

DOI: 10.33741/0435-1991.40.17

## РОЛЬ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З НАБУТОЮ АПЛАСТИЧНОЮ АНЕМІЄЮ З ОГЛЯДУ НА ПАТОГЕНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ

**О. В. Басова, Н. М. Третяк, О. А. Кисельова,  
Т. П. Перехрестенко, Г. С. Стародуб**

*Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології  
НАМН України», Київ, Україна*

### **Резюме**

*Представлені деякі аспекти патогенезу апластичної анемії (АА), відповідно яким захворювання трактується як наслідок аутоімунного процесу з цитотоксичною агресією Т-лімфоцитів, спрямованою на клітини кісткового мозку. Показана роль інших механізмів у розвитку аплазії кровотворення, зокрема, таких як дефекти гемопоетичних стовбурових клітин та клітин стромы, зміна довжини теломер, дисрегуляція продукції цитокінів, що поглиблюють аутоімунні процеси. Усунення подібних імунологічних порушень лежить в основі сучасної імуносупресивної терапії (ІСТ) з застосуванням антитимоцитарного імуноглобуліну, циклоспорину А та з відповідним супровідним лікуванням. Вибір базової терапії визначається низкою факторів, включаючи тяжкість АА, вік пацієнта, наявність HLA-ідентичного донора та доступність оптимальної терапії. При вперше діагностованій тяжкій АА усім пацієнтам дитячого віку та молодим дорослим пацієнтам показана трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Наведено дані світової літератури, що порівнюють результати імуносупресивного лікування хворих на АА з ТГСК. З цілої низки причин ІСТ є методом лікування, що найчастіше застосовується у пацієнтів з АА, а постійне удосконалення протоколів ведення хворих, розширення можливостей адекватної терапії супроводу сприяли наближенню результатів ІСТ до результатів ТГСК. Пацієнти зі стійкою відповіддю на ІСТ мають відмінну довгострокову виживаність, подібну до виживаності після ТГСК.*

**Ключові слова:** *набута апластична анемія; огляд; імуносупресивна терапія; антитимоцитарний імуноглобулін; циклоспорин А.*

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Фінансування:** дослідження не мало спонсорської підтримки.

**THE ROLE OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY  
IN PATIENTS WITH ACQUIRED APLASTIC ANEMIA  
ON OVERVIEW ON THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE**

**O. V. Basova, N. M. Tretyak, O. A. Kiselova,  
T. P. Perekhrestenko, G. S. Starodub**

*State Institution «Institute of Haematology and Transfusiology  
of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**Abstract**

*Aplastic anemia (AA) is a severe hematologic disease, manifested by cytopenia in peripheral blood and bone marrow aplasia. The incidence of AA in Europe is about 1-2 cases per 1 million people per year. According to the modern view on aplastic anemia's pathogenesis, its occurrence is the result of an autoimmune process and direct cytotoxic T-lymphocyte aggression aimed at the bone marrow. There are also other mechanisms in the development of immune aplasia, for example, some defects in hematopoietic stem and stromal cells, change in telomere length and dysregulation of cytokine production. The elimination of such immunological disorders is the milestone of modern immunosuppressive therapy (IST). These therapy includes antithymocyte immunoglobulin, cyclosporine A and appropriate supportive treatment. The response rate to the IST regimen is above 60–75% per year according to various source, unfortunately, approximately 40% of patients will develop relapse. The physician's decision for therapy in particular patient determined by number of factors, such as severity of aplastic anemia, age, existence of an HLA-identical donor and the availability of optimal drug. In severe AA, all pediatric and young adult patients are recommended hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as the first line treatment. In the article, there are data from medical literature review, which compare the results of IST and HSCT. For a variety of reasons, IST is a choice, which used frequently in AA treatment. Continuous improvement of patient's treatment protocol and expanding the capacity of adequate supportive care has helped to bring IST results closer to HSCT results. Patients with a stable response to HCT have excellent long-term survival similar to survival after HSCT.*

