

УДК 616.155.194.7-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

*Э.М. Садабаев, Мамажакып у. Ч., М.О. Эралиева,
О.А. Джакыпбаев, С.М. Маматов*

Представлены результаты первого успешного опыта лечения приобретенной апластической анемии иммуносупрессивной терапией. В качестве иммуносупрессивной терапии использованы 1-й курс антиtimoцитарного глобулина (АТГАМ) 20 мг/кг в течение 5 дней и длительный прием циклоспорина А. В результате такого лечения в начальные сроки терапии (3 мес.) эффективность отмечена у 13 (72,2 %) пациентов, у остальных 5 (27,7 %) эффект отсутствовал. По прошествии времени, через 12 мес. от начала лечения, эффект наступил у 14 (77,7 %) и отсутствовал у 4 (22,2 %) пациентов, что свидетельствует об эффективности предпринятой терапии.

Ключевые слова: апластическая анемия; иммуносупрессивная терапия; антиtimoцитарный глобулин; циклоспорин А; эффективность.

АПЛАСТИКАЛЫК АЗ КАНДУУЛУКТУН ООР ФОРМАСЫНДА ИММУНДУК СУПРЕССИВДИК ТЕРАПИЯНЫН НАТЫЙЖАЛУУЛУГУ

*Э.М. Садабаев, Мамажакып у. Ч., М.О. Эралиева,
О.А. Джакыпбаев, С.М. Маматов*

Бул макалада кийин пайда болгон апластикалык аз кандуулукту иммундук супрессивдик терапия менен дарылоонун биринчи ийгиликтүү тажрыйбасынын жыйынтыктары берилди. Иммундук супрессивдик терапия катары 1 курс антиtimoцитардык глобулин (АТГАМ) 20 мг/кг 5 күн бою жана узак убакытка циклоспорин А колдонулган. Мындай дарылоонун жыйынтыгында дарылоонун баштапкы мезгилинде (3 ай) дарылоонун натыйжалуулугу 13 (72,2 %) бейтапта аныкталган, калган 5 (27,7 %) бейтапта натыйжа жок болгон. Убакыттын өтүшү менен, дарылоо башталгандан 12 айдан кийин 14 (77,7 %) бейтапта дарылоонун натыйжалуулугу аныкталып, 4 (22,2 %) бейтапта дарылоо натыйжа берген эмес, мунун өзү кабыл алынган терапиянын натыйжалуулугун тастыктайт.

Түйүндүү сөздөр: апластикалык аз кандуулук; иммундук супрессивдик дарылоо; антиtimoцитардык глобулин; циклоспорин А; натыйжалуулук.

THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN SEVERE FORM OF APLASTIC ANEMIA

*E.M. Sadabaev, Mamazhakyp u. Ch., M.O. Eralieva,
O.A. Dzhakypbaev, S.M. Mamatov*

The article is devoted to the first successful experience in the treatment of acquired aplastic anemia with immunosuppressive therapy. As an immunosuppressive therapy, we used a 1-course of anti-thymocytic globulin (ATGAM) for 20 mg / kg for 5 days and a long intake of cyclosporin A. As a result of this treatment, in the initial period of therapy (3 months), efficacy was noted in 13 (72,2 %), the remaining 5 (27,7 %) – there was not effect. Over time, after 12 months from the beginning of treatment, the effect occurred in 14 (77,7 %) and was not in 4 (22,2 %) patients, which indicates the effectiveness of the therapy undertaken.

Keywords: aplastic anemia; immunosuppressive therapy; anti-thymocytic globulin; cyclosporin A; effectiveness.

Введение. Приобретенная апластическая анемия (АА) является редким и, в его тяжелой форме, потенциально смертельным заболеванием. Характеризуется гипоклеточным костным мозгом и панцитопенией в периферической крови. Основным патофизиологическим моментом является иммуноопосредованное разрушение Т-клеток гемопоэтическими стволовыми клетками [1].

Наблюдается двухфазное возрастное распределение с пиками в 15–30 лет и в возрасте больше 60 лет. Заболеваемость в Азии в 2–3 раза выше, чем на Западе, где предполагаемый уровень заболеваемости АА составляет 2 чел. на миллион в год [2].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донорского брата, рассматривается как начальное лечение выбора для вновь диагностированных пациентов с тяжелой формой АА. Для пациентов, у которых нет донорских клеток, что можно ожидать у 70 % пациентов АА, иммуносупрессивная терапия (ИСТ) показана в качестве терапии первой линии [3].

