

ЭТИОЛОГИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Т.В. Петрова

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: апластическая анемия, стволовая клетка

Введение

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

Механизмы, ведущие к остановке пролиферации полипотентных стволовых клеток, до сих пор остаются во многом неясными, однако известны некоторые причины, приводящие к угнетению костномозгового кроветворения:

- лекарственные средства (хлорамфеникол, сульфаниламиды, фенилбутазон, фуросемид, аллопуринол и др.) [3];
- воздействие токсинов (пестициды, ароматические соединения и др.) [4];
- инфекционные агенты (вирусы гепатита, вирус Эпштейна — Барр и др.) [5];
- радиация.

В большинстве случаев, однако, установить фактор, приведший к развитию АА, невозможно. Для последних случаев принят термин идиопатические АА.

Патогенез

Несмотря на то что точные механизмы причин гибели СКК при АА до сих пор в большой степени остаются неясными, данные, полученные разными группами ученых за последние годы, позволили выдвинуть несколько гипотез о причинах гибели СКК.

Эксперименты, проведенные *in vitro*, а также клинический ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) 70% больных позволили предположить, что АА является аутоиммунным заболеванием. Тем не менее доказательства роли аутоиммунитета в развитии АА являются большей частью косвенными, картина иммунного ответа остается неполной, а конкретные антигены, вызывающие эту иммунную реакцию, до сих пор не известны вследствие технических трудностей, возникающих у исследователей при проведении опытов, что непосредственно связано с гипоклеточностью КМ при данном заболевании. Известно, что некоторые антигены не только способны инициировать В-клеточный ответ иммунной системы, но и являются мишенями для CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток. На основании этого было выдвинуто предположение, что при АА аутоантигены также могут не только вызывать Т-клеточный ответ, но и способствовать выработке аутоантител. Такие аутоантитела могли бы служить суррогатными маркерами аутоантигенов, присутствующих в организ-

ме больных АА. Используя этот принцип, разные группы ученых охарактеризовали несколько предположительно важных аутоантигенов, участвующих в развитии АА, таких как кинектин, диазепамсвязывающий белок-1 и миезин.

Кинектин — белок, который широко экспрессирован в различных клетках организма, таких как клетки печени, яичников, яичек, а также во всех гемопоэтических клетках, включая CD34⁺ клетки. В исследованиях, проведенных N. Higaio и соавт. [6], было показано наличие аутоантител к кинектину у больных АА и их отсутствие у здоровых людей, а также у больных другими аутоиммунными заболеваниями. Число больных АА, у которых были обнаружены антитела к кинектину, в Японии было в 4 раза больше (40% от общего числа больных АА), чем в США (10%), что подтверждает популяционную гетерогенность в этиологии заболевания [6]. У разных больных аутоантитела вырабатывались на различные эпитопы кинектина. Проведенные *in vitro* опыты выявили, что CD8⁺ Т-клетки, которые взаимодействовали с дендритными клетками, несущими пептиды, полученные из кинектина, могли подавлять образование гранулоцитарно-моноцитарных колониеобразующих единиц (КОЕ-ГМ), однако *in vivo* таких цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) выявить не удалось [7]. Кинектин является достаточно большой молекулой, вследствие чего несколько разных пептидов, полученных из этой молекулы, могут быть представлены HLA-молекулами 1-го класса Т-клеткам. Возможность презентирования пептидных эпитопов кинектина многими аллелями HLA объясняет то, что кинектин может служить аутоантигеном для разных больных АА с различными типами HLA.

Другой предполагаемый аутоантиген — диазепамсвязывающий белок-1 — является ферментом, необходимым для окисления непредельных жирных кислот, он также широко распространен в тканях. В работе X. Feng и соавт. [8] возможный эпитоп для Т-клеток, полученный из этого белка, мог стимулировать Т-клетки больных АА.

В сыворотке 37% больных АА также встречаются антитела к миезину, мембранному белку, участвующему в сборке микротрубочек. Миезин экспрессирован в Т-клетках и моноцитах, но не в CD34⁺ клетках здоровых людей, а также в клеточных линиях миелоидного лейкоза. Н. Takamatsu и соавт. [9] показали, что добавление антител к миезину к линии миелоидного лейкоза вело к выделению клетками этой линии большого количества фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Скорее всего, аналогичным образом в организме больных АА антитела к миезину могут вызывать супрессию гемопоэза, стимулируя продукцию ФНО- α моноцитами.

