

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE CERCETĂRI ȘTIINȚIFICE
ÎN DOMENIUL OCROTIRII SĂNĂTĂȚII MAMEI ȘI COPILULUI

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.155.194.7-053.2-08

Valentin ȚUREA

***Principii contemporane de tratament
al anemiilor aplastice la copii***

14.00.09 - Pediatrie

14.00.29 – Hematologie și Transfuziologie

Autoreferat
al tezei de doctor habilitat
în științe medicale

Chișinău – 2004

Teza a fost realizată la Catedra Pediatrie nr.2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „ Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Secția Hematologie a ICȘDOSMȘiC și Secția de Hematologie a Institutului de Hematologie pediatrică a Federației Ruse.

Consultanți științifici:

ALEXANDRU RUMEANȚEV

Dr. hab. în șt. medicale, prof. univ.,
membru corespondent al AȘM FR

ALEXEI MASCIAN

Dr. hab. în șt. medicale, prof. univ.

Referenți oficiali:

LIUBOV VASILOS

Dr. hab. în șt. medicale, prof. univ.
USMF ”Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Moldova

OVIDIU BRUMARIU

Dr. în medicină, prof. univ.,
UMF, Iași, România,

ELENA SAMOCIATOV

Dr. hab. în șt. medicale, prof. univ.,
Institutul de Hematologie
Pediatrică al MS FR,

MARGIT ȘERBAN

Dr. în medicină, prof. univ.,
UMF, Timișoara,
membru al AȘM România

Susținerea tezei va avea loc la „ 9 septembrie ” 2004, ora 13, în cadrul Consiliului Științific Specializat DH 53.14.00.09-02 al IMSP Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului din Republica Moldova (or. Chișinău, str. Burebista, 93).

Teza de doctorat și autoreferatul acesteia pot fi consultate la Biblioteca IMSP ICȘDOSMȘiC.

Autoreferatul a fost expediat la 3 august 2004.

**Secretar științific al
Consiliului Științific Specializat
dr. șt. med.,**

Ala Cojocar

Autor

Valentin Țurea

REFERINȚE GENERALE

Actualitatea temei. În concepția modernă anemia aplastică este prezentată ca o entitate clinică heterogenă, ce include o serie de aplazii cu mecanisme etiologice și patogenetice diferite, având un complex simptomatologic analogic și un tablou morfohistologic specific [N. S. Young et al., 2000]. Cercetările experimentale [J. P. Maciejewski et al., 1996; C. Selleri et al., 1995] și studiile clinice de evaluare a terapiei imunosupresive a bolnavilor cu anemie aplastică [B. Camitta et al., 1990; A. Bacigalupo et al., 2000; J. Marsh et al., 1999; E.C. Gordon-Smith et al., 2000; E. Gluckman et al., 2002] confirmă mecanismul imunopatologic de afectare a hematopoiezei.

Anemia aplastică la copii se înscrie printre problemele dificile ale hematologiei pediatrice, maladia fiind imprezvizibilă inclusiv în condițiile terapiei contemporane redutabile, iar complicațiile potențial incurabile ale pancitopeniei și imunosupresiei necesită un complex de măsuri terapeutice și organizatorice întru colaborarea mai multor discipline medicale conexe. Numeroasele investigații în vederea obținerii unui diagnostic mai precis și de ameliorare a tratamentelor pentru anemia aplastică nu au epuizat, însă, cu păstrarea unei serii de aspecte tenebre ale bolii, care necesită a fi reliefate și soluționate pe măsură ce tindem la optimizarea efectivă a programelor de curăție durabilă.

În formele severe de anemie aplastică pentru realizarea dezideratului major de vindecare integrală a pacienților singura soluție plauzibilă este transplantul alogen de măduvă osoasă. În centrele elitare de transplantologie medulară supraviețuirea copiilor după asemenea intervenție constituie 85-90%. Momentele de reticență ale procedurii de transplant medular sunt cele prezentate de frecvența înaltă a reacției de rejet, costul mare al terapiei și problemele de condiționare a pacienților cu anamnesic transfuzional de durată.

O alternativă de valoare pentru bolnavii cu anemie aplastică a devenit terapia imunosupresivă cu globuline antitimocitare/antilimfocitare. După datele europene aceste remedii farmaceutice asigură supaviețuirea a peste 50% din bolnavi cu această patologie [B. Speck et al., 1977; R. Paquette et al., 1995; J. Marsh et al., 1999; N.S. Young et al., 2000; E.C. Gordon-Smith et al., 2000; N. Frickofen et al., 2003]. Majoritatea cercetărilor a fost efectuată la maturi, lucrările referitoare la copii practic lipsesc și studiul acestui program de terapie în pediatrie prezintă interes medico-social.

Rămâne neclară durata terapiei cu preparate antilimfocitare, necesită precizare doza remediilor, proprietățile globulinelor de la diferite animale-producători. Foarte complicată este posibilitatea de administrare repetată a acestor preparate, depășirea reacțiilor adverse. Cercetările în acest domeniu rămân oportune și necesare.

Locul său în terapia imunosupresivă a anemiilor aplastice îl are și ciclosporina A. Implimentată în practica hematologică de peste mai mult de 20 de ani ciclosporina A a fost testată cu succes și actualmente pe larg utilizată. Administrată ca monoterapie, ciclosporina A necesită un șir întreg de precizări și specificări – doza preparatului, durata de administrare, reacțiile adverse, depășirea lor. Este actuală precizarea metodologiei evaluării eficienței terapeutice a ciclosporinei A, utilizate ca monoterapie sau în combinație cu alte remedii de medicație, aprecierea locului ciclosporinei A în terapia anemiilor aplastice la copii.

Un succes de preformanță în tratamentul bolnavilor cu anemie aplastică a devenit terapia imunosupresivă cu ciclosporina A + globulina antitimocitară / globulina

antilimfocitară în asociere cu factorii de creștere – factorul granulocitar de creștere, factorul de creștere granulocitar-macrofagal, eritropoietina. Un tratament de asemenea ingredientă asigură o rată de 90% supraviețuiri și 80% de evoluție remisivă a maladiei [A.Bacigalupo et al., 2000; S.Kojima et al., 2000; E. Gluckman et al., 2002]. Rămâne deci în continuare de actualitate studiul programelor de terapie ce utilizează factorii de creștere cu scop de reducere a duratei tratamentului și a dozei sumare de preparate întru evitarea sindromului mielodisplastic secundar.

Copiii cu anemie aplastică frecvent sunt spitalizați cu infecții bacteriene și micotice care necesită terapie sistematică de durată. În același timp, succesul terapiei imunosupresive direct poate să depindă de timpul de administrare a tratamentului. Din acest considerent este actuală aprecierea posibilității de a petrece o terapie imunosupresivă agresivă în condițiile pancitopeniei și a menținerii infecției bacteriene sau micotice.

Prin urmare, există un șir de întrebări principiale, soluționarea cărora ar permite optimizarea programelor de terapie și îmbunătățirea rezultatelor de tratament al bolnavilor cu anemie aplastică. Cele remarcate ne-au definit să realizăm un studiu de profunzime în acest domeniu.

Scopul cercetării

Studiul eficacității diferitelor regime de medicație pentru elaborarea și implementarea în practica hematologică a programelor adecvate de tratament al anemiilor aplastice la copii.

Sarcinile lucrării

1. Delimitarea unor parametri de grupare a bolnavilor cu diferite variante și diferit grad de severitate a anemiilor aplastice și definirea unor criterii sigure de diagnostic al anemiilor aplastice dobândite pentru efectuarea tratamentului oportun.
2. Testarea de efect a curelor ce prevăd medicație cu prednisolon și terapie cu hormoni suplimentată cu splenectomie.
3. Evaluarea complexă a eficienței monoterapiei cu *Ciclosporina A* în anemia aplastică de diferită severitate, estimarea profilului de toxicitate a acestui preparat și punctarea unor măsuri de jugulare a fenomenului “dependenței ciclosporinice”, elaborarea unei tactici de prevenție a recurențelor maladiei.
4. Cercetarea rezultatului curativ al terapiei imunosupresive combinate cu globulina antitimocitară / antilimfocitară și testarea disponibilității terapiei ciclosporina A + globulina antitimocitară / globulina antilimfocitară ca a doua “linie de atac” curativ la ineficiența terapiei precedente.
5. Studiarea aplicabilității terapiei imunosupresive combinate cu factori de creștere - ciclosporina A + globulina antitimocitară / globulina antilimfocitară + factorul granulocitar de creștere în anemiile aplastice dobândite și determinarea oportunității terapiei imunosupresive combinate în anemia aplastică cu manifestări infecțioase esențiale.
6. Urmărirea cinetismului numeric al granulocitelor în grupul de bolnavi asistați în formulă de medicație combinată ciclosporina A + globulina antitimocitară / globulina antilimfocitară + factorul granulocitar de creștere și definirea cariotipului celulelor măduvei osoase pe acest fundal terapeutic.

7. Cercetarea caracteristicilor clinice și de laborator ale sindromului de anemie aplastică / hemoglobinurie paroxistică nocturnă la copii și testarea șanselor de remediere a acestuia prin terapie imunosupresivă.
8. Determinarea incidenței și caracterelor clinice ce specifică aspergiloza invazivă la copiii cu anemie aplastică dobândită.
9. Elaborarea unor criterii de pronostic al evoluției și supraviețuirii bolnavilor cu anemie aplastică asistată prin terapie imunosupresivă combinată.

Noutatea științifică a lucrării

În baza cercetărilor efectuate a fost elaborat un program original de terapie al bolnavilor cu anemie aplastică dobândită.

Au fost obținute dovezi certe ale eficienței monoterapiei cu ciclosporina A în tratamentul anemiei aplastice dobândite, s-a stabilit regimul de aplicare a acestui program de curăție, a fost constatat fenomenul „dependenței ciclosporinice” și s-a propus calea de reducere a acestuia.

Pentru prima dată s-au primit date, ce permit de a recomanda metodologia aplicării terapiei imunosupresive cu preparate antitimocitare / antilimfocitare în terapia anemiilor aplastice la copii. S-au primit rezultate convingătoare de apreciere a evoluției maladiei – receptivitatea pozitivă la tratament, instalarea remisiunii maladiei, indiferent de nivelul răspunsului pozitiv, este condiția de supraviețuire a acestor bolnavi.

A fost propusă aprecierea a celui mai efectiv program complex de terapie inedită a copiilor cu anemie aplastică ce a inclus ciclosporina A + globulina antitimocitară / globulina antilimfocitară + factori de creștere (factorul granulocitar de creștere, factorul granulocitar-macrofagal de creștere).

În premieră a fost stabilit răspunsul hematologic de ansamblu în terapia imunosupresivă combinată, în cadrul căreia s-a estimat cinetica liniei granulocitare și s-au argumentat indicațiile și recomandările de utilitate a factorilor de creștere în terapia bolnavilor cu anemie aplastică.

Pentru prima oară s-au studiat și s-au confirmat particularitățile de afișare clinică și s-a conturat modelul de tratament al aspergilozei invazive la bolnavii cu anemie aplastică.

În premieră s-au stabilit criteriile de pronostic al evoluției anemiei aplastice infantile, inclusiv predicția dezvoltării fatale în primul an de terapie.

Semnificația și valoarea aplicativă a lucrării

Studiul a pus la îndemâna specialiștilor ce au în îngrijire copii cu asemenea maladii un program eficient de terapie complexă, desfășurată în câteva etape de remediere, care amplifică și durabilizează efectul curativ, sporind șansele de supraviețuire a bolnavilor cu anemie aplastică.

A fost apreciată valoarea curelor cu hormoni și a splenectomiei în terapia anemiei aplastice, s-au elaborat recomandări clare de efectuare a tratamentului cu ciclosporina A, evitând fenomenele de toxicitate a preparatului inclusiv prin modelul elaborat de depășire a complicațiilor acestui gen de terapie.

Au fost reevaluate principiile de tratament cu preparate antitimo- /antilimfocitare, pentru a defini clar valoarea acestor preparate în complexul de exerciții curative adresate anemiei aplastice la copil. Au fost menționate condițiile asigurării și efectuării terapiei de

suport pentru acești bolnavi. A fost argumentat și programul terapiei imunosupresive combinate a anemiei aplastice dobândite.

Recomandările de evaluare a statutului somatic și hematologic al bolnavilor propuse de acest studiu sunt utile în supravegherea răspunsului hematologic, cinetica răspunsului granulocitar fiind un indiciu al receptivității copilului la terapia administrată. Au fost sugerate indicațiile ce impun efectuarea terapiei imunosupresive agresive în condițiile pancitopeniei și persistenței manifestărilor infecțiilor bacteriene și micotice.

Au fost reliefați parametri de apreciere a severității anemiei aplastice la copii și trasați indicii de pronostic evolutiv al maladiei, fiind elaborat un indice inedit de prognozare a șanselor de supraviețuire și a evoluției fatale la bolnavii ce suportă anemie aplastică.

Postulatele de principiu înaintate spre susținere

1. Precizarea mecanismului patogenetic al variantelor evolutive de anemie aplastică este esențială pentru calitatea răspunsului curativ și sporirea șanselor de supraviețuire.
2. Terapia *hormonală*, deși utilizată în continuare în mod curent, este cea mai puțin rezultativă, iar suplimentarea ei cu intervenția de *splenectomie* favorizează în special forma moderată a maladiei.
3. Monoterapia cu *Ciclosporină A* rămâne în continuare un program imunosupresiv eficient în medicația copiilor cu hemodepresii de diferită gravitate.
4. Terapia imunosupresivă combinată - ciclosporina A + globulina antitimocitară / globulina antilimfocitară - este de eficiență superioară și asigură un răspuns clinic și hematologic plener și de durată.
5. Terapia imunosupresivă asociată cu factori de creștere - ciclosporina A+globulina antitimocitară/globulina antilimfocitară+factorul de creștere granulocitar, se impune ca program terapeutic de elecție în asistarea formelor grave și severe de anemii aplastice la copii.
6. Evaluarea statutului hematologic în funcție de cinetica și parametri cantitativi ai granulocitelor și trombocitelor - în formula propusă - este de utilitate reală în observarea receptivității la terapia administrată.
7. Precizarea indicatorilor demografici, clinici și morfofuncționali hematopoietici este indispensabilă pentru estimarea prognosticului de vitalitate a copiilor cu anemii aplastice.