Основными препаратами ИСТ остаются антитимоцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин А (ЦсА), позволяющие получить стабильные ремиссии у 60–75 % больных АА [4]. Эффективность лечения в первую очередь зависит от своевременной диагностики апластической анемии, тяжести заболевания, возраста больного, сопутствующей патологии и возможности проведения комбинированной ИСТ или трансплантации костного мозга (ТКМ) уже на первых этапах лечения [5].

В Кыргызской Республике до настоящего времени основным методом лечения АА остается гормональная терапия глюкокортикостероидами, в частности преднизолоном, и спленэктомия. Это обусловлено, с одной стороны, отсутствием в стране официальной регистрации АТГ, с другой – их дороговизной, что финансово не по карману большинству больных. Начиная с 2018 г. стало возможным использование этих препаратов за счет средств самих пациентов, и сегодня мы имеем первые результаты их успешного использования и эффективности.

Цель исследования. Изучить эффективность применения иммуносупрессивной терапии у больных апластической анемией на примере первого опыта использования этих препаратов в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии, начиная с 2018 г.

Материал и методы исследования. В исследование включены 18 пациентов АА (11 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 52 лет и один пациент в возрасте 70 лет, получавших иммуносупрессивную терапию в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (г. Бишкек). Основной диагноз был выставлен при госпитализации в стационар на основании общепринятых критериев: общий развернутый анализ периферической крови, стерильная пункция, и обязательно – трепанобиопсия. Давность заболевания с момента диагностирования АА до начала ИСТ колебалась от 1-го года до 4-х лет. Вариант течения АА устанавливали по общепринятым критериям [6]: тяжелая степень АА (ТАА) диагностирована у 16 больных, сверхтяжелая АА (СТАА) – у 2 пациентов.

Комбинированную ИСТ проводили согласно клинической рекомендации под руководством В.Г. Савченко [7], которая включала: 1-й курс – антилимфоцитарный глобулин (АТГ) в дозировке 20 мг/кг в сутки в течение 5 дней и Циклоспорин А (ЦсА). ЦсА назначили после окончания введения АТГ в дозе 10 мг/кг в сутки с последующим индивидуальным подбором дозы в зависимости от переносимости и токсичности препарата и продолжением курса до 2-х лет (не менее 1-го года после достижения стабильной ремиссии).

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена (для определения взаимосвязи качественных и количественных показателей коэффициент корреляции Spearman) и Пирсона (с целью определения взаимного влияния между количественными показателями).

Таблица 1 – Результаты иммуносупрессивной терапии больных АА

№ п/п	Пол/возраст	Диагноз клинич.	Кол-во госпит.	Предшеств. терапия	ИСТ, 1-й курс	Эффективность
1	Ж / 1950	ТАА	3	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
2	М / 1970	СТАА	17	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ОЭ
3	М / 1990	ТАА	5	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
4	М / 1991	ТАА	7	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ЧР
5	Ж / 2002	СТАА	6	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	КГУ
6	Ж / 1992	ТАА	15	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ОЭ
7	Ж / 1971	ТАА	7	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ЧС
8	М / 1972	ТАА	4	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	КГУ
9	М / 1992	ТАА	15	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
10	М / 1988	ТАА	4	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
11	Ж / 1983	ТАА	12	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ОЭ
12	М / 1968	ТАА	4	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	КГУ
13	Ж / 2001	СТАА	10	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	КГУ
14	Ж / 1985	ТАА	8	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
15	М / 1971	ТАА	18	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
16	М / 1986	ТАА	1	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ПР
17	Ж / 1979	ТАА	3	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	ОЭ
18	М / 1987	ТАА	4	ГКС+ГТ+АБТ	АТГ/ЦсА	КГУ

Условные обозначения: ТАА – Тяжелая апластическая анемия; СТАА – Сверхтяжелая апластическая анемия; ГКС – Глюкокортикостероиды; ГТ – Гемотрансфузии; АБТ – Антибактериальная терапия; АТГ – Антитимоцитарный глобулин; ЦсА – Циклоспорин А; ПР – Полная ремиссия; ЧР – Частичная ремиссия; КГУ – Клинико-гематологическое улучшение; ОЭ – Отсутствие эффекта.

