

Аутоиммунная гемолитическая анемия: современная диагностика и терапия (обзор литературы)

Ж.А.Кузьмина¹, Н.С.Сметанина^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) является редким заболеванием и характеризуется образованием аутоантител к эритроцитам. Точная классификация типов АИГА имеет важное значение. Выделяют тепловую (т-АИГА) и холодную АИГА (х-АИГА), с холодными гемолизинами и лекарственно индуцированную. Каждая из типов имеет различные серологические характеристики аутоантител, что определяет механизм разрушения эритроцитов. Участие комплемента играет определенную, но ограниченную роль при т-АИГА, в то время как х-АИГА является полностью комплементзависимой. В связи с этим терапия при различных видах АИГА отличается. Так, при т-АИГА препаратом 1-й линии являются глюкокортикостероиды, в то время как при х-АИГА эффективность их спорна. При рецидивах и рефрактерных гемолизах в качестве 2-й линии терапии т-АИГА рекомендуют использовать ритуксимаб и спленэктомию. При х-АИГА в качестве терапии 1-й линии рекомендуют сразу назначать ритуксимаб. Использование других иммуносупрессивных препаратов (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил) в качестве альтернативной терапии возможно, однако эффективность их значительно ниже.

Ключевые слова: аутоиммунная гемолитическая анемия, пароксизмальная холодная гемоглобинурия, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, холодная аутоиммунная гемолитическая анемия

Для цитирования: Кузьмина Ж.А., Сметанина Н.С. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современная диагностика и терапия. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(3): 5–11. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-5-11

Autoimmune haemolytic anaemia: modern diagnosis and therapy (Review of literature)

Zh.A.Kuzminova¹, N.S.Smetanina^{1,2}

¹Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) is a rare disease characterized by formation of red blood cell autoantibodies. A precise classification of AIHA types is very important. There are warm (w-AIHA) and cold (c-AIHA) AIHA with cold haemolysins, and drug-induced AIHA. Each type has different serological characteristics of autoantibodies, which determines the mechanism of red blood cell destruction. Involvement of the complement plays a certain but limited role in w-AIHA, whereas c-AIHA is entirely complement-dependent. In this connection, therapies for different kinds of AIHA also differ. Thus, in w-AIHA the first-line drugs are glucocorticosteroids, while in c-AIHA their efficacy is disputable. In relapses and refractory haemolyses, administration of rituximab and splenectomy are recommended as the second-line therapy for w-AIHA. In c-AIHA, early administration of rituximab is recommended as the first-line therapy. The use of other immunosuppressive drugs (azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin A, mofetil mycophenolate) as alternative therapy is possible but their effectiveness is significantly lower.

Key words: autoimmune haemolytic anaemia, paroxysmal cold haemoglobinuria, warm autoimmune haemolytic anaemia, cold autoimmune haemolytic anaemia

For citation: Kuzminova Zh.A., Smetanina N.S. Autoimmune haemolytic anaemia: modern diagnosis and therapy. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatri. (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(3): 5–11. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-5-11

Для корреспонденции:

Кузьмина Жанна Андреевна, научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 1116

E-mail: zhanna.kuzminova@fccho-moscow.ru

Статья поступила 25.03.2015 г., принята к печати 20.09.2016 г.

For correspondence:

Zhanna A. Kuzminova, research officer of the department of optimizing of treatment of hematological diseases, Federal Clinical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation

Phone: (495) 287-6570, ext. 1712

E-mail: zhanna.kuzminova@fccho-moscow.ru

The article was received 25.03.2015, accepted for publication 20.09.2016

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) объединяет группу приобретенных редких гематологических заболеваний и синдромов, характеризующихся внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов вследствие образования аутоантител к антигенам на поверхности эритроцитов.

По серологической характеристике аутоантител и в зависимости от оптимальной температуры их действия АИГА подразделяют на тепловую (т-АИГА) и холодovou (х-АИГА), с холодovыми гемолизинами, лекарственно индуцированную. В каждой группе выделяют первичную, или идиопатическую, и вторичную АИГА, которая манифестирует на фоне других заболеваний (лимфопролиферативные и иммунные заболевания, инфекции, солидные опухоли). Диагноз АИГА в большинстве случаев установить несложно, он основывается на клинической картине гемолитической анемии и лабораторном обнаружении аутоантител к эритроцитам в сыворотке крови с помощью прямой пробы Кумбса.

Несмотря на хорошо изученный патогенез АИГА и органическую специфичность заболевания, механизм инициальной продукции аутоантител к эритроцитам до сих пор окончательно не установлен. Срыв иммунологической толерантности и развитие аутоиммунного заболевания являются комплексными процессами. Исследования, проведенные на человеческих и мышиных моделях, предполагают, что в основе АИГА лежит как дефект презентации аутоантител дендритными клетками, так и дисфункция В- и Т-клеток [1].

