

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И  
ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ  
(АИГА) У ВЗРОСЛЫХ**

Рекомендации утверждены  
на IV Конгрессе гематологов России  
(апрель 2018г)

## Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

### Авторы и эксперты:

- Цветаева Н.В.<sup>1</sup>, к.м.н., старший научный сотрудник
- Лукина Е.А.<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, зав. отд. орфанных заболеваний
- Никулина О. Ф.<sup>1</sup>, врач-гематолог отд. орфанных заболеваний
- Джулакян У.Л.<sup>1</sup>, к.м.н., ученый секретарь НМИЦ гематологии
- Поспелова Т.И.<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии
- Давыдкин И.Л.<sup>4</sup>, д.м.н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ
- Сысоева Е.П.<sup>1</sup>, к.м.н., старший научный сотрудник
- Лукина К.А.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отд. организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология»
- Сметанина Н.С.<sup>3</sup>, д.м.н. профессор, зам. директора
- Бабаева Т.Н.<sup>2</sup>, к.м.н, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии
- Иванова В. Л.<sup>5</sup>, к.м.н., зав.клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии
- Голенков А. К.<sup>6</sup>, акад РАЕН, д. м. н., профессор, рук.клиники клинической гематологии и иммунотерапии
- Двирнык В.Л.<sup>1</sup>, к.м.н., зав.центральной научно-клинической лаб.
- Меликян. А.Л.<sup>1</sup>, зав.научно-клиническим отд. стандартизации методов лечения
- Гапонова Т.В.<sup>1</sup>, зам. генерального директора по трансфузиологии
- Головкина Л.Л.<sup>1</sup>, д.м.н. зав. лаб.трансфузиологической иммуногематологии
- Данишян К.И.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отд.хирургии

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва
2. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва
4. НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Самарский ГМУ, МЗ РФ
5. Городской гематологический центр ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы
6. ГБУЗ МО Московский областной НИ клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018г).

**Конфликт интересов:** авторы не имеют конфликта интересов.

## **Оглавление**

Список сокращений.....	4
Краткая информация: определение, эпидемиология	5
Этиология и патогенез, классификация	5
Клинические и лабораторные проявления АИГА.....	6
Диагностика и дифференциальный диагноз.....	8
Лечение и клинические проблемы .....	10
Оценка эффективности лечения.....	17
Алгоритм терапии АИГА.....	18
Список литературы.....	21

## Список сокращений

АИГА	аутоиммунная гемолитическая анемия
КС	кортикостероиды
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МТП	метилпреднизолон
РТМ	Ритуксимаб
РЭПП	распределение эритроцитов по плотности
ПНГ	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПТМ	пульс-терапия метилпреднизолоном
СТП	стандартная терапия преднизолоном
CD20	кластер дифференцировки В-лимфоцитов (В-лф)
IRF	незрелая фракция ретикулоцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование

## **Краткая информация: определение, эпидемиология**

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов. АИГА встречаются с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах; соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.

Первые описания АИГА относятся к концу XIX века [1]. W. Dameshek и G. Schwartz (1938) впервые получили экспериментальную иммунную гемолитическую анемию. Важнейшими этапами в изучении АИГА стали разработка R. A. Coombs с соавт. (1945) метода выявления фиксированных на эритроцитах неполных тепловых агглютининов — прямого антиглобулинового теста, названного пробой Кумбса, а также работы J. V. Dacie, прояснившего многие клинические и лабораторные проблемы. В нашей стране внедрению представлений о диагностике, клинике и лечении различных вариантов АИГА в повседневную клиническую практику способствовали исследования И. А. Кассирского, Ю. И. Лорье, Л. И. Идельсона и их последователей.