Aprobarea lucrării

Rezultatele principale ale tezei au fost comunicate și discutate la: ședințele catedrelor de Pediatrie nr.1 și 2 a USMF “Nicolae Testemițanu” (2002-2004), catedrei de Hematologie, Oncologie și Terapie de campanie a USMF “Nicolae Testemițanu” (2004), secției științifice de pediatrie a ICȘOSMșiC a MS RM (2004), ședința Societății științifico-practice a medicilor oncologi și hematologi din RM (2004), ședințele Societății Științifice a Medicilor Pediatri (2002, 2004), Conferința VII internațională cu genericul “Știința, tehnica, medicina și bioetica în strategia de existență umană” (2002), conferințele științifice anuale ale USMF “Nicolae Testemițanu” (2002-2003), Conferința republicană cu participare internațională “Actualități în Hematologie și Transfuziologie” (Chișinău, 2003), Conferința internațională XXVII Semaine Medicale Balkanique (Chișinău, 2002), lucrările a 6^{lea} Congres Național de Pediatrie din România (Constanța, 2003), ședința a XIV^a a reuniunii de Oncohematologie pediatrică din România (București, 2003), a XIII^a Conferință Națională de

Hematologie din România (Iași, 2003), conferințele științifice ale Instituției de Stat – Institutul de Hematologie pediatrică a MS a Federației Ruse (Moscova, 2002, 2003).

Aprobarea tezei a avut loc la ședința comună a catedrelor Pediatrie Nr1, Pediatrie Nr2, catedra de Hematologie, Oncologie și Terapie de Companie și a Secției științifice de pediatrie a IMSP ICȘOSMșiC (proces verbal Nr 76 din 20.02.2004); la Ședința Seminarului de profil „Pediatrie”- 14.00.09 (proces verbal Nr 2 din 05.05.2004); la Ședința Seminarului de profil „Oncologie - 14-00-14, Hematologie și Transfuziologie 14.00.19” (proces verbal Nr1 din 10.05.2004).

Publicații la tema disertației

Pe marginea studiului disertațional au fost realizate 32 publicații în presa de specialitate, inclusiv 27 articole, 1 lucrare de sinteză și 4 teze. Au fost elaborate 4 inovații și 4 prezentări rezumative la diferite conferințe din țară și 6 - în străinătate.

Structura și volumul studiului

Lucrarea a fost relatată pe 184 pagini de text și se compartimentează în *introducere*, *revista literaturii* (Capitolul I), *materialul și metodele investigaționale aplicate* (Capitolul II), *criterii de departajare a hemodepresiilor la copii* (Capitolul III), *rezultatele terapiei hormonale cu prednisolon și prednisolon + splenectomie la bolnavii cu anemii aplastice* (Capitolul IV), *rezultatele monoterapiei cu Ciclosporina A* (Capitolul V), *rezultatele terapiei imunosupresive cu preparate antitimocitare/antilimfocitare și Ciclosporină A* (Capitolul VI), *terapia imunosupresivă combinată cu globuline antitimocitare/antilimfocitare+CsA în asociere cu factorii de creștere* (Capitolul VII), *evaluarea și comentarea rezultatelor investigaționale* (Capitolul rezumativ), *concluzii și recomandări practice*. Indicele bibliografic citează 361 surse literare. Teza este ilustrată cu 54 de tabele, 32 de figuri.

Cuvinte-cheie

Anemie aplastică, anemia Fanconi, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, măduva osoasă, celule stem hematopoietice, interferon- γ , factor de necroză tumorală, apoptoză, terapie imunosupresivă, ciclosporina A, globuline antilimfocitare, factori de creștere.

CONȚINUTUL DE FOND AL LUCRĂRII CAPITOLUL I. REVISTA LITERATURII

La acest compartiment de cercetare autorul a realizat sinteza unor ample lecturi în domeniu, analizând și reflectând profund asupra viziunilor de principiu ce s-au expus pe parcursul timpului asupra problemei abordate. A luat în calcul atât opiniile solidare, cât și opțiunile de controversă asupra etiologiei și patogeniei anemiilor aplastice, evaluând atent o serie de clasamente moderne și principii de interpretare diagnostică, de ordonare a tratamentelor potențial eficiente în remediarea anemiilor aplastice (AA) dobândite.

CAPITOLUL II. MATERIALUL ȘI METODELE INVESTIGAȚIONALE APLICATE

În studiu au fost incluși 191 copii cu diagnosticul de anemie aplastică dobândită, care au urmat în diferite perioade tratament staționar în clinica de hematologie a Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, în Secția de Hematologie a Spitalului Clinic Republican pentru Copii, care constituie baza clinică a Institutului de Hematologie Pediatrică al Federației Ruse (or. Moscova).

Metodele de cercetare. Toți bolnavii au fost supuși unui examen clinic minuțios pentru argumentarea diagnosticului de bază. La necesitate se efectuau radiografiile, ECG, USG, culturi bacteriologice ale sângelui, urinei, cavității bucale, istmului faringian..

Monitorizarea subcurativă a bolnavilor cu AA s-a divizat convențional în 3 etape:

I etapă – investigarea bolnavului până la terapia imunosupresivă (practic toate examenele enumerate mai sus);

II etapă – pe fondalul terapiei ATG/ALG analiza sângelui periferic se efectua zilnic sau peste o zi, investigațiile biochimice se relau de 2-3 ori pe săptămână, coagulograma – de 1-2 ori, examenul urinei – zilnic.

III etapă – după cura de tratament cu ATG/ALG (pe parcursul unei luni) și în primele 3 luni de administrare a CsA se programa: analiza generală a sângelui – 1-2/săptămână; studiul morfologic al măduvei osoase (mielograma) la finele primei și a treia luni de tratament; biochimia sângelui - 1 dată în săptămână; coagulograma - 1 dată în săptămână; analiza urinei - 2 în săptămână; studiul bacteriologic și cel radiologic se programa în caz de febră ce dura pe parcursul a 24 ore la valori de $>37,5^{\circ}\text{C}$.

Supravegherea ulterioară prevedea o serie de analize de control:

- *Examine sumare* ale sângelui periferic, puncția sternală, trepanobiopsia, care se relau după 3-6-12 luni și apoi 1 dată în an.
- *Mielograma* se efectua în 3 puncte diferite.
- *Trepanobiopsia măduvei osoase.*
- *Analiza biochimică a sângelui*, care evalua bilirubina totală și fracțiunile acesteia, valorile ureei, creatininei, ale ionilor de K, Na, Ca, activitatea AsAT, AlAT și a LDH generale.
- *Proba cu diepoxibutan.*

La indicații clare bolnavilor li se efectuau și alte metode de examen hematologic.

- *Fenotipizarea imună a celulelor măduvei osoase* prevedea numărarea mononuclearelor la citofluorimetrul FACS Scan Becton Dickinson cu utilizarea anticorpilor comerciali anti CD₁₀, anti CD₁₉, anti CD₂₀, anti CD₄, anti CD₈, anti CD₅₇ și anti HLA DR.
- Pentru evidențierea *sindromului de hemoglobinurie paroxistică nocturnă* s-a procedat la fenotipizarea granulocitelor și monocitelor sângelui periferic cu anticorpi “*Becton Diskinson*” anti -Leu – 11 a/CD₁₆ și anti-Leu – m₃/CD₁₄, , proba Ham și testul cu zaharoză.
- *Examenul citogenetic al celulelor măduvei osoase.*

- Detecția markerilor serologici a hepatitelor virale, herpesului simplex de tipul 1 și 2 și citomegalovirusului s-a efectuat prin metoda analizei imunoenzimatică.
- Concentrația ciclosporinei s-a determinat prin metoda radioimună (RIA) cu anticorpi monoclonali și prin metoda polarizării imunofluorescente cu anticorpi monoclonali.

Criteriile diagnosticului de anemie aplastică dobândită. Diagnosticul anemiei aplastice dobândite s-a emis și confirmat în baza următoarelor probe:

- pancitopenie în sângele periferic - Hb <110 g/l; neutrofile < $1,0 \cdot 10^9$ /l; trombocite < $100,0 \cdot 10^9$ /l;
- reducerea celularității măduvei osoase < 50% după datele trepanobiopsiei;
- proba negativă cu diepoxibutan;
- lipsa criteriilor de diagnostic clinic și de laborator ce specifică formele congenitale de insuficiență hematopoietică (discheratoza congenitală, trombocitopenia amegacariocitară);
- majorarea de > 2 ori a AsAT și AlAT asociată unui tablou de apalazie hemopoetică se aprecia drept anemie aplastică posthepatică. Dacă se preciza expoziția la agenții chimici sau consumul de remedii farmacologice strict asociate cu evoluția AA în ultimele 3 – 6 luni, aplazia se interpreta a fi de origine medicamentoasă. În toate celelalte cazuri anemia aplastică se aprecia ca fiind idiopatică.

Determinarea gravității aplaziei. Drept parametri de gravitate ai anemiei aplastice s-au considerat criteriile clasice B. Camitta (1976), care observă indicii cantitativi ai tuturor seriilor sanguine. Anemia aplastică era apreciată la prezența a cel puțin 2 din cei 3 indici: granulocitele $\leq 0,5 \cdot 10^9$ /l, trombocitele $\leq 20,0 \cdot 10^9$ /l, reticulocitele <1% sau $\leq 40,0 \cdot 10^9$ /l, celularitatea măduvei osoase <50% sau predominarea limfocitelor în spectrul celular >25%.

AA severă se constata la prezența parametrilor caracteristici AA, granulocitele însumând $\leq 0,2 \cdot 10^9$ /l. Toate celelalte forme de AA se considerau de forme moderate.

Indexul reticulocitelor rectificat se aprecia după formula:

$$IR = \frac{\text{Reticulocitoza, \%} \cdot \text{Hb, g/l}}{110}$$

110

Caracteristicile clinico-statutare ale bolnavilor înrolați în studiu. În baza studiului genealogic al celor 191 de copii, considerând particularitățile clinice și rezultatele examenului citogenetic, au fost delimitate formele ereditare ale anemiei aplastice – anemia Fanconi, anemia Estren–Dameshek, discheratoza congenitală, trombocitopenia congenitală amegacariocitară.

Utilizând criteriile clasice B. Camitta, pacienții au fost repartizați după gravitatea maladiei în 3 grupe clinice: AA de formă moderată, gravă și severă.

Predominau bolnavii cu forme grave - 89 (46,6%) și cei cu AA severe 73 (38,2%), iar împreună forma avansată a maladiei a constituit 84,8% (162 copii). Sindromul hemoragic la fel mai frecvent se întâlnește în variantele severe de maladie – peste 4/5 din bolnavi prezintă elemente cutanate hemoragice și gingivoragii, epistaxis ($\approx 55\%$). La fete cele mai grave sunt metroragiile ($\approx 16\%$). După evoluție și după consecințe cele mai grave sunt hemoragiile intracraniene, care, din fericire, sunt relativ rare ($\approx 2,8\%$).

Sindromul anemic a fost prezent practic la toți bolnavii - 97,9% și era cu atât mai evident cu cât forma maladiei este mai gravă.

Unul din cele mai periculoase evenimente și elementul esențial pentru supraviețuire în perioada de stare a anemiei aplastice sunt infecțiile, care în cazul nostru s-au prezentat în următoarea distribuție procentuală – 17% erau infecții virale; 72% bacteriene; 51,1% micotice și 7,45% - alte infecții.

Scenariul de desfășurare a studiului. Am procedat la dezvoltarea unui studiu comparativ de eficiență a diferitor programe de tratament copiii cu anemii aplastice au fost repartizați în 4 grupuri clinice:

Primul grup a inclus 55 bolnavi care au urmat tratament cu prednizolon, aproximativ la 1/2 din ei s-a practicat splenectomia.

Al doilea grup de observare subcurativă, cel mai numeros, s-a constituit din 68 copii bolnavi de AA pe care s-a cercetat eficacitatea ciclosporinei A.

Cel de *al treilea grup* clinic a inclus 39 bolnavi cu AA, tratamentul imunosupresiv al cărora a fost constituit din preparate antitimo-/antilimfocitare și ciclosporina A. Pentru 20 de pacienți combinația ATG/ALG+CsA a fost administrată ca a 2 linie de tratament după ce s-a dedus ineficacitatea CsA ca monoterapie sau nu rezultase nici un efect după asocierea ATG/ALG + CsA.

Un *al patrulea grup*, compus din 29 bolnavi, a fost asistat prin terapie imunosupresivă combinată cu factori de creștere a celulelor hematopoietice precursorii – CsA +ATG/ALG + G – CSF.

Rezultatele tratamentului se reevalauau peste 1,3,6,12 luni și apoi în fiecare an după următoarele criterii:

- *remisiune deplină* – Hb >100 g/l, granulocitele >1,0 · 10⁹/l, trombocitele >100,0·10⁹/ l, lipsa necesității de transfuzii;
- *remisiune parțială* Hb>80g/l, granulocitele >0,5·10⁹/l, trombocitele>20,0·10⁹/l, lipsa necesității de hemotransfuzii;
- *ameliorare clinico-hematologică*, tradusă de redresarea indicilor hematologici, reducerea necesității în hemotransfuzii pentru intervale de peste 2 luni;
- *lipsa răspunsului pozitiv* – persistența indicilor hematologici deficienți, dependența de hemotransfuzii și tabloul clinic respectiv.

Metodele de evaluare statistică a rezultatelor explorative. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională și discriminatorie. Pentru estimarea diferențelor semnificative între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Calculele pentru construirea curbelor supraviețuirii actuale au fost efectuate după metoda *Kaplan-Meier*, estimarea diferențelor semnificative dintre indicii supraviețuirii a fost determinată după *Cox-Mantel* și *Wilcoxon*.

C A P I T O L U L III. CRITERII DE DEPARTAJARE A HEMODEPRESIILOR LA COPII

În acest compartiment investigațional s-a încercat ordonarea unor criterii clare de abord diagnostic precis și cât mai puțin laborios al bolnavilor cu anemii aplastice.

Diagnosticul AA se elabora pe suportul a câteva răspunsuri exacte la întrebările ce urmează:

- Are loc în realitate un proces de aplazie hematopoietică?
- Este acesta un afect de caracter ereditar sau este achiziționat?
- Dacă se dezvoltă o anemie aplastică, atunci ce variantă nozologică are bolnavul?

Situația “cheie” în confirmarea diagnosticului de anemie aplastică este corespunderea definiției acestei patologii: pancitopenie periferică, determinată de reducerea celularității măduvei osoase, lipsind hepatosplenomegalia, manifestările leucemice și sindromul mielodisplastic.