В данной статье описаны современные представления о различных видах АИГА и их лечении.

Тепловая АИГА

Т-АИГА составляет около 70–75% от всех случаев аутоиммунного гемолиза. Заболеваемость т-АИГА, по данным разных авторов, составляет 1 случай на 75–100 тыс. населения в год [1–3]. В 50% случаев т-АИГА развивается вторично на фоне другого заболевания, чаще всего при хронических лимфопролиферативных заболеваниях [2].

Механизм разрушения эритроцитов

Антитела, часто их называют агглютинидами, при т-АИГА в основном относятся к иммуноглобулинам класса IgG, реже (около 15–20%) – к IgA и совсем редко – к IgM. Класс иммуноглобулина определяет патогенез развития заболевания и его клинические характеристики. Так, например, IgM является сильным активатором комплемента, IgG1 и IgG3 также сильно активируют комплемент, а IgG2 и IgA являются слабыми активаторами комплемента, в то время как IgG4 не активирует комплемент [4]. Наиболее часто тепловые агглютинины представлены IgG1 и IgG3.

Присоединение аутоантител происходит к резус (Rh) полипептидам на поверхности эритроцитов, реже – к другим антигенам (например, белок полосы 4.1, белок полосы 3) при температуре 37°C [1].

Эритроциты, нагруженные аутоантителами, удаляются из циркуляции макрофагами селезенки путем Fcγ-обусловленного фагоцитоза. Эритроцит в комплексе с иммуноглобулином также может связывать C1-компонент комплемента и приводить к активации классического пути комплемента. Эритроциты, нагруженные C3c/C3d-компонентами комплемента, в отсутствие IgG, разрушаются в печени вследствие

фагоцитоза, инициированного рецепторами комплемента. Таким образом, при т-АИГА происходит внутриклеточный гемолиз (рис. 1).

Иногда фагоцитоз эритроцитов, нагруженных IgG, завершается не полностью, и отщепляется только часть мембраны эритроцита, в результате чего образуется сфероцит. Далее при повторном прохождении через селезенку сфероцит разрушается (см. рис. 1).

Клинические проявления

Клиническая картина схожа при всех видах АИГА и имеет вариабельную степень тяжести. Общие симптомы, такие как слабость, вялость, повышенная утомляемость, тахикардия, обусловлены анемическим синдромом. При физикальном обследовании выявляются бледность и желтушность кожи и слизистых оболочек, спленомегалия различной степени.

Лабораторная диагностика

В общем анализе крови, выполненном на автоматическом гематологическом анализаторе, выявляются снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, часто склонность к макроцитозу [повышение среднего объема эритроцита (mean corpuscular volume – MCV)], ретикулоцитоз, возможен нормобластоз. В биохимическом анализе крови отмечаются повышение концентрации билирубина за счет преимущественно непрямой фракции, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение концентрации гаптоглобина за счет перенасыщения гемоглобином из разрушенных эритроцитов.

При морфологическом исследовании эритроцитов часто выявляются полихроматофилия, анизоцитоз и пойкилоцитоз. В ряде случаев т-АИГА, при образовании большого количества сфероцитов, обнаруживаются классические диагностические признаки сфероцитарной анемии, т.е. снижается индекс сферичности, в мазке обнаруживаются сфероциты, снижается осмотическая резистентность эритроцитов до и после инкубации. При этом возможно снижение ЭМА-теста (тест связывания поверхностных фрагментов белка полосы 3 мембраны эритроцитов с флуоресцентным красителем эозин-5-малеимид).

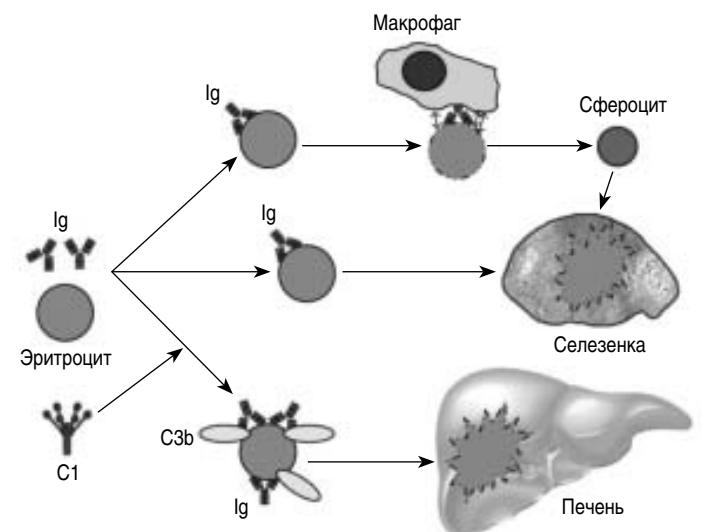


Рис. 1. Механизм разрушения эритроцитов при т-АИГА (цит. по [2]). Ig – антитела. C1, C3b – компоненты комплемента. Если фагоцитоз завершается не полностью, отщепляется только часть мембраны эритроцита, нагруженная антителами, и образуются сфероциты.

