

СОГЛАСОВАНО:

**ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН**

А.Г.РУМЯНЦЕВ
«06» _____ 2014



УТВЕРЖДАЮ:

**ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ ПРОФЕССОР**

МАСЧАН
«06» _____ 2014



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРИОБРЕТЕННОЙ
АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

Организации-разработчики:

*ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ*

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

*Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН*

*Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.*

ОТВЕСТВЕННЫЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ:

- А. А. МАСЧАН, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА ПО НАУКЕ ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПРОВОДИЛОСЬ НА ЗАСЕДАНИЯХ РАБОЧИХ ГРУПП СПЕЦИАЛИСТОВ, СОВЕЩАНИЯХ, СЪЕЗДАХ В 2012-2014ГГ.

ПРИБРЕТЕННАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Нозологическая группа: Приобретенная апластическая анемия

Код по МКБ-10: D60-64: Апластические и другие анемии

Нозологические единицы:

D61.1 медикаментозная апластическая

D61.3 идиопатическая

D61.9 апластическая анемия неуточненная

Определение

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) – заболевание, характеризующееся различной тяжести панцитопенией (редко – бицитопенией), не имеющей тенденции к спонтанному восстановлению, при сниженной клеточности костного мозга и отсутствии цитологических, цитогенетических и молекулярно-генетических признаков острого лейкоза, миелодиспластического синдрома или миелофиброза, а также гепатоспленомегалии и массивной лимфаденопатии. При этом необходимо исключение генетически детерминированных синдромов, характеризующихся идентичными нарушениями гемопоэза – анемии Фанкони, врожденного дискератоза, амегакариоцитарной тромбоцитопении, синдрома Швахмана-Даймонда, ретикулярного дисгенеза и других, более редких форм апластических анемий.

Основная информация

Приобретенная апластическая анемия является редким заболеванием и встречается с частотой 2-6 на 1000 000 детского населения в год. Возрастных пиков заболеваемости не

наблюдается. Заболевание практически с одинаковой частотой поражает детей обоего пола. Подавляющее большинство случаев приобретенной апластической анемии не поддается этиологической идентификации и классифицируется как идиопатические. На долю приобретенной апластической анемии с известной этиологией приходится 10-20% случаев; большинство этих случаев являются гепатит-ассоциированными.

Классификация

Современная классификация приобретенных трехростковых аплазий построена по этиологическому принципу

Классификация приобретенных АА.

Идиопатические апластические анемии

Вторичные апластические анемии

Радиация

Лекарства и токсины

Вызывающие дозозависимую АА

Вызывающие идиосинкратическую АА

Поствирусные

Гепатит

Вирус Эпштейна-Барр

Вирус иммунодефицита человека

Парвовирус В19 у пациентов с иммунодефицитом

На фоне иммунных заболеваний

Гипогаммаглобулинемия (ОВИН, с-м Ниймеген, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром)

Болезнь «трансплантат-против-хозяина»

Эозинофильный фасциит

Тимома и карцинома тимуса

Критерии диагноза

Диагноз приобретенной АА ставится на основании следующих признаков:

1. Стойкое – более двух недель - снижение показателей минимум двух из трех линий периферической крови

Тромбоциты менее $140 \times 10^9/\text{л}$

Гранулоциты менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (для детей младше 5 лет - менее $1 \times 10^9/\text{л}$)

Гемоглобин менее 110 г/л

2. Отсутствие в пунктатах костного мозга лейкемических клеток острого лимфобластного или острого миелобластного лейкоза или других опухолевых клеток (нейробластома, рабдомиосаркома, лимфома).

3. Снижение клеточности костного мозга менее 50% по данным трепанобиопсии или нормальной клеточности при ее лимфоцитарном составе; в отсутствии лейкемических или других опухолевых клеток

4. Отсутствие в пунктатах костного мозга явных признаков гипопластического миелодиспластического синдрома – трехлинейной дисплазии, микромегакариоцитов и отсутствия цитогенетических нарушений, характерных для миелодиспластического синдрома.

При этом значимое увеличение размеров печени и/или селезенки в момент клинической манифестации говорит о другой этиологии панцитопении.

Классификация АА по тяжести

В зависимости от степени снижения показателей крови выделяют следующие формы приобретенной апластической анемии:

- Сверхтяжелая
- Тяжелая
- Нетяжелая (средней тяжести)

Сверхтяжелая приобретенная апластическая анемия:

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии $<25\%$ (или клеточность $>25\%$ но $<50\%$ при содержании миелоидных элементов (т.е. исключая лимфоциты и плазмциты) $<30\%$) и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы $<0,2 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$

- Корригированный ретикулоцитоз <1% (менее 40 000/мкл)

Тяжелая приобретенная апластическая анемия

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность 25%-50% при содержании миелоидных элементов (т.е. исключая лимфоциты и плазмоциты) костного мозга <30% и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы >0,2 x10⁹/л, но <0,5 x10⁹/л
- Тромбоциты < 20 x10⁹/л /мкл
- Корригированный ретикулоцитоз <1% (или менее 40 000/мкл при автоматизированном подсчете)

Нетяжелая приобретенная апластическая анемия

Все остальные случаи, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА классифицируются как нетяжелая (среднетяжелая) АА.