Tradițional diagnosticul diferențial al AA se cere trasat cu: leucemia limfoblastică, cu formele hipocelulare ale SMD, cu limfoamele meduloosoase (pentru adulți), cu unele forme rare ale leucemiei acute mieloide, cu unele infecții (febra Q, boala legionarilor, tuberculoza), cu anumite dismetabolii (hipotireoza, subalimentația, anorexia neurogenă).

Debutul hipocelular (hipoplastic) al leucemiei limfoblastice acute. Se remarcă pancitopenie, în asociere cu reducerea drastică a celularității măduvei osoase și cu lipsa de celule blastice în circuitul periferic, în măduva osoasă, lipsa hepatosplenomegaliei și a limfadenopatiei – complex simptomatic fenotipic identic anemiei aplastice dobândite se întâlnește foarte rar [Pargal N. et al., 1996; Wegelius R., 1992]. Mai frecvent “debutul hipocelular” se întâlnește la pacienții cu leucemie limfoblastică acută, la care se depistează pan- sau bicitopenie în lipsa sindromului hiperplastic. De regulă, însă, toate problemele diagnosticului dispar la o examinare mai profundă – limfoblaștii leucemici sunt depistați sau în sângele periferic, sau în mielogramă sau în bioptatul măduvei osoase.

Mecanismul de dezvoltare a anemiei aplastice înaintea leucemiei limfoblastice acute nu este clar – în unele cazuri este demonstrat că *in vitro* limfoblaștii leucemici suprimă proliferarea precursorilor hematopoietici normali [Homans A. et al., 1989]. Posibilitatea unui adevărat debut “aplastic” de leucemie limfoblastică acută și incidența foarte mică a acestui fenomen complică mult diagnosticul anemiei aplastice, care obișnuit este simplu și necesită doar 3-4 probe de rutină. Cercetările, care ar permite depistarea semnelor proliferării clonale a limfocitelor în aplazie, de regulă, nu se efectuează nici chiar în clinicele de notorietate. La aceste metode de cercetare se referă: imunofenotipizarea limfocitelor medulare [Knues A., 1993], proba la reangajarea genei receptorului T-celular și IgH. În caz de apreciere a unui exces de limfocite morfologic normale, dar cu imunofenotip aberant (în particular “*common*”) sau a semnelor de monoclonalitate a limfocitelor, ar trebui să ne îndoim de siguranța diagnosticului de anemie aplastică. Puțin simplifică situația recuperarea rapidă și totală a hematopoezei în majoritatea cazurilor de debut “aplastic” al leucemiei acute sub influența glucocorticoizilor, ceea ce nu se întâmplă niciodată nici în aplazia dobândită, nici în anemia aplastică ereditară, unde restabilirea seriilor sanguine (mai ales a trombocitogenezei) decurge lent, pe parcursul de luni și, uneori, ani de zile. Și de aceea, în fața unei restabiliri rapide și totale spontane sau, mai ales, sub

influența glucocorticoizilor a sângelui periferic și a măduvei osoase la un bolnav cu anemie aplastică, se impune din nou verificarea diagnosticului prin operarea unei mielograme de control, examenul citogenetic și imunofenotipizarea limfocitelor, studiul măduvei osoase după datele trepanobiopsiei.

Sindromul anemie aplastică/ hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o dereglare dobândită a hematopoiezei, care se caracterizează prin hemoliza intravasculară și în compartimentul măduvei osoase, determinată de sensibilitatea majorată la complement a celulelor sângelui periferic și a medulei. Acest simptomocomplex prezintă prin sine o dereglare hematopoetică de caracter monoclonal, frecvent depistat la bolnavii cu anemie aplastică. Sunt cunoscute variante de asociere ale acestor patologii: ambele se pot manifesta concomitent, HPN poate să preceadă AA și, de asemenea, poate să evolueze pe fondalul restabilirii hemopoiezei după efectuarea terapiei imunosupresive. Investigarea bolnavilor cu aprecierea numărului de reticulocite, a nivelului de bilirubină, de lactatdehidrogenază, efectuarea probei Ham și a probei cu zaharoză poate descoperi pacienții cu sindromul HPN “clinic mut” printre bolnavii cu AA [Tichelli A. et al., 1988; Ware R. et al., 1998].

Diagnosticul HPN se bazează în primul rând pe rezultatele probei cu zaharoză și a testului Ham, care permit determinarea sensibilității eritrocitelor către complement [Ben-Bassat et al., 1975] și apoi pe semnele clinice și de laborator ce relevă hemoliza: urina colorată, icterul tegumentelor, majorarea numărului de reticulocite, creșterea bilirubinei neconjugate, a LDH, haptoglobinei, a Fe seric, hemoglobinei fetale. În ultimul timp este utilizată citofluorometria cu anticorpi monoclonali la antigenii asociați HPN: CD₁₄ pe membrana monocitelor, CD₁₆ pe granulocite, CD58 pe limfocite, CD₅₅ și CD₅₉ pe eritrocite [Shichishima T. et al., 1993].

În studiul dat 60 copii cu anemie aplastică dobândită au fost special examinați cu scopul de a depista semnele diagnostice ale hemoglobinuriei paroxistice nocturne. Diagnosticul AA a fost confirmat în baza pancitopeniei periferice, reducerii celularității măduvei osoase după datele trepanobiopsiei, lipsei semnelor leucemice, a cariotipului normal al celulelor măduvei osoase și probei negative cu diepoxibutan. Diagnosticul HPN a fost argumentat în cazul pozitiv al probei Ham (peste 4,5% celule hemolizate și/sau populații de granulocite și monocite cu deficiența proteinelor PIG-asociate). Sindromul HPN s-a confirmat la 6(10%) din 60 examinați. Vârsta copiilor afectați 3-14 ani, raportul băieți/fete egal cu 2:4. Cele mai frecvente semne de laborator au fost majorarea LDH și a bilirubinei neconjugate (6/6 bolnavi), reticulocitoza (5/6 bolnavi), creșterea MCV la 2 bolnavi. Proba Ham și proba cu zaharoză au fost pozitive la toți cei 4 testați.

Anemia Fanconi (AF) este o patologie rară cu mecanism autosom-recesiv de transmitere – frecvența ei constituie 1:300.000 de nou-născuți în raport de 1,1:1 în favoarea băieților. Frecvența genei heterozigote constituie de la 0,5 la 1% (evreii și rasa negroidă din RAS). Se cunosc deja peste 1000 cazuri de AF și numărul lor va crește ca rezultat al implementării noilor metode de diagnostic de laborator, ce permite confirmarea maladiei la sibii bolnavului cu AF până la manifestările clinice ale maladiei și chiar la bolnavii cu malformații caracteristice, dar fără manifestări hematologice.

a) Parametrii clinici ai AF. Vârsta medie de confirmare a diagnosticului AF o constituie 7,9 ani la băieți și 9 ani la fete, 75% cazuri sunt diagnosticate în perioada 3-14

ani. Habitusul clinic al anemiei Fanconi – statura mică, microcefalie, tenul întunecat al pielii (pielea “bronzată permanent”) cu sectoare de hiper- și hipopigmentare, numeroase deformări “monstruoase” a primului deget [Alter B. et al., 1995]. În anemia Fanconi organele interne și sistemele sunt afectate inegal.

b) Semnele hematologice ale anemiei Fanconi. Aplazia trilineară este cea mai tipică afectare. La homozigoți frecvent trombocitopenia sau leucopenia precedează pancitopenia. Primele semne hematologice ale AF se manifestă după infecții virale, vaccinări, uneori hepatite – la fel ca și în aplaziile dobândite pentru AF este caracteristică macrocitoza pronunțată cu majorarea vădită a hemoglobinei fetale.

Punctatul măduvei osoase, de regulă, este sărac în elemente hematopoietice, printre care predomină limfocitele, mastocitele, elementele stromale – tablou identic cu cel al anemiei aplastice dobândite. În aspiratul măduvei osoase se depistează semne de diserieitropoieză, în particular celulele megaloblastoide, și fenomenele de dismielopoieză.

c) Sindromul mielodisplastic și leucemia. Aproximativ 10% din bolnavii cu AF, descriși în literatură, au manifestat tabloul hematologic al leucemiei acute. Cu excepția a 2 cazuri, leucemia a fost mieloidă [Alter B. et al., 1992; Yetgin S et al., 1994]. Sunt descrise cazuri de AF survenită la pacienții cu pancitopenie reziduală la intervale de mulți ani după terapia leucemiei mieloid acute [Russo C. et al., 1992]. Ceva mai joasă este frecvența sindromului mielodisplastic - 5%, numai 1/5 din ei au fost urmăriți ulterior și unii bolnavi au supraviețuit > 10 ani. În conformitate cu cercetările IFAR riscul LLA sau al SMD la bolnavii cu AF este de 52% spre vârsta de 40 ani de viață.

d) Tumorile solide. Riscul tumorilor maligne la bolnavii cu AF constituie 10%, dintre care 5% revin tumorilor ficatului și 5% tumorilor altor organe și sisteme. Tumorile mai rar se întâlnesc în populația pediatrică – vârsta medie în diagnosticul tumorilor ficatului este de 16 ani, celelalte tumori – 23 ani de viață [Alter B. et al., 1995]. Tumorile ficatului (carcinomul hepatocelular, hepatomul, adenomul) și peliozitul (insulele hematogene) mai frecvent se întâlnesc la bărbați (1,6:1). Utilizarea hormonilor androgeni majorează riscul evoluției tumorilor hepatogene.

C A P I T O L U L I V. REZULTATELE TERAPIEI HORMONALE CU PREDNISOLON ȘI PREDNISOLON + SPLENECTOMIE LA BOLNAVII CU ANEMII APLASTICE DOBÂNDITE

Reieșind din recomandările literaturii de profil, la bolnavii încadrați în studiu prednisolonul a fost administrat preponderent în doza de 2 mg/kg/24 ore (dar nu peste 60 mg/24 ore) timp de 4 săptămâni, urmând reducerea treptată a dozei de preparat, indiferent de efectul tratamentului. Doza se reducea cu câte 5 mg prednisolon la fiecare 3 zile (la copii de vârstă medie și adolescenți) și cu 2,5 mg la 3 zile pentru copiii de vârstă mică.

Splenectomia ca metodă de tratament în anemia aplastică este de valoare discutabilă. Efectul pozitiv, relativ rar, lipsirea organismului de unul din cele mai voluminoase și importante organe imunogenerice argumentează rezervele și contraindicațiile acestei metode de tratament. Dar în lipsa altor posibilități de terapie, splenectomia rămâne posibilă și continuă să fie un suport terapeutic în abordul acestor bolnavi.

Rezultatele terapiei cu prednisolon și prednisolon + splenectomie. În studiul nostru 55 copii cu AA au primit tratament cu prednisolon sau prednisolon + splenectomie, iar indicii hematologici ai respectivilor bolnavi s-au conformat criteriilor de diagnostic al anemiilor aplastice (tab.1) și se pot delimita în 3 grupe respective diminuării indicilor esențiali ai sângelui periferic și ai măduvei osoase.

Tabelul 1

Indicii hematologici inițiali ai bolnavilor cu AA tratați cu hormoni și hormoni+splenectomie (n = 55)

	Indicii cercetați	Total bolnavi	Forma moderată	Forma gravă	Forma severă	Hormoni	Hormoni +Splenectomie
Sângele periferic	Hemoglobina, g/l	64,9±2,3	74,2±4,4 p ₁₋₂ > 0,05	65,2±3,2 p ₂₋₃ > 0,05	58,1±4,3 p ₁₋₃ < 0,05	65,8±3,3	64,0±3,4
	Leucocitele, 1·10 ⁹ /l	2,2±0,1	3,0±0,2 p ₁₋₂ < 0,05	2,4±0,1 p ₂₋₃ < 0,001	1,4±0,1 p ₁₋₃ < 0,001	2,1±0,2	2,3±0,2
	Granulocitele, 1·10 ⁹ /l	0,4±0,03	0,7±0,04 p ₁₋₂ < 0,001	0,4±0,01 p ₂₋₃ < 0,001	0,1±0,02 p ₁₋₃ < 0,001	0,4±0,05	0,4±0,04
	Limfocitele, 1·10 ⁹ /l	1,8±0,1	2,3±0,2 p ₁₋₂ > 0,05	1,9±0,1 p ₂₋₃ < 0,05	1,3±0,1 p ₁₋₃ < 0,001	2,0±0,3	1,9±0,4
	%	72,1±1,7	63,3±2,4 p ₁₋₂ > 0,05	70,8±2,5 p ₂₋₃ < 0,05	79,1±2,3 p ₁₋₃ < 0,001	74,5±1,7	69,7±2,9
	Reticulocitele, %	0,42±0,05	0,61±0,03 p ₁₋₂ < 0,05	0,4±0,019 p ₂₋₃ < 0,05	0,29±0,01 p ₁₋₃ < 0,05	0,5±0,06	0,4±0,09
Mielograma	Trombocitele, 1·10 ⁹ /l	13,5±2,7	35,1±9,8 p ₁₋₂ = 0,001	9,6±2,6 p ₂₋₃ > 0,05	6,8±3,1 p ₁₋₃ < 0,05	14,5±4,7	12,5±2,9
	Celularitatea m / osoase, %	36,8±2,0	38,6±3,4 p ₁₋₂ > 0,05	39,1±3,1 p ₂₋₃ > 0,05	31,9±3,0 p ₁₋₃ > 0,05	35,2±1,9	38,7±3,8
	Eritrocariocitele, %	11,6±0,8	11,5±1,2 p ₁₋₂ > 0,05	11,2±1,1 p ₂₋₃ > 0,05	12,8±2,2 p ₁₋₃ > 0,05	11,2±1,0	12,3±1,5
	Neutrofilele, %	22,5±2,4	21,2±4,1 p ₁₋₂ > 0,05	22,4±3,5 p ₂₋₃ > 0,05	23,8±5,8 p ₁₋₃ > 0,05	19,1±2,7	27,2±4,1
	Limfocitele, %	62,5±2,7	67,3±4,7 p ₁₋₂ > 0,05	64,5±3,8 p ₂₋₃ > 0,05	59,4±5,2 p ₁₋₃ > 0,05	67,3±3,3	58,9±4,2
	Megacariocitele, %	11,1±3,6	12,2±5,4 p ₁₋₂ > 0,05	12,3±6,4 p ₂₋₃ > 0,05	7,8±4,0 p ₁₋₃ > 0,05	5,2±2,4	18,0±7,2
Trepano-biopsia	Celularitatea m / osoase, %	12,4±1,9	21,3±4,1 p ₁₋₂ < 0,05	12,5±1,6 p ₂₋₃ > 0,05	8,1±2,0 p ₁₋₃ < 0,05	12,1±2,8	12,5±1,6
	Țesutul adipos, %	87,2±1,5	77,1±4,7 p ₁₋₂ < 0,05	87,2±1,5 p ₂₋₃ > 0,05	91,2±2,0 p ₁₋₃ < 0,05	87,1±3,0	87,1±1,7

Rezultatele terapiei cu prednisolon și prednisolon + splenectomie. De menționat, că la copiii cu *anemie aplastică severă* clinic cele mai evidente au fost manifestările sindromului hemoragic “umed” (gingivoragiile, epistaxisul, metroragiile) - în 73,3% cazuri, sindromul anemic în toate 15 cazuri - 100%, infecție de origine virală aveau 26,7%, infecție bacteriană - 80% (pielonefrită, angină, periodontită, bronșită, pneumonie), infecție micotică - 40%.