В периоды усиления/обострения гемолиза возможно развитие лейкоцитоза со сдвигом формулы влево. Для т-АИГА характерна повышенная СОЭ.

Аутоантитела выявляют с помощью прямого антиглобулинового теста (прямая проба Кумбса), который является основным диагностическим критерием. Для т-АИГА характерна положительная прямая проба Кумбса с анти-IgG и отрицательная – с анти-C3d.

У 3–10% пациентов прямая проба Кумбса оказывается ложноотрицательной, что вызывает большие сложности в диагностике [5]. Причинами данного состояния могут являться низкая сенсибилизация IgG коммерчески доступным антиглобулиновым тестом, низкая аффинность IgG, сенсибилизация IgA или реже IgM без активации системы комплемента (коммерческий антиглобулиновый тест содержит анти-IgG и анти-C3d, как по отдельности, так в смеси).

Лечение

Препаратами 1-й линии терапии при т-АИГА в настоящий момент являются глюкокортикостероиды (ГКС). Во 2-й линии терапии используют ритуксимаб и спленэктомию [6].

Глюкокортикостероиды

Механизм действия ГКС предположительно заключается в снижении темпов удаления эритроцитов клетками макрофагальной системы. Минимальная эффективная доза ГКС не установлена. Наиболее часто назначают преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки в течение как минимум 3 нед (максимально 6 нед) с дальнейшей постепенной отменой. Ответ на такую терапию появляется медленно (в среднем на 2-й неделе терапии) и сопровождается большим количеством сочетанных осложнений, таких как экзогенный синдром Кушинга, стероидный сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения (бактериальные и грибковые), остеопороз, венозные тромбозы. Примерно у 2/3 пациентов возникает рецидив.

С целью уменьшения количества осложнений предложена другая схема введения ГКС – пульс-терапия метилпреднизолоном или дексаметазоном [7, 8]. Рекомендуется использовать метилпреднизолон в дозе от 5 до 15 мг/кг в сутки в течение 3–5 дней с резкой отменой. Повторные курсы проводят 4–6 раз с интервалами 5–10 дней, при достижении ремиссии пульс-терапию продолжают в прежней дозе, постепенно удлиняя интервалы между курсами (через 2, 3, 4 нед) при сохранении стабильных показателей. Пульс-терапия хорошо переносится, позволяет уменьшить количество нежелательных явлений ГКС, ответ на нее возникает быстрее [7].

Ответ на терапию ГКС наблюдается у 75–80% пациентов. Однако стойкая ремиссия сохраняется только лишь у 15–30% пациентов, около 50% пациентов нуждаются в поддерживающих дозах ГКС, а примерно 20% пациентов – во 2-й линии терапии [6].

Ритуксимаб

Ритуксимаб – это моноклональное антитело против В-лимфоцитов, экспрессирующих CD20. Механизм действия ритуксимаба заключается в деплеции В-клеток, которые продуцируют аутоантитела против эритроцитов. Ответ на ритуксимаб наблюдается у 83–85% пациентов, из них полный ответ у 54–60% пациентов, с сохранением ремиссии в течение 1-го года – у 72% пациентов и 2 лет – у 56% пациентов [9]. Эффективность применения ритуксимаба описана

как у пациентов с первичной (идиопатической) т-АИГА, так и со вторичной т-АИГА. Быстрота ответа значительно варьирует, у одних пациентов ответ наступает очень быстро, у других требуется несколько недель и даже месяцев для достижения ответа [6].

Ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м² еженедельно, в среднем рекомендуют проводить 4 введения [6, 10]. Необходимо отметить, что повторные курсы также достаточно эффективны.

Лечение ритуксимабом хорошо переносится с минимальной частотой нежелательных явлений. В связи со снижением общего количества В-клеток и концентрации IgG в сыворотке крови на фоне терапии ритуксимабом необходима заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) в дозе 0,4 г/кг 1 раз в месяц.

При применении преднизолона в комбинации с ритуксимабом получены хорошие результаты по сравнению со стандартными схемами терапии [11]. В рандомизированное исследование были включены 64 больных с впервые выявленной т-АИГА, которые получали комбинированную терапию преднизолоном и ритуксимабом или монотерапию преднизолоном. Гематологический ответ наблюдался у 75% больных, получавших комбинированную терапию, и лишь у 36% пациентов, получавших монотерапию преднизолоном. Длительная ремиссия (36 мес) сохранялась у 70% пациентов, получавших комбинированную терапию, и лишь у 45% получавших монотерапию преднизолоном. Статистически значимых различий по количеству нежелательных явлений между группами не получено.