При наличии необходимости в регулярных трансфузиях эритроцитарной массы или тромбоконцентрата или только тромбоконцентрата апластическая анемия **не может считаться нетяжелой**.

Диагностика

Диагностика приобретенной апластической анемии должна и может быть проведена быстро и включает в основном простые, рутинно выполняемые исследования. Цель диагностики - документация диагноза приобретенной апластической анемии, определение тяжести заболевания и получение информации, необходимой для планирования дальнейшего лечения пациента.

Анамнез

Является важной частью диагностической процедуры. Необходимыми вопросами, ответы на которые необходимо получить во время сбора анамнеза являются:

- Перенесение ребенком острого гепатита неустановленной этиологии (не А, не В, не С) в интервале 6 месяцев до настоящего заболевания
- Наличие болей в костях
- Наличие опухания суставов и суставных болей
- Наличие в анамнезе лихорадки неясной этиологии

- Перенесенные инфекционные заболевания и применявшиеся медикаментозные препараты в течение последних 6 месяцев
- Контакт с растворителями, лаками, красками
- Наличие гематологических заболеваний в семье

Физикальное обследование

Позволяет заподозрить генетические синдромы, характеризующиеся апластической анемией (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), выявить изменения, характерные для острых лейкозов и солидных опухолей, а также оценить степень выраженности геморрагического синдрома и наличие инфекционных поражений, т.е. оценить непосредственную угрозу жизни пациента.

Необходимо обратить особое внимание на:

- Аномалии строения лица (треугольное лицо, маленькие глаза, эпикант, мелкие черты лица, микроцефалия) и конечностей (аномалии 1-го пальца кистей, форму tenar, шестипалость, синдактилия, клинодактилия)
- Наличие особенностей пигментация кожи (пятна цвета «кофе с молоком», ретикулярная гиперпигментация, гиперпигментация)
- Наличие дистрофии ногтей, особенно на пальцах ног
- Цвет и строение волос (преждевременное поседение, поредение, ломкость, тонкость)
- Признаки геморрагического синдрома (кожа, слизистые полости рта, конъюнктив глаз)
- Наличие лейкоплакии слизистых рта
- Слезотечение
- Размеры печени и селезенки
- Степень увеличения, количество, локализация и характеристики лимфатических узлов
- Наличие гипоспадии

Лабораторная диагностика

• Общий клинический анализ крови:

уровень гемоглобина

количество эритроцитов

количество лейкоцитов
ручной (!) подсчет лейкоцитарной формулы
количество тромбоцитов
ретикулоцитоз

• **Морфологическое исследование костного мозга.**

Аспирация костного мозга выполняется под общей анестезией

Приготавливаются препараты костного мозга, полученного из трех анатомически различных точек (передние и задние верхние ости подвздошной кости). У детей до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости и, в редких случаях, пяточной кости. Пункция грудины категорически запрещена. Из каждой «точки» изготавливается 10 мазков, которые высушиваются на воздухе при комнатной температуре. Три мазка из каждой точки окрашиваются азур-эозином по Романовскому-Гимзе, остальные – по показаниям, в зависимости от результатов подсчета миелограммы.

• **Иммунофенотипирование, цитохимическое, цитогенетическое и молекулярногенетическое исследование клеток костного мозга.** Выполняются только при наличии данных морфологического исследования, позволяющих заподозрить острый лейкоз или миелодиспластический синдром.

• **Иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови.** Является обязательным при повышении уровня лактатдегидрогеназы, билирубина и наличии клинических признаков гемолиза. В этом случае выполняется исследование маркеров синдрома пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

• **Трепанобиопсия костного мозга.** Выполняется из верхнего заднего гребня подвздошной кости под общей анестезией одновременно с пункциями костного мозга. Трепанобиоптат после получения помещается в 4% раствор формалина с буфером.

• **Биохимический анализ крови.** Обязательно исследуются уровни мочевины, креатинина, общего билирубина и его фракций, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, глюкозы, K^+ , Na^+ , Ca^{++} .

• **Определение группы крови и Резус-фактора**

• **Коагулограмма:** фибриноген, АЧТВ, ПИ и МНО

• **HLA-типирование пациента, сиблингов и родителей (серологическое или молекулярное)**

• **Серологическое исследование маркеров гепатитов гепатитов А, С, В, D (при наличии HBsAg).**

Неинвазивная инструментальная диагностика

- **Ультразвуковое исследование** органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

- **Рентгенография** грудной клетки в прямой проекции, при необходимости - отдельных участков скелета

- **Компьютерная рентгеновская томография грудной клетки** (при наличии кашля, тахипноэ, симптомов бронхообструкции и болей в грудной клетке)

- **Электрокардиография**

- **Эхокардиография**

Специфическая диагностика:

проведение пробы на гиперчувствительность лимфоцитов периферической крови с диэпоксипутаном

Терапевтическая стратификация

Терапевтическая стратификация проводится на основании наличия в семье HLA-совместимого донора. Соответственно, HLA-типирование должно быть выполнено всем пациентам, имеющим сиблингов, немедленно после установления диагноза АА.

