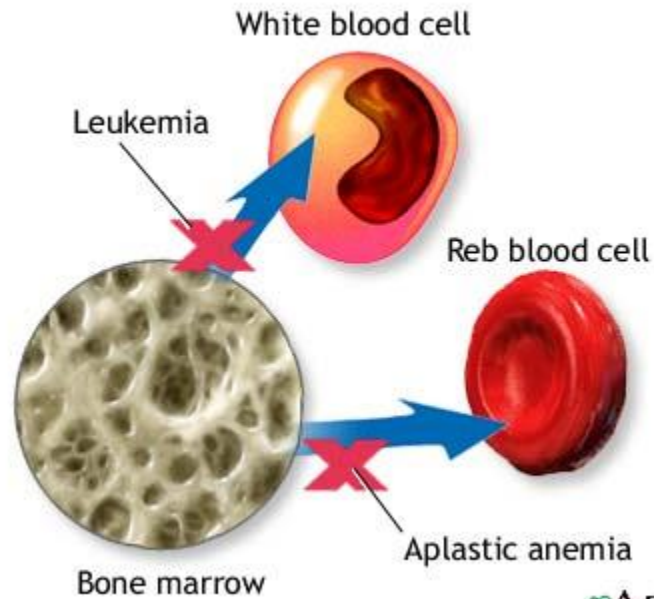


# Гипопластические состояния крововетворения



# Классификация апластической анемии и изолированных цитопений

## Приобретенная

ПККА

---

Нейтропения  
(агранулоцитоз)  
идиопатическая,  
лекарственная

---

Тромбоцитопения  
(идиопатическая  
амегакариоцитарная,  
лекарственная)

## Наследственная

Врожденная ПККА ( анемия  
Даймонда-Блэкфана)

Транзиторная детская  
эритробластопения

Синдром Костманна

Синдром Швахмана-Даймонда

Ретикулярный дисгенез

---

Амегакариоцитарная

тромбоцитопения

Тромбоцитопения с отсутствием  
лучевой кости

## Лекарственно-индуцированный агранулоцитоз

- Клинико-лабораторный комплекс, характеризующийся внезапным началом, интоксикацией, лихорадкой, гнойно-некротическими осложнениями, обусловленными резким снижением гранулоцитов в периферической крови  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$

## Критерии идиосинкразического лекарственно-индуцированного агранулоцитоза

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm <sup>3</sup> ; <LLN - 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L	<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> ; <1.5 - 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	<1000 - 500/mm <sup>3</sup> ; <1.0 - 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	<500/mm <sup>3</sup> ; <0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of neutrophils in a blood specimen.					

<h3>Определение</h3>	<h3>Критерии лекарственной вменяемости</h3>
<p>Количество нейтрофилов &lt;0,5<sup>109</sup>/л +/- фебрильная лихорадка с или без какой-либо инфекции</p>	<p>Начало агранулоцитоза во время или в течении 7 дней от использования одинакового лекарства и полное восстановление с более чем 1,5<sup>109</sup>/л нейтрофилов от клеток крови за 1 мес после отмены лекарства. Повторение агранулоцитоза при повторном использовании проблемного лекарства (редко, с высокой смертностью). При исключении врожденной или иммунной нейтропении, недавнего инфекционного заболевания (особенно вирусного), недавней ХТ/иммунотерапии и подлежащего гематологического заболевания</p>

# Особенности

- Около 10 (2,4-15,4) случаев на 1 млн. чел. в год (США, Европа)
- Частота не изменилась за 30 лет, несмотря на большие изменения на фармацевтическом рынке → роль индивид. факторов (?)
- Около 62% идиопатической нейтропении тяжелой степени в основной популяции<sup>1</sup>
- Летальность около снизилась с 10% до около 5% (2,5%-10%)<sup>2,3</sup>
- Время развития 19 – 60 дней для большинства препаратов
- Время восстановления около 9 дней (2-24), дольше при АЧН <  $0,1 \times 10^9$ /л, бактериемии/септическом шоке

1 Eur J Hematol 1996;60:23–30.

2 Andersohn et al, 2007

3 Andre`s & Maloisel, 2008

# Препараты

## Drugs commonly associated with neutropenia<sup>4</sup>

Category	Drug examples
Analgesics and NSAIDs	Acetylsalicylic acid, ibuprofen, diclofenac, indomethacin
Antiepileptic drugs	Carbamazepine, phenytoin, valproic acid
Antipsychotics and antidepressants	Risperidone, clozapine, haloperidol, amoxapine, fluoxetine
Cardiovascular drugs	Captopril, lisinopril, furosemide, nifedipine, propranolol, quinidine
Antithyroid drugs	Methimazole, propylthiouracil
Antibacterials	Cephalosporins, clindamycin, tetracyclines, sulfamethoxazole, vancomycin
Antifungals and antiparasitics	Chloroquine, mebendazole, terbinafine
Antivirals	Acyclovir, zidovudine
Heavy metals	Gold compounds
Miscellaneous	Chinese herbal medicines

TABLE I. Drugs Often Reported to be Involved in DIAG and DINI

*Antiplatelets (ticlopidine)*  
*Antithyroids (tiamazole, metimazole)*  
*Clozapine (olanzapine)*  
*Pyrihydione*  
 Mianserine  
 Phenothiazines (alimemazine)  
 Lamotrigine  
 Quinine/quinidine  
 Retrovirals (zidovudine etc)  
 Fluconazole, ketokenazole  
*Beta-lactams, cefipime*  
*Trimethoprim sulfametoazole*  
*Sulfasalazine*  
*Vancomycin*, rifampicin  
 Furosemide, spironolactone  
 IVIG  
*Dipyron (metamizole)*  
*Calcium dobesilate*  
*Rituximab*  
 Infliximab, etanercept

Drugs in italics are among the most frequently reported.

**Обязательный мониторинг гемограммы по инструкции:**  
 карбимазол, клозапин, дапсон, дипирон, пролонгированный  
 пенициллин G, прокаиноид, ритуксимаб, сульфосалазин, тиклопидин

