

С.А. Дудкин, Д.В. Глушков, М.Ю. Горошкова,
А.В. Землянский, Е.П. Шабашкевич, Ф.К. Манеров

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
МУЗ Городская детская клиническая больница № 4,
г. Новокузнецк

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Проведен анализ лечения 9 пациентов с тяжелой и сверхтяжелой формами приобретенной апластической анемии у детей с применением антилимфоцитарного глобулина и циклоспорина А. Ответили на лечение 6 детей. Все они на настоящий момент в ремиссии. Бессобытийная выживаемость у этих пациентов 75 %. Показано, что иммуносупрессивная терапия – это высокоэффективный метод лечения апластической анемии, который является альтернативой аллогенной трансплантации костного мозга при отсутствии родственного донора.

Ключевые слова: дети, апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия.

The analysis of treatment of 9 patients with severe and very severe forms acquired aplastic anemia at children with application antilymphocyte globulin and cyclosporine is spent. Have answered treatment of 6 children. All of them at the present moment are in remission. Event Free Survival at these patients is 75 %. We observably that Immunosuppressive therapy a highly effective method of treatment aplastic anemia. We would like to attract to the fact that this therapy wich is enough effective, but expensive must be used only in the cases then the patient has not HLA-matched sibling donor for the bone marrow transplantation.

Key words: children, aplastic anemia, Immunosuppressive therapy.

Апластическая анемия (АА) – группа наследственных и приобретенных заболеваний, обусловленных дефектом стволовой клетки или ее микроокружения, что приводит к отсутствию или уменьшению продукции гемопоэтических клеток, жировому замещению костного мозга и, как следствие, панцитопении в периферической крови (табл. 1) [1].

Встречаемость АА – 0,2-0,6 больных на 100000 детского населения. Смертность при тяжелых формах АА без проведения трансплантации

костного мозга или иммуносупрессивной терапии (ИСТ) составляет более 80 % в течение первых 2-х лет из-за кровотечений и инфекции.

Лечение ПАА у детей, несмотря на прогресс, достигнутый в последние полтора десятилетия, остается проблемой, не получившей до настоящего времени адекватного разрешения.

Основные подходы для лечения этих заболеваний различны:

- Общепризнанно, что оптимальным методом лечения, обеспечивающим долгосрочную выживаемость 60-80 % больных, является аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) от HLA-совместимого сиблинга, однако на нее могут рассчитывать не более 30 % больных.
- Начиная с 1970 г., после первого сообщения Mathe et al. о восстановлении аутологичного гемопоэза после попытки аллогенной ТКМ у больного, кондиционированного антилимфоцитарным глобулином (АЛГ), применение АЛГ заняло лидирующее место в лечении АА, обеспечивая долгосрочную выживаемость, сравнимую с эффектом ТКМ.

Таблица 1

Классификация апластических анемий

Врожденные	Приобретенные
Анемия Фанкони	Идиопатические - 87 %
Анемия Эстрена-Дамешака	Вызванные вирусными гепатитами (флавовирус) - 6 %
Анемия Даймонда-Блекфана	Другими вирусами
Врожденный дискератоз	(моноклеоз,
Анемия Швахмана-Даймонда-Оски	ветряная оспа и др.) - 1 %
Амегакариоцитарная тромбоцитопения	Лекарственные и вызванные химическими веществами

- В середине 80-х годов появились первые сообщения об эффективности циклоспорина А (Cs А) в лечении АА и к настоящему времени результаты крупных европейских кооперативных исследований доказали эффективность этого препарата, сравнимую с таковой при применении АЛГ.

К сожалению, опыт применения ИСТ у детей в России очень мал. Мы сообщаем свои результаты лечения АА по протоколу IPH-93-APL 2-я версия (1996), основу которого составляет применение АЛГ и Cs А.

В период с августа 1995 года по ноябрь 2003 года нами наблюдались 9 детей с тяжелой и сверхтяжелой АА по критериям Camitta (табл. 2).

Таблица 2
Критерии тяжести апластической анемии (Camitta)

Тяжелая форма	Сверхтяжелая форма
Гранулоциты $< 0,5 * 10^9 / л$	Определяется только числом гранулоцитов $< 200 / мкл$
Тромбоциты $< 20,0 * 10^9 / л$	
Ретикулоциты $< 0,04 * 10^9 / л$	
Клеточность кроветворного костного мозга менее 25 % по данным трепанобиопсии	

Диагноз всем больным был поставлен по общему анализу крови, согласно критериям Camitta, выявленным трехкратно в течение 2-х недель. Это необходимое и достаточное исследование. Клеточность кроветворного костного мозга менее 25 % по данным трепанобиопсии, исследования миелограммы, определение уровня фетального гемоглобина, проба с диэпоксиданом, иммунофенотипирование лимфоцитов очень важны, особенно на первом этапе, для проведения дифференциального диагноза.

У 2-х детей АА развилась после перенесенного гепатита А, у 2-х — после приема левомисцетина, у одного ребенка — после лечения ангины бактريمом, в 4-х случаях причина неизвестна.

Клиническая картина характеризовалась симптомами панцитопении:

1) анемией, 2) тромбоцитопенией, 3) гранулоцитопенией.

У всех детей отмечался общеанемический синдром, зависящий как от миелодепрессии, так и от выраженности кровотечений.