При наличии HLA-совместимого донора всем пациентам с тяжелой и сверхтяжелой формой приобретенной апластической анемии показана трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК). Соответственно, пациент должен быть направлен в специализированный центр, где выполняются ТГСК пациентам с приобретенной апластической анемией. Пациенты с нетяжелой приобретенной апластической анемией, имеющие HLA-совместимого донора должны динамически наблюдаться и при прогрессировании заболевания до критериев тяжелой апластической анемии направляться на пересадку гемопоэтических клеток.

При отсутствии HLA-совместимого донора всем пациентам, независимо от тяжести заболевания, показано проведение комбинированной иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А.

Лечение.

Общими условиями лечения пациента с приобретенной апластической анемией, независимо от метода лечения, являются:

1. Установка центрального венозного катетера из поливинилхлорида или полиуретана для обеспечения его долговременного стояния.
2. Тщательная медикаментозная профилактика инфекций (см. ниже)
3. Адекватная трансфузионная терапия препаратами эритроцитной массы и

тромбоконцентрата

4. Система организационных и медикаментозных мер по профилактике инфекций:

- уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором органического йода).

- запрет на взятие анализов крови из пальца и внутримышечные инъекции.

- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при кровоточивости десен и слизистых, некрозах и изъязвлениях слизистых, использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого применяется обработка рта раствором хлоргексидина и вяжущими средствами.

- гигиена кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений дезинфицирующими средствами.

- обязательна строгая личная гигиена родителей и посетителей, антисептическая обработка рук персонала при входе в палату

Трансплантация гемопоэтических клеток.

Трансплантация гемопоэтических клеток проводится в центрах, лицензированных для проведения таких трансплантаций.

Содержание пациента.

Пациент изолируется в палату, оснащенную HEPA-фильтрами с ламинарным потоком воздуха или без такового. Смена стерильного постельного белья производится не реже одного раза в сутки или чаще, в случае его загрязнения. Пациент получает низкобактериальную пищу – т.е. тщательно кулинарно обработанную, с исключением сырых овощей и фруктов, сырокопченостей, конфет, чипсов, «живых» йогуртов и других кисломолочных продуктов, содержащих живые бактерии.

Профилактика инфекций

Профилактика грибковых инфекций

Флюконазол 5 -8 мг/кг на два приема внутрь или в/в или **позаконазол** в суспензии 15 мг/кг сут внутрь на три приема до стойкого восстановления гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. При развитии болезни «трансплантат-против-хозяина» противогрибковая профилактика проводится до окончания приема глюкокортикоидов.

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Триметоприм/сульфаметоксазол 20 мг/кг по сульфаметоксазолу 3 дня подряд в неделю до трансплантации (дни -10,-9,-8 и -3,-2,-1) и со дня +21. Проводится в течение всего проведения иммуносупрессивной терапии, прекращается через месяц после окончания медикаментозной иммуносупрессии.

Профилактика поражений, вызываемых вирусом простого герпеса и вирусом VZV

Ацикловир 250 мг/м² каждые 8 часов в/в со дня (0) или ранее при возникновении стоматита; проводится до появления возможности приема внутрь, далее 1500 мг/м² в сутки до 100 дней после трансплантации, далее - по показаниям.

Альтернатива: валацикловир по 20 мг/кг x 2 раза в день внутрь

Мониторинг и профилактика ЦМВ-инфекции

1. Мониторинг уровня вирусной ДНК с помощью количественной полимеразной цепной реакции - проводится еженедельно после наступления приживления трансплантата до дня + 100. При превышении числа копий ЦМВ - генома более 10 000/мкл - упреждающее лечение ганцикловиром внутривенно в дозе 10 мг/кг в сутки (на два введения) в течение 2-х недель с еженедельным мониторингом CMV- вiremii количественным методом. При развитии болезни «трансплантат-против-хозяина» еженедельный мониторинг проводится и после дня +100 до восстановления числа CD4(+) Т-лимфоцитов > 200/мкл

Кондиционирование

Рекомендуется один из двух режимов, основанных на сочетании циклофосфамида и антитимоцитарного глобулина (АТГ).

Режим 1

	разовая доза	курсовая доза	дни введения
Циклофосфамид	50 мг/кг	200 мг/кг	-5,-4,-3,-2
АТГ			
лошадиный	30 мг/кг	90 мг/кг	-3,-2,-1
кроличий (Genzyme)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	-3,-2,-1
кроличий (Fresenius)	20 мг/кг	60 мг/кг	-3,-2,-1

Режим 2

	разовая доза	курсовая доза	дни введения
Циклофосфамид	25 мг/кг	100 мг/кг	-5,-4,-3,-2
Флюдарабин	25 мг/м²	100 мг/м²	-5,-4,-3,-2
АТГ лошадиный	25мг/кг	100 мг/кг	-4,-3,-2,-1

Источник стволовых клеток

- Предпочтительный источник гемопоэтических клеток для пересадки - костный мозг. Оптимальная клеточность трансплантата - $> 3 \times 10^8$ клеток /кг веса тела реципиента. Костный мозг забирается в антикоагулянт состоящий из АСДА (объемное соотношение к костному мозгу 1:9) и гепарина (финальная концентрация 10 ЕД/мл).