# Патогенез – общие механизмы

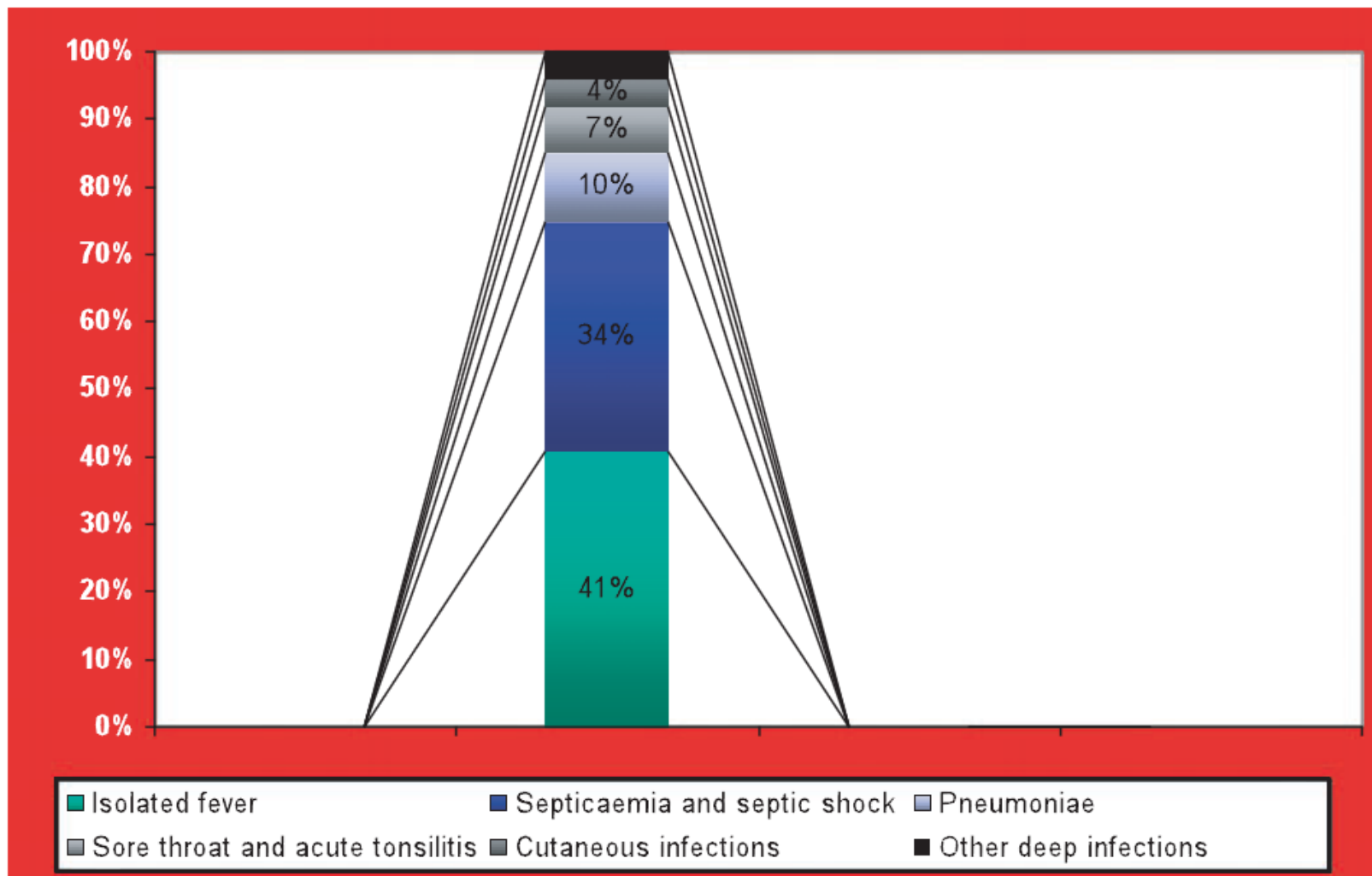
- Окончательно не ясен, de facto смешанный
- Иммуноаллергический механизм
  - Быстрый, дозозависимый
  - Антителозависимое разрушение зрелых нейтрофилов и их предшественников:
    - гаптеновый механизм
    - иммунокомплексный механизм
    - аутоантитела
- Токсический механизм
  - Постепенный, дозозависимый
  - Повышенная чувствительность миелоидных предшественников или костномозговой ниши к препарату или его метаболитами
  - Полиморфизмы генов ферментов, участвующих в образовании или деструкции токсических метаболитов

# Клиническая картина

- клиника инфекционных осложнений
- Доминируют бактериальные инфекции
- Характерна тенденция к некрозу и диссеминации
- Общая слабость, потливость, боли в горле, лихорадка
- Клиника ИТШ в результате генерализованной инфекции



# Инфекционные осложнения



Hopitaux Universitaires de Strasbourg (n > 90) (Andre`s et al, 2002a)

# Инфекционные осложнения

Table I. Main prognostic factors in idiosyncratic drug-induced agranulocytosis (Andersohn *et al*, 2007; Andrès & Maloisel, 2008; Juliá *et al*, 1991; Maloisel *et al*, 2003).

Age	>65 years
Neutrophil count at diagnosis	$<0.1 \times 10^9/l$
Clinical presentation	Isolated fever <i>versus</i> deep infections <i>versus</i> bacteremia, septicemia, or septic shock
Associated pathology and/or comorbidity	Renal, cardiac, and/or respiratory failure, systemic inflammatory diseases
Management	Management protocol according to a pre-established procedure including the use of haematopoietic growth factors (in the presence of one of the poor prognosticators previously listed)

- Прогностические факторы:
  - АЧН  $< 0,1 \times 10^9/l$
  - возраст  $> 65$  лет
  - тяжелая инфекция
  - значимая сопутствующая патология
- АЧН  $< 0,1 \times 10^9/l$  риск инфекции за 3-4 нед = 100%

# Ведение пациента

- Консультация гематолога, исключение других причин
- Удаление провоцирующего агента
- Цитопенический режим (нет офиц. рек.)
  - изоляция, бокс, ношение маски, стерилизация воздуха
  - частое мытье рук, полоскание рта антисептиками
  - свежая термически обработанная пища
- Профилактика инфекционных осложнений (нет офиц. рек.)
  - фторхинолоны р.о., антимикотики, противовирусные, антипневмоцистные препараты --- с осторожностью
  - В/м инъекции запрещены (риск абсцедирования)
- Мониторинг температуры тела 3-4 раза в день
- Мониторинг гемограммы
- При лихорадке – обследование и ведение по протоколу *нейтропении*, состояние жезнеугрожающее!
- Назначение препаратов КСФ (нет офиц. рек.)

# Классификация апластической анемии и изолированных цитопений

## Приобретенная

ПККА

---

Нейтропения  
(агранулоцитоз)  
идиопатическая,  
лекарственная

---

Тромбоцитопения  
(идиопатическая  
амегакариоцитарная,  
лекарственная)

## Наследственная

Врожденная ПККА ( анемия  
Даймонда-Блэкфана)