Среди других доказательств аутоиммунной природы АА можно назвать и то, что, как и для других аутоиммунных заболеваний, для АА описана корреляция с определенными аллелями HLA. Было показано, что у больных АА старше 40 лет частота встречаемости аллеля HLA-DR1501 составляла 52% и коррелировала с присутствием небольшого числа CD55-CD59-клеток, характерных для пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Такие больные хорошо отвечали на ИСТ. В то же время

в нормальной популяции встречаемость HLA-DR1501 не превышала 28% [10]. У детей, больных АА, частота встречаемости HLA-DR1501 не отличалась от таковой в контрольной группе здоровых доноров и не была связана с хорошим или плохим ответом на ИСТ, что говорит о наличии различий в патофизиологии АА у взрослых и детей, больных АА [11].

Приведенные данные указывают на то, что в основе патогенеза АА лежит аутоиммунная реакция Т-лимфоцитов на антигены собственного организма. В работе А. Risitano и соавт. [12] у ряда больных АА наблюдалась олигоклональная экспансия Т-клеток. Присутствовавшая при этом высокая вариабельность последовательностей CDR3 мотивов в Т-клеточных рецепторах у разных больных говорила о большом разнообразии антиген-связывающих сайтов у больных АА. После успешной иммуносупрессивной терапии у больных возникали новые Т-клеточные клоны, что, скорее всего, было связано с появлением регуляторной популяции Т-клеток, отвечающих за восстановление гемопоэза [13]. У одного больного наблюдалось селективное уничтожение аутологичных гемопоэтических предшественников популяцией цитотоксических лимфоцитов, несущих на своей поверхности Т-клеточные рецепторы со специфичной V-β цепью.

В ранних лабораторных экспериментах удаление лимфоцитов из КМ больных АА способствовало увеличению числа кроветворных колоний в культуре, а их добавление к нормальному КМ, наоборот, уменьшало их число *in vitro* [14]. Было показано, что Т-клетки больных АА могут существовать в преактивированной форме. Такие Т-клетки содержат очень низкое количество мембранно-связанного и большое количество внутриклеточного FasL, который они могут быстро выбросить наружу и запустить процесс Fas/FasL опосредованного апоптоза в кроветворных клетках-предшественниках [15]. Т-лимфоциты больных АА, находящиеся в КМ, но не в периферической крови, производят в избытке такие цитокины, как интерферон-γ (ИФН-γ) и ФНО-α. Они стимулируют экспрессию Fas-антигена на поверхности CD34⁺ клеток костного мозга. На CD34⁺ гемопоэтических клетках у таких больных при этом повышена экспрессия рецептора к ФНО-α. В совокупности CD34⁺ клетки больных АА становятся более чувствительными к лизису в сравнении с клетками доноров. При удачном лечении АА ИСТ количество вышеописанных цитокинов в плазме крови достоверно снижается [16]. Неизвестно, один или разные сигнальные каскады активируются ФНО-α и ИФН-γ. Предполагают, что цитокины могут действовать через активацию p38/MapKpK-2 сигнального каскада, так как при подавлении экспрессии p38 снимается ингибирующий эффект ИФН-γ и ФНО-α на формирование колоний гемопоэтических предшественников, в том числе миелоидных и эритроидных, из КМ больных АА *in vitro* [17].

Как уже было отмечено, у больных АА наблюдается поляризация иммунного ответа в сторону 1-го типа, что ведет к активации цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и последующему разрушению СКК [18]. При сравнении профилей генной экспрессии CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток больных АА и здоровых доноров оказалось, что у больных АА наблюдается нарушение в регуляции экспрессии генов, кодирующих цитокины, хемокины, генов, участвующих в формировании кальциевых и ионных каналов и регуляции иммунного ответа. При гематологической ремиссии уровень экспрессии некоторых из перечисленных генов имел тенденцию нормализоваться [19].

