**АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

Апластическая анемия – состояние, характеризующееся снижением гематопоэтической активности (депрессией) костного мозга с развитием наряду с анемией также лейко- и тромбоцитопении.

**Этиологии и патогенез.** Апластическая анемия может развиться при воздействии ряда миелотоксических факторов: ионизирувщего излучения, химических веществ – бензола, солей золота, мышьяка; лекарственных средств – хлорамфеникола (левомицетина), фенил-бутазона (бутадион), хлорпромазина (аминозин), мепро-бамата, дилантина, антиметаболитов (б-меркаптопурина, метотрексата), алкилирующих (циклофосфана, хлорбути-на) и некоторых других средств. Миелотоксический эффект от воздействия одних факторов (ионизирующее излучение, антиметаболиты) возникает всегда при достаточно большой дозе, других – проявляется индивидуально. Причина индивидуальной чувствительности, в частности к некоторым лекарственным средствам не всегда ясна, но может быть связана с генетическими дефектами кронетнорных клеток. Это относится, например, к хлорамфениколу и фенилбутазону, которые вызывают супрессию (в зависимости от дозы) эритропоэза с частотой соответственно 1:24000 и 1:40000 лиц, их принимающих. Наследственный характер индивидуальной чувствительности эритропоэтических клеток к данным лекарственным веществам подтверждается развитием аплазии костного мозга у разных членов одной семьи и у однояйцевых близнецов. В других случаях вероятна связь индуцированного лекарственными веществами угнетения кроветворения с иммунными меха низмами появлением антител к эритроцитарным предшественникам. Описаны случаи возникновения апластической ане-мии после острого вирусного гепатита (возможно, вследствие способности вируса гепатита изменять кариотип клеток, что было прослежено на культуре лейкоцитов), перенесенной инфекции вирусом Эпстайна – Барра, пар-вовирусом.

Существует и наследственная форма апластической анемии – анемия Фанкони.

Более чем у половины больных не удается выявить какие-либо причинные факторы – это так называемая идгопатическая апластическая анемия. Механизмы, лежащие в основе идиопатической формы анемии, неясны. Возможен аутоиммунный механизм, связанный с воздействием на клетки костного мозга аутоантител при участии иммунных лимфоцитон. Показано, что лимфоциты (Т-супрессоры) больных тормозят образование эритро-цитных колоний костного мозга донора и могут нарушать дифференциацию и пролиферацию гематопоэтических предшественников.

Предполагают также, что основой апластической анемии может быть поражение (внутренний дефект) ство-ловой клетки, о чем свидетельствует восстановление кроветворения у больных после трансплантации им алло-генного костного мозга, содержащего нормальные ство-ловые клетки. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о значении для развития апласткче-ского процесса и нарушений микроокружения – первичного дефекта стромальных клеток костного мозга. Однако суть этих клеточных дефектов остается неясной, так же как и их первичность. Возможно, что при разных формах апластической анемии патогенетические механизмы неодинаковы.

**Клиническая картина.** Идиопатическая апластическая анемия может начинатьсл остро и иметь быстро прогрессирующее течение, но чаще болезнь развивается постепенно. Клинические проявления зависят от выраженности цитопении. При физическом исследовании отмечаются бледность кожных покровов, одышка, тахикардия, выслушивается систолический шум в области сердца. Геморрагический синдром соответствует степени тромбоцитопении, наблюдаются петехиальные высыпания на коже и слизистых оболочках, кровоточивость десен, носовые и маточные кровотечения. Следствием нейтропении являются инфекционные осложнения – ангины, пневмонии, инфекция мочевых путей, сепсис. Селезенка обычно не увеличена.

Л а б о р а т о р н ы е д а н н ы е. Гематологическими признаками аплазии костного мозга являются выраженная анемия (концентрация гемоглобина может падать до 20 – 30 г/л), лейкопения (нейтропения с относительным лимфоцитозом) и тромбоцитопения, иногда до полного исчезновения тромбоцитов из крови. Анемия чаще нормохромная и макроцитарная (СЭО) 94 мкм' отмечается примерно у 60 – 65 **%** больных), число ретикуло-цитов снижено. Содержание железа в сыворотке крови нормальное или повышенное, насыщение трансферрина близко к 100 **%.** В ряде случаев отмечается повышение уровня фетального гемоглсбина (НЬР составляет до **15%** от общего гемоглобина) и эритропоэтина (поскольку продукция эритроцитов резко снижена, то либо существует ингибитор эритропоэтина, либо костный мозг к нему нечувствителен). СОЭ обычно увеличена до 40 – 60 мм/ч.

При пункционной биопсии костного мозга получают малое количество ядросодержащих клеток (миелокариоцитов) или они совсем отсутствуют, при гистологиче-ском исследоваиии отмечают замещение гемопоэтической ткани жировой тканью, Однако даже если биопсию производят в разных местах, то она не отражает состояние всего костного мозга: на аутопсии часто обнаруживают островки кроветворения (регенерации), содержащие двуядерные и многоядерные эритроидные клетки, среди значительно опустошенного костного мозга.

