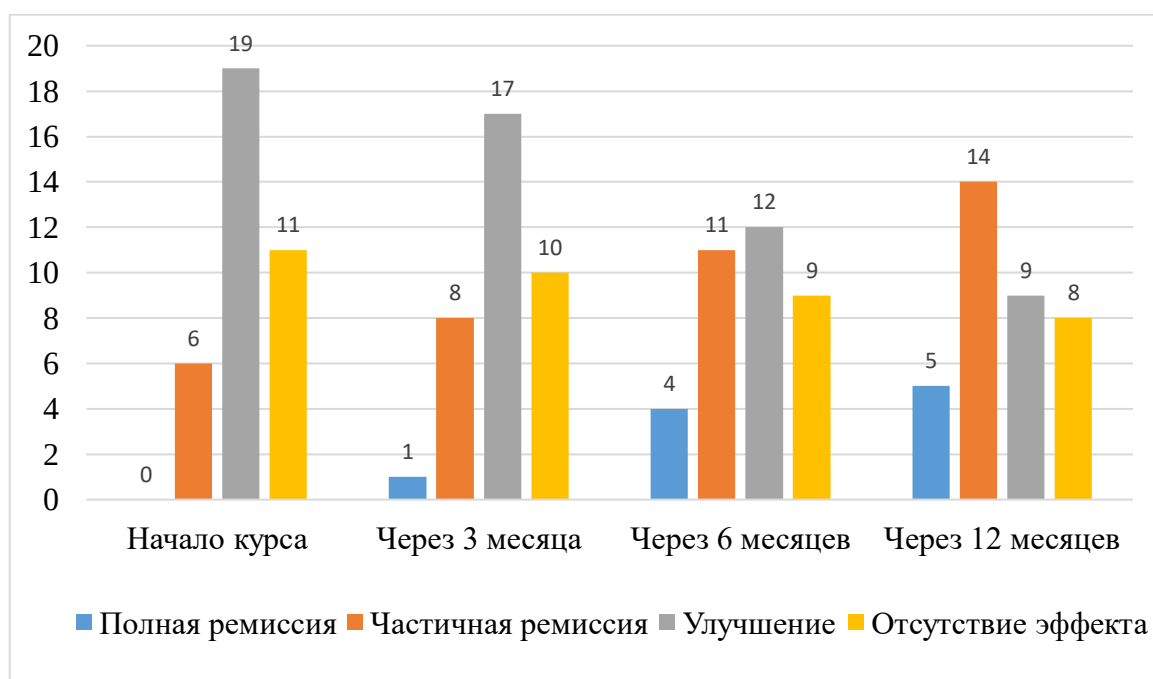


Рисунок 4.1.1 - Анализ характера и времени развития ответа на 1-й курс иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией

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.

Первоначальный ответ в виде клинико-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.

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. Токсичность схем оценивалась в течение первых трех недель исследования (краткосрочная токсичность) и в течение периода от трех недель до трех месяцев (долгосрочная токсичность) и классифицировалась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [26].

Краткосрочная токсичность была вызвана в основном антилимфоцитарным глобулином, циклоспорином А и преднизолоном (таблица 4.1.6). Лихорадка и сыпчатая болезнь возникали значительно реже в группе циклоспоринона, тогда как сыпь и крапивница возникали с одинаковой частотой в обеих группах.

Таблица 4.1.6 - Токсичность иммуносупрессивной терапии в течение первых трех месяцев наблюдения у пациентов, получавших антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А

№	Токсическая реакция	Дни 0-21 (n=36)		Дни 22-90 (n=36)	
		АТГ	Цикло- спорин А	АТГ	Цикло- спорин А
		процент группы с реакциями		процент группы с реакциями	
1	Температура	19,4	52,8 *	0	0
2	Сывороточная болезнь	30,5	11,1 *	0	0
3	Токсичность для печени	8,3	25,0 *	5,5	11,1 *
4	Реакция гиперчувствительности	16,6	8,3 *	0	0
5	Токсичность для почек	5,5	27,8 *	13,8	0
6	Гиперплазия десен	0	16,6 *	8,3	0
7	Гипертрихоз	0	5,6 *	8,3	0
8	Тремор	0	8,3 *	16,6	0
9	Гипергликемия	2,8	19,4 *	0	0
10	Гипертензия	13,8	36,1 *	0	0
11	Синдром Кушинга	8,3	16,6 *		0
12	Локальная инфекция	13,8	2,8 *	2,8	2,8
13	Системная инфекция	11,1	5,6	5,5	5,5
13	Нет побочных эффектов	8,3	13,9	58,3	41,7 *

Примечание: * – достоверно по сравнению с группой, получавших антилимфоцитарный глобулин ($p < 0,001$)

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.

Не было никакой значимой корреляции между степенью гепатотоксичности и концентрацией циклоспорина в крови. 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 (таблица 4.1.6). Вся долгосрочная токсичность была 1 или 2 степени; почечная токсичность никогда не превышала 1 степени. У одного пациента развилась гиперплазия молочной железы, которая не исчезла полностью после отмены циклоспорина. Все другие побочные эффекты были смягчены или устранены путем снижения дозы циклоспорина. Асептический некроз обеих головок плечевых костей развился у одного пациента после повторного лечения преднизолоном в течение в общей сложности около девяти месяцев. Из 15 пациентов, получавших повторное лечение антилимфоцитарным глобулином, уже 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 150×10^9 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 20×10^9 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 антилимфоцитарным 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 антилимфоцитарному 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).

Реакция на дальнейшее лечение. 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. Из них два пациента не смогли получить лечение из-за сенсибилизации к лошадиному IgG. Они не отреагировали и на лечение одним циклоспорином.

Выживаемость. 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 $0,16$ 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 антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А, лучше, чем выживаемость тех, кто лечился только общепринятыми методами лечения (80% против 44%, $p < 0,001$).

Актuarная выживаемость через 3 года была не сопоставима для обеих групп лечения, 43% для пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, и 74% для пациентов, получавших глюкокортикостероиды ($p = 0.99$; 95% доверительный интервал (ДИ) для ИСТ = 26% до 59%; 95% ДИ для ГКС = 30% до 62%). Выживаемость также не была схожей для пациентов с умеренной и тяжелой аплазией, 53% и 43% через 3 года соответственно (таблица 4.1.6). Причины смерти также были не сопоставимы, при этом наблюдалось увеличение количества смертельных инфекций в контрольной группе.

Таблица 4.1.6 - Ответ и выживаемость больных апластической анемией в соответствии с группой лечения

Группы лечения	Ответ (количество пациентов в % от поддающихся оценке пациентов)				
	полный ответ	не полный ответ	мини- мальный ответ	нет ответа	выживаемость в течение трех лет
Нетяжелая АА + ИСТ	5 (13,9)	14 (38,9)	9 (25,0)	8 (22,2)	полных три года
Тяжелая АА + ИСТ	0	1 (2,8)	1 (2,8)	3 (8,3)	от одного до двух лет
Сверхтяжелая АА + ИСТ	0	0	1 (2,8)	2 (5,6)	до одного года
Нетяжелая АА + ГКС		2 (7,1)	10 (35,7)	16 (57,1)	до трех лет
Тяжелая АА + ГКС		1 (3,5)	3 (10,7)	12 (42,9)	до шести месяцев

Для 36 выживших пациентов основной группы медиана баллов по шкале Карновского составляет 100 (диапазон от 80 до 100). Медианные значения текущих показателей периферической крови следующие: лейкоциты (WBC) = 4550/мм³ (диапазон от 1600 до 10000/мм³), нейтрофилы = 2439/мм³ (диапазон от 704 до 8256/мм³), гематокрит = 38% (диапазон от 23% до 50%) и тромбоциты = 171000/мм³ (диапазон от 20700 до 287000/мм³). Двое пациентов, обсуждаемых ниже, остаются зависимыми от переливания крови.

Выживаемость всех пациентов и пациентов с тяжелым течением заболевания, включая пациентов, получивших более одного курса иммуносупрессии. 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.

У наших больных мы не наблюдали клинических симптомов пароксизмальной ночной гемоглобинурии или положительного результата теста Хэма за время, охватываемое этим анализом.

Краткосрочная токсичность была вызвана в основном антилимфоцитарным глобулином и метилпреднизолоном. Лихорадка и сывороточная болезнь возникали значительно реже в группе циклоsporина, 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 АТГАМ/циклоsporина А: в контрольной группе максимальная степень гепатотоксичности была 2, тогда как в основной группе максимальная степень была 3 у восьми пациентов и 4 у четырех пациентов. У двух пациентов с токсичностью 4 степени лечение циклоsporином А пришлось прекратить, когда концентрации аминотрансфераз печени не вернулись к норме после снижения дозы. Типичная долгосрочная токсичность циклоsporина наблюдалась через три недели - три месяца после лечения. Вся долгосрочная токсичность была 1 или 2 степени; почечная токсичность никогда не превышала 1 степени. У одного пациента развилась гиперплазия молочной железы, которая не исчезла полностью после отмены циклоsporина. Все другие побочные эффекты были смягчены или устранены путем снижения дозы циклоsporина. Асептический некроз обеих головок плечевых костей развился у одного пациента после повторного лечения преднизолоном в течение в общей сложности около семи месяцев. Из 13 пациентов, получавших повторное лечение антилимфоцитарным глобулином, 11 переносили его хорошо.

4.2 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный 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.

Таблица 4.2.1 – Общая характеристика пациентов с апластической анемией

№	Характеристика пациентов	Нулевая группа	Группа сравнения	Значение Р
1	Общее количество пациентов	16	20	
2	Пол (мужчины/женщины)	7/9	11/9	0,127
3	Медиана (диапазон) возраста, лет	41,3 (20-67)	39,2 (20-61)	0,631
4	Идиопатическая АА	13	16	
5	Вследствие гепатита	2	2	
6	Вследствие лекарства	1	2	
7	Медианный интервал между постановкой диагноза и лечением	9 (4-29)	13 (5-33)	0,472
8	Медиана количества лейкоцитов в крови $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	0,92 (0,01-2,39)	1,06 (0,53-2,47)	0,595
9	Медианное количество нейтрофилов $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	0	0,12 (0,03-0,18)	0,392
10	Медианное количество ретикулоцитов $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	6,41 (2,3-37,6)	7,36 (1,55-27,2)	0,284
11	Медианное количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$ (диапазон)	12,27 (1,6-49,2)	9,51 (1,9-54,0)	0,581
12	Медианное время наблюдения, месяцы (диапазон)	15,3 (1,0-48)	15,5 (1-46)	0,206

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». В данной подгруппе исследования, абсолютное число нейтрофилов было менее $0,2 \times 10^9 / \text{л}$. Остальные пациенты, у которых абсолютное число нейтрофилов превышало $0,2 \times 10^9 / \text{л}$ стали группой сравнения.