С целью уменьшения токсичности и оптимизации стоимости лечения применяли низкие дозы ритуксимаба – 100 мг еженедельно. Эффективность данной схемы лечения оказалась высокой, ответ был получен у 89% пациентов, из них у 67% пациентов – полный. Безрецидивное течение в течение 36 мес наблюдалось у 68% пациентов [12].

Спленэктомия

«Традиционным» эффективным методом лечения, который используют у пациентов, зависимых от высоких доз ГКС, и с рецидивирующим течением АИГА, является спленэктомию. Полный или частичный ответ на спленэктомию наблюдается приблизительно у 2/3 пациентов. Около 20% пациентов после операции не нуждаются в дополнительной медикаментозной терапии и находятся в длительной ремиссии в течение нескольких лет [13]. Пациенты после спленэктомии часто нуждаются в более низких дозах ГКС, чем до операции.

Недостатками спленэктомии являются хирургические осложнения, хотя с внедрением лапароскопических методов вмешательства частота осложнений значительно снизилась. Наиболее опасным осложнением после спленэктомии является генерализованная инфекция, вызванная инкапсулированными бактериями. В связи с этим рекомендуют предоперационную вакцинацию пациента против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекции типа b. Необходимость проведения антибактериальной профилактики неясна, некоторые авторы ее не рекомендуют [14].

Другие методы лечения

В 3-й линии терапии возможно применение других иммуносупрессивных препаратов, таких как циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин А.

Перед началом использования ритуксимаба в качестве 2-й линии терапии ранее использовали азатиоприн (100–150 мг в сутки) и циклофосфамид (100 мг в сутки). Частота ответов, по данным литературы, составляла 40–60% [6].

Успешное применение циклоспорина А описано у ограниченного количества пациентов с рефрактерной АИГА. В литературе также описаны различные комбинации циклоспорина А с преднизолоном и даназолом [6, 15].

Данные о применении микофенолата мофетила (Селлсепт®) у пациентов с рефрактерной т-АИГА доступны в ограниченном количестве. Данный препарат был высокоэффективен у пациентов с рефрактерными иммунными цитопениями, у 12 из 13 детей с аутоиммунным лимфо-пролиферативным синдромом (9 из которых имели т-АИГА с положительной прямой пробой Кумбса) удалось получить ответ, что позволило снизить дозу или полностью отменить другие иммуносупрессивные препараты [16].

В последнее время микофенолата мофетил успешно используют в сочетании с ритуксимабом при развитии рефрактерной АИГА у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [17].

Внутривенный иммуноглобулин

ВВИГ часто используют в лечении АИГА у детей, отдельно или в сочетании с ГКС. Рекомендуемая курсовая доза составляет не менее 2 г/кг. Однако данная терапия оказывает умеренный и очень кратковременный эффект, поэтому ее не относят в настоящее время к самостоятельному методу лечения АИГА. Длительность ответа редко составляет более 3 нед. Показанием к такой терапии может быть только тяжелая инфекция или ее профилактика у детей.

Сопроводительная терапия

Пациенты с АИГА часто нуждаются в заместительных трансфузиях эритроцитов. Переливание эритроцитной массы считается опасным у пациентов с т-АИГА из-за потенциального риска усиления гемолиза и аллоиммунизации. В связи с тем, что при т-АИГА антитела направлены против антигенов группы крови, возможно проведение трансфузий не полностью совместимых эритроцитов, то есть обязательным является только определение группы крови и резус-фактора. Расширенное фенотипирование, определение Келл-антигена рекомендуют проводить пациентам, которые уже когда-либо получали трансфузии компонентов крови, или женщинам, имеющим беременности в анамнезе [18]. В любом случае обязательным является проведение биологической пробы [19]. Поскольку срок жизни донорских эритроцитов примерно такой же, как и собственных эритроцитов пациента, улучшение после гемотрансфузии очень кратковременное. Соответственно, лечение ГКС должно быть начато как можно раньше.

В одном ретроспективном исследовании было показано, что не следует отказываться от гемотрансфузий у пациентов с т-АИГА [20]. Были проанализированы истории болезни 79 пациентов, получивших трансфузии донорских эритроцитов (74 взрослых и 5 детей). У 53 пациентов трансфузии эритроцитов проводили в связи декомпенсацией анемии при т-АИГА, у всех были выявлены аутоантитела. Однако ни у кого из этих пациентов не возникли осложнения в виде аллоиммунизации или усугубления гемолиза, даже когда переливаемые эритроциты были серологически несовмести-

мы. У остальных 26 пациентов не было никаких признаков АИГА (т.е. проба Кумбса у них была отрицательной), и им проводили трансфузии эритроцитов из-за анемии другой этиологии. У 23 из этих 26 пациентов были выявлены аллоантитела. Таким образом, полученные в результате данного исследования данные не подтверждают общепринятое мнение о том, что следует избегать гемотрансфузионную терапию у пациентов с АИГА, более того, они свидетельствуют о том, что трансфузионные реакции менее распространены у пациентов с АИГА.