Bolnavii au necesitat terapie de suport intensivă - perfuzii de masă eritocitară 2 - 4 ori pe săptămână, masă trombocitară 2 - 3 în săptămână. Infecțiile au fost jugulate respectiv cu antibiotice, antivirale și antimicotice.

Bolnavii din acest grup clinic urmau tratamentul hormonal după următoarele principii: doza medie de prednisolon - $56,3 \pm 3,7$ mg/24h, pe o durată medie de $23,1 \pm 4,1$ săptămâni. Splenectomia s-a efectuat la 7 din cei 15 bolnavi ai respectivului grup clinic la intervalul de $8,1 \pm 3,1$ săptămâni postdiagnostic.

Rezultatele tratamentului hormonal cu prednisolon și splenectomie în AA de formă severă sunt absolut insatisfăcătoare – numai la un singur bolnav (6,7%) din cei 15 reprezentanți ai acestui grup s-a instalat remisiunea (fig. 1).

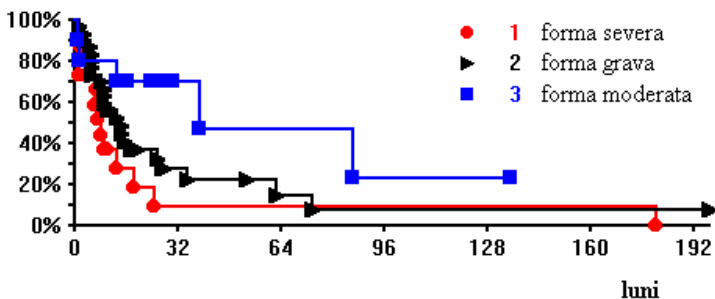


Fig. 1. Supraviețuirea actuarială în AA tratate cu hormoni și hormoni + splenectomie

Grupul bolnavilor cu *forma gravă a AA* a fost cel mai numeros și s-a constituit din 30 (54,6%) pacienți – 17 băieți (56,7%) și 13 fetițe (43,3%), cu vârsta medie de $8,9 \pm 0,8$. La toți copiii s-a constatat forma idiopatică a AA.

Clinic această formă se manifesta prin aceleași sindroame, dar mai puțin pronunțate. Infecțiile la fel au fost prezente mai rar – viruze aveau 3 (10%) copii, infecții bacteriene 17 (56,7%) și infecții fungice – 6 (20%) bolnavi.

La majoritatea bolnavilor tratamentul hormonal s-a inițiat în primele 2-3 zile postdiagnostice cu doza medie de prednisolon $54,8 \pm 2,7$ mg/24 ore, indicat pe o durată medie de $25,8 \pm 2,8$ săptămâni. În acest grup de bolnavi au fost splenectomiți 19 copii la intervalul de $9,6 \pm 1,2$ săptămâni de la debutul maladiei.

Analiza diferenței de eficiență a acestor programe de terapie – tratament hormonal și tratament hormoni+splenectomie denotă rezultate net superioare în grupul copiilor splenectomiți – 9,1% la copiii medicați numai cu prednisolon și 42,1% ($p < 0,001$) la copiii medicați cu prednisolon și splenectomiți. Răspuns parțial la tratament s-a constatat la 2 pacienți (6,6%), remisiunea deplină a fost atinsă la 7 bolnavi (23,3%). Au decedat 20 de pacienți (66,7%). Aceste rezultate nu sunt chiar fericite, dar în fond coincid cu datele raportate anterior pentru acest program terapeutic [E. A. Михайлова, 2000].

Durata medie de supraviețuire a acestor copii a constituit $23,1 \pm 6,6$ luni, probabilitatea de evoluție remisivă constituie 30,0%, iar șansele probabile de supraviețuire a acestor copii până la 5 ani sunt de 23,6% (vezi figura 1).

Cei 10 copii cu *AA moderată*, pentru care au urmat tratament cu prednisolon sau prednisolon suplimentat cu splenectomie, au avut indicatori hematologici mai puțin modificați și simptome clinice mai temperate decât în variantele de AA mai severe.

Sindromul anemic se întâlnește cu aceeași frecvență (100%), dar este de intensitate mai puțin pregnantă.

Tratamentul cu prednisolon s-a făcut cu doza medie de $47,0 \pm 3,7$ mg/24 h care se urma cca $24,6 \pm 3,2$ săptămâni. Splenectomie s-a efectuat la 2 copii. 1 bolnav a răspuns clinic și hematologic parțial, iar 4 (40%) au intrat în remisiune completă. Probabilitatea remisiunii la copiii cu AA de formă moderată care au fost și splenectomiizați s-a estimat a fi de 50%, probabilitatea supraviețuirii estimată pentru 5 ani a acestor bolnavi (50%), rezultatul curativ fiind dependent de receptivitatea bolnavilor la medicația cu hormoni și oportunitatea splenectomiei.

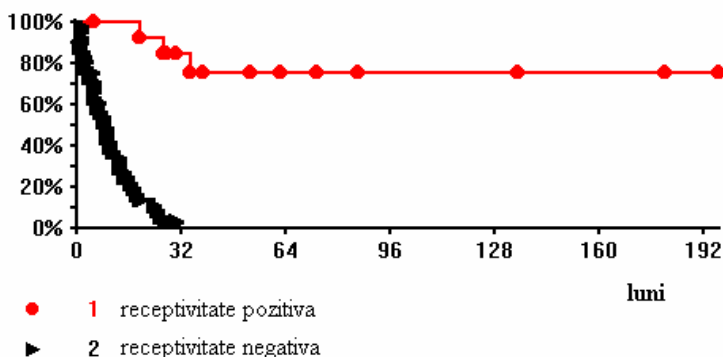


Fig. 2. Supraviețuirea acturală a bolnavilor cu AA în funcție de receptivitatea lor la tratamentul cu hormoni și hormoni + splenectomie

Opiniem astfel că splenectomia influențează benefic evoluția anemiei aplastice: mai rapid se instalează independența transfuzională, este mai eficientă decât terapia hormonală și, în imposibilitatea administrării terapiei imunosupresive, poate să fie inclusă în programul de tratament.

CAPITOLUL V. REZULTATELE MONOTERAPIEI CU *CICLOSPORINĂ A*.

Grupul bolnavilor care au administrat CsA în monoterapie a fost cel mai numeros printre copiii asistați pentru anemie aplastică. Acest grup a fost constituit din 68 pacienți – 32 (47,1%) băieței și 36 (52,9%) fete. La 16 din cei 68 (23,5%) s-a constatat aplazie de formă moderată, la 34 (50%) – de formă gravă și la alți 18 (26,5%) bolnavi forma severă a AA.

După emiterarea și argumentarea diagnosticului de anemie aplastică bolnavilor li se administra soluție uleioasă de *Ciclosporină A* (Sandimun sau Sandimun Neoral, *Sandoz Farma* și *Novartis*, Elveția), în doza de 5 mg/kg, divizate în 2 prize.

Concentrația reziduală a CsA în sângele integru se aprecia din ziua a 4-a cu menținerea nivelului de 150-300 ng/ml. Evaluarea efectului hematologic se proiecta după 100 zile de terapie.

Reducerea dozei se efectua cu 10% la timpul de 2 săptămâni. În caz de recidivă a maladiei după abandonarea CsA sau în perioada de reducere a dozei terapia se restabilea în doza terapeutică deplină.

Evaluarea toxicității și dozarea adecvată a CsA. În timpul examenului clinic atenție individuală se acorda următoarelor simptome ale toxicității CsA - *tremor pe extremități, cefalee, diplopie; edeme; hiperplazia mucoasei alveolelor dentare; hipertricoza; acneea vulgară.* Nefrotoxicitatea se aprecia după valorile elevate de uree sau creatinină în sângele periferic (tab. 2).

Tabelul 2.

Parametrii clinico-statutari ai lotului total de copii tratați cu CsA (n = 68)

Indicii cercetați		Bolnavi	Mediana
Vârsta medie			9,9±0,4
Etiologia maladiei	Idiopatică	61 (89,7%)	
	Hepatitisociată	3 (4,4%)	
	Postmedicamentoasă	-	
	Altele	4 (5,9%)	
Forma maladiei	Moderată	16 (23,5%)	
	Gravă	34 (50,0%)	
	Severă	18 (26,5%)	
Răspuns curativ*	Receptivitate pozitivă	33 (48,5%)	
	Receptivitate negativă	29 (42,6%)	
Caracterul răspunsului	Remisiune completă	16 (48,5%)	
	Remisiune parțială	17 (51,5%)	
Intervalul diagnostic – tratament (luni)			5,6±0,7
Intervalul tratament – remisiune parțială (luni)			2,9±1,9
Intervalul tratament – remisiune plenară (luni)			6,4±1,5
Durata supraviețuirii (luni)			27,7±2,8

Notă: * 6 copii cu răspuns nul la terapia cu CsA și tratați ulterior cu ALG au intrat în remisiune

Prin urmare, 61 (89,7%) din cazurile asistate au prezentat forma idiopatică a maladiei, la alți 3 (4,4%) – AA posthepatitică și la 4 (5,9%) a fost înregistrat sindromul aplazie/hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Reișind din faptul că loturile de bolnavi au fost repartizate conform programelor de terapie, iar formele maladiei au fost stabilite după criteriile B. Camitta, care consideră cantitatea de Hb, numărul de granulocite, trombocite, reticulocite și celularitatea măduvei osoase, și urmărind rezultate paraclinice similare în toate grupele de bolnavi, ulterior nu vom mai face referință la indicii hematologici, ci vom opera cu noțiuni ca forma moderată, gravă și severă a anemiei aplastice.

Eficiența CsA în AA de formă gravă și severă. Acest grup clinic de bolnavi se pretează cel mai dificil la eforturile de jugulare a fenomenelor patologice, a complicațiilor clinice ce intervin pe parcursul terapiei și la realizarea prognozelor de curăție.

Bolnavii ce au administrat ciclosporina A ca monoterapie s-au distribuit în dependență de forma maladiei în modul următor – 34 (50%) copii aveau forma gravă și 18 (26,5%) forma severă a AA, deci în total 52 (76,5%) pacienți din ansamblul de 68 copii au avut forma avansată a maladiei și au fost supuși acestui gen de medicație. Din cei 52 bolnavi cu forma avansată a AA remisiune hematologică s-a reușit la 20 (38,5%).

În subgrupul celor 18 pacienți cu *AA severă* 8 copii ce au răspuns pozitiv la tratamentul cu CsA sau cel alternativ cu ATG sunt vii și la momentul descrierii materialului. Din cei 10 copii ce nu au răspuns la tratamentul cu CsA 7 au decedat, 3 pacienți sunt vii, dar au caracterile clinico-hematologice specifice *AA grave și severe*.

În figura 3 este demonstrată supraviețuirea acturală, evaluată pentru 5 ani, la pacienții acestui grup de studiu în dependență de forma maladiei. Supraviețuirea generală pentru acest lot este preconizată de 49,9%.

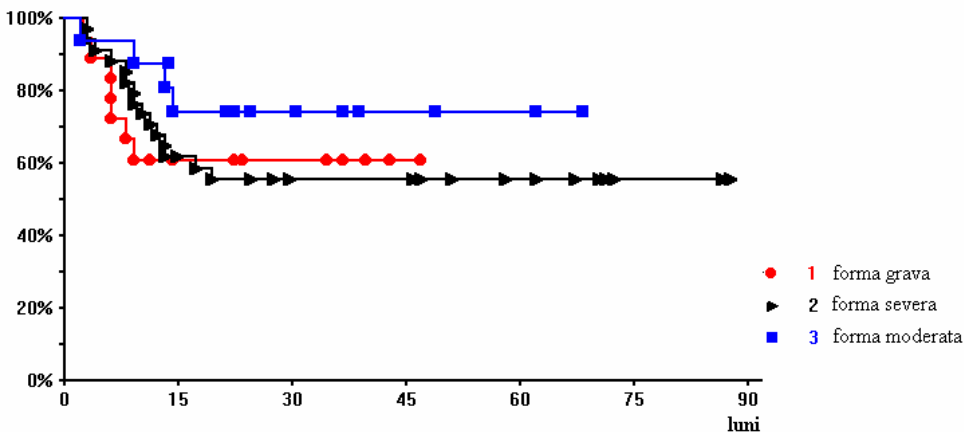


Fig. 3. Supraviețuirea acturală în AA asistate cu CsA în monoterapie

Răspunsul clinic al celor 34 copii cu *AA de formă gravă*, ce au urmat monoterapie cu CsA a fost cel prin care 16(47,1%) copii au atins remisiune hematologică.

Din 18 bolnavi cu răspuns nul la tratament 5 au continuat terapia prin administrarea de ATG, dar numai la 2 din ei s-a instalat remisiunea parțială, unui copil i s-a efectuat intervenția de transplant medular și acesta este viu timp de 69 luni. Din 18 copii ce nu au reacționat la tratamentul cu CsA au decedat 13.

Probabilitatea supraviețuirii bolnavilor cu *AA de forma gravă* sub efectele tratamentelor ce utilizează monoterapia cu CsA constituie 43,4% (vezi fig.3).