Для оценки значимости различий между группами использовали критерии Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение.

В нашем отделении проведен анализ применения ИСТ у 18 пациентов АА, из них 16 чел. были отнесены к ТАА и 2 чел. – к СТАА (таблица 1). До начала ИСТ больные имели от 1 до 18 госпитализаций в гематологические отделения лечебно-профилактических учреждений регионов республики. Все пациенты получали преднизолон в дозе 1 мг/кг веса, заместительную гемотрансфузионную терапию для поддержания в периферической крови минимального уровня гемоглобина (более 60 г/л) и количества тромбоцитов выше критической отметки ($20,0 \times 10^9/л$), а также по показаниям – антибактериальную и гемостатическую терапию. Спленэктомия никому не проводилась, в виду непродолжительной давности заболевания.

В последнее время на рынке лекарственных средств страны появились такие препараты, как антитимоцитарный глобулин – АТГАМ Pfizer Inc. (производство Фармация и Апджон Кампани, США) и Циклоспорин А, в связи с этим стало возможным лечение больных АА согласно последним клиническим рекомендациям экспертов Российской Федерации [7].

Нашим больным АТГАМ назначался в дозировке 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов. 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. Стартовая суточная доза циклоспорина составляла 10 мг/кг веса. Коррекция суточной дозы проводилось с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина в сыворотке крови. Курс терапии циклоспорином у больных апластической анемией

Таблица 2 – Характер и время развития ответа на 1-й курс ИСТ

Характер ответа у больных АА	Время развития ответа у больных АА					
	через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Полная ремиссия	3	16,6	5 *	27,7	7 *	38,8
Частичная ремиссия	0	0	2 *	11,1	2 *	11,1
Клинико-гематологическое улучшение	10	55,5	7 *	38,8	5 *	27,7
Отсутствие эффекта	5	27,7	4	22,2	4	22,2

Примечание: * – $p < 0,05$ – Различия статистически значимы по сравнению с показателями первой колонки (3 мес.).

длится 18–24 месяцев (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

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

В нашем исследовании внесено дополнение по части разграничения полной и частичной ремиссии следующего характера: полная ремиссия, это когда два показателя гемограммы (число гранулоцитов и тромбоцитов) из трех имеющихся в критерии, восстановились до нормы, остальные случаи – отнесены к частичной ремиссии.

Собственные результаты показали, что через 3 мес. после лечения ИСТ, из всего количества больных, полная ремиссия наблюдалась у 3 (16,6 %) чел., клинико-гематологическое улучшение – у 10 (55,5 %) чел. и отсутствие эффекта – у 5 (27,7 %) чел. Пациентов с частичной ремиссией в этом периоде исследования не было (таблица 2). Через 6 мес. после ИСТ увеличилось число больных с полной ремиссией, их количество составило 5 (27,7 %) чел., с частичной ремиссией – 2 (11,1 %) чел., с клинико-гематологическим улучшением – 7 (38,8 %)

чел. и с отсутствием эффекта – 4 (22,2 %) чел. Через 12 мес. после ИСТ полная ремиссия наблюдалась у 7 (38,8 %) больных, частичная ремиссия – у 2 (11,1 %), клинико-гематологическое улучшение – у 5 (27,7 %) и отсутствие эффекта – у 4 (22,2 %) чел.

Анализируя характер и время развития ответа на 1-й курс АТГАМА у больных АА, которые положительно отреагировали на лечение, выявили следующие особенности: так, из 18 больных полные ремиссии уже через 3 мес. от начала лечения были отмечены у 3 (16,6 %) чел., через 6 мес. – у 5 (27,7 %) и через 12 мес. – у 7 (38,8 %) чел. Частичной ремиссии через 3 месяца от начала лечения не достигли, но спустя 6 мес. ремиссия наступила у 2 (11,1 %) чел., и она сохранилась к концу 12 мес. Клинико-гематологическое улучшение через 3 мес. от начала лечения наблюдалось у 10 (55,5 %) пациентов, через 6 мес. – у 7 (38,8 %) и через 12 мес. – у 5 (27,7 %) чел. Отсутствие эффекта через 3 мес. от начала лечения отмечено у 5 (27,7 %) больных. Через 6 мес. у одного больного было достигнуто клинико-гематологическое улучшение, у остальных 4-х пациентов эффект не был достигнут, и этот эффект отсутствует по сей день.