Транзиторная детская  
эритробластопения

Синдром Костманна

Синдром Швахмана-Даймонда

Ретикулярный дисгенез

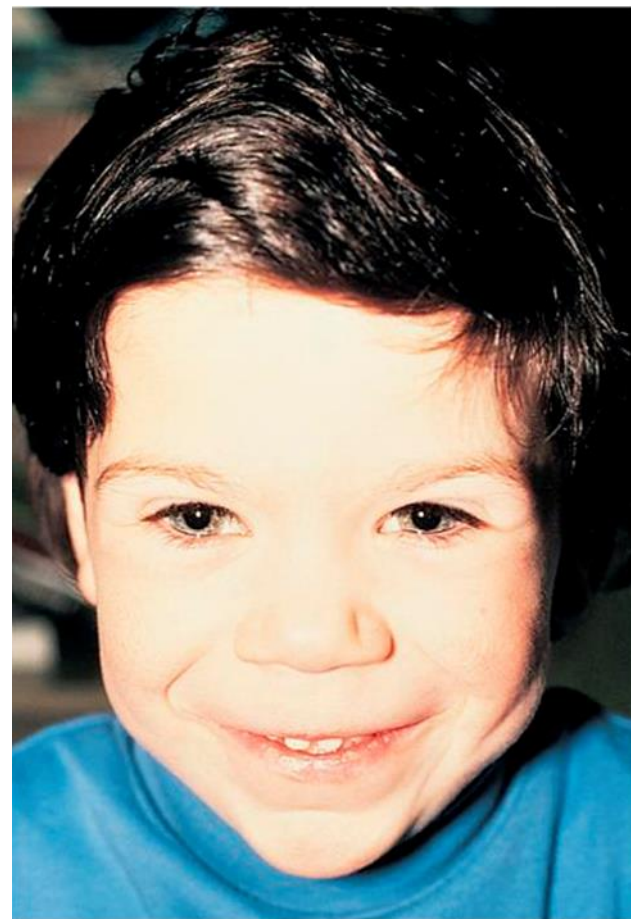
---

Амегакариоцитарная  
тромбоцитопения

Тромбоцитопения с отсутствием  
лучевой кости

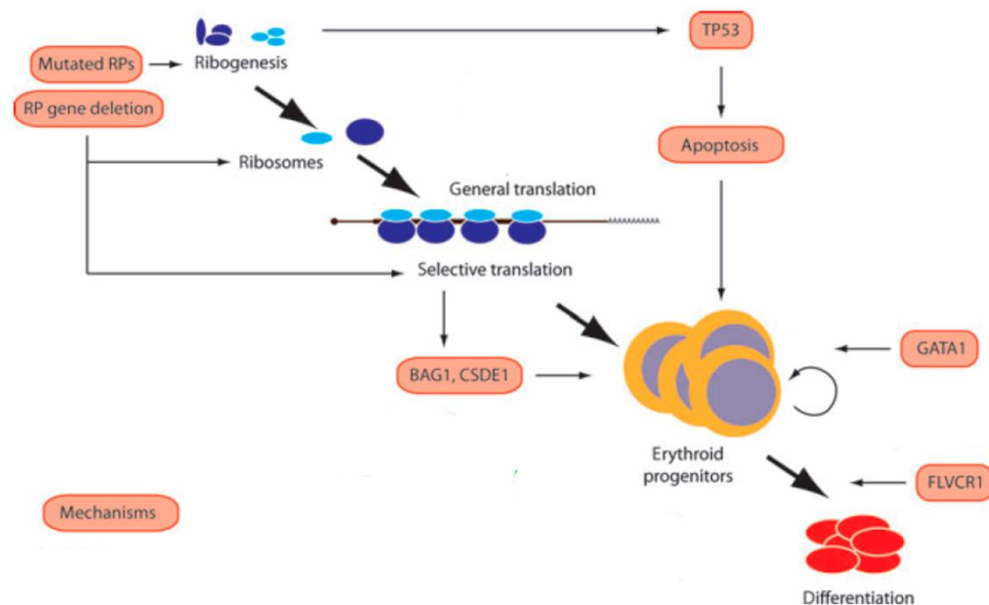
# Анемия Даймонда-Блекфана

- Наследственная форма парциальной красноклеточной аплазии кроветворения
- Проявляется на первом году жизни ребенка тяжелой анемией и ретикулоцитопенией в результате выраженной гипоплазией эритропоэза
- Может сочетаться с врожденными пороками развития, аномалиями мочеполовой и сердечно-сосудистой системы



Copyright © 2008 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

- Наследование аутосомно-доминантное, в 20% спорадическая мутация
- 6:1 000 000 новорожденных
- Отличается генетической гетерогенностью.
- Чаще всего (25%) основой является мутация в гене RPS19, локализующийся в локусе 19q13, продуктом которого является рибосомальный протеин S19, связанный с малой 40S рибосомальной субъединицей
- В остальных случаях мутации обнаруживаются в других генах (RPS7, RPS17, RPS24, PRL5, PRL11, PRL35A)



# Диагностика анемии Даймонда-Блекфана

## Критерии

- Возраст до 1 года
- Макроцитарная анемия без других значимых цитопений
- Ретикулоцитопения
- Нормоклеточный костный мозг и недостаточность эритроидного предшественника

## Дополнительные критерии

### Большие:

- Классические для анемии Д-Б мутации
- Наличие случаев анемии Даймонда-Блекфана в семье

### Малые:

- Повышенный уровень эритроцитарной ADA (аденозин деаминазы)
- Врожденные аномалии, классические для анемии Д-Б
- Повышенный уровень HbF
- Нет доказательств других заболеваний костного мозга

# Лечение

- Кортикостероиды 2 мг/кг/сут
- Колонiestимулирующие факторы
- Эритропоэтин
- Леналидомид

## ТГСКК

### Показания

- Нет ответа на кортикостероиды
- Зависимость от трансфузий с перегрузкой железом
- Наличие совместимого донора

Благоприятный возраст от 2 до 5 лет



# Классификация приобретенной частичной красноклеточной аплазии

## Новообразования

Тимома и др. лимфопролиферативные заболевания, ОЛЛ

## Инфекции

В19 парвовирус, вирусные гепатиты, вирус Т клеточного лейкоза взрослых, EBV (инфекционный мононуклеоз), ВИЧ-инфекция

## Заболевания соединительной ткани с иммунологическими реакциями

СКВ, РА, ЮРА

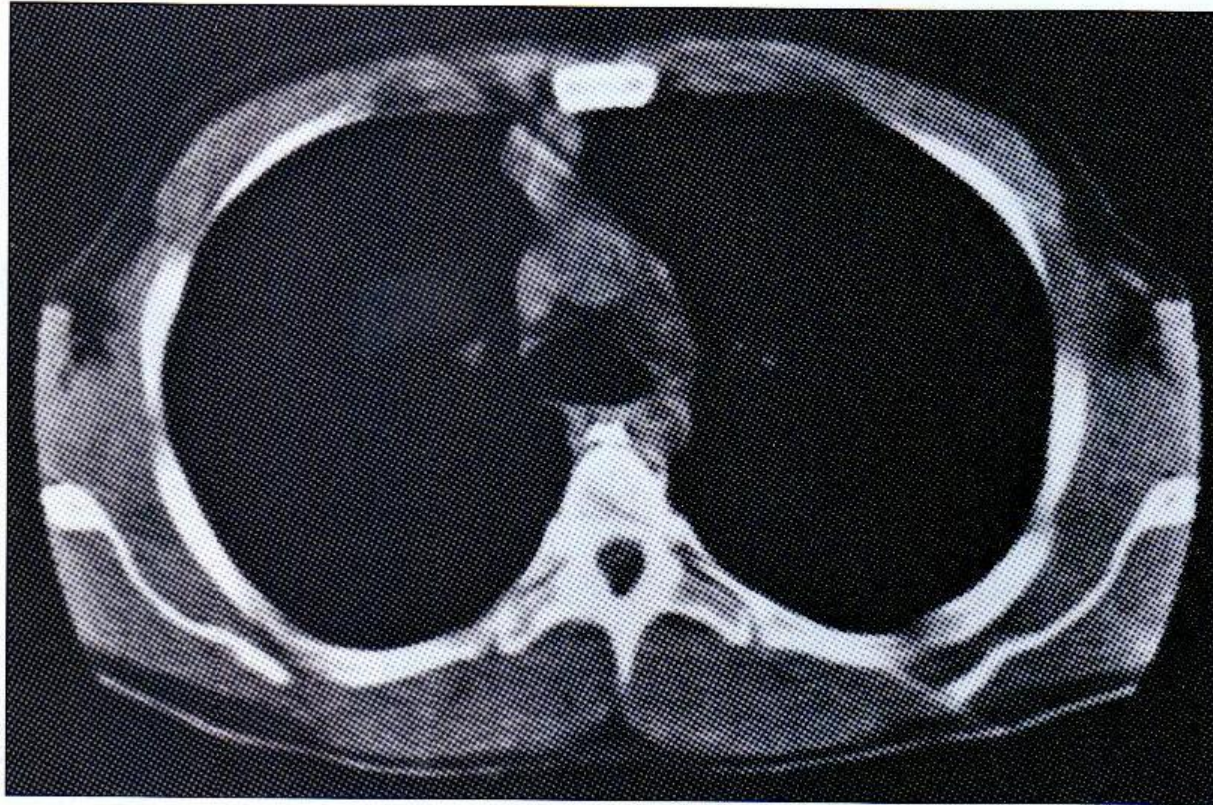
## Беременность

Лекарства и химические вещества (бензин, фенитоин, изониазид)

## Идиопатическая

Аутоиммунный процесс (антитела к предшественникам эритроцитов или эритропоэтину; супрессия, опосредованная Т-супрессорами)

- Приобретенная аплазия эритроидного ростка: тимома, приведшая к аплазии эритроидного ростка и миастении



# Причины панцитопении

## 1. Приобретенные

### Инфильтративное поражение костного мозга/замещение

Злокачественные

ОЛ,ХЛ, МПЗ, МДС

ММ, метастатический рак

Не-злокачественные

Миелофиброз

Инфекции (грибковые, туберкулез)

Болезни накопления (Гоше)