Медианный интервал между постановкой диагноза и лечением составил 9 (4–29) и 13 (5–33) дней соответственно. Медианный период наблюдения на момент анализа составил 15,3 (1–48) и 15,5 (1–46) месяцев соответственно. Не было выявлено никаких существенных различий между исходными характеристиками при сравнении групп (Таблица 4.2.1).

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 (таблица 2).

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, рассчитанную 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 ($p = 0,001$, $p = 0,001$).

Факторы, влияющие на эффективность. Однофакторный анализ показал, что эффективность иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А была связана с количеством нейтрофилов ($p = 0,027$), 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 ($p = 0,001$).

Таблица 4.2.2 – Общая характеристика пациентов исследования

№	Категория	Значение Р	
		однофакторный анализ	многофакторный анализ
1	Возраст: >35 ; ≤ 35	0,591	0,439
2	Гендер: мужчины; женщины	0,227	0,092
3	Время от постановки диагноза до лечения	0,198	0,068
4	Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	0,027	0,017
5	Число лимфоцитов $\times 10^9/\text{л}$	0,518	0,472
6	Число ретикулоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,319	0,319
7	Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,542	0,521

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 внутричерепное кровоизлияние также – 1 пациент. В основной группе тяжелой апластической

анемии 1 пациент умер от полученных ран в результате дорожно-транспортного происшествия.

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 ($p = 0,022$, $p = 0,011$) (Таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 - Факторы риска смерти больных апластической анемии после иммуносупрессивной терапии

№	Категория	Значение Р	
		однофакторный анализ	многофакторный анализ
1	Возраст: >35 ; ≤ 35	0,341	0,488
2	Гендер: мужчины; женщины	0,573	0,542
3	Время от постановки диагноза до лечения	0,564	0,795
4	Число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	0,004	0,022
5	Число лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,471	0,082
6	Число ретикулоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,382	0,193
7	Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,349	0,143
8	Эффективность	0,001	0,012

Ниже нами приведены примеры двух клинических случаев разбора больных апластической анемией на фоне лечения иммуносупрессивной терапией.

Клинический пример. Для наглядности приводим пример эффективности ИСТ у пожилого больного К.А.Т., 70 лет с клиническим диагнозом ТАА. Больной поступил в отделение гематологии НЦОиГ 04.05.2018 года, где был выставлен клинический диагноз: АА, тяжелая форма. До начала курса ИСТ больной имел 3 госпитализации, где каждый раз назначались преднизолон; трансфузионная, антибактериальная и гемостатическая терапия для поддержания уровня гемоглобина (≥ 80 г/л), гранулоцитов ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($\geq 20,0 \times 10^9/\text{л}$). На четвертый раз госпитализации в стационар было принято решение назначить ИСТ, препаратами АТГАМ и ЦсА.

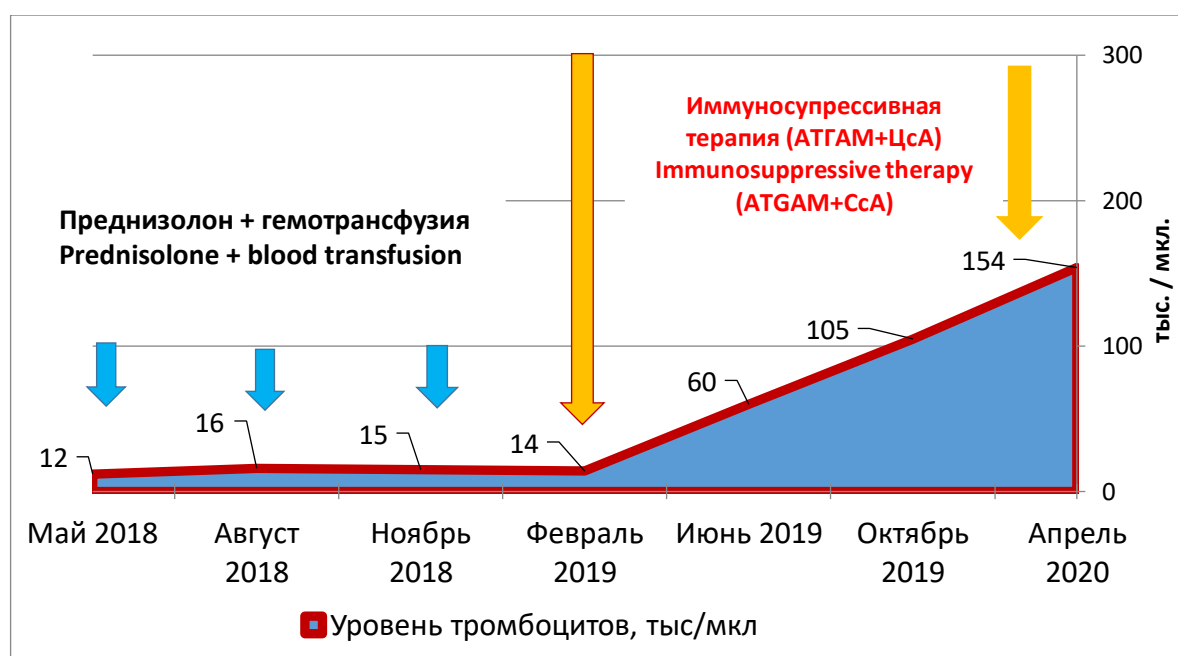


Рисунок 4.2.1 - Число тромбоцитов (тыс. Ед / мкл) у больного К.А.Т., 70 лет в период каждой госпитализации, и ее динамика в процессе гормональной и иммуносупрессивной терапии

Второй клинический пример. Пациентка А.Ж.К. 1985 года рождения, которая поступила в отделение гематологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики с клиническим диагнозом: Идиопатическая апластическая анемия тяжелой

степени. Были проведены исследования: общий анализ крови, биохимический анализ, стеральная пункция, трепанобиопсия, иммунофенотипирование.

Результаты исследования. Пациентка А.Ж.К. обратилась с двухнедельной историей синяков на нижних конечностях. У пациентки не было истории предыдущего подобного случая, и она также отрицала носовое кровотечение, кровоточивость десен и сильное менструальное кровотечение. Сопутствующие симптомы, такие как лихорадка и потеря веса, отсутствовали. Она отрицала прием лекарств, переливание крови или наличие члена семьи с нарушениями свертываемости крови. При физическом осмотре у пациентки были стабильные жизненные показатели, без особенностей, за исключением экхимозов на нижних конечностях. Она была бледной, но не имела пальпируемой лимфаденопатии или гепатоспленомегалии. Первоначальный общий анализ крови (ОАК) выявил панцитопению (таблица 1).

Таблица 4.2.4 - Основные показатели общего анализа крови пациентки А.Ж.К.

Название теста	Начальный общий анализ крови	15 месяцев спустя	Единица	Диапазон значений
Белые кровяные клетки (WBC)	2,01	4,33	10^9 клеток/л	4,4–8,6
Красные кровяные клетки (RBC)	3,77	2,62	10^{12} клеток/л	4,2–5,47
Гемоглобин (Hb)	110	90,2	г/л	12–15
Гематокрит (Hct)	29,1	25,3	%	35–50
Средний объем клетки (MCV)	80,8	109,1	фл	80–94
Средний гемоглобин в клетках (MCH)	29,9	34,7	пг	32–37
Тромбоциты	13,8	50,6	10^9 кл./л	150–450
Ретикулоциты	0,021	0,125	%	0,5–2

Результаты анализов функции почек и печени, биохимических исследований и коагуляционного профиля были нормальными. Мазок периферической крови подтвердил, что у пациентки панцитопения. На основании вышеизложенных данных была заподозрена апластическая анемия.

Исключение других заболеваний было получено на основе результатов лабораторных тестов. Например, нормальные уровни витамина B12 и фолиевой кислоты исключили мегалобластную анемию. Отрицательная вирусная серология и аутоиммунный профиль (таблица 4.2.4) исключили вирусные инфекции и аутоиммунные заболевания соответственно.

Таблица 4.2.4 - Аутоиммунные и вирусные серологические профили

№	Название теста	Результат	Диапазон значений
1	Антинуклеарные антитела	Отрицательный	
2	Антикардиолипин M	70	0–7 ЕД/мл
3	Антикардиолипин G	<0,5	0–10 ЕД/мл
4	Антимитохондриальные антитела	Отрицательный	
5	C-ANCA, антитела к цитоплазме нейтрофилов	Отрицательный	
6	P-ANCA, антинейтрофильные цитоплазматические тела	Отрицательный	
7	Антитела к гладким мышцам	Умеренно +	
8	Иммуноглобулин G цитомегаловирус	Положительный	
9	Вирус Эпштейна-Барр IgM	Отрицательный	
10	Антитела к вирусу гепатита С	Отрицательный	
11	HAV, гепатит А	Отрицательный	
12	HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита	Отрицательный	
13	HIV, вирус иммунодефицита человека	Отрицательный	

Прямая проба Кумбса дала отрицательные результаты, исключив синдром Эванса, а отсутствие шизоцитов в мазке крови наряду с отсутствием неврологических дефектов и почечной недостаточности исключило тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Аспират костного мозга был частичным и бесклеточным; однако аномальных клеток обнаружено не было. Трепанобиопсия костного мозга показала выраженную гипоцеллюлярность костного мозга с клеточностью <5% и утолщенными трабекулами. Кроме того, костный мозг был замещен в основном негемопоетической тканью, такой как жир; в костном мозге почти не было кроветворных элементов, что соответствует тяжелой апластической анемии. Таким образом, диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры был исключен, и мы подтвердили диагноз идиопатической приобретенной тяжелой апластической анемии.

Исследования иммунофенотипирования не выявили никаких признаков лейкемии, миелодисплазии или пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Чтобы исключить любую скрытую злокачественность, были выполнены рентгенография грудной клетки и КТ-визуализация. В конечном итоге пациенту был поставлен диагноз идиопатическая приобретенная тяжелая апластическая анемия.