- При противопоказаниях у донора к забору КМ или риске сбора объема костного мозга, недостаточного для безопасной пересадки - например, при маловесном доноре и крупном реципиенте, используются G-CSF мобилизованные гемопоэтические клетки периферической крови. Требование к трансплантату – количество CD34(+) клеток– $5-10 \times 10^6$ /кг веса тела реципиента.

Профилактика отторжения трансплантата и болезни «трансплантат-против-хозяина»

- Циклоспорин А 3 мг/кг в сутки со дня -1 постоянной внутривенной инфузией или по 1,5 мг/кг x 2 раза в сутки инфузией длительностью 3 часа. После приживления трансплантата и возможности полноценного приема препарат переводится на прием через рот. Длительность приема полной дозы CsA при отсутствии РТПХ – 12 месяцев после ТКМ, после чего препарат отменяется по 10% в неделю.

- Метотрексат 10 мг/м² внутривенно дни +1, +3 и +6

- Вместо метотрексата возможно использование микофенолата в дозе 25 мг/кг в сутки или микофенолата мофетила в дозе 30 мг/кг сут на 2 приема со дня +1 до дня +60

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Плановое применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ленограстим или филграстим) у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток не рекомендуется. Показанием для назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) является активная инфекция на момент начала кондиционирования, отсутствие приживления трансплантата ко дню +28 после проведения трансплантации или в более ранние сроки при наличии клинически или лабораторно доказанной грибковой или бактериальной инфекции, резистентной к адекватной антибактериальной терапии. Разовая доза Г-КСФ составляет 5 мкг/кг. Препарат вводится подкожно ежедневно (при внутривенном введении доза повышается до 10 мкг/кг в сутки) до достижения уровня гранулоцитов выше $5 \times 10^9/\text{л}$, после чего одномоментно отменяется.

Трансфузионная терапия

Все клеточные компоненты крови – эритроцитная масса, тромбоконцентрат, гранулоцитарная взвесь - должны быть облучены в дозе 25 Гй. Эритроцитная масса и тромбоцитарный концентрат должны быть лейкодеплементированы либо во время процедуры получения либо после получения фильтрами IV поколения. Применение «прикроватных» фильтров не снижает риска аллоиммунизации.

- тромбоцитная взвесь переливается в каждый из дней введения антигемоцитарного глобулина незадолго до начала инфузии последнего. В дальнейшем тромбоцитная взвесь переливается для поддержания тромбоцитов на уровне $> 20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии угрожающего геморрагического синдрома тромбоцитная взвесь переливается независимо от числа тромбоцитов.

- эритроцитная масса переливается для поддержания Нв на уровне $> 80 \text{ г/л}$

Принципы лечения инфекций у реципиентов трансплантации гемопоэтических клеток

При развитии лихорадки неясной этиологии немедленно назначается стандартная антибактериальная терапия, базирующаяся на β -лактамном антибиотике с выраженной активностью против Грам(-) бактерий, в т.ч. синегнойной палочки: цефепим, или пиперациллин/тазобактам. При «неосложненной» лихорадке неясной этиологии (хорошее самочувствие, нормотензия, отсутствие органной дисфункции, отсутствие тахикардии при нормализации температуры под влиянием антипиретиков или несоответствие температуры и частоты сердечных сокращений) возможна монотерапия β -лактамом. При наличии ознобов, плохого самочувствия, некротического поражения полости рта, выраженной тахикардии, любой органной дисфункции или гипотензии назначается комбинированная антибактериальная терапия либо двумя (β -лактамом + ванкомицином) либо тремя препаратами (β -лактамом + амикацином +

ванкомицин). При идентификации возбудителя – коррекция антимикробной терапии в зависимости от чувствительности. При сохранении лихорадки в течение 72-96 часов производится смена бета-лактама на карбапенем и назначается эмпирическая антигрибковая терапия эхинокандином. При наличии любой респираторной симптоматики (кашель, одышка, боли в груди) – немедленно выполняется КТ грудной клетки и при наличии любых очаговых изменений – назначение лечения, направленного на *Aspergillus* (вориконазол или вориконазол в сочетании с антимикотиком другого ряда).

Лабораторный мониторинг у реципиентов трансплантации гемопоэтических клеток

1. Клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов

До приживления трансплантата - ежедневно

В дальнейшем - в зависимости от динамики гемограммы

2. Биохимический анализ крови с обязательным определением K^+ , мочевины, креатинина, билирубина, АлАТ, АсАТ: до приживления трансплантата -

ежедневно, после приживления в течение 2-4 недель – два раза в неделю, далее 1 раз

в неделю

Мониторинг концентрации циклоспорина А.