### Недостаточность костного мозга

Иммунная деструкция/  
супрессия

АА/ПНГ

Применение медикаментов: цитостатики, идиосинкразия к препаратам

Лейкоз БГЛ

Аутоиммунные заболевания: СКВ, РА, саркоидоз

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Нарушение питания

Мегалобластные анемии (В12, ФК)

Хр. алкогольная интоксикация

Прочие: дефицит меди, отравление цинком

Недостаток питания  
неврогенная анорексия

Супрессия костного мозга

Вирусные инфекции (ВГС и В, ЭБВ, ВИЧ)

Неэффективный гемопоэз

МДС, нарушение питания

## Деструкция/секвестрация /перераспределение

Потребление

ДВС (сепсис, ОПЛ)

Спленомегалия  
(гиперспленизм)

Портальная гипертензия/цирроз

Инфекции (ЭБВ)

Аутоиммунные заболевания (СКВ, РА/синдром Фелти)

Опухоли (лимфомы, ХМПЗ)

Миелофиброз с миелоидной метаплазией

Болезни накопления (Гоше)

## 2. Врожденные

Синдром Вискотт Алдрича, анемия Фанкони, врожденный дизкератоз,/патология теломер, синдром даймонда-Швахмана

Дефицит GATA2

Гемофагоцитарны лимфогистиоцитоз

# **Апластическая анемия**

- **Состояние, характеризующееся панцитопенией в периферической крови с гипоклеточным костным мозгом в отсутствии патологических инфильтратов и увеличения ретикулина**

- **Частота приобретенной АА:**

2-10 случаев на 1 000 000 жителей в год

- **Возраст: бимодальное распределение**

молодые взрослые ( 10-25 лет)

пожилые ( старше 60 лет)

- **Одинаковая частота для мужчин и женщин**

- **Географическое распределение:**

В 2-3 раза чаще встречается в Азии, чем в Америке и Европе

# Классификация апластической анемии и изолированных цитопений

## Приобретенная

## Наследственная

ПККА

---

Врожденная ПККА ( анемия  
Даймонда-Блэкфана)

Нейтропения  
(агранулоцитоз)  
идиопатическая,  
лекарственная

---

Транзиторная детская  
эритробластопения

Синдром Костманна

Синдром Швахмана-Даймонда

Ретикулярный дисгенез

---

Тромбоцитопения  
(идиопатическая  
амегакариоцитарная,  
лекарственная)

Амегакариоцитарная  
тромбоцитопения

Тромбоцитопения с отсутствием  
лучевой кости

# Классификация апластической анемии

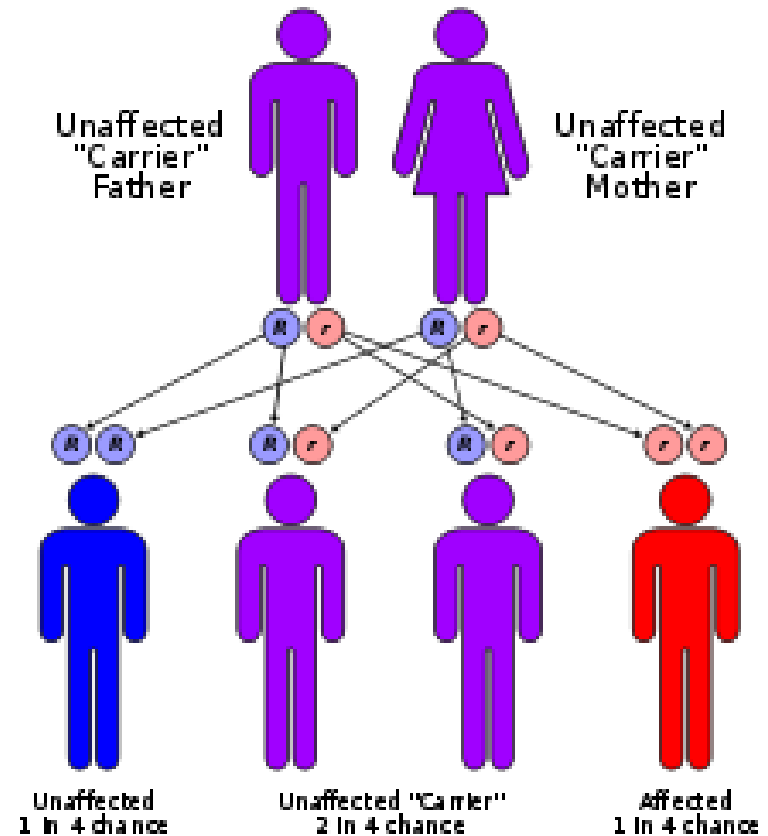
## I. Врожденная апластическая анемия

- **анемия Фанкони**
- врожденный дискератоз (Dyskeratosis congenita)
- Синдром Швахмана- Даймонда (Shwachman)



# Анемия Фанкони

- впервые описана в 1937 году швейцарским педиатром, **Гвидо Фанкони** (Fankoni)
- Генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся нестабильностью генома, наследуется аутосомно-рецессивно, около 2% АФ наследуются рецессивно X-сцепленно
- проявляется прогрессирующей панцитопенией, пороками развития, предрасположенностью к злокачественным новообразованиям ( 20% раки, острые миелоидные лейкозы), у 90% развивается АА
- Клетки больных чрезвычайно чувствительны к веществам, образующим поперечные сшивки между цепями ДНК, диэпоксидбутану (бутандиендиэпоксиду), циклофосфамиду и МИТОМИЦИНУ

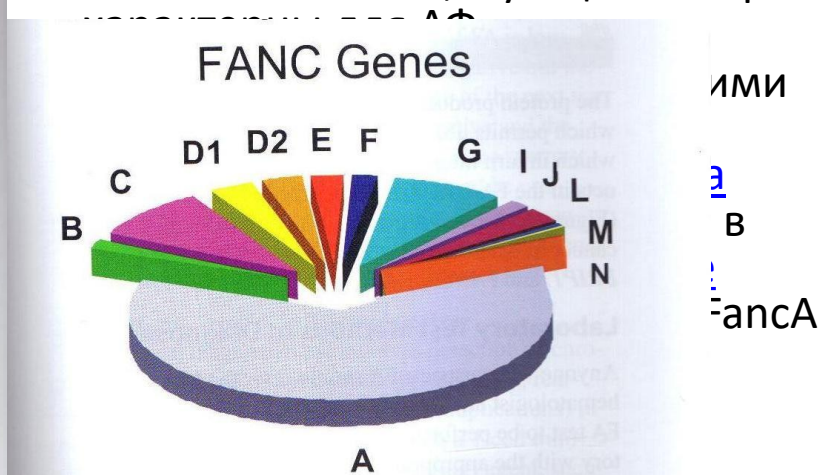


# Относительная частота комплементационных групп (генов) при АФ

Table 3: FA Genes and Gene Products

Gene	Locus	Genomic DNA kB	cDNA kB	No. of Exons	Protein kD	Amino Acids	Mutations	% of Patients	Genetics
<i>FANCA</i>	16q24.3	80	5.5	43	163	1455	~100	~70	AR
<i>FANCB</i>	Xp22.31	30	2.8	10	95	859	4	rare	XLR
<i>FANCC</i>	9q22.3	219	4.6	14	63	558	10	~10	AR
<i>FANCD1 (BRCA2)</i>	13q12.3	70	11.4	27	380	3418	-	rare	AR
<i>FANCD2</i>	3p25.3	75	5	44	162	1451	5	rare	AR
<i>FANCE</i>	6p21.3	15	2.5	10	60	536	3	rare	AR
<i>FANCF</i>	11p15	3	1.3	1	42	374	6	rare	AR
<i>FANCG (XRCC9)</i>	9p13	6	2.5	14	70	622	18	~10	AR
<i>FANCI (KIAA1794)</i>	15q25-26	73	4.5	38	150	1328	~12	rare	AR
<i>FANCI (BACH1/BRIP1)</i>	17q22.3	180	4.5	20	150	1249	15	rare	AR
<i>FANCL (PHF9/POG)</i>	2p16.1	82	1.7	14	43	375	1	rare	AR
<i>FANCM (Hef)</i>	14q21.3	250	6.5	22	250	2014	1	rare	AR
<i>FANCN (PALB2)</i>	16p12.1	38	3.5	13	130	1186	15	rare	AR