Причины, по которым активируются Т-лимфоциты при АА, в большой степени остаются неясными. Предполагают, что это может быть связано с полиморфизмом в генах цитокинов, ассоциированных с увеличенным иммунным ответом. У больных АА встречаются нуклеотидные полиморфизмы в промоторе

ФНО-α, динуклеотидные повторы в гене, кодирующем ИФН-γ, а также полиморфизмы в гене IL6 [20]. Скорее всего с активацией ЦТЛ связана и конститутивная экспрессия гена *T-bet*, транскрипционного регулятора, необходимого для поляризации иммунного ответа в сторону 1-го типа, встречающаяся у большинства больных. Т-клетки таких больных имеют повышенный уровень белка t-bet, который, взаимодействуя с промотором ИФН-γ, активирует транскрипцию этого гена, вследствие чего клетки начинают производить больше ИФН-γ [21]. При заболевании АА в ряде случаев наблюдаются мутации в гене перфорины PRF1, что приводит к практически полному отсутствию перфорины в Т-клетках, а следовательно, неконтролируемому накоплению активированных ЦТЛ [22]. Часто встречаются и мутации в гене *Sap*, кодирующем белок-супрессор SLAM-активации Т-клеток, что влечет избыточную продукцию ИФН-γ и конститутивную активацию лимфоцитов [23]. Уменьшенное по сравнению с донорами число регуляторных Т-клеток вследствие сниженной экспрессии генов *FOXP3* и *NF-AT*, необходимых для направления развития Т-лимфоцита по регуляторному пути, также вносит свой вклад в избыточную активацию ЦТЛ наряду с вышеперечисленными факторами. Известно, что после успешной иммуносупрессивной терапии число регуляторных Т-клеток увеличивается [24].

Несмотря на перечисленные выше доказательства участия иммунного ответа в патогенезе АА, было бы неверным считать, что только аутоиммунная реакция организма на собственные СКК ответственна за возникновение АА. Существует ряд фактов, указывающих на то, что в основе заболевания могут лежать нарушения взаимодействия СКК со стромой КМ, а также нарушения в самих СКК. Известно, что на ИСТ отвечают 70% больных, тогда как 30% остаются рефрактерными как к одному, так и к нескольким курсам лечения ИСТ, более того, ряд больных, у которых был достигнут ответ на ИСТ, через некоторое время возвращаются в состояние аплазии. В 1997 г. W. Hinterberger и соавт. [25] провели ретроспективное исследование, в котором обобщили сведения о результатах трансплантаций КМ больных АА от однояйцевых близнецов, проведенных в период с 1984 по 1992 г. Оказалось, что в 70% случаев больным требовалось предварительное кондиционирование перед трансплантацией КМ, однако в 30% случаев КМ был успешно пересажен без кондиционирования и последующей ИСТ. Следовательно, у этих 30% больных в патогенезе АА задействованы иные, чем аутоиммунные, механизмы [25].

Нарушения в СКК могут являться одной из причин возникновения АА. Так, *in vitro* при посадке СКК больных АА на облученные стромальные подслои доноров образуется меньше КОЕ, чем при посадке CD34⁺ клеток здоровых доноров на облученные подслои больных [26].

Анализ экспрессии генов CD34⁺ клеток больных АА выявил снижение уровня экспрессии генов, ответственных за прохождение стадий клеточного цикла, в частности, гена киназы CDK6, участвующей в регуляции прохождения G1-фазы клеточного цикла, и ассоциированного с ней циклина D1, а также гена киназы CDK2, ответственной за преодоление точки перехода G1 — S и прохождение S-фазы, и ассоциированных с ней циклинов E и A. В то же время экспрессия генов, участвующих в процессе апоптоза, в том числе генов *Fas*, *Trail*, *Gadd45*, каспаз, была сильно увеличена [27].