Решение о проведении гемотрансфузии должно зависеть не только от концентрации гемоглобина, но и от клинической ситуации и степени переносимости анемии пациентом.

Для минимизации рисков, связанных с лихорадочными негемолитическими реакциями из-за антилейкоцитарных антител, в настоящее время рекомендуют проводить лейкофильтрацию эритроцитной массы.

Кроме того, у пациентов с резистентной АИГА, особенно при наличии ретикулоцитопении, возможно применение эритропоэтина [21].

Всем пациентам обязательно дополнительно назначают фолаты на весь период гемолиза.

Холодовая АИГА

Различают первичную (холодовая агглютининовая болезнь, или primary cold agglutinin disease – CAD) и вторичную х-АИГА (secondary cold agglutinin syndrome – CAS). Х-АИГА встречается редко (1 случай на 1 млн в год) и составляет около 15% от всех случаев аутоиммунного гемолиза [22]. Первичная х-АИГА имеет низкую распространенность, и большинство опубликованных статей является небольшими ретроспективными анализами или описаниями единичных клинических случаев. Х-АИГА, как правило, встречается у взрослых, с преобладанием у женщин [23].

Механизм разрушения эритроцитов

Холодовые агглютинины присоединяются к эритроцитам при температуре 3–4°C. Более 90% холодовых агглютининов представлены иммуноглобулинами класса IgM, которые взаимодействуют с антигенами системы I/i на поверхности эритроцита. Затем к клетке присоединяется C1-компонент системы комплемента, тем самым активируя классический путь системы комплемента. C1-эстераза активирует C2 и C4 белки, далее следует образование C3-конвертазы, которое заканчивается расщеплением C3 на C3a и C3b.

В момент возвращения в центральный кровоток при температуре 37°C холодовые агглютинины отделяются от эритроцитов, позволяя клеткам отделиться друг от друга, но C3b остается на их поверхности. Эритроциты, нагруженные C3b, секвестрируются клетками системы фагоцитирующих макрофагов, преимущественно купферовскими клетками печени (в отличие от т-АИГА). Активация комплемента происходит через взаимодействие с C5-компонентом и образование мембраноатакующего комплекса, в результате чего происходит внутрисосудистый гемолиз (рис. 2). На поверхности выживших эритроцитов C3b расщепляется до C3d. Этот механизм объясняет положительную пробу Кумбса с анти-C3d у пациентов с х-АИГА, и отрицательную пробу с анти-IgG и анти-IgM. Тяжесть гемолиза зависит от титра холодовых агглютининов (чем выше титр, тем интенсивнее гемолиз),

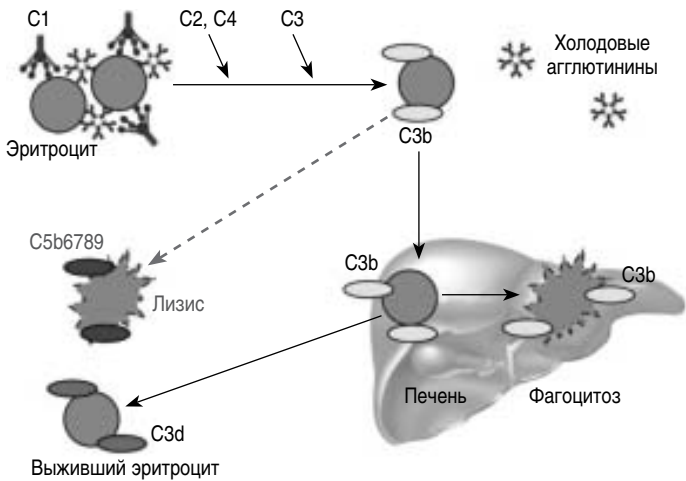


Рис. 2. Механизм разрушения эритроцитов при х-АИГА (цит. по [2]). C1, C2, C3, C3b, C3d, C4, C5, C5b6789 – компоненты комплемента. Основной путь обозначен черными стрелками; дополнительный путь – серый пунктир.

амплитуды изменения температуры (чем больше амплитуда, тем интенсивнее гемолиз) и степени ингибирования C3d.

Лабораторная диагностика

В общем анализе крови выявляют снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, макроцитоз эритроцитов (повышение MCV за счет агглютинации эритроцитов вследствие охлаждения образца крови при аппаратном исследовании), ретикулоцитоз, возможен нормобластоз. При исследовании мазка периферической крови наблюдается агглютинация эритроцитов различной степени выраженности. В биохимическом анализе крови выявляют повышение билирубина за счет преимущественно не прямой фракции, повышение активности ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина. Во всех случаях присутствует гемоглинурия. Прямая проба Кумбса положительна с анти-C3d.