- Описано 13 генов, мутации которых



- АФ гены и их продукты
- Ген FANCB находится на X хромосоме
- Функции FA генов: Репарация ДНК
  - Контроль клеточного цикла
  - Участие в механизмах апоптоза
  - Участие в восстановлении теломер
  - Участие в гемопоэзе

# Клиника анемии Фанкони

- Апластическая анемия сочетается с аномалиями развития скелета - дефект развития лучевых костей и больших пальцев рук.
- Дети низкого роста, отмечается недоразвитие половых органов, микроцефалия, микрофтальмия, косоглазие, коричневая пигментация кожи (меланодермия), почечная и сердечная недостаточность.
- Первые симптомы анемизации проявляются чаще от 6 месяцев до 4 лет, хотя имеются описания болезни у детей периода новорожденности.
- В к.м. резко выраженная гипоплазия. Выявляются повышенное содержание гемоглобина HbF, качественное изменение фермента гексокиназы, снижение образования АТФ, уменьшение пероксидазы в ядрах нормобластов костного мозга, понижение уровня щелочной фосфатазы и содержания фосфолипидов и полисахаридов
- Нередко отмечается нарушение обмена триптофана в виде повышения экскреции 3-гидроксиантраниловой кислоты, некоторых других дериватов триптофана.
- Длительность жизни детей не превышает 2-5 лет. Дети погибают от резкой анемизации, кровоизлияния в мозг или желудочно-кишечных кровотечений.

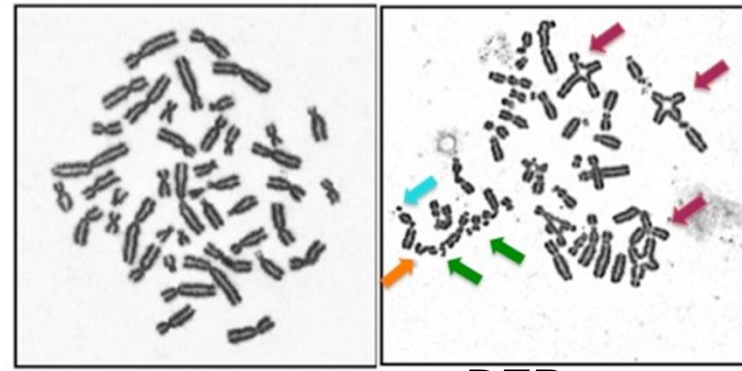
# Диагностика при подозрение на АФ

- Пациенты с ОМЛ или солидными опухолями крайне чувствительными к химио-лучевой терапии, нетипично молодые, без факторов риска
  - Отвечающие на терапию андрогенами или не отвечающие на АЛГ/ЦСА-терапию при «приобретенной» АА
  - Пациенты с увеличенным уровнем HbF без гемоглобинопатии
  - Необъяснимым бесплодием
  - Молодые пациенты с опухолями печени без факторов риска
1. Определение хромосомных поломок в Т-лимфоцитах периферической крови в культуре с митогенами и ДНК-кластогенными (способными вызывать разрывы хромосом) агентами ( диэпоксибутан, митомицин С) ( 20 на 100 клеток)
  2. Мозаицизм - % клеток с абберациями
  3. ПЦФМ –определение клеток в G2/M цикле после культивирования с азотистым ипритом (хлорамбуцилом)
  4. Культура фибробластов ( 1 и 3)
  5. Комплементационный анализ лимфоцитов/фибробластов
  6. Анализ мутаций генов
  7. Д2-специфичные антитела для определения продукта АФ генов после убиквинизации (длинный)

# Диагностика

Подозрение на АФ кли

Тест на сшивку хромосом



DEB-тест

Положительный

Сомнительный

Отрицательный

Повтор теста

Диагностика АФ

Тест с  
фибробластами  
кожи

Поиск гена

Диагностика других ВАА

# Лечение АФ

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного HLA-совместимого донора
- Андрогены – оксиметолон в дозе 2-5 мг/кг/дн +/- ГКС
- Г-КСФ или ГМ-КСФ при нейтропении ниже  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  или при нейтропении с серьезными инфекциями
- Медиана выживаемости без ТСПКК 14-25 лет

# Классификация апластической анемии

## Idiopathic

## Cytotoxic drugs and radiation

Cancer treatment (anticipated effect)

## Drug reaction

Anti-seizure agents: carbamazepine, phenytoin, others

Antibiotics: sulfonamides, chloramphenicol

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): phenylbutazone, indomethacin

Anti-thyroid medications: methimazole, propylthiouracil

Gold

Arsenicals

## Toxic chemicals

Benzene

Solvents

Glue vapors

## Viral infections

Epstein-Barr virus

Seronegative (non-A through -G) hepatitis

Human immunodeficiency virus (HIV)

Other herpes viruses

## Immune disorders

Eosinophilic fasciitis

Systemic lupus erythematosus

Graft-versus-host disease

## Miscellaneous

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Thymoma

Pregnancy

Anorexia nervosa

## Приобретённая

### А. Дозозависимая

#### • цитостатики

#### • химические

#### • Промежуточные

### Б. Иммуно-опосредованная

#### • Вирусы: гепатиты

#### • Промежуточные

#### (хлорамфеникол)

#### • ПНГ

#### • Прочие: берломакс

#### эозинофильный

#### • Химические

## Идиопатическая

агранулоцитоз

агранулоцитоз

сульфаниламиды)

СКВ,

# Патогенетические механизмы апластической анемии

- Патология гемопоэтической стволовой клетки
- Патология микроокружения стволовой клетки
- Иммуно-опосредованная супрессия гемопоэза у 30-80% пациентов, ответивших на иммуносупрессивную терапию
- Не ответившие на иммуносупрессивную терапию – первичный дефект СК или иммуноопосредованная аплазия с полным истощением пула СК



# **Лекарственные препараты, всегда ассоциированные с развитием АА**

- **Цитотоксические препараты, используемые для лечения опухолей: алкилирующие агенты, антиметаболиты, антимитотические препараты, противоопухолевые антибиотики**

# **Агенты, вызывающие АА с относительно низкой вероятностью**

- **Антибиотики ( хлорамфеникол)**
- **Инсектициды**
- **Противопаразитарные препараты: хлорохин и гидроксихлорохин, мепакрин**
- **Тяжелые металлы: соли золота, мышьяк, висмут**
- **Д-пеницилламин**
- **Эстрогены ( беременность)**

# Клиника АА

- Геморрагический диатез
- Гнойно-некротические инфекционные осложнения
- Анемия
- Интоксикация

# Критерии диагноза АА (IAAAS).

1. Трёхростковая цитопения ( не менее 2х из 3х критериев).
  - Гемоглобин < 100 г/л или Ht < 30%
  - Тромбоциты <  $50 \cdot 10^9$ /л
  - Лейкоциты <  $3,5 \cdot 10^9$ /л или нейтрофилов <  $1,5 \cdot 10^9$ /л
2. Снижение клеточности КМ в трепанобиоптате (менее 30%)с отсутствием или уменьшением кол-ва всех гемопоэтических клеток или нормальная клеточность вследствие эритроидной гиперплазии при деплеции гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза.