Поражение мегакариоцитарного ростка обусловило кожные изменения от петехий до экхимозов у всех 9 больных. Носовые кровотечения и кровотечения из десен отмечены у 6 пациентов, кишечные кровотечения — у 3-х, маточные — у 2-х из них. У 6 детей агранулоцитоз проявлялся уже при поступлении инфекциями различного характера и степени выраженности: у 2-х пациентов — септициемией с высеваем *St. aureus*, у 3-х — грибковыми мукозитами, у одного — стрептококковым фаринготонзиллитом. Во время лечения трое больных перенесли грамотрицательную септицемию, у 3-х детей были выраженные грибковые поражения слизистых (табл. 3).

До окончательной постановки диагноза лечение не назначалось. Всем детям до начала лечения или

Таблица 3
Характеристика больных АА до начала лечения

Показатели	Абс. число
Общее число пациентов	9
Число больных с постгепатитной аплазией	2
Число больных с медикаментозной аплазией	3
Идиопатическая АА	4
Пол м/ж	4/5
Кровотечения	9
Инфекции	5

в начале его провели HLA-типирование членов семьи. Все дети с тяжелой АА, после проведения диагностических исследований и контроля инфекции, начинали лечение Cs А в дозе 5 мг/кг в сутки, разделенный на 2 приема. При достижении гематологического ответа больные продолжали получать Cs А до истечения полных 6 месяцев лечения, после чего дозу сандиммуна медленно снижали до полной отмены.

По мере поступления подключали антитимоцитарный (антилимфоцитарный) глобулин (АЛГ) в дозе 160 мг/м², вводимый за 4 дня (шести больным вводился козий АЛГ НИИ Геронтологии, трем — АТГ фирмы Апджон).

Двое детей получали метилпреднизолон в дозе 20 мг/кг в сутки с редукцией к 20 дню лечения, все дети — метилпреднизолон в дозе 10 мг/кг на время введения АЛГ. Семеро пациентов получали гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (граноцит или нейпоген) в дозах от 5 до 10 мкг/кг не менее 20 дней.

Все пациенты получали заместительное лечение эритроцитарной массой и тромбоцитарной взвесью для поддержания в периферической крови уровня гемоглобина более 80 г/л и количества тромбоцитов более $10,0 \times 10^9 / л$.

Все больные, с целью деконтаминации, получали ципринол и антимикотики через рот. Лечение инфекций, включая и бессимптомную лихорадку, начинали сразу с наиболее эффективных антибиотиков, перекрывающих весь спектр возможной флоры. При незначительных проявлениях грибковой инфекции назначался амфотерицин внутривенно. Строго соблюдался санитарно-эпидемиологический режим.

Критериями полного гематологического ответа являлись следующие показатели: Hb более 110 г/л, гранулоциты более $1,5 \times 10^9 / л$, тромбоциты более $100,0 \times 10^9 / л$. Частичный ответ регистрировали при достижении Hb 80-110 г/л, гранулоцитов $0,6-1,5 \times 10^9 / л$, тромбоцитов $30-80,0 \times 10^9 / л$, при отсутствии зависимости от гемотрансфузий. У больных, более чем в 2 раза уменьшивших потребность в гемотрансфузиях, при отсутствии тяжелых геморрагических эпизодов и септических осложнений регистрировался минимальный ответ. Результаты лечения оценивали у больных, получавших лечение не менее 4-х недель (обычно после 12 недель).

У 4-х детей достигнута полная ремиссия, ответ на терапию у них получен уже после месяца лечения,

2 ребенка находятся в частичной ремиссии с тенденцией к нормализации гемограммы. У одного больного отмечен минимальный ответ и ему после проведенной терапии была проведена удачная аллогенная трансплантация костного мозга от сестры. Двое детей погибли без ответа на лечение (девочка — от непрерывной череды генерализованных инфекций, мальчик — от внутричерепного кровоизлияния) (табл. 4).

Таблица 4
Результаты лечения апластической анемии

Показатели	Абс. число
Общее число пациентов	9
Число больных с полным ответом	4
Число больных с частичным ответом	2
Число больных с минимальным ответом	1
Умерло	2

Осложнения терапии были следующего характера:

- у 6 больных, получавших козий АЛГ НИИ Геронтологии — сывороточная болезнь;
- у всех больных на фоне приема Cs A отмечались гипертрофия десен, повышение азотистых шлаков крови, отеки и артериальная гипертензия, тремор.

Побочные эффекты были выражены умеренно и легко контролировались.

Несмотря на небольшое количество больных, мы попытались построить кривую выживаемости, результаты получились достоверными. Бессобытийная выживаемость равняется 75 %. (рис.).

Таким образом, в работе получены результаты, сравнимые с данными кооперативных групп исследования, но, так как количество больных невелико, можно ожидать ухудшения показателей при увеличении сроков наблюдения и присоединении новых пациентов.

Следует особо подчеркнуть, что эта достаточно эффективная, но дорогостоящая терапия должна применяться только у больных, не имеющих родственного донора костного мозга, и может проводиться в центрах, владеющих навыками сопроводительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Анемии у детей: диагностика и лечение: Практ. пособ. для врачей. — М., 2000. — 86 с.
2. Протокол лечения приобретенных апластических анемий IPH-93-APL. — 1996, Версия 2.

Рисунок
Бессобытийная выживаемость