При быстром прогрессировании болезни смерть может наступить через несколько месяцев, при хроническом течении происходит смена обострения и ремиссий. Иногда наблюдается полное выздоровление.

Апластическая анемия Фанкони – наследственная, часто семейная аномалия, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу; выявляется у детей в возрасте от 4 до 10 лет, характеризуется, помимо аплазии костного мозга и панцитопении, также рядом соматических и метаболических нарушений: задержкой роста, дефектами формирования скелета, микроцефалией, гипогонадизмом, гипоплазией почек, аминоацидурией, глюкозурией, гиперпигментацией кожи. Изменения показателей крови часто менее выражены, чем при идиопатической форме апластической анемии. Наблюдается склонность к развитию острого лейкоза.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Апластическую анемию предполагают при снижении в крови количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (панцито-пения). Диффереициальную диагностику следует проводить с острым лейкозом и В12-дефицитной анемией. Важное значение имеет стернальная пункция: при обнаружении гиперплазии эритроцитарного ростка апласти-ческая анемия исключается. Если увеличенные в количестве эритроидные элементы имеют морфологические черты мегалобластов, то вероятно наличие у больного В12-дефицитной анемии, но при этом необходимо иметь в виду и возможность эритромиелоза. Присутствие в костномозговом пунктате большого количества бластных клеток свидетельствует об остром лейкозе. Получение при пункции скудного материала еще не может быть расце-нено как указание на аплазию костного мозга, так как такая картина бывает и при остром алейкемическом лейкозе. Для уточнения диагноза производят трепано-биопсию кости; уменьшение активного кроветворного костиого мозга и увеличение жировой ткани подтверждает диагноз апластической анемии.

Апластическую анемию необходимо дифференцировать и с иммунной периферической цитопенией. Для диагностики иммунной цитопении имеют значение обнаружение увеличенной селезенки, положительные проба Кумбса или агрегат-гемагглютационная проба, нормальное количество мегакариоцитов в костном мозге.

Отграничение апластической анемии от пароксизмальной ночной гемоглобинурии и гемолизиновых форм аутоиммунной гемолитической анемии основывается на отсутствии при апластической анемии признаков внутрисосудистого гемолиза, ретикулоцитоза, увеличения селезенки.

**Лечение и прогноз.** Лечение направлено на коррек-цию цитопенического синдрома и костномозговой недостаточности и борьбу с осложнениями. Вначале отменяют все лекарственные средства, к которым у больного имеется индивидуальная повышенная чувствительность и которые могут быть причастны к развитию анемии. При тяжелой анемии проводят заместительные трансфузии отмытых эритроцитов, при выраженной тромбоцитопении и геморрагиях – переливания тромбоцитарной массы (лучше от одного донора). При инфекционных осложнениях применяют антибиотики широкого спектра действия.

Наиболее перспективным методом лечения апластиче-ской анемии является трансплантация аллогенного со-вместимого по НЕА-антигенам костного мозга. Транс-плантация костного мозга показана лицам молодого возраста, особенно с тяжелыми, прогностически неблагоприятными формами болезни (уровень тромбоцитов ниже 20 ° 10'/л, нейтрофилов менее 0,5 ° 10'!л, количества ретикулоцитов после коррекции менее чем 1 **%** и числа клеток костного мозга менее 25 **%** от общего объема). Трансплантация при наличии подходящего донора должна быть ранней, когда аллоиммунизация вслед-ствие заместительной терапии еще невелика (подробнее о трансплантации).

В случаях невозможности трансплантации предпринимают попытку лечения преднизолоном в высоких дозах (60 – 80 мг/сут), пои отсутствии эффекта – в небольших дозах, в основном с гемостатической целыо.

У ряда больных (по некоторым данным, более чем у половины) оказывается успешной спленэктомия (в связи с удалением органа, вырабатывающего антитела). Сплен-эктомия показана при менее тяжелых формах болезни – отсутствии большой кровоточивости и признаков сепси-са. Эффект наступает через 2 – 5 мес после операции, **но** кровоточивость обычно уменьшается сразу. После спленэктомии проводят лечение анаболическими гормонами (неробол по 20 мг/сут, анаполон по 200 мг/сут в течение полугода).

Для лечения апластической анемии применяют также антилимфоцитарный глобулин, по данным зарубежных авторов, использование коммерческого антилимфоцитар-ного глобулина эффективно у 40 – **50%** больных, что позволяет рекомендовать его на ранних этапах лечения. По опыту отечественных гематологов антилимфоцитарный глобулин целесообразно назначать после спленэктомии (при ее неэффективности или как подкрепляющую терапию), кроличий и козий антилимфоцитарный глобулин отечественного производства вводят внутривенно по 120 – 160 мг 10 – 15 раз.