**Keywords:** *acquired aplastic anemia; review; immunosuppressive therapy; antithymocyte immunoglobulin; cyclosporine A.*

Апластична анемія (АА) – рідкісне, небезпечне для життя, з високою летальністю захворювання кровотворної системи, що вражає пацієнтів різного віку [1, 2]. Провідними клінічними проявами АА є периферична панцитопенія, що супроводжується зниженням клітинності кісткового мозку без ознак його аномальної інфільтрації та без підвищення кількості ретикуліну [1–4].

Вперше АА була описана ще в 1888 році німецьким патологоанатомом Паулем Ерліхом, а термін «апластична анемія» запропоновано французьким гематологом Чауфордом у 1904 році.

Захворюваність на АА в країнах Європи складає близько 1–2 випадків на 1 млн населення на рік та 3–5 випадків на 1 млн населення на рік – у країнах Азії [1, 2]. Діагностується АА частіше у осіб молодого віку, порівну у чоловіків та жінок, буває вродженою (анемія Фанконі, вроджений дискератоз, синдром Швахмана-Даймонда тощо) або набутою. Визначити причину набутої АА вдається менш, ніж у половині випадків. Етіологічними чинниками можуть бути деякі медикаментозні агенти (протисудомні засоби, сульфаніламід, тетрациклін, стрептоміцин, бутадіон, сполуки золота, декаріс тощо), токсичні фактори зовнішнього середовища (органофосфати, бензол) або віруси гепатитів А, В, С, вірус Епштейн-Барр, парвовірус В19, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини тощо [1, 3, 5]. Захворювання може бути спричинене дією іонізуючого випромінювання, а у певного відсотку хворих початок патології пов'язаний з міліарним туберкульозом, сепсисом та іншими інфекційними агентами. Відомі випадки АА у вагітних [5]. При відсутності достовірних даних про причину захворювання АА трактується як ідіопатична.

Патогенез АА на сьогоднішній день залишається остаточно нез'ясованим та, вірогідно, у різних хворих він є дещо різним. Теоретично, панцитопенія при АА може бути наслідком пошкодження як гемопоетичних клітин, так і клітин строми кісткового мозку. На даний момент виділяють 5 основних механізмів виникнення АА [2, 4]: дефекти розвитку гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), порушення продукції і вивільнення важливих гемопоетичних факторів, цитокінів, клітинна або гуморальна імуносупресія поліпотентних клітин кісткового мозку, дефекти стромального мікрооточення, зміна довжини теломер хромосом.

Всі ці порушення призводять до первинної недостатності ГСК і вторинного порушення балансу розподілу і диференціювання ГСК. Активация автоімунних процесів з цитотоксичною агресією Т-лімфоцитів, що спрямована на клітини кісткового мозку, відіграє вирішальну роль у розвитку аплазії [1, 2, 4–7]. Викид медіаторів імунної відповіді призводить до порушення процесів проліферації і до деструкції клітин-попередниць, зниження плацдарму кровотворення. Експериментальні і клінічні дані свідчать, що у патогенезі АА задіяні  $CD8^+$  Т-клітини (цитотоксичні Т-лімфоцити, Т-кілери). У ранніх дослідженнях було встановлено, що лімфоцити кісткового мозку і периферичної крові пацієнтів з АА здатні пригнічувати гемопоез *in vitro*. У подальшому виявилось, що лімфоцита-