Известно, что экспрессия трансмембранного транспортера гликопротеина-R, отвечающего за выведение посторонних веществ, в том числе лекарств, из СКК, существенно снижена у больных АА. Это может вести к накоплению лекарств внутри СКК и вызывать в итоге ее гибель [28]. Укорочение теломера, а следовательно, продолжительности жизни СКК, встречается у 30% больных. Причиной этого могут являться мутации и поли-

морфизмы в генах *TERT* [29] и *TERC* [30]. Из приведенных выше данных становится очевидно, что у ряда больных АА в СКК наблюдаются генетические и функциональные нарушения. Функциональные нарушения стромы, а следовательно, нарушение стромальной регуляции СКК, также может иметь место при АА.

Известно, что стромальные подслои из КМ некоторых больных АА не могут поддерживать клетки-предшественники, формирующие ГМ-КОЕ в длительной культуре костного мозга [31]. Более того, при тяжелой АА у клеток стромального микроокружения существенно снижается способность подавлять пролиферацию, способность первичной активации Т-лимфоцитов и продукцию такими лимфоцитами ИФН- γ [32].

Для нормального кроветворения необходимо взаимодействие СКК со стромой остеобластной и сосудистой ниш КМ. Основным компонентом стромы остеобластной ниши, регулирующей СКК, находящиеся в состоянии покоя, являются веретеновидные остеобласты. Регуляция самоподдержания СКК в этой нише происходит за счет взаимодействия молекул Notch-1 и Tie-2, находящихся на поверхности ранних кроветворных предшественников, и Jagged-1 и ангиопоэтин-1 (Ang-1), экспрессированных на остеобластах [33]. Сами веретеновидные остеобласты активируются и пролиферируют под действием паратиреоидного гормона (ПТГ) [34]. «Ниши» для пролиферирующих СКК располагаются в синусах костного мозга и связаны с эндотелиальными клетками, экспрессирующими, в частности, молекулу адгезии VCAM-1 [35] и фактор роста и регуляции клеток эндотелия VEGF [36]. При нормальном кроветворении гомеостаз ранних СКК поддерживают «ниши», основным компонентом которых являются остеобласты, а гомеостаз более зрелых, активно пролиферирующих и способных к миграции СКК — клетки сосудистых «ниш». Количество регуляторных молекул, экспрессируемых клетками ниш, связано с функциональным статусом СКК. Изменения экспрессии этих важных белков могут вести к возникновению различных заболеваний. Однако прямое определение количества регуляторных молекул чаще всего неосуществимо из-за невозможности получения чистой, функционально активной клеточной популяции. В то же время можно исследовать изменения уровня экспрессии молекул, участвующих в регуляции СКК в нишах, и таким образом прояснить патогенетические механизмы АА.

В нашей лаборатории был проведен сравнительный анализ экспрессии ряда генов, участвующих в регуляции ниш КМ, у больных АА и здоровых доноров на модели длительной культуры костного мозга (ДККМ) [37]. Полученные нами данные показали, что экспрессия отвечающего за поддержание СКК в состоянии покоя Ang-1 стромальными клетками в культурах больных АА была сильно снижена. Регуляция адгезии более зрелых СКК к сосудистой нише также, по-видимому, была нарушена, так как уровень VCAM-1 был сильно снижен в стромальных подслоях больных. Такое изменение в степени адгезии СКК к стромальным клеткам может вести к апоптозу СКК. Функционирование КМ и экспансия гемопоэтических клеток также зависят от целостности структуры микрососудов. Важнейшим регулятором ангиогенеза служит VEGF. У больных АА экспрессия VEGF значительно повышена по сравнению с нормальным КМ, что свидетельствует о возможной функциональной несостоятельности сосудистой ниши КМ у больных АА. Известно, что повышение экспрессии VEGF всегда связано с запросом и указывает на недостаточное количество сосудистого эндотелия в кроветворном микроокружении больных АА.

Исходя из совокупности данных о механизмах развития АА, имеющихся в настоящее время, можно заключить, что, скорее всего, каждый из приведенных выше механизмов принимает

участие в развитии заболевания, причем у разных больных могут в той или иной степени доминировать различные звенья патогенеза, что обуславливает крайнюю гетерогенность заболевания.