Tratamentul optim al *formelor moderate de AA* rămâne o problemă controversată din cauza rezultatelor curative divergente și a modalităților de abord terapeutic esențial diferite.

Considerând faptul, că terapia imunosupresivă combinată este mult mai costisitoare, mai dificil de administrat și în plus nu este lipsită de toxicitate, precum și în ideea de a economisi surse materiale și de a ne conforma exigențelor de calitate a vieții pacienților suntem dispuși să pledăm în favoarea monoterapiei cu CsA a bolnavilor cu forma moderată a AA.

În cazul nostru din 68 de pacienți tratați cu CsA 16 (23,5%) pacienți s-au conformat criteriilor de anemie aplastică moderată. Au răspuns pozitiv la tratament 13 din 16 pacienți (81,3%). La 4 copii răspunsul a fost plener, iar la 9 copii s-au constatat indicatori ce specifică remisiunile parțiale cu durată medie de supraviețuire de 28,2±4,7

luni. 7 din ei au încetat să consume în continuare CsA, 6 continuă terapia urmând reducerea treptată a preparatului.

Esențial de menționat faptul că la nici un bolnav în contextul terapiei cu CsA nu a survenit agravarea tabloului sanguin și nici unul din aceștia nu a decedat în primele 4 luni de terapie. Astfel, datele noastre integrate confirmă că în grupul bolnavilor cu AA de formă moderată monoterapia cu CsA reușește atingerea remisunii la majoritatea bolnavilor și, prin urmare, poate fi concepută ca terapie inițială de elecție, care în caz de subeficiență sau înrăutățirea indicilor sanguini în orice moment se poate suplimenta cu ATG sau un alt remediu medicamentos de profil.

În figura 4 prezentăm rezultatul studiului de receptivitate la terapia cu CsA a bolnavilor cu AA.

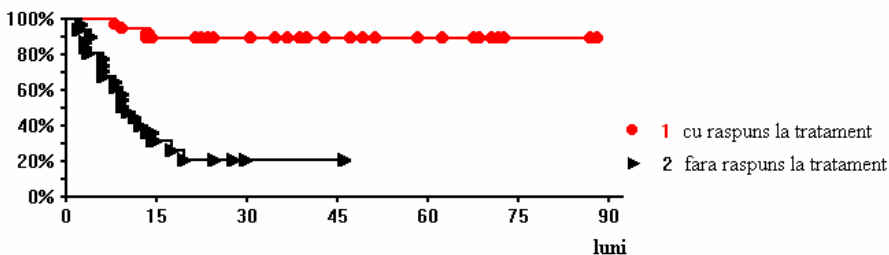


Fig. 4. Supraviețuire a bolnavilor de AA în funcție de receptivitatea lor la monoterapia cu CsA

Pentru delimitarea factorilor de prognostic al răspunsului la tratamentul cu CsA, am efectuat analiza monofactorială asupra următoarelor caractere: vârsta, apartenența de sex a pacienților, intervalul de la confirmarea diagnosticului până la derularea terapiei cu CsA, indicii inițiali ai trombocitelor și granulocitelor și a celularității măduvei osoase, apreciate după datele trepanobiopsiei. Rezultatele analizei comparative sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3.

Factorii de prognozare a răspunsului hematologic la bolnavii de AA medicați cu CsA.

Factorii considerați	Răspuns pozitiv, M ± m	Răspuns nul, M ± m	Criterii de certitudine
Vârsta (ani)	8,8 ± 0,4	9,1 ± 0,6	p > 0,05
Hemoglobina, g/l	66,9 ± 3,2	59,7 ± 4,1	p > 0,05
Reticulocite, %	3,8 ± 0,2	2,9 ± 0,04	p < 0,001
Leucocite, 1 · 10 ⁹ /l	2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,5	p > 0,05
Granulocite, 1 · 10 ⁹ /l	0,5 ± 0,07	0,3 ± 0,04	p < 0,05
Limfocite, 1 · 10 ⁹ /l	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,4	p > 0,05
Trombocite, 1 · 10 ⁹ /l	22,5 ± 4,0	12,9 ± 1,5	p < 0,05
Celularitatea m / osoase, %	36,5 ± 7,9	34,9 ± 3,8	p > 0,05
Celularitatea trepanului, %	14,3 ± 2,3	11,0 ± 1,4	p > 0,05
Intervalul diagnostic-tratament cu CsA (luni)	5,3 ± 1,0	6,0 ± 1,0	p > 0,05
[CsA], ng/ml	153,1 ± 9,8	174,5 ± 15,4	p > 0,05

Notă: Diferențe statistice concludente (p < 0,05) denotă numărul de reticulocite, granulocite și trombocite.

CAPITOLUL VI. REZULTATELE TERAPIEI IMUNOSPRESIVE CU PREPARATE ANTITIMOCITARE/ANTILIMFOCITARE ȘI CICLOSPORINĂ A

Acest grup de bolnavi s-a constituit din 39 copii la care tratamentul esențial a fost cel efectuat cu globulină antitimocitară/antilimfocitară și ciclosporina A. Deoarece la jumătate din ei am fost nevoiți să reluăm același tratament pentru a doua oară și că un grup de bolnavi a administrat această medicație ca a doua linie de terapie (13 bolnavi), înainte de a aprecia eficacitatea ei, noi am analizat separat rezultatele tratamentului în următoarele grupe de bolnavi:

- I. Terapia cu ATG/ALG și CsA ca prima linie de tratament (39 bolnavi);
- II. Cura repetată de tratament cu ATG/ALG (16 bolnavi);
- III. Terapia cu ATG/ALG și CsA ca a doua linie de tratament (13 bolnavi).

În studiul dat au fost utilizate următoarele preparate ATG/ALG: "ATGAM" (Pharmacia Upjohn, USA), "Lymphoglobuline" (Pasteur Merieux, France), "Antilymfolin Kz" (Institutul de gerontologie al MS al FR, Moscova). "ATGAM" a fost administrat în doza de cură 160 mg/kg corp timp de 4 zile, "Antilymfolin Kz" – în doza 100-160 mg/kg corp timp de 4 zile. Doza de cură a "Lymphoglobuline" a constituit 50 mg/kg corp, durata curei a fost de 4-5 zile. Cu scop de prevenire a sindromului de hiperpermeabilizare a capilarelor prin liza masivă a limfocitelor, în prima zi preparatele ATG/ALG s-au administrat în perfuzie lentă curs de 10 ore, doza a doua și următoarele au fost administrate mai rapid – pe parcursul a 6 ore.

Măsurile de preservare urmate sub acest regim curativ a fost unul de rigori igienice respectate cu strictețe pe toată perioada de tratament (măști individuale pentru părinți și personalul medical, dotarea saloanelor și boxelor cu filtre speciale HEPA și cu curent de aer laminar).

Rezultatele terapiei cu ATG/ALG. Grupul copiilor care au urmat tratament imunospresiv combinat – preparate antitimocitare/antilimfocitare și ciclosporină A s-a compus din 39 pacienți, inclusiv formă severă aveau 17 bolnavi, formă gravă - 21 și 1 copil a prezentat criteriile formei moderate de AA. Luând în considerație numărul relativ mic al pacienților în acest grup, similitudinea indicilor lor hematologici, cu excepția numărului de celule granulocitare, a parametrilor clinici, etiologia unitipică a maladei și chiar același mod de răspuns la terapie, am găsit de cuviință ca rezultatele tratamentului la acești bolnavi să le analizăm în comun (tab.4).

Tabelul 4.

Evoluția clinică a copiilor cu AA sub tratamentul ce combină CsA+ATG/ALG *

<i>Indicii cercetați</i>		<i>Bolnavi</i>	<i>M±m</i>
Vârsta			9,6±0,5
Etiologia maladei	Idiopatică	34 (87,2%)	
	Hepatitasociată	4 (10,3%)	
	Altele	1 (2,6%)	
Răspuns la tratament	Receptivitate pozitivă	23 (58,9%)	
	Receptivitate negativă	16 (41,1%)	
Caracterul răspunsului	Remisiune completă	12 (30,8%)	
	Remisiune parțială	11 (28,9%)	
Intervalul diagnostic – tratament (luni)			2,35±0,6

Concentrația inițială a CsA (ng/ml)	145,1±14,8
Concentrația de menținere a CsA (ng/ml)	176,8±34,9
Intervalul diagnostic – tratament ATG/ALG (luni)	4,2±1,4
Doza ATG mg/kg/cura de tratament	158,8±1,7
Doza ALG mg/kg/cura de tratament	44,2±8,8
Intervalul tratament – remisiune parțială (luni)	4,2±1,1
Intervalul tratament – remisiune deplină (luni)	9,1±1,3
Durata supraviețuirii (luni)	35,3±7,1

*Notă: * în tabel sunt incluse rezultatele după 1-a și a 2-a cură de terapie*

Așadar, răspuns curativ parțial sau complet s-a atins la 23 (58,9%) din 39 copii, în medie după 4 luni de la demararea tratamentului, inclusiv la 12 (30,8%) tabloul hematologic anunță remisiune completă, la alți 11 (28,9%) – remisiunea era parțială. Toți bolnavii cu răspuns hematologic pozitiv la tratamentul efectuat sunt vii în termene de supraviețuire de la 11 la 50 luni

Eficiența curei repetate de globulină antitumorară/antimicotică.

Tratamentul repetat cu preparate antitumorare/antimicoticare s-a administrat la 16 copii cu răspuns nul la 1 cură de terapie imunosupresivă. Din diferite motive 7 copii nu au avut posibilitatea de a repeta cura de terapie CsA+ATG/ALG. La inițierea curei repetate cu preparate antimicoticare au fost respectate aceleași reguli ca și în timpul primei serii terapeutice: regim sanitar riguros, măsuri profilactice individuale, înzestrarea saloanelor și boxelor cu filtre speciale HEPA și cu curent de aer laminar.

Doza ciclosporinei A s-a menținut la nivelul de 5 mg/kg/24 ore. ATG/ALG se administrau în perfuzii cu soluție glucozată, suplimentată cu NaCl și KCl. Terapia hormonală cu prednisolon sau metilpred s-a administrat în doză neschimbată și pentru aceleași intervale de timp. S-a prelungit, la indicații, terapia antimicrobiană, antivirală și antimicotică.

La 15 copii s-a administrat un preparat antimicotic de la un alt animal producător, un copil a administrat preparatul precedent. La 7 copii împreună cu terapia imunosupresivă s-au administrat factori de creștere – G-CSF sau GM-CSF în combinație cu eritropoietină. Drept rezultat 7 copii și-au ameliorat starea generală și parametrii paraclinici, inclusiv la 4 s-a apreciat remisiune completă și la 3 pacienți - un statut de remisiune parțială.

Testarea globulinei antitumorare/antimicoticare ca a doua linie de terapie.

Prin termenul “a doua linie de terapie” noi am separat cazurile curei reluate cu ATG/ALG după tratamentul ineficient cu CsA ce durase peste 3 luni, în recidivele de aplazie pe fond de CsA sau la evoluția fenomenului “dependenței ciclosporinice”. Astfel din cei 13 copii ce au urmat “a doua linie de terapie cu ATG/ALG + CsA” 4 au prezentat ameliorarea stării generale și a indicilor hematologici. Cinci bolnavi au decedat în perioada 3,5 – 14 luni de la demararea tratamentului imunosupresiv ATG/ALG + CsA, 4 copii sunt vii, cu durata de supraviețuire de la 8 până la 42 luni.

Estimarea de efect a diferitor preparate antitumorare/antimicoticare. Fiind preparate nestandardizate, globulinele antimicoticare/antitumorare se diferă între ele nu numai prin specia animalului producător, ci și prin tehnica de producere și deci efectul lor curativ ar putea fi de asemeni diferit. Considerând aceste detalii, am decis să studiem eficacitatea individuală a preparatelor antimicoticare administrate ca primă linie de terapie

imunosupresivă. Astfel am urmărit efectele respectivelor remedii la 39 bolnavi - 22 au administrat ATGAM, 10 s-au medicat cu Lymfoglobuline și 7 au urmat Antilimfolină kz. Rezultatele înregistrate au fost reflectate în tabelul 5.

Tabelul 5.

Eficiența comparată a diferitor preparate antilimfocitare ca primă linie curativă

<i>Caractere evaluate</i>	<i>ATGAM</i>	<i>Lymfoglobuline</i>	<i>Antilimfolina</i>
Bolnavi asistați	22	10	7
Vârsta medie	8,9±1,3	9,2± 0,7	9,0 ±1,0
Raportul B/F	10/12	5/5	4/3
Intervalul diagnostic- terapie ATG/ALG	3,9 ±1,4	4,3 ± 0,8	3,7 ± 1,7
Doza medie a preparatului	159,4 ± 1,9	46,5 ± 7,5	39,8 ± 10,4
Raportul AA severe/AA grave	9/13	6/4	2/5
Numărul neutrofilelor (mediana)	50-550	0-780	80-400
Răspuns pozitiv/negativ	9/13 (40,1%)	5/5 (50%)	2/5 (28,6%)

Diferențele de receptivitate la aceste terapii sunt notabile, dar invalide statistic: în grupul ATGAM - 40,1%, în grupul tratat cu Lymfoglobuline - 50% și în grupul ce a urmat Antilimfolină - 28,6% ($p>0,05$). Acest rezultat depășește rezultatul monoterapiei cu CsA (22,2%), dar este inferior în comparație cu terapia ce combină ATG + CsA + G-CSF - 90,9% ($p<0,05$). Diferența dedusă este sugestivă statistic numai pentru grupele de copii ce au primit monoterapie cu CsA și combinația ATG + CsA + G-CSF.

Factorii de prognoză evolutivă a AA sub tratamentele cu ATG/ALG+CsA.

Am analizat și evaluat influența unor caractere statutare, clinice și ale unor componente terapice, impactul de gravitate a aplaziei asupra probabilității răspunsului pozitiv la tratament.

Și în acest grup de bolnavi granulocitele și trombocitele sunt în prezență numerică mai importantă la copiii cu receptivitate pozitivă la tratament, față de cei cu răspuns negativ la terapie ($p<0,05$).

Confruntarea indicatorilor de supravețuire cu receptivitatea bolnavilor de AA la terapia ce combină ATG/ALG și CsA este demonstrată în figura 5.