ми, які пригнічують гемопоез, є  $CD8^+$  олігоклональні (тобто зі значно обмеженою різноманітністю рецепторів Т-лімфоцитів – TCR) цитотоксичні Т-клітини. У пацієнтів, які відповіли на імуносупресивну терапію (ІСТ), знижується кількість імунодомінантних клонів і варіабельність TCR [2, 4]. На момент рецидиву початкові патогенні домінуючі клони з'являються знову, іноді разом з новими клонами, що корелює з розширенням епітопу імунної відповіді. Причини активації Т-клітин при АА не встановлені. Підвищена презентація певних алелів HLA вказує на роль розпізнавання антигенів. Аберантна експресія генів, які відповідають за сигнали TCR, може сприяти дисфункції Т-клітин при АА [4, 6]. Зокрема, у пацієнтів з АА значно підвищується експресія генів CD 3 $\gamma$ , CD 3 $\delta$ , CD 3 $\epsilon$  і CD 3 $\zeta$  порівняно зі здоровими пацієнтами. Підвищена експресія даних генів при АА свідчить, що периферичні Т-клітини можуть піддаватися постійній стимуляції і це призводить до патологічної активації Т-клітин. У пацієнтів з АА підвищується кількість та/або функція  $CD4^+$  Т-клітин (Т-хелперів), зокрема таких, що продукують інтерферон- $\gamma$  –  $IFN\gamma$  (Th1-клітини), інтерлейкіни – IL-4, IL-17. Дані домінуючі  $CD4^+$  Th1-клони секретують підвищену кількість  $IFN\gamma$  і фактору некрозу пухлини (TNF), що здатні викликати при АА лізис аутологічних CD34+ клітин і стримувати формування їх гемопоетичних колоній [4-6, 8].

Регуляторні Т-лімфоцити – це  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  клітини, що відіграють фундаментальну роль в аутоімунітеті. Людські  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  клітини складаються з трьох фенотипово й функціонально відмінних популяцій: з Treg-клітин, що перебувають у стані спокою (rTreg), з активованих (aTreg), які *in vitro* проявляють супресивну дію, і цитокінсекретуючих несупресивних Treg-клітин. Співвідношення і функції цих субпопуляцій Treg-клітин варіюють при різних аутоімунних хворобах. У пацієнтів з АА кількість Treg корелює з тяжкістю захворювання; крім того, спостерігається відносне зниження rTreg- і aTreg-клітин з підвищенням цитокінсекретуючих Treg-клітин [4]. Функціонально Treg-клітини у пацієнтів з АА мають первинний дефект, а саме порушену здатність до міграції через знижену експресію CXCR4 і зменшену здатність пригнічувати функції ефекторних Т-лімфоцитів, зокрема продукцію  $IFN\gamma$ . Пацієнти з більшою кількістю Treg-клітин краще відповідають на ІСТ.

Останнім часом все більше доказів свідчать, що в патогенезі АА може бути залучена дисфункція вродженого імунітету. У низці досліджень було встановлено, що у пацієнтів з АА зменшуються кількість і активність натуральних кілерів (NK), а відновлення цитотоксичності NK-клітин корелює з відновленням гемопоезу після ІСТ. Дефіцит цитолітичної

активної НК може бути наслідком мутації гену перфоруину або пригнічення аутологічних гранулоцитів [4-7].

Нещодавні дослідження свідчать, що в певних підгрупах пацієнтів з АА до основного патофізіологічного механізму захворювання – імуносередкованого руйнування ГСК – може бути залучений ще один механізм, а саме первинний дефект ГСК [4-6, 8]. Так, у деяких пацієнтів з АА, особливо у тих, які не відповідають на ІСТ, спостерігається значне зменшення довжини теломер в лейкоцитах, що призводить до зниження здатності до проліферації і виживаності гемопоетичних клітин та, як наслідок, до зменшення пулу ГСК [5, 6, 9]. При цьому менша довжина теломер корелює зі стійкою цитопенією після ІСТ, підвищеним ризиком рецидиву, клональною еволюцією, моносомією 7 і зниженою загальною виживаністю. У багатьох пацієнтів з АА визначаються набуті соматичні мутації в генах, пов'язаних з мієлоїдними зляканіми процесами, зокрема ASXL1, DNMT3A, TET2 і BCOR; наявність таких мутацій є предиктором високого ризику трансформації у мієлодиспластичний синдром (МДС) або гостру мієлолейкемію [5–7, 10].

Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (МСК-КМ) є ключовими клітинами-попередниками мікросередовища кісткового мозку, які відіграють важливу роль у довгостроковому підтриманні гемопоезу. МСК-КМ диференціюються в низку стромальних клітин, що становлять нішу ГСК. Свої функції МСК-КМ і диференційовані стромальні пухлини здійснюють шляхом продукції і секреції цитокінів, хемокінів і молекул екстрацелюлярного матриксу. МСК чинять виражені імуносупресивні ефекти на Т-клітини, НК і антигенпрезентуючі клітини, тож вони можуть залучатися до патогенезу АА [2, 5]. У низці досліджень було продемонстровано, що МСК з апластичного кісткового мозку мають первинні та/або вторинні дефекти, зокрема знижений проліферативний і клоногенний потенціал, підвищений апоптоз, аберантну диференціацію, а також неадекватне пригнічення активації Т-клітин, продукції TNF і IFN $\gamma$ . Цікаво, що функціональний дефіцит МСК-КМ щодо зниження праймування, проліферації і вивільнення цитокінів Т-клітин персистує нескінченно довго після ІСТ, проте може нормалізуватися після трансплантації кісткового мозку [5].

Клінічні прояви набуті АА пов'язані насамперед з характером і ступенем цитопенії. Клінічно депресія кровотворення проявляється анемічним та геморагічним синдромами, а також синдромом інфекційних ускладнень. Картина периферичної крові характеризується панцитопенією: еритро-, лейко- та тромбоцитопенією [5, 11]. Анемія носить нормохромний характер. Кількість ретикулоцитів знижена до 0–0,3, можлива поява

макроцитозу, анізопоїкілоцитозу і токсичної грануляції нейтрофілів. Гемоглобін може падати до критичних цифр (30–20) г/л. Лейкопенія виникає внаслідок гранулоцитопенії, а вміст лімфоцитів крові або нормальний, або незначно знижений, що проявляється відносним лімфоцитозом. Кількість тромбоцитів знижена завжди, іноді до повної їх відсутності. Слід зазначити, що клітини, які залишаються в циркуляторному руслі, є морфологічно та функціонально повноцінними.

Рівень сироваткового заліза зазвичай підвищений з повним насиченням залізов'язуючої здатності сироватки. Концентрація еритропоєтину в сироватці значно перевищує показники даного цитокіну при анеміях іншого походження з аналогічною концентрацією гемоглобіну. Підвищені також рівні тромбопоєтину та гранулоцитарних ростових факторів.

Пунктат кісткового мозку в переважній більшості дуже бідний та містить невелику кількість гемопоетичних клітин, більшість із яких є лімфоцитами [5, 11]. Однак, іноді можна отримати відносно діяльний кістковий мозок з майже нормальним клітинним складом, що зумовлено нерівномірністю процесу аплазії. Визначальним для діагностики АА є гістологічне дослідження кровотворення за допомогою трепанобіопсії, яка виявляє заміщення жировими клітинами діяльного кісткового мозку без підвищення вмісту ретикуліну та без присутності злоякісних клітин. Прояви дисплазії мієлопоєзу відсутні (за винятком можливих ознак дизеритропоєзу).

Імунофенотипування клітин кісткового мозку визначає знижену кількість CD34<sup>+</sup> клітин, а при функціональному дослідженні клітин-попередників спостерігається слабке утворення колоній в культурі тканин [5, 11].

Для диференціальної діагностики з вродженою апластичною анемією Фанконі показано цитогенетичне вивчення лімфоцитів периферичної крові на спонтанну або індуковану ламкість хромосом та наявність характерних хромосомних аберацій. Обов'язковим є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини для визначення гепатоспленомегалії та дистопії чи анатомічних аномалій нирок.