Клональная эволюция

АА со временем может эволюционировать в другие гематологические заболевания, характеризующиеся пролиферацией определенных клеточных клонов, такие как ПНГ или миелодиспластический синдром (МДС). Известно, что более чем у 50% больных АА встречается небольшое (менее 0,005%) количество клеток CD55-CD59-, хорошо определяемых с помощью проточной цитофлуориметрии [38]. Клетки данного фенотипа, называемые также ПНГ-клетками, характеризуются соматической мутацией в гене *Pig-A*, приводящей к элиминации гликозилфосфатидилинозитол-якорных белков, и свойственны больным ПНГ. Небольшое число таких клеток встречается в периферической крови даже у здоровых людей. Однако в этом случае ПНГ-клетки происходят из коммитированных предшественников, а не из СКК, как в случае заболевания ПНГ. К. Mochizuki и соавт. [39] в своем исследовании показали, что у больных АА, у которых число ПНГ-клеток превышает 0,1%, высок риск развития ПНГ и у 16% таких больных в течение 3–6 лет развивается гемолиз. Если же количество ПНГ-клеток не превышает 0,1%, то АА не эволюционирует в ПНГ [39]. Скорее всего, выживание таких мутантных клонов клеток связано с тем, что на их клеточной поверхности отсутствует большое количество белков, благодаря чему они, возможно, избегают иммунной атаки. Однако экспериментальных подтверждений этой гипотезы на данный момент нет [40].

Лечение

Тщательная постановка диагноза является необходимой перед выбором того или иного варианта лечения АА. Во-первых, проводится анализ причин цитопении у вновь диагностированных больных с целью исключения гипоклеточного МДС. Во-вторых, необходимо выяснить, не является ли заболевание наследственным. Больные должны быть проверены на наличие патологических цитогенетических клонов, которые могут присутствовать в крови 10% больных АА [41]. В частности, желательно проводить анализ на наличие клонов ПНГ. Подобные клоны в небольшом количестве присутствуют более чем у половины больных АА. Важным является и определение степени тяжести АА, необходимое для выбора соответствующего лечения, а также выступающее в качестве прогностического фактора [41, 42]. В данный момент общепринятое лечение АА основано на двух методах: ИСТ и трансплантации КМ. ИСТ более широко распространена, чем трансплантация, так как, во-первых, число идентичных по главному комплексу гистосовместимости (ГКГ) доноров ограничено, а во-вторых, для трансплантации существуют ограничения по возрасту. Чем старше больной, тем хуже у него идет приживление трансплантата и тем больше риск развития тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [43]. Доля больных, отвечающих на ИСТ в течение 6 мес, составляет около 60%. 4-летняя выживаемость больных АА, подвергавшихся ИСТ, составляет, по данным Немецкого исследования, 65–70% [44]. Стоит отметить, что даже у больных, которые отвечают на ИСТ, число клеток во всех ростках кроветворения остается меньше нормального уровня, хотя этого бывает достаточно, чтобы защитить организм больного от инфекций, чтобы он не нуждался в постоянных трансфузиях. Рецидив заболевания возникает у 30–40% больных, однако практика последних лет показывает, что риск рецидива можно уменьшить, если продлить курс циклоsporина А [45]. Длительное наблюдение за больными, прошедшими курс ИСТ, является необходимым, так как в 10% случаев у таких больных развиваются вторичные острые лейкозы и МДС. Основными лекарственными средствами, использу-