Вторичная холоддовая АИГА

Вторичная х-АИГА встречается чаще, чем первичная. В основном она развивается при инфекционных заболеваниях, злокачественных опухолях и аутоиммунных заболеваниях. Среди злокачественных новообразований наиболее убедительная связь х-АИГА установлена с диффузными В-крупноклеточными лимфомами, также х-АИГА описана при лимфомах Ходжкина, карциномах, саркомах, хронических миелопролиферативных заболеваниях, при этом гемолиз обусловлен моноклональными антителами класса IgM.

Вторичная х-АИГА, развившаяся в ответ на инфекцию, характеризуется олигоклональными антителами класса IgM (реже IgA или IgG), направленными против полисахаридных антигенов (анти-I или -i, анти-Rh) на поверхности эритроцитов. Следует помнить, что у пациентов младше 18 мес жизни эритроциты экспрессируют i-антиген, а у пациентов старше 18 мес жизни – I-антиген. Олигоклональные антитела – обычно легкие цепи каппа – определяются в умеренном титре (более 1 : 500), пик их содержания приходится на 2–3-ю неделю от начала инфекции, сохраняются антитела в течение 2–3 мес. При инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, *Lysteria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, образуются олигоклональные анти-I спе-

цифичные холоддовые агглютинины класса IgM. Клинически значимый гемолиз наблюдается у 50–75% пациентов с микоплазменной инфекцией и примерно у 30% пациентов с другими вышеперечисленными инфекциями. В 60% случаях инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, вирусами ветряной оспы, краснухи, парвовирусом B19, вирусами гепатита В, иммунодефицита человека, гриппа В, образуются олигоклональные анти-i холоддовые агглютинины класса IgM [1]. Транзиторная х-АИГА описана при инфекции, вызванной цитомегаловирусом, вирусами ветряной оспы, краснухи, аденовирусом, вирусом гриппа А, *Legionella pneumophyilia*, листериями, хламидиями.

Механизм разрушения эритроцитов такой же, как и при первичной х-АИГА.

Клинические особенности

К особенностям клинического течения х-АИГА необходимо отнести микроциркуляторные расстройства, такие как синдром Рейно, акроцианоз, редко – некрозы. Спленомегалия менее выражена при х-АИГА. В связи с преобладанием внутрисосудистого гемолиза у пациентов с х-АИГА наблюдается гемоглинурия, которая определяет более выраженное изменение цвета мочи. При х-АИГА, ассоциированной с инфекцией, гемолиз обычно легкой степени и длится примерно 2–4 нед.

Лечение

Принятие решения о лечении х-АИГА должно основываться на наличии клинических симптомов анемии, трансфузионной зависимости и/или наличии симптомов расстройств системы кровообращения. Во многих статьях и обзорах отмечается, что больные с нетяжелым и бессимптомным течением должны избегать воздействия низких температур [6, 23]. В частности, пациент должен находиться в тепле, рекомендовано избегать инфузий холодных растворов. Трансфузионная терапия компонентами крови должна проводиться по показаниям при тяжелой анемии с соблюдением стандартных правил.

Ритуксимаб

Использование ритуксимаба в последние 12–15 лет существенно изменило отношение к терапии х-АИГА. Стандартная схема монотерапии ритуксимабом эффективна примерно у 60% пациентов с медианой длительности сохранения ответа 1 год [10]. В случае развития рецидива повторные курсы монотерапии ритуксимабом также эффективны и хорошо переносятся. Ритуксимаб в настоящее время может быть рекомендован в качестве терапии 1-й линии при х-АИГА.

Все больше публикаций появляется об использовании комбинированной терапии ритуксимабом и флударабином, с высокой частотой достижения ремиссии (до 75%), полная ремиссия описывается у 20% пациентов, медиана длительности сохранения ремиссии составляет более 66 мес [22]. Однако данная комбинация является более токсичной, в первую очередь имеется в виду гематологическая токсичность, чем монотерапия ритуксимабом. В связи с этим ее рекомендуют использовать только в случае рефрактерного течения гемолиза при применении ритуксимаба [24].

Глюкокортикостероиды

ГКС не используют в терапии 1-й линии х-АИГА. Ответ при х-АИГА на ГКС в основном парциальный и сохраняется лишь у 15% пациентов [8, 21, 25]. Следует отметить, что для