Проводится еженедельно. Концентрация циклоспорина А должна составлять 300 – 500 нг/мл при постоянном внутривенном введении и 150-250 нг/мл при приеме внутрь или интермиттирующем введении. Проба забирается из периферической вены через 12 часов после непосредственно перед очередным приемом (введением) препарата при интермиттирующем режиме («резидуальный уровень») и в любой момент при постоянной внутривенной инфузии. Коррекция дозы циклоспорина А при выходе за границы «терапевтического интервала» осуществляется с учетом линейной зависимости дозы и концентрации.

Иммуносупрессивная терапия.

Условия проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Пациенты изолируются в индивидуальные палаты.

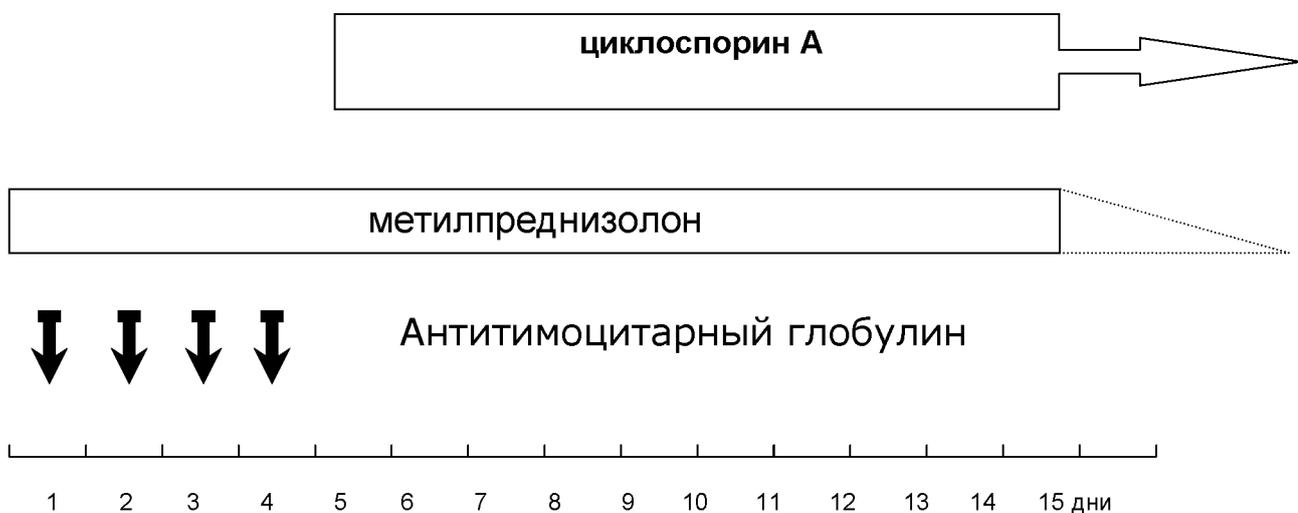
До повышения гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей должна быть глубоко кулинарно обработана (варка, тушение, запекание). Запрещаются копчености и сырокопчености. Разрешаются фрукты и овощи в твердой кожуре, (огурцы,

помидоры, яблоки, груши) которые могут быть вымыты с мылом. Лиственные овощи и любые ягоды и необрабатываемые фрукты (виноград, персики, абрикосы, гранаты, экзотические плоды, дыни, арбузы) запрещены.

При отсутствии диареи разрешаются стерилизованные молочные и молочнокислые продукты (срок годности на упаковке - более 1 месяца). Запрещаются любые кисломолочные продукты с живыми культурами.

Медикаментозное лечение

Общий план иммуносупрессивной терапии



1. Антитимоцитарный глобулин лошадиный

Вводится в течение 4-х дней подряд по 40 мг/кг на введение (курсовая доза 160 мг/кг)

У больных с рецидивом приобретенной апластической анемии может использоваться кроличий АТГ (Genzyme) в разовой дозе 3,75 мг/кг в течение 5 дней (суммарная доза 18,75 мг/кг).

Суточная доза антитимоцитарного глобулина вводится в течение 8-10 часов

При отсутствии как минимум частичного гематологического ответа через 90-120 дней от

проведения первого курса рекомендуется проведение повторного курса лечения либо лошадиным либо кроличьим антитимоцитарным глобулином.