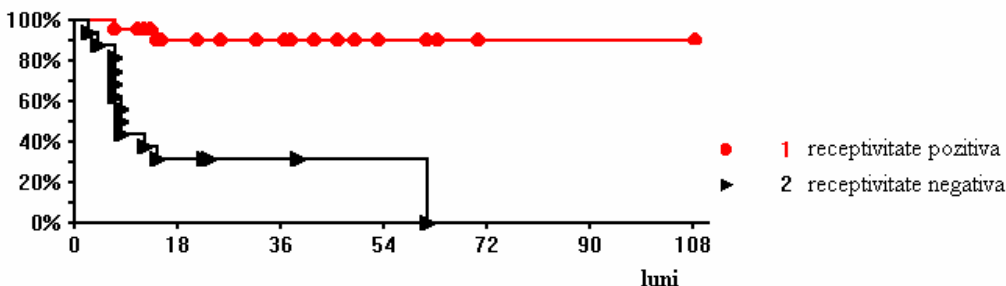


Fig. 5. Supraviețuirea actuarială a bolnavilor cu AA în relație de receptivitatea lor la terapia cu CsA+ATG/ALG

Probabilitatea de supravețuire curs de 5 ani în grupul copiilor cu AA sub tratamente ce combină ATG/ALG și CsA constituie 79,2% și se poate analiza pe figura 6.

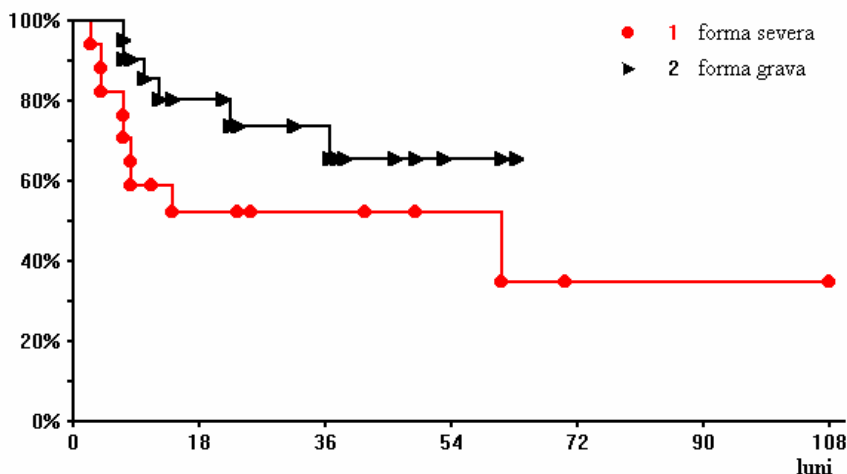


Fig. 6. Supraviețuirea actuarială a bolnavilor de AA sub tratamentul cu ATG/ALG + CsA

C A P I T O L U L VII. TERAPIA IMUNOSUPRESIVĂ COMBINATĂ CU GLOBULINE ANTITIMOCITARE / ANTILIMFOCITARE + CSA ÎN ASOCIERE CU FACTORII DE CREȘTERE

În lotul de bolnavi cu anemie aplastică care au primit ca tratament ATG/ALG+CsA+G-CSF au intrat 29 copii), cu vârsta medie de 8,4 ani. Caracterele lor clinice, statutare, evoluția maladiei sub efectele diferitor doze de utilizare a preparatelor imunosupresive sunt prezentate în tabelul 6.

Protocolul curativ al medicației imunosupresive pentru acest lot de bolnavi a repectat întocmai prevederile regimului imunosupresiv combinat precedent.

Regimul de administrare a G-CSF în acest grup de bolnavi a fost următorul: doza zilnică egală cu 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/24$ ore, modul de administrare - injectare subcutană. Dacă după 4 săptămâni de terapie cu G-CSF, administrat zilnic, numărul granulocitelor nu se majora până la nivelul $> 1,0 \cdot 10^9/\text{l}$, utilizarea preparatului se întrerupea, încercare de exaladare a dozei nu se mai întreprindea. La atingerea numărului de granulocite $> 1,5 \cdot 10^9/\text{l}$ și la păstrarea acestui indice mai mult de o săptămână, preparatul continua să fie administrat în aceeași doză (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), cu periodicitatea administrării peste o zi. Dacă la administrarea peste o zi a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ numărul granulocitelor se păstra în limitele $> 1,5 \cdot 10^9/\text{l}$, doza se reducea la 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/24$ ore, cu păstrarea ritmului de introducere a preparatului peste o zi. Dacă și la acest ritm și la această doză numărul granulocitelor rămânea mai mare de $1,5 \cdot 10^9/\text{l}$, atunci se efectua încercarea de reducere a dozei și majorare a intervalului între administrările preparatului. Scopul unui așa regim a fost de a păstra condițiile nefavorabile pentru dezvoltarea proceselor infecțioase. Încercarea abandonării depline a utilizării factorilor de creștere a fost efectuată după atingerea independenței transfuzionale. 22 bolnavi au primit tratament cu Lenograstim ("Granocit"), 7 bolnavi cu "Neipogen". Criteriile de eficacitate a

G-CSF au fost majorarea granulocitelor până la $1,5 \cdot 10^9/l$ și jugularea manifestărilor infecțioase.

Tabelul 6

Evoluția AA sub tratamentele cu CsA+ATG/ALG+G-CSF (n = 29)

Indicii cercetați		Bolnavi	M±m
Vârsta medie			8,4±0,7
Etiologia maladiei	Idiopatică	25 (86,2%)	
	Hepatitisociată	4 (13,8%)	
	Postmedicamentoasă	-	
	Altele	-	
Forma maladiei	Moderată	2 (6,9%)	
	Gravă	5 (17,2%)	
	Severă	22 (78,9%)	
Răspuns la tratament	Receptivitate pozitivă	27 (93,1%)	
	Receptivitate negativă	2 (6,9%)	
Caracterul răspunsului	Remisiune completă	15 (51,7%)	
	Remisiune parțială	12 (41,4%)	
Intervalul diagnostic – tratament cu CsA (luni)			2,2±0,9
Concentrația de instalare a CsA			110,7±14,4
Concentrația de menținere a CsA			184,3±12,9
Doza CsA			4,9±0,1
Doza ALG			51,7±3,1
Doza ATG			158,3±1,7
Intervalul diagnostic tratament cu G-CSF (luni)			3,4±0,9
Doza G-CSF			9,7±0,3
Intervalul tratament – remisiune parțială (luni)			7,0±1,3
Intervalul tratament – remisiune completă (luni)			13,5±2,4
Durata supraviețuirii (luni)			28,8±4,0

În lotul copiilor cu anemie aplastică care au primit tratament imunosupresiv cu CsA+ATG/ALG+factors de creștere, 2 pacienți au avut criteriile formei moderate a AA ambii acești copii după terapie sunt vii. În forma gravă (5 bolnavi) și forma severă a AA (22 bolnavi) s-a indicat tratament după regimul descris mai sus. Toți copiii au inițiat terapia cu CsA cu doza de 5 mg/kg și cu doza medie de $4,9 \pm 0,1$ mg/kg/24 ore. Preparatele antitimocitare/antilimfocitare au fost administrate cu respectarea tuturor regulilor și conform regimului descris în capitolul 6. Factorii de creștere (G-CSF) au constituit aproximativ $10 \mu\text{g/kg}$ ($9,7 \pm 0,3$) cu durata medie de tratament de $9,7 \pm 1,2$ săptămâni în forma severă a AA și $15,4 \pm 2,5$ săptămâni în forma gravă a maladiei.

Ca început al răspunsului trilinear (fig. 10) s-a demarcat timpul de 2 săptămâni de la ultima transfuzie de masă eritocitară și trombocitară și menținerea stabilă a numărului de trombocite $> 20,0 \cdot 10^9/l$ și a concentrației hemoglobinei $> 80 \text{ g/l}$.

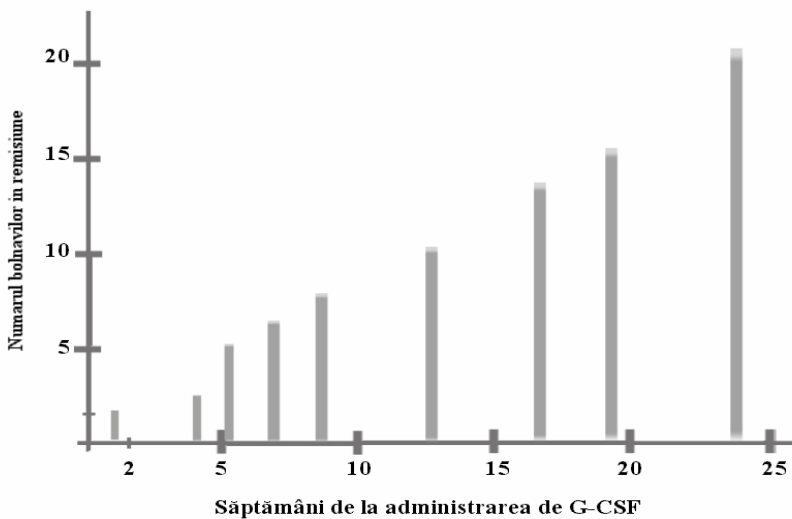


Fig. 7. Ritmul atingerii răspunsului hematologic triliniar sub tratamente cu CsA+ATG/ALG+G-CSF

Un fenomen pozitiv a fost faptul că la 19 din 27 pacienți cu receptivitate la terapia cu G-CSF, a fost înregistrată majorarea precoce (în primele 2 săptămâni ale terapiei cu G-CSF) a numărului de granuloцитe $> 1,5 \cdot 10^9/l$ și de menționat, că răspunsul granocitar precede răspunsul eritrocitar și trombocitar cu 3-32 săptămâni.

Acest fenomen poate avea semnificație principală în controlul infecțiilor la această categorie de bolnavi.

De recunoscut, că în grupul copiilor cu focare septice, indicele granocitar nu se măjora rapid – majorare precoce a avut loc numai în 3 din 19 cazuri. De evidențiat, că nu mai puțin important a fost faptul, că după atingerea răspunsului granocitar, regimul de administrare a constituit în introducerea G-CSF 1 dată în 3-7 zile, fără majorarea numărului de neutrofile mai puțin de $0,5 \cdot 10^9/l$.

O remarcă importantă, definită direct de luarea deciziei în privința terapiei specifice a bolnavilor cu AA, a fost faptul că din 13 bolnavi cu manifestări active bacteriene și micoce la momentul administrării ATG/ATL la 9 din ei s-a rezolvat problema infecției prin terapie antimicrobiană adecvată asociată cu G-CSF. Doi copii, fără răspuns la terapia imunosupresivă și cu factori de creștere, au decedat de infecție mixtă – micotică și bacteriană, în pofida unui tratament foarte intensiv și voluminos cu antibacteriene, antifungice, ATGAM și G-CSF.

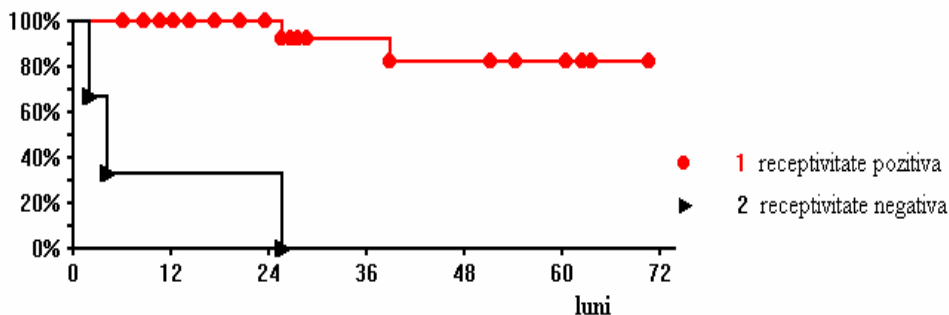


Fig. 8. Supraviețuirea actuarială în funcție de receptivitatea la terapia CsA+ATG/ALG+G-CSF

Examenul cariotipului celular al măduvei osoase la bolnavii intrați în remisiune. Sunt bine cunoscute efectele factorilor de creștere prin capacitatea lor de a accelera evoluția sindromului mielodisplastic și a leucemiilor mieloide la bolnavii cu AA. Pentru depistarea aberațiilor cromozomiale posibil cauzate de administrarea factorilor de creștere, am studiat 8 cazuri de AA în perioada de remisiune deplină, după terapia imunosupresivă, suplimentată cu G-CSF. Cercetarea rezultatelor studiului a determinat că din 8 bolnavi cu AA în remisiune ce administrau în continuare CsA și G-CSF, anomalie cariotipică clonală au prezentat 2 copii, dar calitativ această anomalie (inversia cromozomului 2) nu caracterizează SMD, care s-ar putea forma pe fondalul terapiei cu G-CSF (pentru sindromul mielodisplastic, format pe fondalul terapiei cu factori de creștere este caracteristică evoluția clonilor cu monosomia 7 și, mai rar, cu trisomia 21). De menționat, că la acești doi pacienți nu au fost depistate semne de displazie, care radical s-ar deosebi de tabloul de restabilire a măduvei osoase la ceilalți bolnavi cu AA.

Factorii de prognozare a răspunsului pozitiv la tratamentul cu CsA+ATG/ALG+G-CSF. Rezultatele cercetărilor confirmă faptul că numărul de granulocite și trombocite se diferă statistic important în grupele bolnavilor cu receptivitate pozitivă și negativă la tratamentul efectuat. Acest fenomen repetă datele analogice în grupele examinate anterior. Diferența autentică în acest grup pentru celularitatea măduvei osoase este clară – păstrarea plazmăi hematopoietic benefic determină recuperarea hematopoezei la acești bolnavi. Termenul de administrare a preparatelor antilimfocitare $3,6 \pm 1,1$ și $0,8 \pm 0,3$ în acest grup de bolnavi relatează un eveniment incert – cu cât mai rapid sunt administrate remediile medicamentoase, cu atât este mai proastă receptivitatea acestui gen de terapie.