шимися на сегодняшний день при ИСТ, являются антилимфоцитарный иммуноглобулин (АТГ) и циклоспорин А. АТГ получают путем иммунизации животных человеческими тимоцитами. Дозы и режимы применения АТГ были подобраны экспериментально и являются стандартными. Действие циклоспорина А на Т-клетки заключается в подавлении их пролиферации и активации. Эффективность лечения с применением одного циклоспорина А заметно меньше, чем при использовании АТГ или АТГ и циклоспорина А вместе. Если у больных не наступает улучшение при проведении первого курса ИСТ, им назначают второй. Как правило, ответ на повторный курс ИСТ достигается у 50—60% пациентов. В случаях, когда больной не отвечает и на повторный курс ИСТ, имеет смысл применять третий курс ИСТ, но с использованием других, более мощных иммуносупрессирующих препаратов [46]. Трансплантация является предпочтительным методом лечения, если у больного есть идентичный по ГКГ родственник и возраст больного не превышает 40 лет. По данным международного реестра по учету больных АА, выживаемость больных в течение 5 лет после пересадки КМ от родственного донора составляет 77%, при этом у детей выживаемость достигает 80—90% [47]. На данный момент отторжение аллогенного, идентичного по ГКГ трансплантата происходит у 15% больных. Получены данные, что предшествующая пересадке КМ ИСТ увеличивает вероятность отторжения и ухудшает приживление трансплантата [48]. Частота случаев острой РТПХ уменьшилась с началом применения непосредственно перед трансплантацией режима кондиционирования, включающего использование циклофосфамида 200 мг/кг, АТГ, циклоспорина А и метотрексата вместо облучения [47]. Ранее было показано, что облучение усиливает РТПХ, способствует пневмонии, возникновению опухолей и нарушает рост и развитие молодых больных АА [46]. В то же время хроническая РТПХ до сих пор встречается у 40% пациентов, внося свой вклад в смертность больных [49]. Идентичного по ГКГ родственного донора удается найти только в 20—30% случаев. В связи с тем что выживаемость больных, не отвечающих на 1-й курс ИСТ, обычно невысока, используют альтернативные источники СКК, в частности, совместимых по ГКГ доноров, не являющихся родственниками больного. Общая выживаемость больных АА при такой трансплантации на данный момент составляет более 60%, тогда как 5 лет назад она не превышала 40%. Значительных улучшений в приживлении трансплантата удалось достичь с началом использования облучения в низких дозах совместно с применением циклофосфамида и АТГ [46]. Отсутствие ГКГ-совместимых родственных доноров для 70% больных АА, а также более низкая выживаемость больных, которым пересаживают КМ от ГКГ совместимых неродственных доноров, побуждает к поиску новых источников СКК. В последнее время началось использование пуповинной крови в качестве источника СКК, однако число опубликованных данных о результатах применения этого вида трансплантации пока мало. Считается, что

в случае трансплантации пуповинной крови неполное совпадение по ГКГ донора и реципиента не вызывает сильного иммунного ответа по сравнению с пересадкой КМ, поэтому иногда для трансплантации используют кровь донора, не совпадающего по одной—двум молекулам ГКГ с реципиентом. В связи с тем что количество СКК, содержащееся в пуповинной крови, невелико, трансплантации осуществлялись преимущественно маленьким детям [50], хотя есть несколько публикаций о результатах пересадки пуповинной крови взрослым больным АА [51]. В работе Р. Мао и соавт. [52] установлено, что у 7 из 9 больных АА, которым была трансплантирована пуповинная кровь от неродственного донора, в течение двух лет после трансплантации наблюдались стабильный смешанный химеризм и отсутствие признаков заболевания. В ретроспективном исследовании Н. Коок и соавт. [53], в котором были проанализированы результаты трансплантации пуповинной крови от неродственных доноров 19 детям, больным АА, было показано, что общая выживаемость больных в течение трех лет составляла 74,1%, а безрецидивная — 58,3%, что было сходно с данными по трансплантации КМ от неродственных доноров при рефрактерной АА.

В России в программе комбинированной терапии АА в сочетании с циклоспорином А применяется спленэктомия (СЭ). Эта терапия может рассматриваться в качестве альтернативного применению антилимфоцитарного иммуноглобулина метода лечения нетяжелой АА. При тяжелой АА спленэктомия может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости АЛГ или временного отсутствия препарата и на втором этапе — с целью преодоления резистентности к проводимой терапии. Механизм положительного действия СЭ на течение АА до сих пор четко не определен. Известно, что селезенка участвует в гуморальном и клеточном иммунном ответе (образование антител, лимфокинов, макрофагальная реакция и др.), обладает гемопоэтической функцией (лимфоцитопоз), в ней происходят деструкция состарившихся или измененных клеток крови, депонирование эритроцитов и тромбоцитов. Считается, что удаление органа, в котором происходят повышенное разрушение клеток крови и их депонирование, увеличивает эффективность заместительной гемотрансфузионной терапии. Возможно, что механизм влияния СЭ на течение АА связан с тем, что в результате удаления селезенки удаляется большая масса активированных лимфоидных клеток, участвующих в патогенезе АА [54].