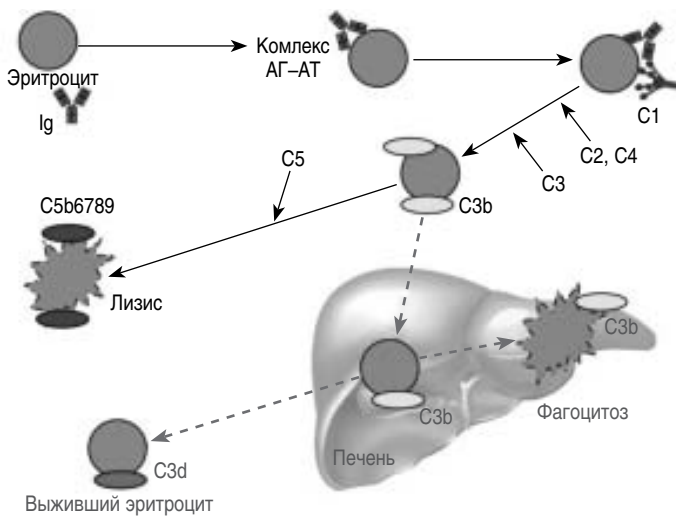


Рис. 3. Механизм разрушения эритроцитов при ПХГ (цит. по [2]). C1, C2, C3, C3b, C3d, C4, C5, C5b6789 – компоненты комплемента; АГ – антиген; АТ – антитело. Основной путь обозначен черными стрелками; дополнительный путь – серый пунктир.

поддержания ответа требуются неприемлемо высокие дозы ГКС.

Спленэктомия неэффективна при х-АИГА ввиду преимущественного разрушения эритроцитов в печени.

Другие варианты лечения

Другие варианты лечения описаны в единичных публикациях и включают использование таких препаратов, как бортезомиб, комбинацию ритуксимаба и бендамустина, комбинацию низких доз ритуксимаба и алемтузумаба при стероидозависимых формах [26–28]. В настоящее время также активно исследуется и обсуждается возможность применения ингибиторов компонентов комплемента, однако пока препараты находятся на этапе клинических исследований.

Для подтверждения эффективности данных схем лечения требуются дальнейшие исследования.

Лечение вторичной х-АИГА

Показания для базовой терапии вторичной х-АИГА не однозначны. Как правило, лечение основного заболевания сопровождается разрешением гемолиза. Применение ГКС при вторичной х-АИГА на фоне инфекции остается предметом дискуссии. Предлагается назначать терапию при тяжелых формах или при отсутствии улучшения в течение нескольких дней [25].

Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия

Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия (ПХГ) часто встречается у детей 5–9 лет, у взрослых – крайне редко. Гемолиз развивается вследствие фиксации при низкой температуре антител класса IgG к поверхностной мембране эритроцитов, в тепле эти антитела фиксируют комплемент, вызывая внутрисосудистый гемолиз. Такие антитела называют антителами Доната–Ландштейнера.

В прошлом развитие ПХГ было связано в основном с поздними стадиями сифилиса. Однако в настоящее время, в связи с улучшением эпидемиологической обстановки, практически не встречается. ПХГ в основном наблюдается у детей (около 1–5%) и связана с развитием вирусной или бактериальной инфекции [29].

Механизм разрушения эритроцитов

Присоединение антител Доната–Ландштейнера к эритроцитам происходит при низких температурах, большинство антител связываются с поверхностным антигеном P, но агглютинации эритроцитов при этом не происходит. Комплекс P-анти-P является сильным активатором системы комплемента, поэтому гемолиз является комплемент-опосредованным, внутрисосудистым и достаточно массивным (рис. 3). Гемолиз происходит при повышении температуры до 37°C.

Клиническая картина

Наблюдается остро возникающая гемолитическая анемия, особенно у детей, недавно перенесших ОРВИ. Гемоглобинурия встречается у 99% больных и провоцируется охлаждением. Часто отмечаются боли в животе, лихорадка, гепатоспленомегалия, акроцианоз различной степени выраженности (крайне редко гангрена).

Лабораторная диагностика

В общем анализе крови выявляются анемия различной степени выраженности (в среднем концентрация гемоглобина составляет 68 г/л, при этом анемия может быстро прогрессировать), ретикулоцитоз (крайне редко встречается ретикулоцитопения), лейкоцитоз (крайне редко лейкопения). В мазке периферической крови наблюдаются выраженный анизоцитоз, сфероцитоз, аутоагглютинация, полихроматофилия эритроцитов, часто обнаруживается эритрофагоцитоз нейтрофилами. Титр холоддовых агглютининов умеренный (менее 1 : 64). Специфическим является положительный битемпературный лизис (тест Доната–Ландштейнера).

Лечение

Несмотря на тяжелый гемолиз, данное состояние является транзиторным, в большинстве случаев проходит самостоятельно и не требует специфического лечения. В качестве симптоматической терапии могут понадобиться заместительные трансфузии эритроцитной массы.

Заключение

Диагноз АИГА требует как наличия клинических и лабораторных признаков гемолиза, так и серологического подтверждения. Механизм разрушения эритроцитов в настоящий момент достаточно хорошо изучен и различается в зависимости от типа АИГА. Для определения тактики ведения и терапии пациента необходима комплексная диагностика формы АИГА. Правильно выбранная терапия позволяет достаточно быстро достигнуть ремиссии, уменьшить число осложнений и улучшить качество жизни пациента.