# Степени тяжести АА

Тяжелая АА ( Camitta et al, 1976)\_:

- Гранулоциты менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоциты менее  $20 \times 10^9/\text{л}$
- Ретикулоциты менее 1%
- Аплазия костного мозга по данным трепанобиопсии ( менее 30% «остаточных костномозговых клеток»)

Сверхтяжелая АА (Vasigalupo et al, 1988)\_:

- Гранулоцитопения менее  $0,2 \times 10^9/\text{л}$

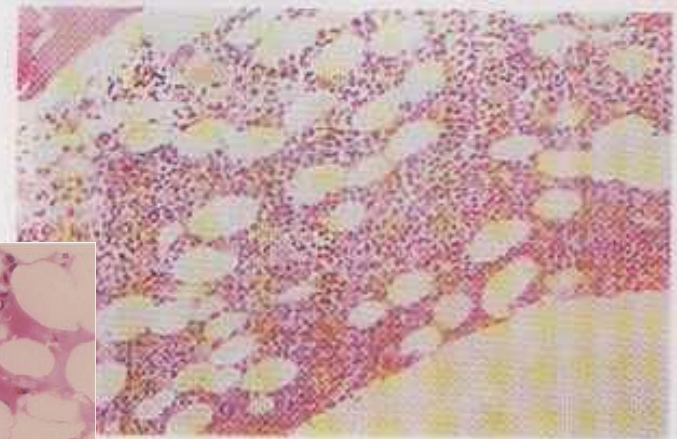
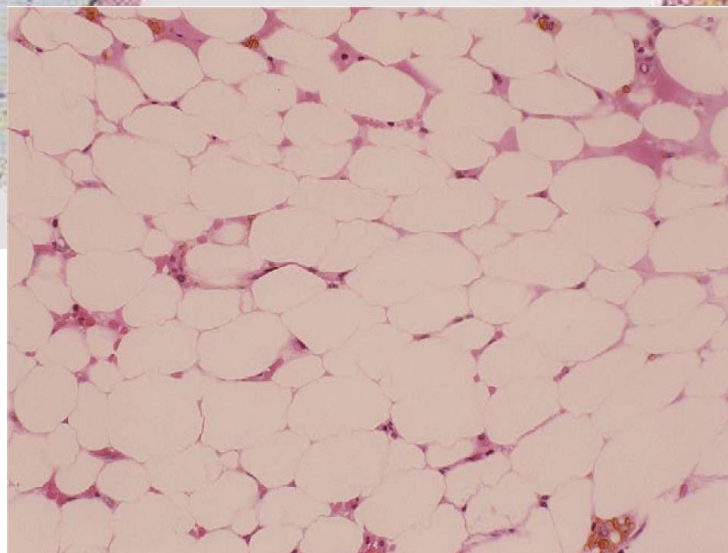
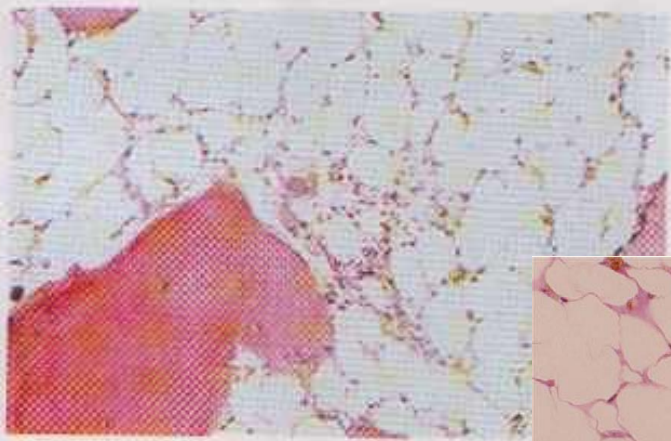
Нетяжелая АА:

Не удовлетворяет критериям ТАА и сТАА

# Исследования, необходимые для диагностики АА

- Клинический анализ крови, ретикулоциты
- Просмотр мазка периферической крови
- НвF у детей
- Аспирация и биопсия костного мозга, цитогенетическое исследование
- Цитогенетическое исследование периферической крови для исключения анемии Фанкони у пациентов моложе 35 лет
- ПЦМ для исключения ПНГ

# Гистологическое исследование костного мозга



# Исследования, необходимые для диагностики АА

- Уровень витамина В12 и фолата сыворотки крови
- Вирусологические исследования: гепатиты А,В,С, CMV, EBV
- Антинуклеарные антитела и анти-dsDNA
- Рентгенограмма грудной клетки
- Ультразвуковое исследование брюшной полости



# Дифференциальный диагноз панцитопении

- Панцитопения с гипоцеллюлярным костным мозгом

Приобретенная и врожденная апластические анемии

Некоторые миелодиспластические синдромы

Редкие алейкемические лейкозы (ОМЛ)

Некоторые ОЛЛ

Некоторые лимфомы костного мозга

▪ Гипоклеточный костный мозг +/- цитопения

▪ Q лихорадка

▪ Болезнь легионеров

▪ Неврогенная анорексия, голодание

▪ Микобактерии

- **Панцитопения с клеточным костным мозгом**

Первичные заболевания костного мозга

Миелодиспластический синдром  
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
Миелофиброз  
Некоторые алейкемические лейкозы  
Миелофтизис  
Лимфома костного мозга  
Волосатоклеточный лейкоз

Вторичная к системным заболеваниям

СКВ  
гиперспленизм  
Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты  
Непреодолимая инфекция  
Алкоголизм  
Бруцеллез  
Саркоидоз  
Туберкулез  
Лейшманиоз