Descoperirea importanței numărului de granulocite și trombocite pentru evoluția favorabilă a AA practic în toate grupele de bolnavi cu diferite programe de terapie – hormoni+splenectomie, ciclosporina A, ciclosporina A+ATG/ALG+G-CSF ne-a determinat să propunem acest parametru în valoarea de criteriu al prognozei răspunsului pozitiv la terapia administrată. Mai mult ca atât, se impune a practica o analiză minuțioasă a tuturor acestor factori, dar în special a celor evidențiați ca fiind cei mai sugestivi – numărul de

granulocite, trombocite, celularitatea măduvei osoase, care ar putea anticipa probabilitatea de supraviețuire a acestor bolnavi. Rezultatele analizei posibilei influențe exercitate de diferiți factori asupra evoluției curative în anemiile aplastice sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

Factorii de prognozare a răspunsului hematologic sub medicație cu CsA+ATG/ALG+G-CSF

<i>Factorii considerați</i>	<i>Răspuns pozitiv la tratament M ± m</i>	<i>Răspuns negativ la tratament M ± m</i>	<i>Criterii de certitudine</i>
Vârsta, (ani)	8,8±1,3	7,7±2,9	p > 0,05
Hemoglobina, g/l	68,4 ± 3,9	70,0 ± 4,0	p > 0,05
Leucocitele, 1·10 ⁹ /l	1,9 ± 0,3	1,4 ± 0,5	p > 0,05
Granulocitele, 1·10 ⁹ /l	0,3 ± 0,08	0,04 ± 0,02	p < 0,001
Limfocitele, 1·10 ⁹ /l	1,6±0,15	1,4±0,8	p > 0,05
Trombocitele, 1·10 ⁹ /l	19,1 ± 1,9	9,2 ± 1,3	p < 0,05
Celularitatea m / osoase, %	39,7 ± 4,0	19,7 ± 3,8	p < 0,01
Celularitatea trepanului, %	8,2 ± 1,3	5,5 ± 4,5	p > 0,05
Intervalul diagnostic-tratament cu CsA (luni)	2,3 ± 0,9	0,8 ± 0,3	p > 0,05
Intervalul diagnostic-tratament cu ATG/ALG (luni)	3,6 ± 1,1	0,8 ± 0,3	p < 0,01
Intervalul diagnostic- tratament G-CSF (luni)	3,5 ± 1,0	2,0 ± 0,4	p > 0,05
[CsA], ng/ml	184,3 ± 12,9	190,1 ± 13,4	p > 0,05
Doza ATG, mg/kg	158,2 ± 1,8	160,0 ± 12,1	p > 0,05
Doza ALG, mg/kg	52,0 ± 3,7	51,5 ± 2,6	p > 0,05
Doza G-CSF, mg/kg	10,1 ± 0,2	8,5 ± 1,5	p > 0,05

Semnificație prognostică o au indicii de laborator – supraviețuirea bolnavilor poate fi preconizată în 83,3% cazuri, decesul bolnavilor poate fi pronosticat în 100% cazuri. Suplimentarea acestui sistem cu parametrii de vârstă al copiilor, formele maladiei, reduc ceva mărimea nominală a indicilor, dar valoarea lor semnificativă rămâne la un preț clinic incontestabil - la ≈ 2/3 din pacienți se poate de preconizat supraviețuirea și la 3/4 poate fi presupusă evoluția nefavorabilă a maladiei. În date obiective acești parametri sunt prezentați în tabelul 8.

Tabelul 8

Parametrii totali de evaluare a evoluției anemiei aplastice la copii

<i>Indicii considerați</i>		<i>Pacienții vii</i>	<i>Bolnavii decedați</i>
Vârsta		9,4±0,32	9,1±0,39
Forma maladiei	moderată	21	8
	gravă	44	46
	severă	32	40
Granulocite, 1·10 ⁹ /l		0,4±0,03	0,3±0,02, p < 0,05
Trombocite, 1·10 ⁹ /l		18,0±1,9	11,8±1,5, p < 0,05
Seria roșie a măduvei osoase		15,3±1,3	15,1±1,3, p > 0,05
Seria mieloidă		21,0±1,5	20,3±1,7, p > 0,05

Seria limfoidă	59,8±2,3	58,1±2,7, p > 0,05
Celularitatea trepanului	11,4±1,0	10,1±0,9, p > 0,05
Țesutul adipos medular	87,1±1,3	89,6±0,9, p > 0,05
Prognosticul	60,34%	76,3%

Examenul analitic al complicațiilor și cauzelor de mortalitate printre copiii cu anemie aplastică

Printre cele mai importante și mai temute fenomene din suita clinică a anemiei aplastice sunt cele infecțioase. În studiul nostru manifestau semne infecțioase chiar în etapa de debut a AA 64,4% din totalul copiilor investigați. De altfel letalitatea precoce în anemia aplastică este în mare măsură definită nu doar și nu atât de epuizarea sistemului hemopoetic, ci în special de agresivitatea și asocierea atacului bacterian, fungic și viral. Astfel că algoritmul contemporan al terapiei antibacteriene prevede operarea prin remedii antibacteriene și antifungice de performanță, care fiind echilibrate cu volumul și calitatea de substituenți esențiali ai sângelui (masa eritocitară, concentratul de trombocite) în mare măsură previn letalitatea „nonobligatorie” prin evenimente posthemoragice și postinfecțioase.

Examinând evoluția celor 64 de pacienți cu AA decedați, am dedus următoarea structură de cauzalitate a mortalității – figura 9.

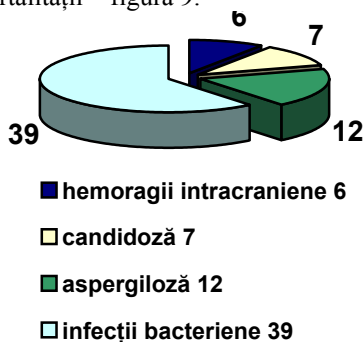


Fig. 9. Cauzele decesului la bolnavii cu anemie aplastică

Formal distribuția cauzelor de deces se poate prezenta prin raportul *infecții/hemoragii* – 10:1, care în general reflectă calitatea terapiei de substituție în raport cu posibilitățile de control al infecțiilor. Din datele noastre deducem, că cea mai frecventă cauză a decesului copiilor cu AA este infecția și pe primul loc se situează infecția bacteriană. Un fenomen deosebit în acest context îl prezintă aspergiloza, care în cazul nostru a fost atestată la 11 din 12 bolnavi decedați prin această infecție; gravitatea maladiei a fost una de limită – toți parametrii hematologici reflectau gradul III de severitate a AA. Organele mai frecvent afectate au fost: plămânii și pleura – la 10 (83,3%) copii; leziuni ale pielii și mucoaselor – aveau 5 (41,7%); hepatice – la 3 (25%); creierul era atacat la 2 (16,7%); intestinale și omentul – la 2 (16,7%); miocardul – la 2 (16,7%); oasele – la 2 (16,7%). De menționat, că la 4 (33%) decedați aspergiloza fusese prima infecție ce a complicat evoluția anemiei aplastice, la 1 bolnav aspergiloza a fost chiar prima manifestare a bolii.

Particularitățile de evoluție a aspergilozei invazive în acest grup de bolnavi sunt cele traduse de o bogată și variată gamă de manifestări clinice, care ridică destule dificultăți de interpretare. Cel mai frecvent simptom este febra persistentă pe o durată de până la câteva săptămâni, care a fost înregistrată la toți bolnavii. Simptomele pulmonare s-au manifestat la 83% de bolnavi: morfologia afectării plămânilor varia de la aspergiloză miliară până la pneumonii necrotizante polisegmentare și lobare. Leziunile cerebrale se manifestau clinic prin fenomene ischemice locale sau prin simptome generale ce denotă hemoragiile intracraniene.

O situație deosebită și care necesită o atenție maximă ar fi frecvența aspergilozei ca primă manifestare infecțioasă la acești copii (4 din 12 – 33%), deaceia sugerăm necesitatea de a include infecția prin *Aspergillus* în cercul variantelor de diferențiere diagnostică a anemiei aplastice cu febră refractară pentru adminstrarea precoce a terapiei empirice adaptate.

Rezultatele tratamentului aspergilozei în cazul nostru au fost absolut dezolante – toți 12 bolnavi cu forma sistemică a infecției au decedat.

CAPITOLUL REZUMATIV

La acest ultim compartiment de totalizare a marelui volum de investigații curente, de observații retrospective a rezultatelor de curăție, de analiză asupra materialelor clinico-evolutive în ritmul unui studiu dinamic de durată s-au examinat și analizat profund informațiile acumulate și s-au trasat cu multă claritate principiile de suport ale managementului complex al anemiilor aplastice la vârsta de copil, punctând pas cu pas tactica de abord a diferitor variante și forme evolutive în funcție de o serie de caractere și criterii morfofuncționale. Unele dintre principiile delimitate sunt argumentate de valoare și utilitate pentru implementare curentă în practica serviciilor de hematologie, dar în ansamblu sugestiile și elaborările novatorii se încadrează în definiția unui program de asistență complexă și adecvată subtil pentru fiecare din, spre fericire, puținele cazuri de anemii aplastice ce survin la etapa copilăriei.

CONCLUZII

1. Complexul de terapie cu hormoni glucocorticoizi, fără intervenția de splenectomie, este de eficiență modestă, în schimb splenectomia practică în continuarea efortului de recuperare a AA determină în mare măsură evoluția maladiei: astfel doar sub tratament cu hormoni au supraviețuit doar 4 din 27 pacienți (14,8%), de vreme ce intervenția de exereză majorează substanțial acest indice - succesul curativ ajuns să fie de 35,7%.
2. Monoterapia cu ciclosporină A ca medicație imunosupresivă definește efect curativ de ansamblu de 48,5%, rezultatul curativ fiind cel mai pregnant totuși în formele de expresie moderată - 81,3% de remisiuni și șanse de supraviețuire la 5 ani de 80,2%.
3. Cea mai frecventă complicație ce amenință evoluția bolnavilor tratați cu ciclosporină A și care impune anularea preparatului este reacția de răspuns nefrototoxic, stabilită la 33,5% din cazurile astfel asistate, dar acest efect fiind dependent de doza administrată a putut fi minimizat coborând titrul seric al CsA sub limita 100 ng/ml.

4. Eficiența tratamentelor ce combină CsA+ATG/ALG este definită de severitatea maladiei, dar se asigură un răspuns terapeutic mai calitativ și de durată - 59,8% din cazuri, supraviețuirea la 5 ani în acest grup curativ fiind de 79,2%.
5. Eficiența terapiei imunosupresive în sindromul anemie aplastică/hemoglobinurie paroxistică nocturnă, care se manifestă cu semne clinice potente de hemoliză și tromboză, este cel puțin incertă, iar în cazul copiilor asistați de noi am dedus că acesta este rezistent la terapie, inclusiv cu remedii performante.
6. Tratamentul imunosupresiv combinat, suplimentat cu factori de creștere - CsA+ATG/ALG+G-CSF a demonstrat pe exemplul celor 29 copii asistați prin această formulă că este de eficiență remarcabilă, 27 din acești bolnavi intrând în remisiune clinico-hematologică și constituind astfel un efect curativ de 93,1% comparativ cu cele 58,9%, 48,5% și, respectiv, 25,5% ale programelor CsA+ATG/ALG, monoterapie cu CsA și, respectiv, pentru tratamentele cu hormoni completate cu splenectomie.
7. Numărul de granulocite și cel de trombocite s-au determinat pentru copiii din toate loturile observate în studiu ca fiind niște indicii foarte sugestive ale viitoarei receptivității la tratamentele aplicate, deaceia acest parametru cantitativ se poate utiliza în calitatea de criteriu al prognozei evolutive la bolnavii cu AA.
8. Infecțiile bacteriene și fungice nu contraindică administrarea precoce a monoterapiei cu CsA și a tratamentelor imunosupresive combinate - în condițiile unei terapii antibacteriene adecvate și lipsind alte dereglări ale funcțiilor vitale majoritatea copiilor au supraviețuit timp de o lună, iar fenomenele infecțioase au fost complet anulate astfel că copiii au primit posibilitatea de efectuare a terapiei corespunzătoare și majoritatea din ei au intrat în remisiune hematologică.
9. Aspergiloza pulmonară a determinat decesul a 12 copii cu AA severe din toți cei cu evoluție nefavorabilă, iar terapia de forță cu Amfotericină ca preparat standard indicat în asemenea condiții nu a reușit efect la nici unul din cei 8 copii asistați în regim de terapie antifungică și tratament de „suport” agresiv.
10. Analiza discriminatorie asupra factorilor ce definesc evoluția maladiei și rezultatul final al anemiilor aplastice a dedus valoarea indiscutabilă a unor evenimente ca sindromul hemoragic, impactul infecțiilor suprapuse precum și a unor indicii hematologice, dintre care de primă valoare sunt proporția numerică a granulocitelor și trombocitelor, care în cazul bolnavilor avuți în observare subcurativă au prognozat supraviețuirea în 83,3% și au prezis decesul cu certitudine de 100%.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Diagnosticul anemiei aplastice la copii se cere confirmat sau respins în termeni cât mai scurți de la momentul evoluției complexului simptomatologic al pancitopeniei, deoarece intervalul de la apariția simptoamelor și până la derularea tratamentului este critic pentru orișicare program de terapie. Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare următoarele investigații: examenul clinic pentru excluderea sindroamelor congenitale de insuficiență a măduvei osoase; analizele de serie a sângelui periferic cu aprecierea reticulocitelor; mielograma din 3 puncte anatomice; trepanobiopsia măduvei osoase; proba cu diepoxibutan. Celelalte probe de laborator trebuie să fie interpretate ca facultative și ele nu pot să influențeze strategia tratamentului.