Лечение: во время пребывания в больнице пациентке делали несколько переливаний тромбоцитов и эритроцитарной массы для достижения уровня гемоглобина 80–100 г/л и количества тромбоцитов $>10 \times 10^9$ клеток/л и до 20×10^9 клеток/л при лихорадке в соответствии с рекомендациями AABV [5].

После консультации ей начали иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Члены семьи подходили в качестве потенциальных доноров при любом переливании компонентов крови. Компоненты крови с обедненными лейкоцитами и переливания тромбоцитов от одного донора использовались всякий раз, когда требовалось переливание крови. После этого после каждой пробы на гиперчувствительность вводили кроличий АТГ. АТГ обычно вводят в дозе 1,5 мг/кг в течение 4 ч ежедневно в течение 4 дней. В качестве

профилактики сывороточной болезни преднизолон 1 мг/кг начинали в первый день и продолжали в течение 2 недель, а ЦсА начинали в первый день до целевого минимального уровня между 200 и 400 нг/мл, начиная с дозы 10 мг/кг в день. Количество тромбоцитов поддерживалось на уровне более 20000/мкл в течение периода введения АТГ.

Пациентка была выписана из больницы на преднизолоне. Во время последующего наблюдения в клинике регулярно контролировались результаты ее общего анализа крови, почечных и печеночных тестов, а уровень ЦсА контролировался с целевым уровнем 200–400 нг/мл [6]. Ей требовались регулярные переливания эритроцитарной массы и тромбоцитов, особенно во время менструации. Чтобы минимизировать обильные менструальные выделения, ей начали принимать антифибринолитик транексамовую кислоту по 500 мг перорально три раза в день.

В течение следующих месяцев пациентка часто обращалась в отделение неотложной помощи с симптомами, связанными с анемией, такими как сердцебиение и одышка, или симптомами, связанными с тромбоцитопенией, такими как меноррагия, по поводу которой ей делали переливание крови. Таким образом, ей требовалось переливание компонентов крови каждые 2 месяца. Она начала реагировать на лечение примерно через 15 месяцев после первой дозы ЦсА. Впоследствии ей делали меньше переливаний, и ее панцитопения улучшилась.

4.3 Эффективность иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарный глобулин/циклоsporин 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 в период с 2015 года по сентябрь 2023 года. Шесть пациентов из этой группы в процессе первоначального курса иммуносупрессивной терапии по показателям периферической крови соответствовали нетяжелой степени заболевания. Одновременно основному лечению в летний период проводилась высокогорная климатотерапия на высокогорной базе Туя-Ашуу (3200 метров над уровнем моря) Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева.

Контрольной группой послужили больные с тяжелой АА в количестве 19 чел., из них пять пациентов соответствовали нетяжелой апластической анемии, которые находились только на иммуносупрессивной терапии, также получавшие антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А.

ИСТ проводили согласно клинической рекомендации Михайлова Е.А. и соавт. [7], которая включала: 1-й курс – антиtimoцитарный 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 АТГ (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 длился 18—24 мес. (не менее 12 мес. после достижения ремиссии). Все пациенты исследования (22 чел.) положительно ответили на первоначальный курс антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А. Клинические характеристики двух групп лечения были сопоставимы. Все пациенты были отнесены к тяжелой апластической анемии. Как видно из таблицы, группы исследования были максимально сопоставимы для сравнения. Характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Общая клиническая характеристика пациентов апластической анемией и их разделение на группы

№	Показатель	Основная группа	Контрольная группа
1	Число больных, n (%)	22 (100)	36 (100)
2	Медиана (диапазон) возраста, лет	32 (18–53)	33 (19–54)
3	Мужской пол, n (%)	12 (54,5)	20 (55,6)
4	Женский пол, n (%)	10 (45,5)	16 (44,4)
Исходный уровень основных показателей периферической крови			
1	Гемоглобин (г/л), (SD)	71,7 (15,9)	73,3 (16,8)
2	Количество тромбоцитов, ($\times 10^9$ /л) (SD)	20,7 (13,8)	21,5 (14,7)
3	Абс. количество нейтрофилов, ($\times 10^9$ /л) (SD)	0,58 (0,19)	0,55 (0,21)
4	Абс. количество лимфоцитов, ($\times 10^9$ /л) (SD)	1,84 (0,44)	1,73 (0,53)
5	Абс. количество ретикулоцитов, ($\times 10^9$ /л) (SD)	20,8 (7,6)	20,3 (5,3)

Пациенты исключались из исследования, если у них была системная инфекция, которую нельзя было контролировать антибиотиками (четыре пациента), если у них было заболевание печени или почек более 1 степени или заболевание сердца более 2 степени (три пациента) [26], или если у них было кровотечение, которое нельзя было контролировать переливанием тромбоцитов (один пациент).

Оценка ответа. Анализ нашего результата показал, что после первого курса высокогорной климатотерапии полная ремиссия наблюдалась у 3 или 13,6% (13,9% в контрольной группе, $p=0,238$) пациентов, частичная ремиссия – у 9 или 40,9% (38,9% в контрольной группе, $p=0,238$) пациентов и клинико-гематологическое улучшение – у 5 или 22,7% (25,0% в контрольной группе,

$p=0,194$) пациентов. У остальных 5 или 22,7% (22,2% в контрольной группе, $p=0,223$) пациентов эффекта от лечения не наблюдалось. Полученные результаты основной группы статистически достоверно не отличались от значений контрольной группы.

Таблица 4.1.2 - Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемией после первого курса высокогорной климатотерапии, в сравнении с контрольной группой

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Клинико-гематологическое улучшение		Отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа, $n=22$	3	13,6	9	40,9	5	22,7	5	22,7
2	Контрольная группа, $n=36$	5	13,9	14	38,9	9	25,0	8	22,2

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

После второго курса высокогорной климатотерапии, полная ремиссия наблюдалось у 4 или 18,2% (13,9% в контрольной группе, $p<0,05$) пациентов, частичная ремиссия – у 8 или 36,4% (38,9% в контрольной группе, $p=0,241$) пациентов и клинико-гематологическое улучшение – у 7 или 31,8% (25,0% в контрольной группе, $p=0,212$) пациентов. Статистически достоверно уменьшилось количество пациентов ранее не ответивших на лечение (13,6%, напротив 22,2 - в контрольной группе, $p<0,05$) на сочетанную терапию.

К концу второго курса высокогорной климатотерапии, показатели ответа на лечение у пациентов основной группы по двум показателям выше, чем в группе сравнения (18,2% против 13,9%, $p<0,05$ и 13,6% против 22,2%) (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 - Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемии после второго курса высокогорной климатотерапии, в сравнении с контрольной группой

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		Полная ремиссия		Частичная ремиссия		Клинико-гематологическое улучшение		Отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа, n=22	3	13,6*	9	40,9	7	31,8*	3	13,6*
2	Контрольная группа, n=36	5	13,9	14	38,9	9	25,0	8	22,2

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

После третьего курса высокогорной климатотерапии результаты лечения выглядели следующим образом. Так, число пациентов с полной и частичной ремиссией не изменилось (18,2% против 13,9% - в контроле и 36,4% против 38,9% – в контроле), зато на одного пациента увеличилось подгруппа с клинико-гематологическим улучшением, что произошло за счет уменьшения числа пациентов с отсутствием эффекта.

Таблица 4.1.5 - Эффективность иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемией после третьего курса высокогорной климатотерапии, в сравнении с контрольной группой

№	Группы исследования	Результаты исследования							
		Полная ремиссия		Частичная ремиссий		Клинико-гемат. улучшение		Отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Основная группа, n=22	4	18,2*	9	40,9	7	31,8*	2	9,1*
2	Контрольная группа, n=36	5	13,9	14	38,9	9	25,0	8	22,2

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

Анализ характера и времени развития ответа больных АА, которые положительно отреагировали на лечение, выявили следующие особенности (рисунок 4.1.1).

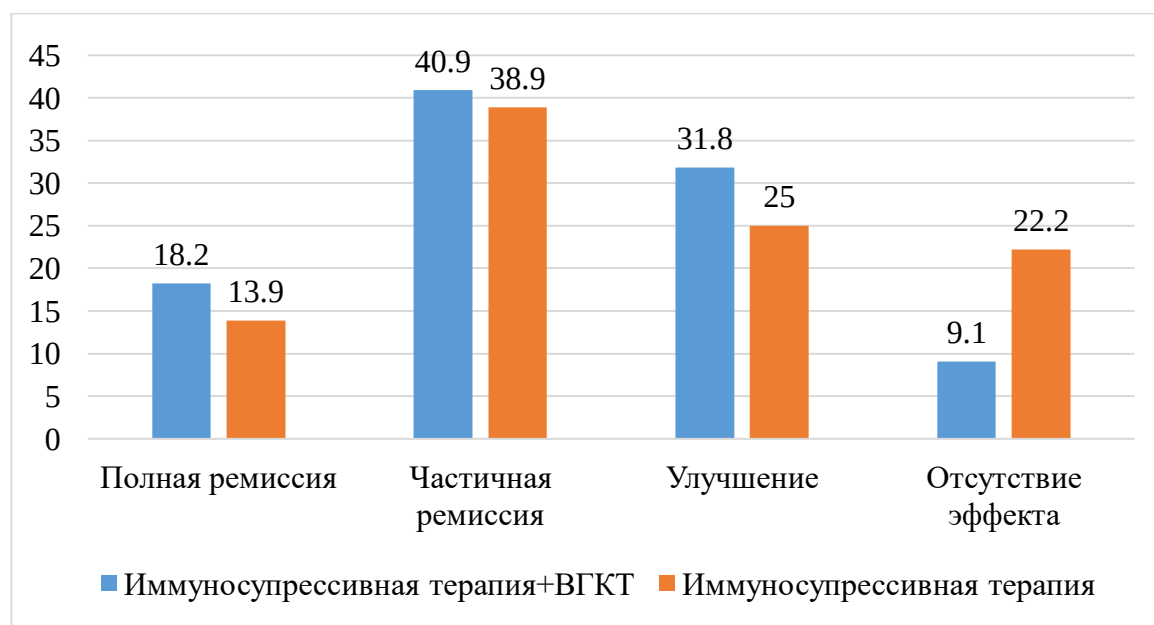


Рисунок 4.4.1 – Сравнительный анализ характера и времени развития ответа на лечение у больных тяжелой апластической анемией

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, $p<0,05$).