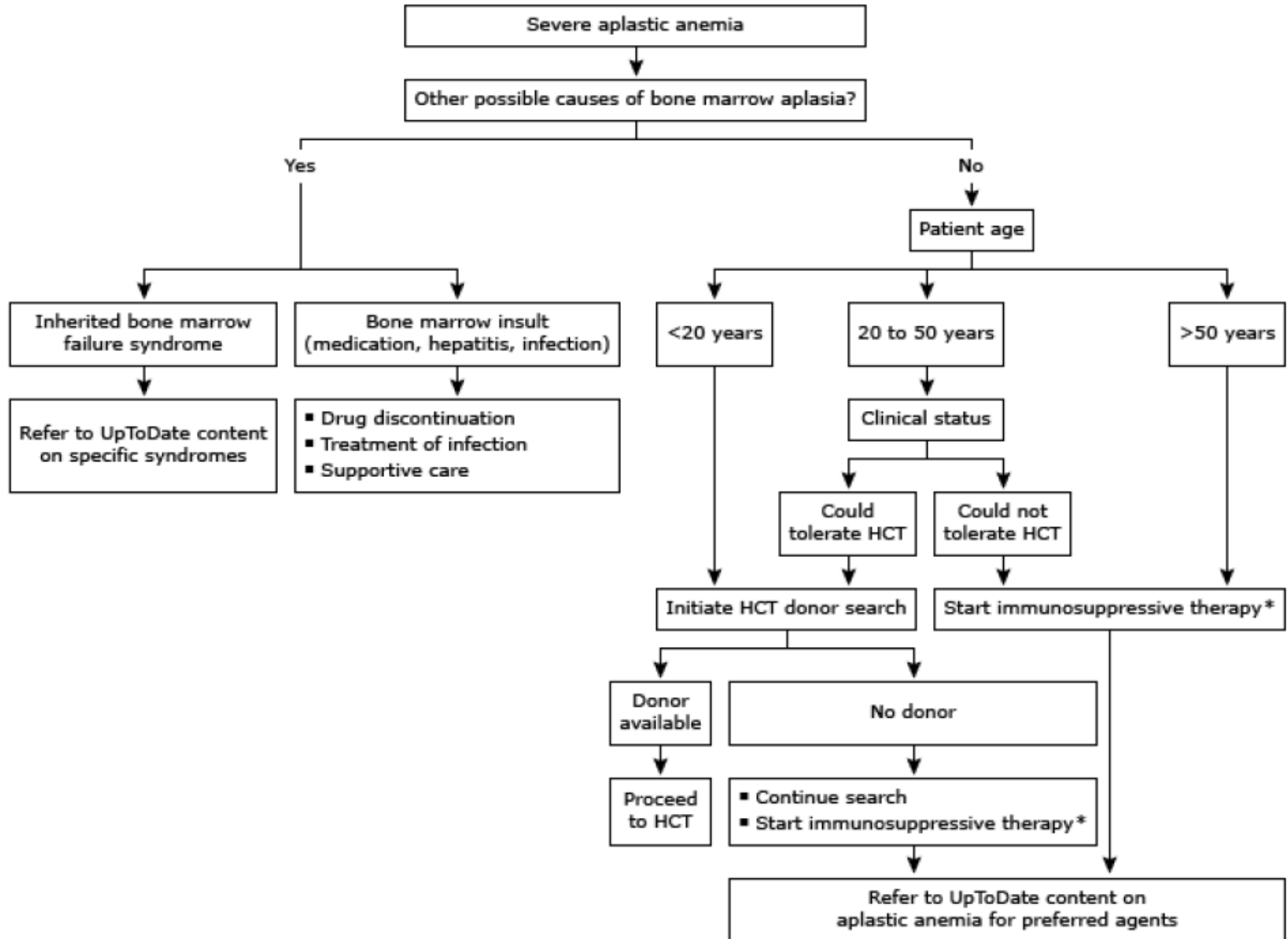
# Дифференциальный диагноз АА

Характеристика	АА	ГМДС	МДС
Аномалии нейтрофилов	нет	да	да
Аномалии мегакариоцитов	нет	да	да
Увеличение бластов	нет	иногда	часто
фиброз	отсутствует	редко	редко
ПНГ	15%	25%	4%
Клетки-предшественники	Очень снижены	Низкие/н	Вариаб.
Прогрессирование в ОЛ	Очень редко	25%	Более 25%
Активация Т-клеток	да	да	да
Увеличение ФНО, ИФ	да	да	да

# Течение и прогноз

- Только при проведении трансфузионной терапии 80% пациентов живут от 18 до 24 мес
- При проведении ТСК и иммуносупрессивной терапии – 60-90% случаев курабельны
- Эволюция в клональное заболевание в 15% в МДС или ПНГ ( выше при проведении иммуносупрессивной терапии )

# Алгоритм лечения АА



# Лечение АА

## Трансплантация ГСКК от гистосовместимого донора-родственника

- Длительная выживаемость 90%
- Наличие совместимого донора у 25-30%
- Показания : ТАА и сТАА до 45 лет, статус Карновского 80% и более
- Кондиционирование:
  - циклофосфан 50 мг/кг Д-5-4-3-2
  - АЛГ 30мг/кг Д-5-4-3
  - Метилпреднизолон 2 мг/кг Д-5-4-3
  - Профилактика РТПХ и РОКТ метотрексатом и ЦСА 6-12 мес

## Иммуносупрессивная терапия при отсутствии HLA-идентичного донора

- АЛГ мышиный, козий, лошадиный, кроличий ( АТГАМ, АТГ, антилимфолин, тимоглобулин) 15-20 мг/кг 5 (7) дн
- Метилпреднизолон 1 мг/кг 1-14 дн с отменой к 28 дню
- Циклоспорин А 5 мг/кг дн 1- 112 под контролем концентрации в плазме

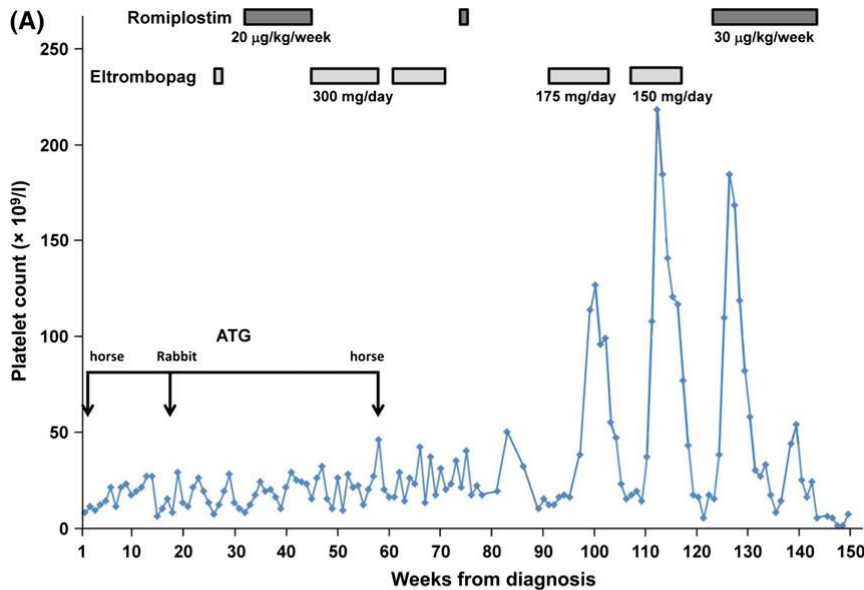
# Лечение цитопении/терапия поддержания

- Трансфузии, антибиотики, факторы роста – не меняют течение заболевания
- Переливание эритроцитов и тромбоцитов с ограничениями для пациентов-кандидатов на ТСК
- при АКН <500 клеток/микрол – антибактериальная профилактика, антифунгальная терапия voriconazole или posaconazole у отдельных пациентов с АКН <200 клеток/микрол
- Г-КСФ – не является стандартом терапии , могут увеличивать риск клональной эволюции в МДС и ОМЛ
- Агонисты ТПР – для пациентов РР и не подлежащих ТСК, исследуются в 1й линии терапии
- Эритропоэтин – не используется в лечении АА
- Применение деферазирокса (Эксиджат) для предотвращения перегрузки железом



# The thrombopoietin mimetics eltrombopag and romiplostim in the treatment of refractory aplastic anaemia

- элтромбопаг в дозе от 25 мг/дн, до 50–300 мг/дн
- Ромиплостим (до 30 мг/кг/нед)



- **Основные НЯ элтромбопага**
  - гиперпигментация у 5 пациентов на дозе >100 мг/дн с обратимостью при снижении дозы <100 мг/дн.
  - Диспепсия у 4
- **Диспепсия с повышением трансаминаз** (АЛТ 360 Е/мл; от 8–45 Е/мл), прошедшая на снижении дозы 150 до 50 мг/
- **Основные НЯ энрлэйта**
  - Диспепсия на дозе 10 мкг/кг



# Миелодиспластический синдром (МДС): определение

Группа разнородных заболеваний кроветворной системы, характеризующаяся цитопенией, дизмиелопоэзом, клональными изменениями и высокой частотой трансформации в острый лейкоз с широким спектром клинических проявлений, морфологических черт и цитогенетических отклонений

# МДС: клиническая картина

- Анемия (80-85%)
  - Слабость, утомляемость, сердцебиение, головокружение, головные боли, раздражительность
- Тромбоцитопения (35-40%)
  - Кровоточивость
- Нейтропения (40%)
  - Частые инфекции