2. Циклоспорин А назначается в стартовой дозе 4-5 мг/кг внутрь на 2 приема на следующий день после окончания курса антитимоцитарного глобулина. **Если лечение АТГ откладывается (например, из-за отсутствия препарата), циклоспорин А назначается сразу**

по установлении диагноза апластической анемии и, в дальнейшем, не прерывается на фоне введения АТГ. Доза циклоспорина А подбирается таким образом, чтобы его концентрация в цельной крови, измеренная до приема («резидуальная концентрация») составляла 120 - 300 нг/мл. Уровень циклоспорина А мониторируется в первый раз через 4-7 дней после начала его приема. Модификация дозы в первые две недели проводится, только если уровень существенно превышает границу «терапевтического» интервала. Если Циклоспорин А назначается совместно с препаратами ингибирующими его инактивацию (итраконазол, вориконазол, позаконазол, эритромицин и т.д.) следует ожидать более быстрого установления терапевтических концентрации и большей вероятности их превышения. Мониторинг у таких больных должен проводиться чаще. Минимальный курс лечения полной дозой Циклоспорина А - 18 месяцев и не менее года от достижения плато гематологического ответа. Снижение дозы Циклоспорина А проводится по 5% от дозы на момент начала снижения в две недели - т.е. полная отмена осуществляется не ранее 72-й недели от начала терапии. При ухудшении гематологических показателей доза циклоспорина А вновь повышается до достижения вышеуказанного терапевтического уровня препарата.

3. Метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг сут внутривенно или внутрь, разделенной на 3 приема назначается с 1 до 14 дня от начала введения антиtimoцитарного глобулина. Первое введение метилпреднизолона начинается за 1 час до начала инфузии антиtimoцитарного глобулина. В случае развития признаков сывороточной болезни доза метилпреднизолона может повышаться до 2 мг/кг в сутки, но в целом, подобное повышение не рекомендуется, поскольку сывороточная болезнь чаще всего является самоограниченным синдромом, длящимся в среднем 4-7 дней.

4. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Применение Г-КСФ (ленограстима или филграстима) не является обязательным элементом протокола, поскольку рандомизированные исследования не показали преимуществ в частоте ответа и выживаемости у реципиентов Г-КСФ. Показанием для назначения Г-КСФ является наличие клинически или микробиологически доказанной инфекции. Разовая доза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора составляет 5 мкг/кг подкожно. Препарат вводится ежедневно до достижения уровня гранулоцитов выше 5×10^9 /л, переходят на введение через день, при сохранении адекватного гранулоцитарного ответа: подъем на следующий день после введения выше 3000/мкл и отсутствие падения в день введения ниже 1000/мкл - доза препарата уменьшается вдвое. В дальнейшем дозу и кратность введения подбирают, чтобы в день введения G-CSF уровень гранулоцитов был не менее 1000/мкл. Вероятность повышения гранулоцитов при лечении G-CSF составляет 70-75%, в среднем повышение гранулоцитов выше 500/мкл

достигается через 2-3 недели от начала лечения препаратом. Альтернативой стандартным препаратам Г-КСФ является пегфилграстим, который вводится в дозе 100 мкг/кг 1 раз в 3 недели.

Трансфузионная терапия

Все клеточные компоненты крови – эритроцитная масса, тромбоконцентрат, гранулоцитарная взвесь - должны быть облучены в дозе 25 Гй

- тромбоцитарная взвесь переливается в каждый из дней введения антигранулоцитарного незадолго до начала инфузии последнего. В дальнейшем тромбоцитарная взвесь переливается для поддержания тромбоцитов на уровне $> 20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии угрожающего геморрагического синдрома тромбоцитарная взвесь переливается независимо от числа тромбоцитов.

- эритроцитная масса переливается для поддержания Нв на уровне $> 80 \text{ г/л}$

Профилактика и лечение инфекций

1. Антимикробная профилактика:

- Антибактериальная и противовирусная профилактика не рекомендуется. Также не рекомендуется профилактика пневмоцистной пневмонии, за исключением случаев длительной стероидной терапии до начала комбинированной иммуносупрессивной терапии.

2. Все пациенты АА получают профилактику инвазивных микозов по выбору лечащего врача до повышения гранулоцитов выше 500/мкл: Суточные дозы антимикотиков: позаконазол 15 мг/кг в сутки в три приема (с едой) для детей младше 8 лет, по 200 мг x 3 раза у детей старше 8 лет; флюконазол 5-8 мг/кг (в 1 прием).

3. До отмены глюкокортикоидов все больные с тяжелой и сверхтяжелой АА должны считаться «пациентами в агранулоцитозе» независимо от числа гранулоцитов в гемограмме.

При развитии лихорадки неясной этиологии у пациентов, у которых уровень гранулоцитов не достиг 1000/мкл, немедленно назначается стандартная антибактериальная терапия, базирующаяся на β -лактамом антибиотике с выраженной активностью против синегнойной палочки: цефепим, цефоперазон/сульбактам, или пиперациллин/тазобактам. При «неосложненной» лихорадке неясной этиологии (хорошее самочувствие, нормотензия, отсутствие органной дисфункции, отсутствие тахикардии при нормализации температуры под влиянием антипиретиков или несоответствие температуры и частоты сердечных сокращений) возможна монотерапия β -лактамом. При наличии ознобов, плохого самочувствия, выраженной тахикардии, любой органной дисфункции или гипотензии назначается комбинированная антибактериальная терапия либо двумя (β -лактамом + амикацин) либо тремя препаратами (β -лактамом + амикацин + ванкомицин). При наличии любой респираторной симптоматики – немедленно КТ грудной клетки и при наличии любых очаговых изменений – назначение лечения, направленного на *Aspergillus* :

вориконазол или вориконазол в сочетании с антимикотиком другого ряда. При идентификации возбудителя – коррекция антимикробной терапии в зависимости от чувствительности. При сохранении лихорадки в течение 72-96 часов и отсутствии инструментальных и серологических признаков инвазивного аспергиллеза назначается эмпирическая антигрибковая терапия эхинокандином (каспофунгином, микафунгином или анидулофунгином).