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 к главе 4. Апластическая анемия — это заболевание крови, возникающее в результате недостаточности костного мозга. Она лучше всего характеризуется периферической панцитопенией и гипоцеллюлярностью костного мозга [1, 3]. Для диагностики тяжелой апластической анемии (ТАА) необходимо наличие двух из следующих критериев: количество тромбоцитов $<20 \times 10^3/\text{мм}^3$, абсолютное количество нейтрофилов $<500/\text{мм}^3$, количество ретикулоцитов $<60 \times 10^3/\text{мм}^3$ и/или наличие клеточности костного мозга $<30\%$ [1, 3].

До 1970-х годов тяжелая апластическая анемия (ТАА) была почти всегда фатальной, но в настоящее время большинство пациентов можно

эффективно лечить и ожидать долгосрочного выживания. Несмотря на это, постановка диагноза и выбор вариантов лечения не являются простыми [8]. Трансплантация костного мозга является окончательной терапией; однако, при отсутствии этой возможности, комбинированная иммуносупрессивная терапия с АТГ и циклоспорином А используется в качестве терапии первой линии [9]. Что касается АТГ, он может оказывать различные эффекты на иммунную систему, включая истощение Т-клеток в крови и периферических тканях, снижение модуляции молекул адгезии и хемокиновых рецепторов и, возможно, прямое воздействие на гемопоэтические стволовые клетки [10].

Антитимоцитарный глобулин лошадиного или кроличьего происхождения снижает уровень антигенреактивных Т-клеток в периферической крови [6, 11]. Конский АТГ (hАТГ) считается стандартным типом, а кроличий тип (rАТГ) является более иммуносупрессивным [9]. Использование комбинации АТГ + CSA связано с частотой ответа 60–80% и отличной долгосрочной выживаемостью среди ответивших [4, 10-13]. Ответ на АТГ и CSA обычно возникает в течение 3–6 месяцев после лечения [16].

Хотя оба типа АТГ имеют схожие механизмы действия, rАТГ может быть более мощным, чем hАТГ при эквивалентной концентрации. Он может вызывать более выраженную и продолжительную лимфоцитопению [17]. Кроме того, rАТГ может избирательно способствовать расширению регуляторных Т-клеток и индуцировать иммунную толерантность *in vivo* посредством этого механизма. В результате hАТГ стал основным методом лечения тяжелой АА, в то время как пациенты с рецидивирующей или рефрактерной АА часто получают rАТГ после первого курса hАТГ. Ограниченные данные об эффективности rАТГ доступны для использования в качестве начальной терапии при тяжелой АА. В однокрупном исследовании фазы II 62% пациентов с АА ответили на лечение при лечении rАТГ/ЦсА на начальном этапе [18]. Кроме того, метаанализ, проведенный в 2017 году, показал, что более высокая частота ответа была связана с hАТГ по сравнению с rАТГ [19].

На основании нашего исследования мы пришли к выводу, что пациенты с апластической анемией лучше реагировали на комбинацию антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина, чем на стандартный протокол общепринятой терапии, и что эта разница была наиболее очевидна у пациентов с тяжелым заболеванием, у которых частота ответа почти удвоилась после назначения иммуносупрессивной терапии.

Скорость реакции была выбрана в качестве главной переменной для оценки, поскольку выживаемость тесно связана с реакцией [2, 3, 7, 8, 20]. Хотя выживаемость пациентов с тяжелым заболеванием была лучше в группе АТГАМ/циклоспорин А, чем в контрольной группе, невозможность перевести повышенную скорость реакции в более продолжительную выживаемость может показаться удивительной. Однако наш анализ выживаемости не отражал выживаемость исключительно в результате первоначального лечения, поскольку эта оценка включала пациентов, которые не отреагировали, и пациентов с рецидивами, которые отреагировали на второй курс иммуносупрессии.

Второй курс лечения часто включал циклоспорин, но реакция могла быть обусловлена повторным лечением антилимфоцитарным глобулином, поскольку сообщалось, что пациенты с апластической анемией отреагировали на два последовательных курса последнего препарата [4, 7]. Более того, ретроспективный анализ показал, что плато выживаемости может не быть достигнуто у пациентов с тяжелым заболеванием в течение многих лет после лечения [7, 29] и что истинного плато может никогда не быть ввиду позднего развития клональных заболеваний [30-32]. Таким образом, для оценки выживаемости требуется более длительный период наблюдения.

Некоторые детали анализа заслуживают комментариев. Во-первых, хотя частота ответа была выше у пациентов, лечившихся циклоспорином, кинетика ответа и качество ремиссии существенно не отличались от картины, наблюдаемой у пациентов, реагирующих на антилимфоцитарный глобулин и глюкокортикостероиды. Таким образом, циклоспорин увеличил долю

пациентов с ответами, не изменив существенно уровень улучшения в течение 12 месяцев. Это исследование подтвердило, что у многих пациентов были неполные ответы [29, 33], тромбоцитопения была наиболее частой сохраняющейся аномалией.

Рецидив произошел у 19 процентов ответивших — показатель, аналогичный показателям в предыдущих исследованиях после сопоставимого периода наблюдения [4, 6] — и реже у пациентов, получавших циклоспорин. Однако лечение циклоспорином может скорее отсрочить, чем предотвратить рецидивы, поскольку рецидив произошел у двух пациентов после прекращения приема препарата. Истинный показатель рецидивов можно определить только после прекращения лечения у всех пациентов.

Наконец, хотя токсичность была выше у пациентов, лечившихся циклоспорином, почти все побочные эффекты были обратимыми, и часть токсичности, вызванной антилимфоцитарным глобулином, например лихорадка и сывороточная болезнь, фактически была смягчена циклоспорином. Должно быть возможным уменьшить дозу преднизолона, используемого в режиме циклоспорина, поскольку он давался в первую очередь для уменьшения побочных эффектов антилимфоцитарного глобулина, а не из-за его иммунодепрессивных свойств [34]. Также было бы желательно сократить время лечения циклоспорином. Это не только снизило бы стоимость лечения, но и смягчило бы потенциальные долгосрочные осложнения, такие как повышенная частота новообразований [35].

Результаты лечения комбинацией антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина выгодно отличаются от результатов, полученных другими группами исследователей, использовавших антилимфоцитарный глобулин [2-8, 13] или только циклоспорин [22, 23, 36-40]. В недавнем исследовании сравнивали антилимфоцитарный глобулин с циклоспорином у 82 пациентов с тяжелой апластической анемией и обнаружили сопоставимые показатели ответа и выживаемости в группах лечения [41].

Результаты нашего исследования следует рассматривать в контексте современных альтернативных методов лечения пациентов с апластической анемией. Мы согласны с рекомендациями, полученными в результате ретроспективных анализов [13], что трансплантация костного мозга от HLA-идентичного родственного донора является методом выбора для пациентов младше 20 лет с очень тяжелым заболеванием, поскольку заболеваемость при трансплантации костного мозга существенно снизилась, долгосрочное выживание лучше, когда эти пациенты лечатся трансплантацией, а не иммуносупрессией, и выжившие пациенты могут считаться излечившимися от своего заболевания. У пациентов промежуточной возрастной группы (от 20 до 45 лет) с тяжелым или очень тяжелым заболеванием необходимо выявить факторы, которые предсказывают выживаемость после иммуносупрессивной терапии [13]. В нашем исследовании количество гранулоцитов до лечения ниже $0,2 \times 10^9$ на литр было связано с низким уровнем ответа и короткой выживаемостью у всех пациентов. Данные литературы также рекомендуют проводить трансплантацию костного мозга от семейного донора этим пациентам с высоким риском, даже если им больше 20 лет; в настоящее время обсуждается использование трансплантации от неродственных доноров в этой группе [42].

Эффективность от ИСТ у больных АА по данным литературы достигает 75% [9]. По данным Михайловой Е.А. и соавт. (2014) в результате комбинированной ИСТ включающей повторные курсы АТГ и длительную терапию ЦсА 85% больных АА ответили положительно [10]. В нашем исследовании положительный ответ на 1-й курс ИСТ имелся у 83% больных. Высокий процент эффективности в нашем исследовании скорее всего связан относительно маленькой выборкой и небольшим сроком наблюдения. Следовательно, данный высокий процент эффективности будет непременно меняться, в зависимости от включения в исследование новых пациентов и по мере увеличения сроков наблюдения от начала лечения.

В Недавнем Кокрановском систематическом обзоре представлена выживаемость больных АА, которая варьировала от 47 до 84% при ТКМ и от 45 до 87% при ИСТ [11]. Нам же предстоит изучить выживаемость больных в процессе дальнейшего наблюдения за ними. Следует отметить, что в стране выживаемость больных АА до последнего времени не превышала 20% к концу первого года наблюдения.

Довольно высокая успешность применения препаратов антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А, отражает широкий круг проблем, связанных с лечением заболевания, а также изменением подходов к ведению таких больных в Кыргызской Республике. Можно смело констатировать, что ИСТ в перспективе займет достойное место в лечении АА, и только благодаря его широкому внедрению в Кыргызстане, возможно будет перевести АА из группы серьезных заболеваний с крайне плохим исходом в группу излечимых болезней, с высокой вероятностью длительной ремиссии.

Здесь хочется отметить причины, по которым не всегда возможно применение ИСТ: к ним относятся инфекционные осложнения, которые остаются основной причиной смерти больных АА, и высокая стоимость препарата. Из-за дороговизны препарата не все наши больные в состоянии позволить себе назначение ИСТ, а государство до сих пор не закупает препараты на бюджетные средства. В тех случаях, когда невозможно провести ИСТ, на первый план выступает спленэктомия, роль которой очень велика и ее нельзя недооценивать [12]. Как основной метод лечения, она сохраняет актуальность в нашей стране по сей день.

Таким образом, использование иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией способствовало раннему достижению ответа на лечение с последующей минимизацией последствий сопроводительной терапии и инфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Терапия больных апластической анемии 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 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 ($p < 0,01$).

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 сократилась до 20,2%.