Заключение

За последние годы в связи с широким применением ИСТ и трансплантации КМ выживаемость больных АА сильно возросла. Особенно заметными оказались успехи в трансплантации КМ от неродственных доноров юным пациентам. В то же время основными показателями успешности лечения являются раннее вмешательство в течение болезни и возраст больных. Откладывание лечения тем или иным способом ведет к критическому снижению выживаемости больных.

Л и т е р а т у р а

1. Clausen N., Kreuger A., Salmi T. et al. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course, and outcome. *Arch Dis Child* 1996;74:319—22.
2. Issaragrisil S., Kaufman D.W., Anderson T. et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood* 2006;107:1299—307.
3. Kaufman D.W., Kelly J.P., Jurgelson J.M. et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:23—30.
4. Smith M.T. Overview of benzene-induced aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:107—10.
5. Cariani E., Pelizzari A.M., Rodella A. et al. Immune-mediated hepatitis-associated aplastic anemia caused by the emergence of a mutant hepatitis B virus undetectable by standard assays. *J Hepatol* 2007;46:743—7.
6. Hirano N., Butler M.O., Guinan E.C. et al. Presence of anti-kinectin and anti-PMS1 antibodies in Japanese aplastic anaemia patients. *Br J Haematol* 2005;128:221—3.
7. Hirano N., Butler M.O., Bergwelt-Baildon M.S. et al. Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anaemia. *Blood* 2003;102:4567—75.
8. Feng X., Chuhjo T., Sugimori C. et al. Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anaemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood* 2004;104:2425—31.
9. Takamatsu H., Feng X., Chuhjo T. et al. Specific antibodies to moesin, a membrane-

- cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 2007;109:2514—20.
10. Sugimori C., Yamazaki H., Feng X. et al. Roles of DRB1 *1501 and DRB1 *1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol* 2007;35:13—20.
 11. Fuhrer M., Durner J., Brunnler G. et al. HLA association is different in children and adults with severe acquired aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:186—91.
 12. Risitano A.M., Maciejewski J.P., Green S. et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putative pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet* 2004;364:355—64.
 13. Piao W., Grosse J., Czwalinna A. et al. Antigen-recognition sites of micromanipulated T cells in patients with acquired aplastic anemia. *Exp Hematol* 2005;33:804—10.
 14. Young N.S. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37:3—14.
 15. Li W., Fu J., Wang, F. et al. Distinct overexpression of Fas ligand on T lymphocytes in aplastic anemia. *Cell Mol Immunol* 2004;1:142—7.
 16. Dubey S., Shukla P., Nityanand 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. *Ann Hematol* 2005;84:572—7.
 17. Verma A., Deb D.K., Sassano A. et al. Cutting edge: activation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway mediates cytokine-induced hemopoietic suppression in aplastic anemia. *J Immunol* 2002;168:5984—8.
 18. Giannakoulas N.C., Karakantza M., Theodorou G.L. et al. Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anaemia patients. *Br J Haematol* 2004;124:97—105.
 19. Zeng W., Kajigaya S., Chen G. et al. Transcript profile of CD4+ and CD8+ T cells from the bone marrow of acquired aplastic anemia patients. *Exp Hematol* 2004;32:806—14.
 20. Gidvani V., Ramkissoon S., Sloan E.M., Young N.S. Cytokine gene polymorphisms in acquired bone marrow failure. *Am J Hematol* 2007;82(8):721—4.
 21. Solomou E.E., Keyvanfar K., Young N.S. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood* 2006;107:3983—91.
 22. Solomou E.E., Gibellini F., Stewart B. et al. Perforin gene mutations in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 2007;109(12):5234—7.
 23. Solomou E.E., Visconte V., Gibellini F., Young N.S. SAP (SH2D1A), the Immunomodulator Deficient in X-Linked Lymphoproliferative Syndrome (XLP), Is Profoundly Decreased in Aplastic Anemia: An Immunologic Link between Constitutional and Acquired Bone Marrow Failure. *Blood* 2006;108:1141.
 24. Solomou E.E., Rezvani K., Mielke K. et al. FOXP3-positive regulatory T-cells in acquired aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2248.
 25. Hinterberger W., Rowlings P.A., Hinterberger-Fischer M. et al. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997;126:116—22.
 26. Marsh J.C., Chang J., Testa N.G. et al. In vitro assessment of marrow 'stem cell' and stromal cell function in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1991;78:258—67.
 27. Zeng W., Chen G., Kajigaya S. et al. Gene expression profiling in CD34 cells to identify differences between aplastic anemia patients and healthy volunteers. *Blood* 2004;103:325—32.
 28. Calado R.T., Garcia A.B., Gallo D.A., Falcao R.P. Reduced function of the multidrug resistance P-glycoprotein in CD34+ cells of patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;118:320—6.
 29. Yamaguchi H., Calado R.T., Ly H. et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 2005;352:1413—24.
 30. Yamaguchi H., Baerlocher G.M., Lansdorp P.M. et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102:916—8.
 31. Hotta T., Kato T., Maeda H. et al. Functional changes in marrow stromal cells in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 1985;74:65—9.
 32. Bacigalupo A., Valle M., Podesta M. et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp Hematol* 2005;33:819—27.
 33. Taichman R.S. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 2005;105:2631—9.
 34. Calvi L.M., Adams G.B., Weibrecht K.W. et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425:841—6.
 35. Yin T., Li L. The stem cell niches in bone. *J Clin Invest* 2006;116:1195—201.
 36. Ng Y.S., Krilleke D., Shima D.T. VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp Cell Res* 2006;312:527—37.
 37. Petrova N.V., Svinareva D.A., Nifontova I.N. et al. Stromal regulation of hemopoietic stem cells in long-term human bone marrow tissue cultures under the effect of parathyroid hormone. *Bull Exp Biol Med* 2006;142:527—30.
 38. Sugimori C., Chuhjo T., Feng X. et al. Minor population of CD55-. *Blood* 2006;107:1308—14.
 39. Mochizuki K., Sugimori S., Feng X. et al. Small populations of PNH-type cells in aplastic anemia patients are derived from PIG-A mutant stem cell clones without proliferative advantage. *Blood* 2006;108:974.
 40. Chen G., Zeng W., Maciejewski J.P. et al. Differential gene expression in hematopoietic progenitors from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients reveals an apoptosis/immune response in 'normal' phenotype cells. *Leukemia* 2005;19:862—8.
 41. Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;78—85.
 42. Marsh J.C., Ball S.E., Darbyshire P. et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003;123:782—801.
 43. Locasciulli A., Oneto R., Bacigalupo A. et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007;92:11—8.
 44. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J.P., Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236—42.
 45. Bacigalupo A., Bruno B., Saracco P. et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000;95:1931—4.
 46. Marsh J.C. Treatment of acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2007;92:2—5.
 47. Champlin R.E., Perez W.S., Passweg J.R. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007;109(10):4582—5.
 48. Kobayashi R., Yabe H., Hara J. et al. Preceding immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and ciclosporin increases the incidence of graft rejection in children with aplastic anaemia who underwent allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Br J Haematol* 2006;135:693—6.
 49. Goerner M., Gooley T., Flowers M.E. et al. Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:47—56.
 50. Ohga S., Ichino K., Goto K. et al. Unrelated donor cord blood transplantation for childhood severe aplastic anemia after a modified conditioning. *Pediatr Transplant* 2006;10:497—500.
 51. Miyazaki Y., Nakamichi N., Matsumoto N. et al. [Unrelated HLA-mismatched cord blood transplantation using nonmyeloablative conditioning in an adult patient with very severe aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki* 2003;44:965—7.
 52. Mao P., Zhu Z., Wang H. et al. Sustained and stable hematopoietic donor-recipient mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Eur J Haematol* 2005;75:430—5.
 53. Kook H., Baek H.-J., Hwang, T.-J. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in children with acquired aplastic anemia. Korean Experience of 12 Cases. *Blood* 2006;108:5402.
 54. Mikhailova E.A., Savchenko V.G., Ustinova E.N. et al. [Splenectomy in programmed therapy of aplastic anemia]. *Ter Arkh* 2006;78:52—7.