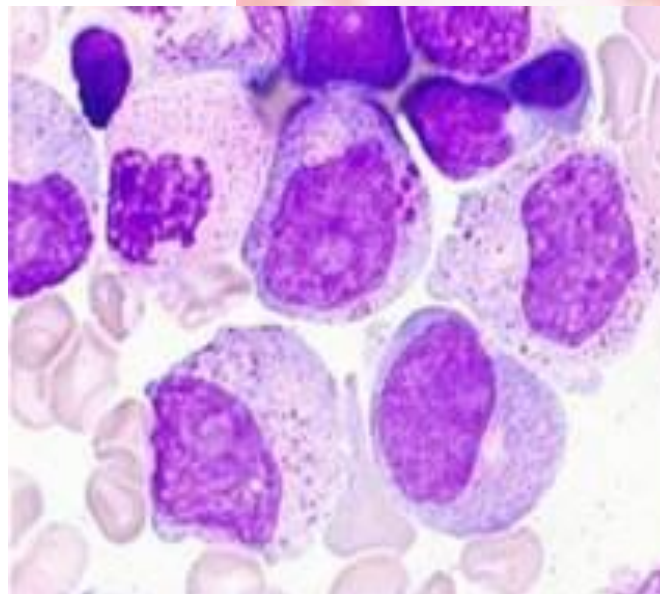
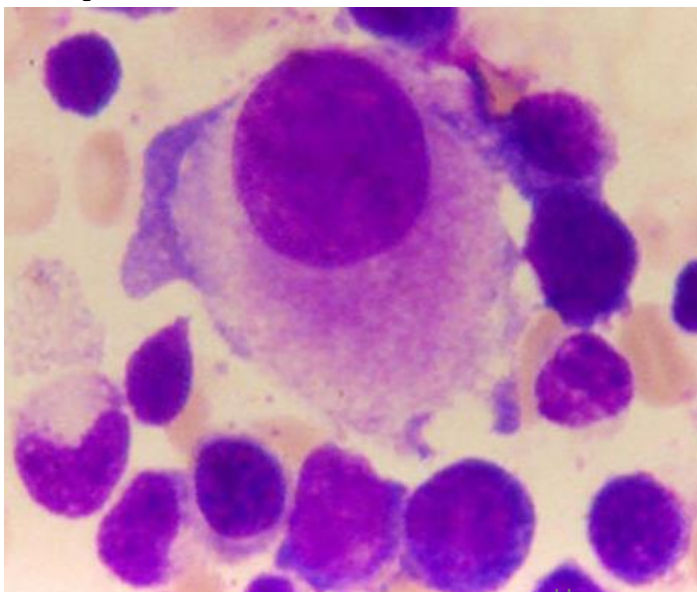
**Специфических симптомов у МДС нет, диагноз может быть поставлен только путем лабораторных исследований**

# МДС: план обследования

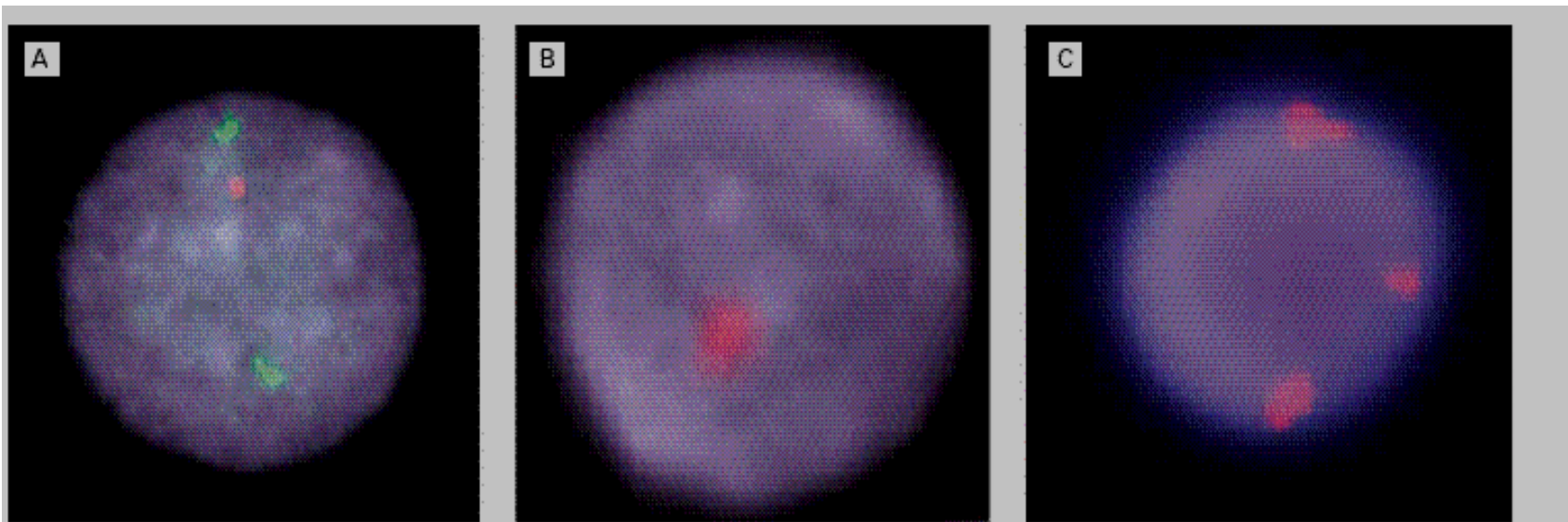
- Полный клинический анализ крови
- Пункция костного мозга (цитологическое, цитогенетическое, цитохимическое, вирусологическое исследования)
- Билатеральная трепанобиопсия (иммуногистохимическое исследование)
- Исследование показателей обмена железа (ферритин), фолиевой кислоты, витамина В12, эритропоэтина
- Маркеры гемолитических заболеваний (Хэма-сахарозная проба, нестабильный гемоглобин, проба Кумбса)
- Иммунохимическое исследование крови и мочи

# МДС: морфологические изменения

- Эритроидный росток
- Гранулоцитарный росток
- мегакариоцитарный росток



# Цитогенетические изменения при МДС: Метод FISH : 5q- синдром, -7, +8



**Figure 2.** Cytogenetic Abnormalities Detected by Fluorescence in Situ Hybridization in Patients with Myelodysplasia.

The 5q- abnormality is shown in Panel A, with the fluorescein-labeled probe for 5p (green) and the rhodamine-labeled probe for 5q (red); monosomy 7 is shown in Panel B, with a centromeric probe (red); and trisomy 8 is shown in Panel C, with a centromeric probe (red). Photographs were provided courtesy of Dr. R.S.K. Chaganti.

# МДС: диагностические критерии

- Цитопения
- Дисмиелопоэз в  $\geq 10\%$  клеток костного мозга
- Наличие бластов (до 20%)
- Наличие цитогенетических аномалий (30-60% при первичном МДС)
- Отсутствие данных в пользу конкурирующего процесса (время наблюдения - 3 мес.)

Для постановки диагноза необходимо исследовать не менее 200 клеток костного мозга и 20 мегакариоцитов

# Стандартные подходы к лечению МДС

Гемотрансфузии	Эритроцитарная, тромбоцитарная масса	Гемосидероз, риск инфицирования и др.
Факторы роста	Эритропоэтин, Г-КСФ и др.	Низкая эффективность при промежуточном-2 и высоком риске
Иммуносупрессанты	Циклоспорин А АТГ	Применяется у больных с гипоплазией кроветворения
деметилирующие препараты	децитабин 5-азацитидин	ТТР - 7-10%, общий ответ - 30-50%, уменьшение зависимости от трансфузий



<p>Леналидомид Талидомид Инфликсимаб Пентоксифиллин Амифостин</p>	<p>Блокируют ФНО</p>	<p>Уменьшают степень выраженности панцитопении. Леналидомид - анемия улучшается у 58%, 61% пациентов группы низкого риска становятся независимы от трансфузий, 61% имеют полный цитогенетический ответ</p>
<p>Вальпроевая кислота</p>	<p>Ингибитор деацетилазы гистонов</p>	<p>Улучшает цитопении у 40% больных низкого риска</p>
<p><b>Аллогенная трансплантация костного мозга</b></p>	<p>Для молодых пациентов и группы высокого риска</p>	<p>Малое количество совместимых доноров</p>

# Заключение

- апластические состояния кроветворения характеризуются высокой летальностью, обусловленной цитопеническим синдромом различной степени выраженности
- Необходимо проведение ДД с гиперспленизмом и др. вторичными состояниями, а также с МД и ПНГ
- своевременно установленный диагноз значительно улучшает результаты лечения