Таким образом, в нашем исследовании иммуносупрессивная терапия у больных АА, включающая только 1-й курс АТГ и длительное лечение ЦсА оказалась эффективной в начальные сроки от начала лечения у 13 (72,2 %) больных из 18, у остальных 5 (27,7 %) пациентов эффект отсутствовал. Однако по прошествии времени картина меняется в лучшую сторону. Так, через 12 мес. от начала лечения эффект наступил у 14 (77,7 %) и отсутствовал – у 4 (22,2 %) пациентов.

Итак, основными методами терапии АА на сегодняшний день признаются аллогенная трансплантация костного мозга, комбинированная иммуносупрессивная терапия, а также – спленэктомия [8, 9]. При выборе терапии все чаще возникают споры о методе лечения пациентов с АА.

Наиболее доступным методом лечения АА, дающим наилучшие результаты, остается комбинированная иммуносупрессивная терапия с применением препаратов антилимфоцитарного/анти тимоцитарного глобулина и циклоспорина А, независимо от возраста и степени тяжести аплазии. Недавний Кокрановский систематический обзор показал, что выживаемость варьировала от 47 до 84 % при ТКМ и от 45 до 87 % – при ИСТ [9]. Следует отметить, что до внедрения современных методов терапии выживаемость пациентов с АА не превышала 20 % к концу первого года наблюдения.

Но есть причины, по которым не всегда возможно применение ИСТ: к ним относятся инфекционные осложнения, которые остаются основной причиной смерти больных АА, а также высокая стоимость препарата. Из-за дороговизны препарата не все наши больные в состоянии позволить себе назначение ИСТ, а государство до сих пор не закупает эти препараты на бюджетные средства. При таких обстоятельствах, роль спленэктомии очень велика и ее нельзя недооценивать [10], именно поэтому удаление селезенки при АА в нашей стране остается пока одним из основных методов лечения.

Заключение

За последние десятилетия апластическая анемия перешла из группы серьезных заболеваний с крайне плохим исходом в группу излечимых болезней с высокой вероятностью длительной ремиссии. Современная гематология ставит задачи не только снижения количества рефрактерных больных и частоты развития клональной эволюции, но и улучшения качества жизни больных, раннего достижения ответа на лечение с целью минимизации последствий сопроводительной терапии и инфекционных осложнений. С учетом полученных данных успешного опыта лечения этих пациентов иммуносупрессивной терапии должны формироваться закупки

дорогостоящих препаратов на бюджетные средства, что позволит не только улучшить результаты лечения, но и качество жизни больных.

Литература

1. Young N.S. Aplastic anemia // N. Engl. J. Med. 2018. Oct 25. Vol. 379. № 17. 1643–1656. DOI: 10.1056/NEJMra1413485
2. Montané E., Ibáñez L., Vidal X., Ballarín E., Puig R., García N., Laporte J.R. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study // Haematologica. 2008. № 93. 518–523.
3. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia // Blood. 2017. Vol. 129. № 11. 1428–1436. DOI:10.1182/blood-2016-08-693481
4. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2012. № 12. 292–300. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.292.
5. Feng X., Scheinberg P., Biancotto A., Rios O., Donaldson S., Wu C.O., et al. In vivo effects of horse and rabbit antithymocyte globulin in patients with severe aplastic anemia // Haematologica. 2014. Vol. 99. № 9. 1433–40. DOI: 10.3324/haematol.2014.106542.
6. Marsh J.C., Ball S.E., Cavenagh J., Darbyshire P., Dokal I., Gordon-Smith E.C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 147. № 1. 43–70.
7. Михайлова Е.А. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия) / Е.А. Михайлова, Е.Н. Паровичникова, А.Д. Кулагин и др.; под рук. В.Г. Савченко. М., 2018. 18 с.
8. Scheinberg P., Rios O., Scheinberg P., Weinstein B., Wu C.O., Young N.S. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia // Am. J. Hematol. 2014. Vol. 89. № 6. 571–4.
9. Peinemann F., Labeit A.M. Stem cell transplantation of matched sibling donors compared with immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anaemia: a Cochrane systematic review // BMJ Open BMJ Open. 2014 Jul 15. Vol. 4. № 7. e005039. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005039. 4: e005039.
10. Михайлова Е.А. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии / Е.А. Михайлова, В.Г. Савченко // Терапевтический архив. 2006. № 8. 52–57.