Здійснення цитогенетичного дослідження кісткомозкових клітин дозволяє провести диференційну діагностику між АА і МДС, оскільки жирове заміщення гемопоєзу само по собі не виключає діагноз останнього: наявність цитогенетичних аномалій, особливо моносомії 7, свідчить на користь МДС [4–11].

Низька середня тривалість життя нелікованих хворих на АА, що визначається кількома місяцями, та невтішний прогноз в цілому вимагають невідкладних медичних втручань відразу ж після встановлення діагнозу.

Лікування набутої АА повинно призначатись в залежності від ступеню тяжкості процесу та після здійснення повного обсягу діагностичних процедур і референції препаратів кісткового мозку в центрі, який має можливості для підтвердження/встановлення діагнозу відповідно стандартних критеріїв [11–15]. Вибір базової терапії визначається низкою факторів, включаючи тяжкість АА, вік пацієнта, наявність HLA-ідентичного родинного донора та доступність оптимальної терапії [15–20]. При вперше діагностованій тяжкій АА усім пацієнтам дитячого віку та молодим дорослим пацієнтам (молодшим 40 років) показана трансплантація ТГСК, якщо доступний родинний HLA-сумісний донор [14–16]. Терапія хворих більш дорослого віку та усіх пацієнтів, яким бракує відповідного донора, передбачає проведення імуносупресивної терапії (ІСТ) [12, 13, 15]. Предикторами сприятливого прогнозу проведення ТГСК є HLA-ідентичний донор, молодий вік реципієнта (менше 16 років), рання ТГСК (час від встановлення діагнозу до трансплантації <83 днів) і кондиціонування без тотального опромінення тіла [5, 14–18]. Перевагами ТГСК порівняно з ІСТ є дещо вища десятирічна виживаність, значне зниження вірогідності рецидиву та відсутність ризику віддалених клональних розладів, зокрема МДС, гострої лейкемії та пароксизмальної нічної гемоглобінурії [17]. Десятирічна виживаність при ТГСК, за різними даними складає 73–78%, а в останній когорті пацієнтів, яка вивчалася у Центрі міжнародних досліджень трансплантації крові та кісткового мозку (СІВМТР), продемонстрований рівень десятирічної виживаності 92% серед пацієнтів з тяжкою АА, яким була проведена трансплантація. Останніми роками покращились результати ТГСК із застосуванням не родинних донорів [5, 21, 22]. П'ятирічна виживаність є кращою при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку порівняно з клітинами периферичної крові (85% проти 73% відповідно) [5, 14–18]. Недоліками ТГСК є відсутність гістосумісності родича (близко 70% випадків) і розвиток хвороби «трансплантат проти господаря».

При відсутності родинного HLA-сумісного донора хворим призначається курс імуносупресивної терапії (ІСТ). Дана терапія вперше застосована у клініках Західної Європи (Німеччина, Австрія, Швейцарія) з 90-х років для лікування набутої АА, як альтернатива ТГСК при відсутності донора та наявності вікових і анамнестичних обмежень [19–20]. Суть комбінованої ІСТ полягає в комплексному призначенні комбінації анти-тимоцитарного глобуліна (АТГ), циклоспоріна А та терапії супроводу.

АТГ вводиться подовженими інфузіями протягом 5 днів (доза залежить від типу препарату) [13, 15]. У біологічному плані ефективність АТГ полягає в швидкому та значному зниженні CD2+ лімфоцитів. АТГ містить