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

5. Другие возможные факторы, включающие пол, время от постановки диагноза до лечения, количество лимфоцитов, количество ретикулоцитов, количество тромбоцитов не показали себя в качестве прогностических факторов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичной постановке клинического диагноза «апластической анемии» рекомендуется минимизировать сроки назначения гормональной терапии короткими курсами и ограничиться гемотрансфузионной терапией.
2. При решении вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии больным апластической анемией рассмотреть возможность незамедлительного использования антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорина А.
3. Воздержаться от отмены циклоспорина А у больных апластической анемией, даже по достижении качественной ремиссии и клинико-гематологического улучшения по показателям крови.
4. По ходу назначения и после завершения иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином (АТГАМ) и циклоспорином А рекомендуется использовать высокогорную климатотерапию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Актуальность лечения апластической анемии [Текст] / М. Салиева, Р. Джалалов, А. Абдурахимов и др. // Re-Health Journal. – 2020. Т. 6, № 2 – 3. – С. 23 – 29.
2. **Ахмедова, З. Б.** Изучение особенностей заболеваемости апластической анемией [Текст] / З. Б. Ахмедова, Д. С. Маткаримова // Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18, №2. – С. 38.
3. Выявление скрытых аномалий кариотипа при миелодиспластическом синдроме [Текст] / А. В. Кохно, М. А. Пименова, Е. Н. Паровичникова, и др. // Гематология и трансфузиология – 2014. – Т. 59 – № 1 – С. 25–28.
4. **Горонкова, О. В.** Апластическая анемия у детей: Современная концепция дифференциальной диагностики [Текст] / О. В. Горонкова, А. В. Павлова, Е. В. Райкина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23, №2. – С. 208-220.
5. Динамика ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии [Текст] / З.Т. Фидарова, Е. А. Михайлова, И. В. Гальцева и др.// Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 8. – С. 490 – 494.
6. Изменение Некоторых показателей системы гемостаза у пациентов с апластической анемией в стадии ремиссии [Текст] / В. А. Кобилянская, С. С. Бессмельцев, Т. В. Морозова, и др. // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13, №3. – С. 41-42.
7. Исследование функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток котского мозга при апластической анемии у детей [Текст]. / Я. И. Исайкина, Е. Г. Лях, И. В. Емельянова и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 5, №2. – С. 141-149.

8. Клиническое значение генетических мутаций при приобретенной апластической анемии у детей [Текст] / И. В. Емельянова, Т. А. Углова, А. А. Мигас и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, №4. – С. 467– 473.
9. Клональные хромосомные перестройки у больных апластической анемией в начале заболевания и при трансформации [Текст] / Ю. В. Ольшанская, Е. А. Михайлова, Е. В. Домрачева и др. // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 7, № 78. – С. 31 – 37.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.) [Текст] / Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, В. В. Троицкая и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т.2, №65. – С. 208 – 226.
11. **Кокорева, М. А.** Прогнозирование побочных эффектов циклоспорина у больных приобретенной апластической анемией при проведении иммуносупрессивной терапии [Текст] / М. А. Кокорева, А. С. Лучинин // Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии. – 2024. – С. 31-40.
12. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антитимоцитарного глобулина [Текст]/ Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, Е. Н. Устинова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 4, № 59. - С. 11
13. Национальные рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии [Текст] / А. Д. Кулагин, И. А. Лисуков, В. В. Птушкин и др.// Онкогематология. – 2014. – №2. – С. 20–28.
14. Определение ПНГ- клона у больных апластической анемией на различных этапах течения заболевания и лечения [Текст] / З. Т. Фидарова, Е. А. Михайлова, С. А. Луговская, Е. В. Наумова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 84

15. Олигоклональность и субпопуляционный состав Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией [Текст] / А. В. Абрамова, И.В. Гальцева, Е. А. Михайлова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 4, № 65. – С. 417 – 430.

16. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения [Текст] / Е. Р. Шилова, Т. В. Глазанова, Ж. В. Чубукина и др. // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 3, № 12. – С. 319 – 328

17. Патогенез апластической анемии (обзор литературы) [Текст] / Э. М. Садабаев, У. Ж. Тажибаева, М. А. Арстанбекова и др. // Вестник КГМА – 2023. - Т 2, №2. - С. 56-64

18. Применение Элтромбопага в программах лечения больных апластической анемией. [Текст]/ Е. А. Михайлова, А. В. Лучкин, А.В. Абрамова и др. // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №1. – С. 29 – 40.

19. Прогностические факторы ответа на иммуносупрессивную терапию при приобретенной апластической анемии у детей. [Текст] / И. В. Емельянова, Т. А. Углова, Я. И. Исяйкина и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 66-67.

20. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии [Текст]/ Е. А. Михайлова, В. Г. Савченко, Е. Н. Устинова и др.// Терапевтический архив – 2006. – №8. – С. 52 – 57.

21. Стандартизация диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии с помощью проточной цитометрии [Текст]/ Е. В. Наумова, М. Е. Почтарь, Д. Г. Кисиличина и др.// Клиническая и лабораторная диагностика – 2013. – № 7 – С. 54–58.

22. 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.

23. Частота и прогностическое значение укорочения теломерных участков ДНК при апластической анемии [Текст]/ А. Д. Кулагин, В. И. Борисов, Н.В. Пронкина и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, №1 – С. 20.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability [Text]/ J. B. Bussel, G. Soff, A. Balduzzi, N. Cooper et al. // Drug Des. Devel. Ther. – 2021. – Vol. 15. – P. 2243–2268.
28. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia [Text]/ B. M. Camitta, E. D. Thomas, D. G. Nathan et al. // Blood. – 1979. – Vol. 53. – P. 504–514.
29. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [Text] / A. Tichelli, H. Schrezenmeier, G. Socie et al. // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 4434–4441.
30. Abnormalities of quantities and functions of natural killer cells in severe aplastic anemia [Text] / C. Liu, Z. Li, W. Sheng et al. // Immunol. Invest. – 2014 – Vol. 43 – P. 491–503.

31. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [Text] / P. Scheinberg, O. Nunez, B. Weinstein et al. // *Blood*. – 2012.- Vol. 119. – P. 345 – 354.
32. Abnormal immunity and stem/ progenitor cells in acquired aplastic anemia [Text] / J. P. Lei, C. L. Zheng, Z. C. Han // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2010. – Vol. 75. – P. 79–93.
33. Antithoracic duct lymphocyte therapy of severe aplastic anemia [Text] / B. M. Camitta, R. J. O'Reily, L. Sensenbrenner et al. // *Blood*. – 1983 – Vol. 62. – P. 883 – 888.
34. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 50 Years or older with severe aplastic anemia [Text] / C. Rice, D. J. Eikema, J. C. W. Marsh et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 25. – P. 488 – 495.
35. Association of the interferon-gamma single nucleotide polymorphism +874(T/A) with response to immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia [Text] / H. Chang, F. Zeng, J. Y. Zhang, X. Y. Mu et al. // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2010. – Vol. 45. – P. 313 – 316.
36. Aplastic anemia: analysis of stromal cell function in long-term marrow cultures [Text] / L. A. Holmberg, K. Seidel, W. Leisenring et al. // *Blood*. – 1994. – Vol. 84 – P. 3685–3690.
37. A plasma microRNA signature as a biomarker for acquired aplastic anemia [Text] / K. Hosokawa, S. Kajigaya, X. Feng et al. // *Haematologica*. – 2017. – Vol. 102. – P. 69 – 78.
38. Antithymocyte globulin treatment of severe aplastic anaemia [Text] / W. J. Miller, R. F. Branda, P. J. Flynn et al. // *Br. J. Haematol.* – 1983. – Vol. 55. – P. 17–25.
39. Aplastic anemia: evidence for dysfunctional bone marrow progenitor cells and the corrective effect of granulocyte colony-stimulating factor in vitro [Text] / J. Scopes, S. Daly, R. Atkinson et al. // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. - P. 3179 – 3185.

40. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia [Text] / J. P. Maciejewski, C. Selleri, T. Sato et al. // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P. 1983–1991.
41. Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence [Text] / Y. Kunisaki, I. Bruns, C. Scheiermann et al. // Nature. – 2013. – Vol. 502. – P. 637–643.
42. **Barnes, D. W.** Aplastic anaemia in sublethally irradiated mice given allogeneic lymph node cells. [Text] / D. W. Barnes, R. H. Mole // Br. J. Haematol. – 1967. – 13. – P. 482–491.
43. Bcl-2 and Bcl-x expression in the CD34+ cells of aplastic anaemia patients: relationship with increased apoptosis and upregulation of Fas antigen [Text] / M. Ismail, F.M. Gibson, E. C. Gordon-Smith et al. // British Journal of Haematology. – 2001. – Vol. 113 – P. 706 – 712.
44. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party [Text] / A. Bacigalupo, J. Hows, E. Gluckman et al. // Br J Haematol. - 1988. – Vol. 70 – P. 177– 182.
45. Constitutive CD27/ CD70 interaction induces expansion of effector-type T cells and results in IFN γ -mediated B cell depletion [Text] / R. Arens, K. Tesselaar, P.A. Baars et al. // Immunity. – 2001. – Vol. 15. – P. 801–812.
46. **Callera, F.** Increased apoptotic cells in bone marrow biopsies from patients with aplastic anaemia [Text] / F. Callera, R. P. Falcao // British Journal of Haematology. – 1997. – Vol. 98 – P. 18 – 20.
47. **Camitta, B. M.** Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of androgens or transplantation on haematological recovery and survival. [Text] / B. M. Camitta, E. D. Thomas // Clin. Haematol. – 1978. – Vol. 7. – P. 587 – 595.
48. **Carreras, E. D.** The EBMT Handbook. [Text] / M. Mohty, N. Kroger // Cham (CH): Springer – 2019. – Vol. 7. – P. 185.

49. **Champlin, R. E.** Antitymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. [Text]/ R. E. Champlin, W.G. Ho, R. P. Gale // New Engl. J. Med. – 1983. –Vol. 308. – P. 113–118.

50. Cotransplantation of umbilical cord MSCs to enhance engraftment of hematopoietic stem cells in patients with severe aplastic anemia [Text] / Y. H. Chao, C. Tsai, C. T. Peng et al. // Bone Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 46 – P.1391 – 1392.

51. Comparative study of porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin and rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin as a first-line treatment of acquired severe aplastic anemia [Text] / M. Chen, C. Liu, X. Qiao, D. Zhou et al. // Leuk. Res. – 2018 – Vol. 5. – P. 55 – 60.

52. Changes in cytokine profile pre- and post-immunosuppression in acquired aplastic anemia [Text] / C. Dufour, E. Ferretti, F. Bagnasco et al. // Haematologica. – 2009 – Vol. 94 – P. 1743–1747.

53. Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anaemia patients [Text] / N. C. Giannakoulas, M. Karakantz, G.L. Theodorou et al. // Br J Haematol. – 2004 – Vol. 124 – P. 97– 105.

54. Chronic IFN γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. [Text] / S. F. Librgrets, L. Gutierrez, A. M. de Bruin et al. // Blood. – 2011. – Vol. 118. – P. 2578 – 2588.

55. Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children [Text] / A. Yoshimi, C. M. Niemeyer, M. M. Fuhrer et al.// Blood. – 2013. – Vol. 121. – P. 860–861.

56. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up [Text] / P. Sarracco, P. Quarello, AP. Iori, M. Zecca et al. // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 140. – P.197–205.

57. Comparable outcomes between younger (≤ 40 years) and older (> 40 years) adult patients with severe aplastic anemia after HLA-matched sibling stem cell transplantation using fludarabinebased conditioning [Text] / S. H. Shin, Y. W. Jeon, J. H. Yoon et al. // Bone Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 51. – P. 1456 – 1463.
58. Danazol suppresses the production of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human monocytes [Text] / H. Mori, M. Nakagawa, N. Itoh et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 1990. – Vol. 24. – P. 45 – 50.
59. Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment [Text] / S. Kordasti, B. Costantini, T. Seidl et al. // Blood. – 2016. – Vol. 128. – P. 1193 – 1205.
60. Differential regulation of CXCL5 by FGF2 in osteoblastic and endothelial niche cells supports hematopoietic stem cell migration [Text] / K. A. Yoon, H. S. Cho, H.I. Shin et al. // Stem Cells Development. – 2012. – Vol. 21 – P. 3391–3402.
61. **Dubey, S.** Expression of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in bone marrow T cells and their levels in bone marrow plasma in patients with aplastic anemia [Text] / S. Dubey, P. Shukla, S. Nityanand // Ann. Hematol. – 2005. – Vol. 84 – P. 572 – 577
62. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) [Text] / A. Barone, A. Lucarelli, D. Onofrillo, F. Verzegnassi et al. // Blood Cells Mol. Dis. – 2015. – Vol. 55. – P. 40–47.
63. Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial [Text] / Champlin R. E., W.G. Ho, S. A. Feig, D. J. Winston et al. // Blood. – 1985. – Vol. 66. –P. 184–188.
64. Efficacy of combination therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A as a first-line treatment in adult patients with aplastic anemia: a

comparison of rabbit and horse formulations [Text] / T. Suzuki, H. Kobayashi, Y. Kawasaki et al. // Int. J. Hematol. – 2016. – Vol. 104. – P. 446 – 453.

65. Efficacy of rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment of severe aplastic anemia: an Asian multicenter retrospective study [Text] / S. Chuncharunee, R. Wong, P. Rojnuckarin, et al. // Int. J. Hematol. – 2016. – Vol.104 – P.454 – 461.

66. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. [Text]/ M. G. Afable, M. Shaik, Y. Sugimoto, P. Elson et al. // Haematologica. – 2011. – Vol. 96. – P. 1269–1275.

67. Efficacy of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin compared to rabbit antithymocyte immunoglobulin as a first-line treatment against acquired severe aplastic anemia [Text] / L. Liu, L. Ding, L. Hao, X. Zhang et al. // Ann. Hematol. – 2015 – Vol 4. – P. 729 – 737.

68. Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia [Text] / O. Goronkova, G. Novichkova, T. Salimova et al. // Blood Adv. – 2023. – Vol.7. – P. 953 – 962.

69. Efficacy and safety of porcine ALG compared to rabbit ATG as first-line treatment for children with acquired aplastic anemia [Text] / Y. Zhu, Y. Yang, W. Yang et al. // Eur. J. Haematol. – 2020. – Vol. 104. – P. 562 – 570.

70. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a Phase II/III, multicentre, open-label study. [Text] / J. Jang, Y. Tomiyama, K. Miyazaki et al. // Br. J. Haematol. – 2021. – Vol. 192. – P. 190–199.

71. Efficacy of eltrombopag with immunosuppressive therapy for children with acquired aplastic anemia [Text] / Y. Zhao, W. Yang, X. Zhao et al. // Front Pediatr. – 2022. – Vol. 10. – P. 1095-1143.

72. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. [Text] / D. M. Townsley, P. Scheinberg P, T. Winkler et al.// N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. P. 1540–1550.

73. Epidemiological, clinical and genetic characterization of aplastic anemia patients in Pakistan [Text] / Z. Akram, P. Ahmed, S. Kajigaya et al.// Annals of hematology. – 2019.- Vol. 98. – P. 301–312.

74. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN-gamma [Text] / L. J. Alvarado, H. D. Huntsman, H. Cheng, D.M. Townsley et al. // Blood. – 2019. – Vol. 133. – P. 2043–2055.

75. Eosinophil differentiation in the bone marrow is inhibited by T cell-derived IFN-gamma [Text] / A. M. de Breuin, M. Buitenhuis, K. F. van der Sluijs et al. // Blood. – 2010. - Vol. 116 – P. 2559 – 2569.

76. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug [Text] / R. Desmond, D. M. Townsley, B. Dumitriu et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123. – P. 1818 – 1825.

77. Eltrombopag, oral immunosuppressant and androgen combination therapy in twelve patients with refractory severe aplastic anemia [Text] / Q. Qao, L. Zhang, X. Zhao et al. // Hematology. – 2020. – Vol.25. – P.341 – 347.

78. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naive severe aplastic anaemia [Text] / E. M. Groarke, B. A. Patel, F. Gutierrez-Rodrigues et al. // Br. J. Haematol. – 2021. – Vol. 192. – P. 605–614.

79. EWOGMDS/SAA European Working Group of Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Severe Aplastic Anemia (SAA) in children and adolescents. [Text] / M. K. Bierings, T. Masmas, M. Schmugge et al. // 2023.

80. **Fang, M.** Efficacy and safety of immunosuppressive therapy with or without eltrombopag in pediatric patients with acquired aplastic anemia: A Chinese retrospective study. [Text]/ M. Fang, H. Song, J. Zhang, S. Li, D. Shen, Y. Tang // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2021. – Vol. 38. – P. 633–646.

81. First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012 [Text] / A. Bacigalupo, R.

Oneto, H. Schrezenmeier, B. Hochsmann et al. // *Am. J. Hematol.* – 2018. – Vol. 93. – P. 643–648.

82. First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin [Text] / K. Pawelec, M. Salamonowicz, A. Panasiuk, U. Demkow et al. // *Adv. Exp. Med Biol.* – 2015. – Vol. 836. – P. 55 –62.

83. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy [Text] / N. Yoshida, R. Kobayashi, H. Yabe et al. // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 99 – P. 1784–1791.

84. Functional characterization of CD4⁺ T cells in aplastic anemia [Text] / S. Kordasti, J. Marsh, S. Al-Khan et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. 119 – P. 2033–2043.

85. **Georges, G. E.** Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment [Text] / G.E. Georges, K. Doney, R. Storb // *Blood Adv.* – 2018. – Vol 2. – P. 2020 – 2028.

86. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [Text] / S.B. Killick, N. Bown, J. Cavenagh, I. Dokal et al. // *Br. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 172. – P. 187–207.

87. Haemopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. [Text] / J. Scopes, M. Bagnara, E. C. Gordon-Smith et al. // *British Journal of Haematology.* – 1994. – Vol. 86 – P. 427 – 430.

88. Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair [Text] / A. Wilson, E. Laurenti, G. Oser et al. // *Cell.* – 2008. – Vol. 135 – P. 1118– 1129.

89. Homozygosis for (12) CA repeats in the first intron of the human IFN γ gene is significantly associated with the risk of aplastic anaemia in Caucasian population [Text] / C. Dufour, M. Capasso, J. Svahn et al. // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 126. – P. 682 – 685.

90. Human marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) express hematopoietic cytokines and support long-term hematopoiesis when differentiated

toward stromal and osteogenic lineages [Text] / M. K. Majumdar, M. A. Thiede, S. E. Haynesworth et al. // J. Hematother. Stem Cell Res. – 2000. – Vol. 9 – P. 841–848.

91. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia [Text] / P. Scheinberg, O. Nunez, B. Weinstein et al. // N. Engl. J. Med. – 2011–Vol. 365. – P. 430–438.

92. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naive aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Yang, J. Chen, H. Zhang et al. // Ann. Hematol. – 2017. – Vol. 96. –P. 2031 – 2043.

93. Immune-mediated bone marrow failure in C57BL/6 mice [Text] / M. Chen, M. J. Desierto, X. Feng et al. // Exp Hematol. – 2015. – Vol. 43. – P. 256 – 267.

94. Interferongamma impairs proliferation of hematopoietic stem cells in mice [Text] / A. M. de Bruin, O. Demirel, B. Hooibrink et al. // Blood. – 2013. – Vol. 121. – P. 3578 – 3585.

95. IFN-gamma induces monopoiesis and inhibits neutrophil development during inflammation [Text] / A.M. de Bruin, S. F. Libregts, M. Valkhof et al. // Blood. – 2012. – Vol. 119 – P. 1543– 1554.

96. Incidence of adult acquired severe aplastic anemia was not increased in Shanghai, China [Text] / R. Fan, W. Wang, X.Q. Wang et al. // Annals of hematology. – 2011. – Vol. 90. – P. 1239 – 1240.

97. Immunoregulatory cytokine polymorphisms in Italian patients affected by paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia [Text] / E. Fermo, P. Bianchi, W. Barcellini et al. // Eur. J. Immunogenet Off J. Brit. Soc. Histocompatibility Immunogenet. – 2004. – Vol. 31. – P. 267–269.

98. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival [Text] / M. Furher, U. Rampf, I. Baumann, A. Faldum et al. // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 2102 – 2104

99. Impairment of hematopoietic stem cell niches in patients with aplastic anemia [Text] / L. Wu, W. Mo, Y. Zhang Y et al. // Int J Hematol. – 2015. – Vol. 102 – P. 645 – 653.

100. Incidence and treatment outcome of aplastic anemia in Taiwan-real-world data from single-institute experience and a nationwide population-based database [Text] / S. S. Li., Y. T. Hsu, C. Chang et al. // Annals of hematology. – 2019. – Vol. 98. – P. 29 – 39.