2. Terapia cu hormoni glucocorticoizi practic este inefficientă. Splenectomia determină evoluția anemiei aplastice de formă moderată și gravă și poate fi efectuată după indicații vitale în termenii cei mai scurți sau pe parcursul maladiei cu scop curativ eficient.
3. Eficiența *Ciclosporinei A* este maximală în formele moderate ale AA și poate fi utilizată în formă de monoterapie. Doza inițială a CsA – 5 mg/kg/24 ore. Nivelul recomandat al CsA în sângele integru este de 120-250 ng/ml. Durata curei de terapie cu CsA trebuie să fie nu mai puțin de 1 an de zile și nu mai puțin de 3 luni după răspunsul hematologic. Excluderea din terapie a CsA trebuie să fie lentă: la fiecare 2 săptămâni se reduce a câte 10% din doza preparatului. La reducerea indicilor sângelui periferic se recomandă restabilirea dozei terapeutice a preparatului pe termen de 3 luni cu încercarea ulterioară de reducere treptată a remediului. Nu se recomandă administrarea concomitentă a CsA cu alte preparate nefrotoxice (aminoglicozide, vancomicina, ș.a.).
4. Terapia imunosupresivă combinată (ciclosporina A+globuline antitimocitare/antilimfocitare) este argumentată în formele grave și severe ale maladiei. Preparatele recomandate ca prima linie de terapie sunt globulinele antitimocitare de cai livrate de firmele „Pharmacia Upjohn” (USA) și “Pasteur Merieux” (Franța), corespunzător “ATGAM” și “Lymphoglobuline”. Doza de cură „ATGAM” se recomandă 160 mg/kg, pentru “Lymphoglobuline” – 50 mg/kg. Durata curei de tratament – 4 zile.
5. Factorul de creștere (G-CSF) „Granocit” livrat de firma *Rhone-Poulenc Rorer* sau „Neipogen” – *Hoffmann la Roche* se recomandă bolnavilor cu numărul de granulocite < $0,5 \cdot 10^9/l$ în doza inițială de 10 $\mu g/kg/24$ ore cu durata minimală de 6 săptămâni. Prezența infecțiilor bacteriene și micotice nu este contraindicație pentru administrarea ATG, dar atunci concomitent terapiei antimicrobiene adecvate se indică factorii de creștere. Reducerea dozei de G-CSF se efectuează după majorarea granulocitelor > $5,0 \cdot 10^9/l$. La păstrarea acestui nivel mai mult de 1 săptămână doza preparatului se reduce la 5 $\mu g/kg/24$ ore. Ulterior doza se reduce treptat cu păstrarea nivelului de granulocite la $5,0 \cdot 10^9/l$.
6. Conduita curativă în curația copiilor cu anemie aplastică este determinată de aprecierea receptivității la tratamentul efectuat, estimarea răspunsului pozitiv la terapie și a evaluării prognostice a maladiei.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole:

1. **V. Țurea.** Anemiile hipo- și aplastice. Curs de pediatrie, Chișinău, 2001, p. 154 -161.
2. **V. Țurea.** Anemiile aplastice la copii (etiologie, clasificare, fiziologie patologică). Buletin de perinatologie, Chișinău, 2002, N 1, p. 55-61.
3. **V. Țurea.** Anemiile aplastice la copii (clinica, criteriile de diagnostic, tratamentul). Buletin de perinatologie, Chișinău, 2002, N 2, p. 58-62.
4. **V. Țurea, A. Rumeanțev, A. Mascian.** Utilizarea preparatelor antitimocitare, antilimfocitare și a ciclosporinei A în tratamentul anemiilor aplastice la copii. Buletin de perinatologie, Chișinău, 2002, N 2, p. 37-40.
5. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș et al.** Terapia intensivă de suport în tratamentul imunosupresiv al anemiilor aplastice. Analele științifice ale USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 2002, vol. 3, p. 473-476.

6. **V. Țurea, A. Rumeanțev, A. Mascian.** Terapia combinată a anemiilor aplastice la copii. Analele științifice ale USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 2002, vol. 3, p. 477-485.
7. **V. Țurea.** Utilizarea Ciclosporinei A în tratamentul anemiilor aplastice la copii. Știința, tehnica, medicina și bioetica în strategia de existență umană. (Materialele Conferinței a VII-a Științifice Internaționale), Chișinău, 2002, p. 169-181.
8. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș.** Simptome clinice, diagnostic și criterii de gravitate în anemia aplastică la copii. Știința, tehnica, medicina și bioetica în strategia de existență umană (Materialele Conferinței a VII-a Științifice Internaționale), Chișinău, 2002, p. 181-184.
9. **V. Țurea, E. Popovici, Eleonora Popovici et al.** Splenectomia în tratamentul maladiilor sângelui la copii. Bioetica, filozofia, economia și medicina (Materialele Conferinței a VIII-a Științifice Internaționale), Chișinău, 2003, p. 230-235.
10. **V. Țurea, A. Mascian, Galina Eșanu et al.** Evaluarea mortalității copiilor cu anemie aplastică. Bioetica, filozofia, economia și medicina (Materialele Conferinței a VIII-a Științifice Internaționale), Chișinău, 2003, p. 235-239.
11. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș.** Anemiile aplastice (etiologie, patogenie, manifestări clinice, diagnostic). Recomandări metodice, Chișinău, 2003, 23 p.
12. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș.** Tratamentul anemiilor aplastice. Recomandări metodice, Chișinău, 2003, 30 p.
13. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș et al.** Anemiile aplastice la copii (etiologie, patogeneză, clinică și tratament). Analele științifice (Asociația Chirurșilor Pediatri Universitari), Chișinău, 2003, vol. 3, p. 96-103.
14. **V. Țurea.** Diagnosticul diferențiat al depresiilor hematopoietice. Analele științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2003, vol. 3, p. 520-524. ISBN 9975-907-15-6.
15. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș et al.** Aspecte clinice ale anemiei aplastice la copii. Analele științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2003, vol. 3, p. 524-530. ISBN 9975-907-15-6.
16. **V. Țurea.** Unele aspecte ale tratamentului anemiei aplastice la copii. Buletin de perinatologie, Chișinău, 2003, N 2, p. 28-34.
17. **V. Țurea.** Mecanisme patogenetice în anemiile aplastice Conferința republicană “Actualități în Hematologie și Transfuziologie”, Chișinău, 2003, p. 15-26.
18. **V. Țurea, A. Rumeanțev, A. Mascian et al.** Programe contemporane de tratament ale anemiei aplastice. Conferința republicană “Actualități în Hematologie și Transfuziologie”, Chișinău, 2003, p. 26-33.
19. **V. Țurea.** Cercetări în confirmarea modificărilor sistemului cromozomial al bolnavilor cu afectări hematologice. Materialele conferinței pediatriilor cu participare internațională, consacrată jubileului de 40 ani de activitate a Catedrei Pediatrie a F.P.M. Chișinău, 2003, p. 137-144.
20. **V. Țurea.** Anemia Fanconi la copii. Date de etiologie, patogeneză, clinică, diagnostic și tratament. Materialele Conferinței Pediatriilor cu participare internațională, consacrată jubileului de 40 ani de activitate a Catedrei Pediatrie a F.P.M. Chișinău, 2003, p. 144-149.
21. **V. Țurea, A. Rumeanțev, A. Mascian.** Factori de prognostic în evoluția anemiilor aplastice la copii. Buletin de perinatologie, Chișinău, 2003, N 4, p. 39-45. ISSN 1810-5289.

22. **V. Țurea.** Sindromul anemie aplastică/hemoglobinurie paroxistică nocturnă la copii. Buletin de perinatologie, Chișinău, 2003, N 4, p. 45-47. ISSN 1810-5289.
23. **V. Țurea, A. Rumeanțev, A. Mascian.** Utilizarea preparatelor antitimidocitare, antilimfocitare și a ciclosporinei A în tratamentul anemiilor aplastice la copii. Oncohematologia pediatrică, Oradea, 2003, N 4, p. 258-266. ISSN 1583-1345.
24. **V. Țurea, Galina Eșanu, Olga Cîrstea et al.** Splenectomia în tratamentul anemiilor aplastice la copii. Bioetica, filosofia, economia și medicina (Materialele Conferinței a IX-a Științifice Internaționale), Chișinău, 2004, p. 240-245.
25. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș et al.** Sindromul mielodisplastic în terapia cu factori de creștere. Bioetica, filosofia, economia și medicina (Materialele Conferinței a IX-a Științifice Internaționale), Chișinău, 2004, p. 245-248.
26. **V. Țurea.** Tratamentul imunosupresiv combinat și monoterapia cu ciclosporina A în terapia anemiilor aplastice la copii. Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2004, vol. 4, N 1, p. 20-37. ISSN 1729-8687.
27. **V. Țurea.** Factorii de creștere în terapia anemiilor aplastice. Curierul medical, Chișinău, 2004, N 2, p. 25-31. ISSN 0130-1535.
28. **В.М. Цуря, А.Г. Румянцев.** Сравнительная эффективность спленэктомии и циклоспорина А в терапии апластической анемии у детей. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, Москва, 2004, том 3, № 2, стр. 23-27. ISSN.

Teze:

29. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș et al.** Le traitement immunosuppresseur avec la Cyclosporine A chez les enfants avec anémie aplastique. Archives of the Balkan Medical Union, 2002, vol. 37, N 2, p. 66-67. ISSN 0041-6940.
30. **V. Țurea, Galina Eșanu, Ludmila Gasnaș et al.** La thérapie intensive de soutien dans le traitement immunosuppresseur des anémies aplastiques. Archives of the Balkan Medical Union, 2002, vol. 37, N 2, p. 66. ISSN 0041-6940.
31. **V. Țurea.** Analiza comparativă a eficacității preparatelor imunosupresive în tratamentul anemiilor aplastice la copii. A XIV^a Reuniune de Oncohematologie Pediatrică "Urgențe în oncohematologia pediatrică", București, 2003, p. 17.
32. **V. Țurea, A. Rumeanțev, A. Mascian.** Terapia imunosupresivă cu preparate antilimfocitare în anemiile aplastice la copii. Materialele a XIII^a Conferințe naționale de Hematologie 8-11 octombrie, Iași, 2003, p. 211.

S U M M A R Y
*MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF CHILDREN'S
APLASTIC ANAEMIA*

The carried out research let us evaluate and introduce four programs of therapy of children's aplastic anaemia (AA). 191 patients were classified into groups according to the criteria Camitta, based on gravity of hemodepression (the decrease of number of granulocytes, platelet, reticulocytes), so, these were groups with light, grave and severe AA.

The hormone glucocorticoid and splenectomy therapy, used in the treatment of 55 patients (splenectomy was used in 28 cases), ended with the worst results from all the groups of patients - 14 children (25,5 %). The actuarial five-year survival rate of these patients was $23,4\pm 5,9\%$.

Cyclosporine A (CsA) monotherapy was used in the treatment of 68 patients. The therapeutic effect in this group of patients was recorded in 33 cases (48,5%), the best index was attained at moderate forms of AA-47,1 % at grave form and 81,3 % at light form of AA. The actuarial five-year survival rate of these patients was $49,9\pm 6,7\%$. The determination of the concentration of medication in blood plasma let us not only maintain the normal level of CsA, but prevent such undesirable effect of the medication as toxicity and "cyclosporine dependence".

The combination of CsA with antithymocyte/antilymphocyte globulin let us achieve the remission of disease in many patients (58,9%) and guarantee more high-quality and prolonged positive response to the therapy. The use of antilymphocyte globulin as the second line of therapy points at different mechanisms of the effect of these medications, and this fact determines the necessity of their simultaneous use.

The greatest effect was achieved in case of the use of the combined immunosuppressive therapy in conjunction with factors, stimulating the growth of colonies - the effectiveness of this type of therapy was fixed in 93,1 % of cases at children with AA. The actuarial five-year survival rate of these patients was 93,1%.

One of the most important aspects of the research is the analysis of infectious therapy of children with AA and its influence on the choice of one or another scheme of immunosuppressive therapy. The obtained results prove the early prescription of CsA and combined immunosuppressive therapy in conditions of corresponding antibacterial therapy, and the use of factors, stimulating the growth of colonies, "conditions" the hematopoietic cells predecessors and provides early granulocyte response.

The statistic analysis with the purpose of revelation of the factors, determining the course and prognosis of the disease, is carried out in this work. The data, received in all examined groups of patients, determine the significance of the phenomenon of positive response to the therapy and preservation of the base of hematopoiesis, presented by the preservation of the number of granulocytes and platelet for the positive course of the disease.

The discriminate analysis of basic factors of AA let us determine with high level of reliability the forecasting significance of these factors for the prognosis of the disease - the probability of survival can be forecast in 83,3% of cases; the lethal outcome - with 100% exactness.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Проведённое исследование позволило оценить и внедрить 4 программы терапии апластических анемий у детей. 191 больных были распределены по группам в соответствии с критериями Camitta, исходя из тяжести гемодепрессии (снижение количества гранулоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов), и составили группы с легкой, тяжёлой и сверхтяжёлой апластической анемией (АА).

Гормональная терапия глюкокортикоидами и спленэктомией, использованная у 55 больных (спленэктомия проведена у 28 пациентов), завершилась наихудшими результатами лечения из всех групп больных - 14 детей (25,5%). Актуриальная выживаемость, рассчитанная на 5 лет, у этих больных составила $23,4 \pm 5,9\%$.

Циклоспорин А в виде монотерапии был использован как программа лечения у 68 пациентов. Лечебный эффект в этой группе больных зарегистрирован у 33 (48,5%), лучший показатель достигнут при умеренных формах АА - 47,1% при тяжёлой форме и 81,3% при лёгкой форме АА. Актуриальная выживаемость, рассчитанная на 5 лет в этой группе больных составила $49,9 \pm 6,7\%$. Определение концентрации препарата в плазме крови позволило не только поддерживать оптимальный уровень CsA, но и предупреждать такие нежелательные эффекты препарата как токсичность и «циклоспориновая зависимость».

Сочетанное применение CsA с антиtimoцитарными /антилимфоцитарными глобулинами позволило достичь ремиссии у большего количества больных (58,9%) и обеспечивать более качественный и длительный положительный ответ на проводимую терапию. Использование антилимфоцитарных глобулинов в качестве второй линии терапии указывает на различные механизмы действия этих препаратов, что обуславливает необходимость их одновременного применения.

Наивысшего успеха достигло сочетание комбинированной иммуносупрессивной терапии с колониестимулирующими факторами - эффективность этого вида терапии была оценена в 93,1% детей с АА. Актуриальная 5-летняя расчётная выживаемость для этих детей составила $93,1 \pm 4,7\%$.

Немаловажный аспект исследования составил анализ терапии инфекционных осложнений у детей с апластической анемией и её влияние на выбор той или иной схемы иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты обосновывают раннее назначение CsA и комбинированной иммуносупрессивной терапии в условиях соответствующего антибактериального лечения, а использование колониестимулирующих факторов «кондиционируют» гемопоэтические клетки предшественники и обеспечивают ранний гранулоцитарный ответ.

В работе проводится статистический анализ с целью выявления факторов, определяющих течение и прогноз заболевания. Полученные во всех исследованных группах больных данные определяют значение феномена положительного ответа на лечение и сохранения плацдарма кроветворения, выразившегося в сохранение числа гранулоцитов и тромбоцитов для положительного течения заболевания.

Дискриминантный анализ основных факторов АА позволил с высокой степенью достоверности определить прогностическое значение этих факторов для прогноза заболевания - выживаемость больных может быть прогнозирована в 83,3% случаев, летальный исход - со 100%-ной точностью.