антилімфоцитарні антитіла, які за допомогою механізмів комплемент-залежного лізису призводять до зниження вмісту лімфоцитів пацієнта, а також, завдяки взаємодії з Fc-рецепторами макрофагів, викликають опсонізацію та деструкцію лімфоцитів людини. Побічні ефекти можуть виражатися підвищенням температури (4%), лихоманкою (1%), артралгіями, шкірним висипом та анафілактичними реакціями і шоком. Останні вимагають відміни препарату та невідкладних медичних дій. Наприкінці першого тижня лікування можуть спостерігатися ознаки сироваткової хвороби (3%), які пригнічуються введенням додаткових доз стероїдних гормонів. Для попередження сироваткової хвороби з першого до чотирнадцятого дня лікування пацієнтам призначають метилпреднізолон в дозі 1–2 мг/кг/добу строком на 14 днів з наступною поступовою відміною. Поза цим лікування АА кортикостероїдами не показане. Моніторинг терапії повинен включати щоденний контроль кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та клітинного складу лейкоцитів. На другий-третій день лікування, як правило, спостерігається лімфопенія. Слід зазначити, що ремісії при монотерапії АТГ рідко бувають повними (у 15–20% пацієнтів), у 30–40% хворих настають рецидиви, а через 6–12 років ще 40% пацієнтів мають ризик розвитку клональних аномалій (лейкемія, МДС, пароксизмальна нічна гемоглобінурія) [7, 13, 15]. При відсутності позитивної відповіді на лікування АТГ впродовж трьох місяців від початку терапії слід продовжити імуносупресивне лікування, повторивши терапію АТГ.

Другим препаратом, що призначається при ІСТ є циклоспорін А – селективний інгібітор траскрипції гену інтерлейкіну-2 в Т-лімфоцитах [13, 15]. Механізм дії циклоспорину А на кровотворні клітини може бути прямим та опосередкованим. До ефектів, що реалізуються через Т-клітини, відносять наступні: блокада продукції активованими Т-клітинами та НК-клітинами  $IFN\gamma$  і  $TNF$ , які виявляють інгібуючу дію на гемопоетичні клітини, зв'язування синтезу та секреції інтерлейкіну-2  $CD4^+$  лімфоцитами, що призводить до пригнічення їх активності та апоптозу, блокада механізмів інгібіції гемопоетичних клітин цитотоксичними  $CD8^+$  лімфоцитами та НК-клітинами. Препарат блокує лімфоцити, що перебувають у стані спокою, в фазах G0 та G1 клітинного циклу, не пригнічуючи кровотворення та не впливаючи на функцію фагоцитів. Циклоспорин А призначають по 10 мг/кг на добу у два прийоми з 12-годинним інтервалом. Дозу корегують в залежності від рівня препарату в крові, який визначають 2 рази на тиждень на початку лікування та 1 раз на тиждень в подальшому. Необхідний рівень циклоспорину А в крові дорослих пацієнтів (200–400) нг/мл. При клінічних (тошнота, рвота, тремор, підвищення артеріаль-



ного тиску) та лабораторних ознаках інтоксикації лікування корегують зменшенням дози або припиняють, з відновленням прийому після 24-х годинної паузи у зменшеній дозі. Терапія циклоспорином довготривала – від 6 до 24 місяців та довше, з наступним повільним зниженням дози в залежності від ступеня відновлення показників гемопоезу, з можливими підтримуючими протирецидивними курсами в подальшому.

Для корекції цитопенії та профілактики ускладнень у пацієнтів з АА використовують гемопоетичні ростові фактори. Для прискорення регенерації нейтрофілів призначають гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор строком до 28–42 днів. При тромбоцитопенії для уникнення геморагічного синдрому рекомендоване застосування агоністів рецептору тромбопоєтину або рекомбінантного тромбопоєтину. Вони специфічно стимулюють проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяють утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Дані світової літератури демонструють, що така терапія здатна стимулювати відновлення трьохпаросткового кровотворення, покращувати гематологічні показники, що дозволяє управляти ризиками виникнення ускладнень, прискорити настання гематологічної відповіді та позитивно впливати на прогноз [5, 23].