101. In vivo RNAi screen unveils PPARgamma as a regulator of hematopoietic stem cell homeostasis [Text] / M. Sertorio, W. Du, S. Amarachintha et al. // Stem Cell Reports. – 2017. – Vol. 8 – P. 1242–1255.

102. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia [Text] / E. Sloand, S. Kim, J. P. Maciejewski et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1185 – 1191.

103. IFN-gamma causes aplastic anemia by altering hematopoietic stem/progenitor cell composition and disrupting lineage differentiation. [Text] / F. C. Lin, M. Karwan, B. Saleh et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124 – P. 3699–3708

104. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia [Text] / S. J. Rosenfeld, J. Kimball, D. Vining, N. S. Young // Blood. – 1995. – Vol. 85. – P. 3058 – 3065.

105. Interferon-gamma attenuates the survival activity of G-CSF through PI3 K/Akt signaling pathway in mouse multipotent progenitor cells [Text] /H. Liu, K. Mihara, G. Song et al. // Ann. Hematol. – 2007. – Vol. 86. – P. 547–555.

106. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anaemia [Text] / J. P. Maciejewski, C. Selleri, T. Sato et al. // British Journal of Haematology – 1995. – Vol. 91 – P. 245–252.

107. **Jalaeikhoo, H.** Immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia: a single-center retrospective study [Text] / H. Jalaeikhoo, A. Khajeh - Mehrizi // Plos. One. – 2015. – Vol. 10. – P. 0126925.

108. Lymphokine overproduction in severe aplastic anemia is not related to blood transfusions. [Text] / W. Hinterberger, G. Adolf, P. Bettelheim et al. // Blood. – 1989. – Vol. 74. – P. 2713–2717.

109. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children [Text] / D. C. Jeong, N. G. Chung, B. Cho et al. // Haematologica. – 2014. – Vol. 99. – P. 664 – 671.

110. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults [Text] / K. Kaito, M. Kobayashi, T. Katayama et al. // Br. J. Haematol. – 1998. – Vol. 103. – P. 297 – 303.

111. Longterm outcome in acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens [Text] / X. Leleu, L. Terriou, A. Duhamel et al. // Ann. Hematol. – 2006. – Vol. 85. – P. 711 – 716.

112. **Liu, Z. G.** Molecular mechanism of TNF signaling and beyond [Text] / Cell Res. – 2005 – Vol. 15 – P. 24–27.

113. **Li, F. P.** The mortality of acquired aplastic anemia in children [Text] / F.P. Li, B.P. Alter, D. G. Nathan // Blood. – 1972 – Vol. 40 – P. 153 – 162.

114. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: a single-center experience [Text] / Y. Li, X. Li, M. Ge et al. // Ann. Hematol. – 2011. – Vol. 90. – P. 529 – 537.

115. Longterm outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. [Text] / A. Tichelli, R. P. de Latour, J. Passweg, et al. // Haematologica. – 2020. – Vol.105. – P. 1223–1231.

116. Low response rate to ATG-based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia [Text] / K. Vaht, M. Goransson, K. Carlson, C. Isaksson et

al.// A Swedish nationwide cohort study. Eur. J. Haematol. – 2018. – Vol. 100. – P. 613 – 620.

117. Macrophage TNF-alpha licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia [Text] / W. Sun, Z. Wu, Z. Lin et al. // Blood. – 2018 – Vol. 132. – P. 2730–2743.

118. **Marsh, J. C.** Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? [Text] / J. C. Marsh, A.G. Kulasekararaj // Blood. – 2013. – Vol.122. – P. 3561 – 3567.

119. **Marsh, J. C.** The case for upfront HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as a curative option for adult acquired severe aplastic anemia [Text] / J. C. Marsh, A. M. Risitano, G. J. Mufti // Biol Blood Marrow Transplant. -2019.- Vol. 25.- P.277–284 Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement [Text] / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller et al. // Cytotherapy. – 2006. – Vol. 8 – P. 315–317.

120. Metaanalysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. [Text] / J. Hayakawa, J. Kanda, Y. Akahoshi, N. Harada et al. // Int J. Hematol. – 2017. – Vol. 105. – P. 578 – 586.

121. Markedly high plasma thrombopoietin (TPO) level is a predictor of poor response to immunosuppressive therapy in children with acquired severe aplastic anemia [Text] / S. Elmahdi, H. Muramatsu, A. Narita, O. Ismael et al. // Pediat. **McQuilten, Z.** Efficacy and safety of avatrombopag in combination with immunosuppressive therapy in treatmentnaive and relapsed/refractory severe aplastic anaemia: protocol for the DIAAMONDAva-FIRST and DIAAMOND-Ava-NEXT Bayesian Optimal Phase II trials [Text] / Z. McQuitten, S. Heritier, L. Fox, V. Fox et al.// BMJ Open. – 2024. – Vol. 14. – P. 76 - 246.

122. Multivariate logistic analysis of predictors of response to immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia: a double-center study [Text] / C. Gu, X. Zhu, X. Qiao, X. Zhai et al. // Hematology. – 2019. – Vol. 24. – P. 282 – 289.

123. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects [Text] / F. Gao, S. M. Chiu, D. A. Motan et al. // Cell Death Dis. – 2016. – Vol. 7 – P. e2062.

124. Mesenchymal stem cell benefits observed in bone marrow failure and acquired aplastic anemia [Text] / V. F. Gonzaga, C. V. Wenceslau, G.S. Lisboa et al. // Stem Cells Int. – 2017. – Vol. 2017 - 8076529.

125. **Moore, MA.** Immunosuppression in aplastic anemia – postponing the inevitable? [Text] / MA. Moore, H. Castro-Malaspina // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1358 – 1360.

126. **Mohty, M.** Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond [Text] / Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 1387–1394.

127. **Nakagawa, MM.** Constitutive activation of the canonical NF-kappaB pathway leads to bone marrow failure and induction of erythroid signature in hematopoietic stem cells [Text] / MM. Nakagawa, CV. Rathinam // Cell Reports. – 2018. – Vol. 25. – P. 2094–2109. e4.

128. Nationwide survey in France on the use of romiplostim in patients with refractory severe aplastic anemia [Text] / L. P. Zhao, D. Sicre, F. Fontbrune et al. // Bone Marrow Transplant. – 2019. – Vol. 54 – P. 1161–1163.

129. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia [Text] / R. Peffault de Latour, R. Tabrizi, A. Marcais, T. Leblanc et al. // Am. J. Hematol. – 2018. Vol. 93. – P. 635 – 642.

130. Optimization of therapy for severe aplastic anemia based on clinical, biologic, and treatment response parameters: conclusions of an international working group on severe aplastic anemia convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network [Text] / M. A. Pulsiper, N. S. Young, J. Tolar, et al. // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 17. – P. 291

131. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche [Text] / L. M. Calvi, G. B. Adams, K. W. Weibrecht et al. // Nature. – 2003.- Vol. 425. – P. 841–846.

132. 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 (EBMT) [Text] / A. Locascuilli, R. Oneto, A. Bacigalupo et al.// Haematologica. – 2007. – Vol.92 P. 11 – 18.

133. **Passweg, JR.** Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation [Text] / JR. Passweg, J. C. Marsh // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2010. – Vol. 1.- P. 36-42.

134. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia [Text] / H. Chang, K. H. Kim, H. S. Kim et al. // Eur. J. Haematol. – 2010. – Vol. 84. – P. 154–159.

135. Prolonged use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia in the real world [Text] / R. Li, N. Wang, X. Chai, L. Yang et al. // Clin. Exp. Med. – 2023. – Vol. 23. – P. 2619– 2627.

136. Poor potential of proliferation and differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells derived from children with severe aplastic anemia [Text] / Y. H. Chao, C. T. Peng, H. J. Harn et al. // Ann. Hematol. – 2010. – Vol. 89. – P. 715 – 723.

137. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party [Text]/ J. C. Marsh, A. Bacigalupo, H. Schrezenmeier et al. // Blood. – 2012. – Vol. 119. – P. 5391 – 5396.

138. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian

Pediatric Aplastic Anemia Working Group [Text] / M. Furher, S. Burdach, W. Ebell et al. // *Klin. Padiatr.* – 1998. – Vol. 210. – P.173 – 179.

139. Removal of dying cells and systemic lupus erythematosus [Text] / G.S. Grossmayer, L. E. Munoz, U.S. Gaip et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 15 – P. 383–390.

140. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia [Text] / W. Hinterberger, P.A. Rowlings, M. Hinterberger-Fischer // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126 – P. 116–122

141. Romiplostim is effective for eltrombopag-refractory aplastic anemia: results of a retrospective study. [Text] / M. Ise, H. Iizuka, Y. Kamoda et al. // *Int. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 112. – P. 787 – 794.

142. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children [Text] / S. Kojima, A. Ohara, M. Tsuchida et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 786 – 790.

143. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. [Text] / J. W. Lee, S. E. Lee, C. W. Jung et al.// *Lancet Haematol.* – 2019. – Vol. 6. – P. 562 – 572.

144. Results of immunosuppressive therapy in children with severe aplastic anaemia. Report of the Polish Paediatric Haematology Group [Text] / K. Pawelec, M. Matysiak, E. Niewiadomska, R. Rokicka-Milewska et al. // *Med. Wieku Rozwoj.* – 2008. – Vol. 12. – P. 1092 – 1097.

145. Rabbit antithymocyte globulin versus horse antithymocyte globulin for treatment of acquired aplastic anemia: a retrospective analysis [Text] / C. Vallejo, P. Montesinos, M. Polo et al. // *Ann. Hematol.* – 2015. – Vol. 94. – P. 947 – 954.

146. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells [Text] / R. T. Calado, W.T. Yewdell, K. L. Wilkerson et al. // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – P. 2236 –2243.

147. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality [Text] / B. M. Camitta, E. D. Thomas, D. G. Nathan, G. Santos et al. // Blood. – 1976. – Vol. 48. – P. 63 – 70.

148. **Sanchez-Medal, L.** Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia [Text] / L. Sanchez-Medal, A. Gomez-Leal, L. Duarte, M. Guadalupe Rico // Blood. – 1969. – Vol. 34 – P. 283 – 300.

149. **Scheinberg, P.** Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil [Text] / P. Scheinberg, O. Nunez, C. Wu, NS. Young // Br. J. Haematol. – 2006. – Vol. 133. – P. 606 – 611.