Для большинства пациентов в настоящее время удается подобрать лечение для достижения длительной ремиссии. Число таких пациентов особенно увеличилось с внедрением Ритуксимаба в лечебную практику. Однако сохраняется немногочисленная группа пациентов, рефрактерных к современным методам терапии. В связи с этим продолжают исследования новых, альтернативных препаратов или комбинаций препаратов для лечения рефрактерных форм АИГА.

Литература/References

1. Marcus N, Attias D, Tamary H. Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. Hematology Education: the education prog-

- ram for the annual congress of the European Hematology Association. 2014; 8:331-8.
2. Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *Bio Med Res Int.* 2015;2015:363278.
 3. Petz LD, Garatty G. Classification and clinical characteristics of autoimmune hemolytic anemias (chapter 3). In: *Immune hemolytic anemias*. Petz LD, Garatty G (eds). 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004;61-131.
 4. Li Z, Shao Z, Xu Y, Shen L, Chen G, Zhang Y, et al. Subclasses of warm autoantibody IgG in patients with autoimmune hemolytic anemia and their clinical implications. *Chin Med J (Engl)*. 1999;112(9):805-8.
 5. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cell Mol Dis.* 2014;52(4):152-60.
 6. Zenella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Hematology Education: The education program for the annual congress of the European hematology association.* 2014;8:339-48.
 7. Цветаева НВ, Никулина ОФ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. Под ред. Савченко ВГ. Национальное гематологическое общество. 2014. Режим доступа: http://zdravalt.ru/jdownloads/protokol/gemat_obshch_aiga.pdf. / Tsvetaeva NV, Nikulina OF. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu autoimmunnykh gemoliticheskikh anemii. Pod red. Savchenko VG. Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo. 2014. Available at: http://zdravalt.ru/jdownloads/protokol/gemat_obshch_aiga.pdf. (In Russian).
 8. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol.* 1997;98(4):860-2.
 9. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med.* 2009;266(5):484-91.
 10. Barcelli W, Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med.* 2011;22(3):220-9.
 11. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(3):393-9.
 12. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biological studies. *Blood.* 2012;119(16):3691-7.
 13. Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Martínez M, Gómez-de-León A, Tarín-Arzaga L, Gómez-Almaguer D. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(5):385-95.
 14. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ.* 2005;331(7514):417-8.
 15. Liu H, Shao Z, Jing L. The effectiveness of cyclosporin A in the treatment of autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2001;22(11):581-3.
 16. Rao VK, Dugan F, Dale JK, Davis J, Tretler J, Hurley JK, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol.* 2005;129(4):534-8.
 17. O'Connell N, Goodyer M, Gleeson M, Storey L, Williams M, Cotter M, et al. Successful treatment with rituximab and mycophenolate mofetil of refractory autoimmune hemolytic anemia post-hematopoietic stem cell transplant for dyskeratosis congenital due to TINF2 mutation. *Pediatr Transplant.* 2014;18(1):E22-4.
 18. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med.* 2011;69(4):177-84.
 19. Lechner L, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010;116(11):1831-8.
 20. Salama A, Berghöfer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet.* 1992;340(8834-8835):1515-7.
 21. Arbach O, Funck R, Seibt F, Salama A. Erythropoietin may improve anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia associated with reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(3):221-3.
 22. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica.* 2006;91(4):460-6.
 23. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.* 2013; 122(7):1114-21.
 24. Berentsen S. Therapy for chronic cold agglutinin disease: perspective for further improvements. *Blood Transfus.* 2013;11(2):167-8.
 25. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* 2007; 138(4):422-9.
 26. Carson KR, Beckwith LG, Mehta J. Successful treatment of IgM-mediated autoimmune hemolytic anemia with bortezomib. *Blood.* 2010;115(4):915.
 27. Gueli A, Gottardi D, Hu H, Ricca I, de Crescenzo A, Tarella C. Efficacy of rituximab-bendamustine in cold agglutinin haemolytic anaemia refractory to previous chemo-immunotherapy: a case report. *Blood Transfus.* 2013;11(2):311-4.
 28. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Herrera-Garza JL, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood.* 2010;116(23):4783-5.
 29. Ziman A, Hsi R, Goldfinger D. Transfusion Medicine Illustrated: Donath-Landsteiner antibody-associated hemolytic anemia after Haemophilus influenzae infection in child. *Transfusion.* 2004;44(8):1127-8.

Информация о соавторе:

Сметанина Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом оптимизации лечения гематологических заболеваний Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 1305
 E-mail: Nataliya.Smetanina@fccho-moscow.ru

Information about co-author:

Nataliya S. Smetanina MD, PhD, DSc, professor, Deputy director of Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology Dmitry Rogachev Federal Clinical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; Department of Oncology/Hematology Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
 Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 287-6570, ext. 1305
 E-mail: Nataliya.Smetanina@fccho-moscow.ru