Частота відповіді на режим ІСТ, за різними даними, становить 60–83%, 5-річна виживаність – 60–85% [5, 13, 15, 17]. Проте близько 40% пацієнтів матимуть рецидив, що з огляду на очікувану тривалість життя є значною проблемою в молодій віковій категорії. Десятирічна виживаність після першої лінії терапії ТГСК та ІСТ становить 73 і 68% відповідно ( $p=0,002$ ) [5, 17]. Враховуючи рівень ускладнень при терапії АТГ і ступінь імуносупресії пацієнтів, який супроводжується значним ризиком системних бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій, ІСТ з курсом АТГ повинна проводитись тільки в окремих спеціалізованих відділеннях, які мають відповідну інфраструктуру і достатній досвід її виконання. Під час проведення ІСТ пацієнти потребують ізоляції, дотримання особливо суворих правил гігієни, збідненої на мікроби дієти, профілактичного застосування антибіотиків, антимікотичних і протівірусних препаратів. Важливою складовою ведення пацієнтів з АА є підтримувальна та замісна терапія. З огляду на частоту флеботомій, гемотрансфузій та призначення лікарських препаратів усім хворим на АА рекомендовано встановлення центрального венозного катетера, тип якого необхідно обговорювати з пацієнтом. Основною причиною смерті хворих є бактеріальні та грибкові інфекції. Стандартизованих протоколів антибіотикотерапії при АА не існує. Рекомендовано призначення антибіотиків широкого спектру, що, за можливості, не мають мієлосупресивного

впливу. Залишається актуальною у лікуванні АА спленектомія, яку ряд спеціалістів пропонують виконувати після негативної чи частково позитивної відповіді на імуносупресивну терапію. Є повідомлення про успішне застосування високодозової терапії циклофосфамідом при рефрактерній АА, проте даний режим є доволі токсичним [5, 24].

Безумовно, апластична анемія на сьогоднішній день залишається одним із найтяжчих розладів кровотворення, терапія якого вимагає подальшого удосконалення, пошуку та розробки нових програм. З цілої низки причин ІСТ є методом лікування, що найчастіше застосовується у пацієнтів з АА, як в Україні, так і в країнах Західної та Східної Європи, США та інших країнах світу. Тривалий досвід застосування ІСТ, удосконалення протоколів ведення хворих, розширення можливостей адекватної терапії супроводу сприяли наблизженню результатів ІСТ до результатів ТГСК. Пацієнти зі стійкою відповіддю на ІСТ мають відмінну довгострокову виживаність, подібну до виживаності після ТГСК.

#### Література

1. Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2008; 93(4):489-92. doi: 10.3324/haematol.12855.
2. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review. *Expert Rev. Hematol*. 2017; 10, (5):433–48.
3. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med*. 1997; 336(15):1059–64.
4. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol*, 2015; 180 (3):361 – 70
5. DeZern A. E., Guinan E. C. Aplastic anemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol*. 2014; 132 (3-4):331- 9.
6. Young N. S. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Seminars in Hematology*. 2000; 37: 3-14.

#### Reference

1. Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2008; 93(4):489-92. doi: 10.3324/haematol.12855.
2. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review. *Expert Rev. Hematol*. 2017; 10, (5):433–48.
3. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med*. 1997; 336(15):1059–64.
4. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol*, 2015; 180 (3):361 – 70
5. DeZern A. E., Guinan E. C. Aplastic anemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol*. 2014; 132 (3-4):331- 9.
6. Young N. S. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Seminars in Hematology*. 2000; 37: 3-14.

7. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016; 128(3):337–47.
8. Sloand E, Kim S., Maciejewski J. P. et al. Intracellular interferon gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia. *Blood*. 2002; 100: 1185-95.
9. Babushok DV, Grignon AL, Li Y, Atienza J, Xie HM, Lam HS, et al. Disrupted lymphocyte homeostasis in hepatitis-associated acquired aplastic anemia is associated with short telomeres. *Am J Hematol*. 2016; 91(2):243-7. doi: 10.1002/ajh.24256.
10. Nakao S, Gale RP. Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? *Leukemia*. 2016; 30(11): 2127–30
11. Rovo A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(2):162–7. doi: 10. 1038/bmt. 2012. 230.
12. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007; 110(6):1756–61. doi: 10.1182/blood-2006-11-050526.
13. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyc-
7. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2016; 128(3):337–47.
8. Sloand E, Kim S., Maciejewski J. P. et al. Intracellular interferon gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia. *Blood*. 2002; 100: 1185-95.
9. Babushok DV, Grignon AL, Li Y, Atienza J, Xie HM, Lam HS, et al. Disrupted lymphocyte homeostasis in hepatitis-associated acquired aplastic anemia is associated with short telomeres. *Am J Hematol*. 2016; 91(2):243-7. doi: 10.1002/ajh.24256.
10. Nakao S, Gale RP. Are mild/moderate acquired idiopathic aplastic anaemia and low-risk myelodysplastic syndrome one or two diseases or both and how should it/they be treated? *Leukemia*. 2016; 30(11): 2127–30
11. Rovo A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(2):162–7. doi: 10. 1038/bmt. 2012. 230.
12. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007; 110(6):1756–61. doi: 10.1182/blood-2006-11-050526.
13. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyc-

- losporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2011;117(17):4434–41
14. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585–94.
15. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016; 172(2):187–207.
16. Shin SH, Jeon YW, Yoon JH, Yahng SA, Lee SE, Cho BS, et al. Comparable outcomes between younger (40 years) and older (>40 years) adult patients with severe aplastic anemia after HLA-matched sibling stem cell transplantation using fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(11):1456–63. doi: 10.1038/bmt.2016.171.
17. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014; 99(12):1784–91.
18. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socie G, et al. Improved outcome of patients older
- losporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2011;117(17):4434–41
14. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585–94.
15. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016; 172(2):187–207.
16. Shin SH, Jeon YW, Yoon JH, Yahng SA, Lee SE, Cho BS, et al. Comparable outcomes between younger (40 years) and older (>40 years) adult patients with severe aplastic anemia after HLA-matched sibling stem cell transplantation using fludarabine-based conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(11):1456–63. doi: 10.1038/bmt.2016.171.
17. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014; 99(12):1784–91.
18. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socie G, et al. Improved outcome of patients older

- than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 2009; 94(9):1312–5.
19. Marsh Y. C., Gordon-Smith T. C. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and cyclosporin. *International J. of Haematol.* 1995; 62: 133-144.
20. Marsh Y. C., Schrezenmeier H., Marin P. et al. A prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin along versus the combination of antithymocyte globulin and for treatment of patients with non-severe aplastic anemia: a report from the European Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999; 93: 2191-95.
21. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrz-Krzemien S, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015; 100(5):696–702.
22. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, Wang JM, Gao SJ, Jiang M, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol.* 2016;175(2):265–74.
23. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818–25. doi: 10.1182/blood-2013-10-534743.
- than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 2009; 94(9):1312–5.
19. Marsh Y. C., Gordon-Smith T. C. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and cyclosporin. *International J. of Haematol.* 1995; 62: 133-144.
20. Marsh Y. C., Schrezenmeier H., Marin P. et al. A prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin along versus the combination of antithymocyte globulin and for treatment of patients with non-severe aplastic anemia: a report from the European Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999; 93: 2191-95.
21. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrz-Krzemien S, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015; 100(5):696–702.
22. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, Wang JM, Gao SJ, Jiang M, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol.* 2016;175(2):265–74.
23. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818–25. doi: 10.1182/blood-2013-10-534743.

24. DeZern AE, Zahurak M, Symons H, Cooke K, Jones RJ, Brodsky RA. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):498–504.  
doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.628

24. DeZern AE, Zahurak M, Symons H, Cooke K, Jones RJ, Brodsky RA. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(3):498–504.  
doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.628

*Надійшла 31.10.2019*

*Контакти: olyabas@ukr.net*