150. **Scheinberg, P.** How I treat acquired aplastic anemia [Text] / P. Scheinberg, NS. Young // Blood. – 2012. – Vol. 120. – P. 1185 – 1196.

151. **Scheinberg, P.** Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries [Text] / Br. J. Haematol. – 2021. – Vol. 194. – P. 954–969.

152. **Scheinberg, P.** Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia [Text] / P. Scheinberg, C. O. Wu, O. Nunez, NS. Young // Br. J. Haematol. – 2009. – Vol. 144. – P. 206 – 216.

153. **Scheinberg, P.** Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine [Text] / P. Scheinberg, C. O. Wu, O. Nunez, NS. Young // J. Pediatr. – 2008. – Vol. 153. – P. 814 – 819.

154. **Scheinberg, P.** Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia [Text] / P. Scheinberg, O. Nunez, NS. Young // Br. J. Haematol. – 2006. – Vol. 133. – P. 622 – 627.

155. **Schuster, F. R.** Highly skewed Tcell receptor V-beta chain repertoire in the bone marrow is associated with response to immunosuppressive drug therapy in children with very severe aplastic anemia [Text] / F.R. Schuster, B. Hubner, M. Fuhrer et al. // Blood Cancer J. – 2011. – Vol. 1 – P. e8.

156. **Serio, B.** Impact of immunogenetic polymorphisms in bone marrow failure syndromes [Text] / B. Serio, C. Selleri, J. P. Maciejewski // Mini Rev. Med. Chem. – 2011. – Vol. 11 – P. 544–552.

157. Similar outcomes of alemtuzumab-based hematopoietic cell transplantation for SAA patients older or younger than 50 years [Text]/ V. S. Sheth, V. Potter, S. A. Gandhi et al. // Blood Adv. – 2019.- Vol.3 – P. 3070–3079.

158. **Shahidi, N. T.** Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases [Text] / N. T. Shahidi, L. K. Diamond // N. Engl. J. Med. – 1961. – Vol. 264 – P. 953 – 967.

159. Single-cell RNA sequencing reveals novel cellular factors for response to immunosuppressive therapy in aplastic anemia [Text] / J. Jang, H. Kim, S. S. Park et al. // Hemasphere. – 2023. – Vol. 7. – P. 977.

160. **Timeus, F.** Flow cytometric evaluation of circulating CD34+ cell counts and apoptotic rate in children with acquired aplastic anemia and myelodysplasia [Text] / F. Timeus, N. Crescenzo, A. Doria et al. // Experimental Hematology. – 2005. – Vol. 33 – P. 597–604.

161. **Townsley, D. M.** Danazol treatment for telomere diseases [Text] / D. M. Townsley, B. Dumitriu, N. S. Young // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1095 – 1096.

162. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia [Text] / A. Bacigalupo, M. Valle, M. Podesta et al. // Exp. Hematol. – 2005. – Vol. 33 – P. 819–827.

163. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy–The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience [Text]/ A. Bacigalupo, R. Brand, R. Oneto, B. Bruno et al. // Semin Hematol. -2000. – Vol. 37. – P. 69–80.

164. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party [Text] / A. Bacigalupo, M. Chaple, J. Hows, M. T. Van Lint et al. // Br J Haematol. – 1993. – Vol. 83 – P. 145 – 151.

165. Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia [Text] / C. Bär, J. M. Povedano, R. Serrano, et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – P. 1770-1779.

166. The use of anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin and cyclosporine a to treat patients with acquired severe aplastic anemia [Text] / H. Bing, Y. Siyi, Z. Wei et al. // *Acta Haematol.* – 2010. – Vol. 124. – P. 245–250.

167. The risk of clonal evolution of granulocyte colony-stimulating factor for acquired aplastic anemia: A systematic review and meta-analysis [Text] / S. X. Ding, T. Chen, T. Wang, C. Y. Liu et al. // *Acta Haematol.* – 2018. – Vol. 140. P. 141 – 145.

168. Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: the effect of HLA-haploidentical marrow infusion [Text] / K. Doney, S. J. Dahlberg, D. Monroe, R. Storb, C. D. Buckner et al. // *Blood*. – 1984. – Vol. 63. – P. 342 – 348.

169. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts [Text] / T. Komori, H. Yagi, S. Nomura et al. // *Cell*. – 1997. – Vol. 89 - P. 755–764.

170. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study [Text] / A. Locascuilli, B. Bruno, A. Rambaldi et al. // *Haematologica*. – 2004. – Vol. 89. – P. 1054 – 1061.

171. The role of androgen therapy in acquired aplastic anemia and other bone marrow failure syndromes [Text] / M. Nassani, R.E. Fakih, J. Passweg, et al. // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13 – P. 1135- 1160.

172. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia [Text] / HS. Park, SN. Park, K. Im et al. // *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 178. – P. 603 – 615.

173. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective

randomized study [Text] / P. Scheinberg, C. O. Wu, O. Nunez, C. Boss et al. // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 348 – 354.

174. Treatment of aplastic anaemia with lower-dose anti-thymocyte globulin produces similar response rates and survival as per standard dose anti-thymocyte globulin schedules. [Text] / A. Scott, K. Morris, J. Butler, A. K. Mills et al. // Intern Med J. – 2016. – Vol. 46. – P. 1198 – 1203.

175. The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a singlecenter retrospective study [Text] / S.H. Shin, J. H. Yoon, S. A. Yahng et al. // Ann Hematol. – 2013.- Vol. 92. -P.817–824.

176. **Vila-del Sol, V.** IFN-gamma-induced TNF-alpha expression is regulated by interferon regulatory factors 1 and 8 in mouse macrophages [Text] / V. Vila-del Sol, C. Punzon, M. Fresno // J. Immunol (Baltimore, Md.: 1950). – 2008. – Vol. 181 – P. 4461–4470

177. **Young, N. S.** Aplastic anemia [Text] / N Engl. J. Med. – 2018 – Vol. 379. – P. 1643–1656.

178. **Young, N. S.** Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [Text] / N. S. Young, R. T. Calado, P. Scheinberg // Blood. – 2006. – Vol.108 – P. 2509–2519.

179. **Young N. S.** Hematopoietic cell destruction by immune mechanismsn acquired aplastic anemia [Text] / Semin Hematol. – 2000 – Vol. 37- P. 3 – 14.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



Акт внедрения результатов научно-исследовательской (диссертационной) работы Садабаева Эрбол Мисирбековича в учебный процесс постдипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

1. **Автор (соавторы) внедрения (ФИО полностью):** Садабаев Эрбол Мисирбекович, Маматов Сагынали Мурзаевич, кафедра госпитальной терапии с курсом гематологии КГМА им. И. К. Ахунбаева
2. **Наименование научно-исследовательской (диссертационной работы):** «Иммуносупрессивная терапия (атимицитарный глобулин/Циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных апластической анемией»
3. **Краткая аннотация.** Приобретенная апластическая анемия (АА) является серьезным гематологическим заболеванием, характеризующимся панцитопенией и аплазией или гипоплазией костного мозга. Трансплантация костного мозга (ТКМ) и иммуносупрессивная терапия являются основными терапевтическими методами, которые в настоящее время используются для лечения как детей, так и взрослых, с показателями успешности от 60% до 80%. Трансплантация костного мозга практически не доступна для больных нашей страны.
4. **Эффект от внедрения:**
 - улучшение исходов лечения у больных апластической анемией;
 - повышение знаний клинических ординаторов по направлению «гематология» во время обучения;
 - повышение знаний клинических ординаторов по направлению «внутренние болезни», во время прохождения цикла по разделу «гематология»
5. **Место и время проведения:** учебный процесс постдипломного образования КГМА им. И.К. Ахунбаева, применяется для обучения клинических ординаторов и интернов кафедры с сентября 2021 года.
6. **Форма внедрения:** циклы лекций, практические занятия и учебно-методические пособия по разделу «гематология» для клинических ординаторов по направлению «гематология».

Председатель УМПК КГМА им. И.К Ахунбаева,
доцент кафедры урологии и андрологии,
кандидат медицинских наук



К.Н. Стамбекова

К.М.н., ассистент кафедры госпитальной терапии,
профпатологии с курсом гематологии
КГМА им. И.К. Ахунбаева



Ф.Э. Иманалиева

Дата: «15» июня 2022 год

Директор
Национального центра онкологии
и гематологии

при Министерстве Здравоохранения
Кыргызской Республики

д.м.н. Букуев Н. М.



2025 год

**Акт внедрения результатов научно-исследовательской
(диссертационной) работы Садабаева Эрбол Мисирбековича в лечебную
деятельность Национального центра онкологии и гематологии (НЦОиГ)
при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики**

1. Автор (соавторы) внедрения (ФИО полностью): Садабаев Эрбол Мисирбекович, кафедра госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (КГМА им. И. К. Ахунбаева)
2. Наименование научно-исследовательской (диссертационной работы): «Иммуносупрессивная терапия (Антитимоцитарный глобулин/Циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных апластической анемией»
3. Краткая аннотация. Приобретенная апластическая анемия является серьезным гематологическим заболеванием, характеризующимся панцитопенией и аплазией или гипоплазией костного мозга. Трансплантация костного мозга и иммуносупрессивная терапия являются основными терапевтическими методами, которые в настоящее время используются для лечения как детей, так и взрослых, с показателями успешности от 60% до 80%. Трансплантация костного мозга практически не доступна в нашей страны.

4. Эффект от внедрения:

- улучшение исходов лечения у больных апластической анемией;
- достижение клинико-гематологического улучшения;
- улучшение скорости гематологического ответа в виде наступления ремиссии и уменьшение риска рецидива;
- достижение без рецидивной выживаемости.

5. Место и время проведения: отделение гематологии Национального центра онкологии и гематологии НЦОиГ при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики Кыргызской Республики.

6. Форма внедрения: практические рекомендации по использованию иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии НЦОиГ при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики Кыргызской Республики.

Представители организации, в которую внедрена разработка

Зав. отделением гематологии НЦОиГ,
кандидат медицинских наук, доцент  О. А. Джакыпчаев

Представители организации, из которого исходит внедрение

Ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии
КГМА им. И. К. Ахунбаева,
кандидат медицинских наук

  М. О. Эралиева

Подпись  М. О. Эралиева
зав. общим отделом
АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МЭДІКЕТТІК МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВ. МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