Критерии гематологического ответа на терапию

Все виды гематологического ответа предполагают независимость от трансфузий эритроцитной массы и тромбовзвеси

Полный гематологический ответ: достижение всех трех показателей:

Нв > 110 г/л, гранулоциты >1500/мкл и тромбоциты >150000/мкл.

Частичный гематологический ответ:

Нв > 90-110 г/л, гранулоциты на 500/мкл выше, чем на момент диагностики и тромбоциты >30000/мкл.

Определение показаний к повторному курсу АТГ

При отсутствии как минимум частичного гематологического ответа через +100 дней от проведения первого курса АТГ проводится повторное лечение с применением либо лошадиного, либо кроличьего АТГ.

Определение показаний к трансплантации гемопоэтических клеток от неродственного донора.

При отсутствии минимального гематологического ответа через +100 дней от проведения первого курса АТГ пациент должен быть направлен на консультацию в центр, в котором выполняются аллогенные трансплантации гемопоэтических клеток от неродственного донора для консультации и решения вопроса о необходимости и сроках проведения процедуры.

Лабораторный и инструментальный мониторинг при проведении иммуносупрессивной терапии

1. Клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов

В дни введения антитимоцитарного глобулина – ежедневно

В первые 4-6 недель от начала терапии антитимоцитарным глобулином - три раза

неделю

В дальнейшем - в зависимости от динамики гемограммы

2. Биохимический анализ крови с обязательным определением K^+ , мочевины, креатинина, билирубина, АлАТ, АсАТ: в первые 4 недели терапии – еженедельно,
далее 1 раз в 2-4 недели
3. Мониторинг концентрации циклоспорина А проводится не реже одного раза в 2-4 недели. Концентрация измеряется методом ELISA в цельной крови, забранной через 12 часов от приема последней дозы циклоспорина А.
4. Исследование костного мозга выполняется при отсутствии гематологического ответа в течение 12 месяцев от проведения первого курса антитимоцитарного глобулина, при утрате достигнутого гематологического ответа и при появлении лейкемических клеток в гемограмме
5. Инструментальные исследования проводятся при наличии клинических показаний

Основные результаты при оптимальной терапии

При проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток от геноидентичного сиблинга вероятность выздоровления и пятилетней выживаемости составляет 85-90%.

При проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии вероятность общей 5-летней выживаемости составляет 85%, бессобытийной выживаемости 40-50%.

Требования к интенсивной терапии

При лечении больного с приобретенной апластической анемией необходимо быть готовым к развитию тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, проводящего лечение пациентов с приобретенной апластической анемией, отделения или палаты интенсивной терапии, оснащенного всеми необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и анафилактическим шоком, геморрагическим

синдромом, почечной недостаточностью и др. Необходимо иметь возможность проведения гемодиализа/геофильтрации и аппаратной ИВЛ.

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

ЛПУ, проводящее лечение пациента с приобретенной апластической анемией должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача, Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

Диспансерное наблюдение

Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства.

Пациент передается педиатру (если есть должность – детскому гематологу) по месту жительства при наличии полной или частичной ремиссии. Педиатр (детский гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. Частота осмотра пациента с апластической анемией составляет один раз в 2-4 недели на первом году, далее – в зависимости от клинического состояния и гематологической динамики, но не реже 1 раза в 3 месяца.

Лабораторные исследования.

1. Общий клинический анализ крови с обязательным ручным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением ретикулоцитов проводится 1 раз месяц на первом году наблюдения, Далее в зависимости от клинического состояния и стабильности гематологической картины, но не реже 1 раза в 3 месяца.

2. Биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в месяц во время приема циклоспорина А, далее – 1 раз в 3-6 месяцев.

3. Пункции костного мозга в плановом порядке не рекомендуются и проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания или эволюции в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз.

4. Появление симптомов гемолиза (повышение ретикулоцитоза, билирубина и активности ЛДГ) и падение уровня гемоглобина при сохранении гематологического ответа со стороны тромбоцитарного и гранулоцитарного ростка указывают на развитие

синдрома пароксизмальной гемоглобинурии и требуют проведения иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови с определением уровня экспрессии ПНГ-ассоциированных маркеров.

Инструментальные исследования.

Инструментальные исследования проводятся только при наличии клинических показаний

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.

При передаче пациента педиатру (детскому гематологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, развившейся на фоне терапии, потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.

Вакцинация.

- В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить на фоне терапии по специальной схеме для иммунокомпрометированных пациентов).

- После окончания иммуносупрессивной терапии при условии наличия полной или частичной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины.

Снятие пациента с диспансерного учета.

Реципиенты трансплантации гемопоэтических клеток снимаются с диспансерного учета при условии окончания иммуносупрессивной терапии, наличии полной ремиссии, отсутствия сопутствующих заболеваний и осложнений трансплантации по истечении 5 лет после проведения трансплантации.

Реципиенты иммуносупрессивной терапии с диспансерного учета не снимаются никогда.

Социальная и психологическая реабилитация

Возможность пребывания в организованном коллективе.

- Запрещена в течение года от проведения трансплантации и иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином.
- Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- Неограничена после окончания иммуносупрессивной терапии.

Физические нагрузки и занятия спортом.

- Исключаются в период проведения интенсивной терапии.
- Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- После окончания иммуносупрессивной терапии при наличии полной или частичной ремиссии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии - не ограничены.

Выбор профессии.

Никаких ограничений нет.

Фертильность и отношение к рождению детей.

Иммуносупрессивная терапия не нарушает фертильности. Фертильность реципиентов аллогенной ТГСК снижается незначительно. Существенные нарушения фертильности могут быть связаны с посттрансфузионной перегрузкой железом.

Возможен рецидив апластической анемии на фоне беременности у реципиенток иммуносупрессивной терапии. В связи с этим необходим тщательный мониторинг анализов крови во время беременности. Вероятность рецидива апластической анемии у реципиентов аллогенной ТГСК крайне низок. Риск развития гематологических заболеваний у потомства – не отличается от общего риска в популяции.

Список основных препаратов, необходимых для лечения пациентов с приобретенной апластической анемией

МНН препарата	Особые требования
Иммуносупрессивные препараты	
Антитимоцитарный глобулин лошадиный	Полученный при иммунизации лошадей тимоцитами Флаконы по 250 мг
Антитимоцитарный глобулин кроличий	Полученный при иммунизации кроликов тимоцитами Флаконы по 25 мг
Антитимоцитарный глобулин кроличий	Полученный при иммунизации кроликов лимфобластоидными клетками линии Jurkat Флаконы по 100 мг
Циклоспорин А	Микроэмульсия флаконы по 50 мл 100 мг/мл
Циклоспорин А	Микроэмульсия капсулы по 25, 50 и 100 мг
Метилпреднизолон	Флаконы по 125 мг и 40 мг
Циклофосфамид	Флаконы по 500 мг
Микофенолат мофетил	Капсулы по 250 и 500 мг
Антимикробные препараты	
Вориконазол	Флаконы по 200 мг
Вориконазол	Капсулы по 200 мг
Вориконазол	Капсулы по 50 мг
Каспофунгин	Флаконы по 70 мг
Каспофунгин	Флаконы по 50 мг
Микафунгин	Флаконы по 100 мг
Анидулафунгин	Флаконы по 100 мг
Дорипенем	Флаконы по 1 грамму
Меропенем	Флаконы по 1 грамму
Пиперациллин/тазобактам	Флаконы по 4/0,5 грамма
Сульперазон/сульбактам	Флаконы по 1/1 грамму
Цефепим	Флаконы по 1 грамму
Линезолид	Контейнеры с раствором по 600 мг

Ванкомицин	Флаконы по 500 мг
Флюконазол	Капсулы по 150 мг
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	
Пегилированный филграстим	Флаконы по 6 мг (6000 мкг)
Филграстим	Флаконы по 150 мкг
Филграстим	Флаконы по 300 мкг
Пегилированный филграстим	Шприцы по 6 мг
Ленограстим	Флаконы по 263 мкг

Список рекомендуемой литературы

1. Marsh JC. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1):81-90. Review.
2. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hows J, Marin P, Schrezenmeier H. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1):69-80.
3. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, Risitano AM, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Aljurf M, Flynn C, Mialou V, Hamladji RM, Marsh JC; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT). Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica.* 2012 Aug;97(8):1142-8.
4. Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica.* 2011 Jun;96(6):814-9.
5. Konopacki J, Porcher R, Robin M, Bieri S, Cayuela JM, Larghero J, Xhaard A, Andreoli AL, Dhedin N, Petropoulou A, Rodriguez-Otero P, Ribaud P, Moins-Teisserenc H, Carmagnat M, Toubert A, Chalandon Y, Socie G, Peffault de Latour R. Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica.* 2012 May;97(5):710-6.
6. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, Socie G, Tichelli A, Passweg J, Hows J, Raghavachar A, Locasciulli A, Bacigalupo A. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 1999 Apr 1;93(7):2191-5.
7. Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood.* 2013 Sep 19.

8. Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23;7
9. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:292-300
10. Shereck EB, Deyell RJ, Kurre P. Costs and consequences of immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia. *Haematologica*. 2011 Jun;96(6):793-5.
11. Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2000 Jan;37(1):91-101.
12. Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, Walsh TJ. Infections in patients with aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2009 Jul;46(3):269-76.
13. Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, Marsh JC. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. *Curr Opin Hematol*. 2013 Nov;20(6):515-520.
14. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, Yabe H, Kaneko T, Tsuchida M, Ohara A, Nakahata T, Kojima S. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*. 2011 May;96(5):771-4.