## **Этиология, патогенез, классификация**

АИГА разделяют на *первичные (идиопатические)* и более распространенные *вторичные*, встречающиеся при других заболеваниях. Вторичные АИГА чаще всего сопряжены с лимфоцитарными опухолями, системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом, а также с неспецифическим язвенным колитом, врожденными иммунодефицитами, раком толстой кишки, легких, желудка и яичников, некоторыми инфекциями. В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, а в других гемолиз предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

*По механизму разрушения эритроцитов выделяют внутриклеточный, внутрисосудистый и смешанный варианты гемолиза.*

*Серологические свойства аутоантител легли в основу деления АИГА на четыре формы: 1) с неполными тепловыми агглютинами (80% всех больных); 2) с полными холодовыми агглютинами (12—15% всех случаев); 3) с тепловыми гемолизинами; 4) с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната—Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях). Тип антител во многом определяет клинические проявления гемолиза, выбор лечения и прогноз.*

*Причина развития АИГА — срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам. Механизм этого процесса до сих пор не изучен. Поскольку АИГА — редкое*

заболевание, не исключено, что готовность к подобным нарушениям в какой-то мере обусловлена теми или иными генетическими дефектами Т-лимфоцитов. Показано, что при АИГА, как и при многих других аутоагрессивных заболеваниях, имеет место подавление супрессорной функции Т-лимфоцитов, что способствует увеличению популяции В-лимфоцитов, образующих антитела против собственных структур [22]. Срыв толерантности происходит, когда она формируется в присутствии малых количеств антигена. Толерантность, развившаяся после контакта с большим количеством антигена, практически не исчезает. В качестве примера обычно приводят отсутствие аутоагрессии против антигенов системы АВ0. Различные формы АИГА могут иметь в своей основе разные ведущие причины. Имеются сведения о выявлении антилимфоцитарных антител и антилимфоцитотоксинов при различных аутоиммунных заболеваниях. При В-клеточных опухолях аутоантитела — продукт опухолевого клона.

Свойства аутоантител определяют особенности различных форм АИГА. Неполные аутоагглютины вызывают агглютинацию эритроцитов только в водно-солевой среде, в то время как действие полных проявляется в любой среде [19, 23]. Неполные тепловые антитела фиксированы на эритроцитах и взаимодействуют через Fc-фрагменты иммуноглобулинов с Fc-рецепторами макрофагов, из-за чего теряется часть мембраны эритроцита, изменяется ее биофизическое состояние и прежде всего — свойства ионных каналов. Это приводит к образованию микросфероцитов и резкому ускорению разрушения (секвестрации) эритроцитов в селезенке, а иногда и в печени [20]. Холодовые агглютинины вызывают транзиторное склеивание эритроцитов на холоде, что приводит к фиксации и активации комплемента на их поверхности с последующим повреждением мембраны. Гемолизины активируют комплемент, повреждающий мембрану внутри сосудистого русла. При этой форме АИГА инфекционный агент может иметь сходство с антигенными структурами эритроцита или на первом этапе несколько видоизменять их, что в дальнейшем приводит к аутосенсibilизации.

В развитии АИГА нередко принимают участие два класса антител: IgG и IgA или IgG и IgM, а также комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА. У больных с аутоантителами IgM-класса, фиксирующими комплемент, спленэктомия не приводит к прекращению гемолиза, поскольку в разрушении эритроцитов активно участвуют фагоциты печени [24].

## **Клинические и лабораторные проявления АИГА**

Основные клинические и лабораторные проявления АИГА — нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению уровня гемоглобина, бледность и желтушность кожи и склер. Могут быть темная моча и

боли в поясничной области, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки. Спленомегалия у пациента старше 50—60 лет, как правило, заставляет думать о вторичной АИГА, связанной с лимфопролиферативным заболеванием. При холодовой гемагглютининовой болезни степень анемии колеблется в широком диапазоне, но, как правило, анемия выражена умеренно и сопровождается симптомами, связанными с феноменом склеивания эритроцитов, что затрудняет проведение анализа крови. При длительном охлаждении возможно развитие синдрома Рейно, некрозов и бронхоспазма.

Лабораторное обследование выявляет снижение уровня гемоглобина, от умеренного до 26—36 г/л, и соответствующее уменьшение количества эритроцитов при высоком ретикулоцитозе. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, но при интенсивном гемолизе возможны лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы, а также тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови, как правило, — сочетание микросфероцитов с крупными ортохромными эритроцитами, но в зависимости от свойств антител могут наблюдаться холодовая агглютинация и, иногда, шистоциты. Ключевые изменения биохимических показателей крови: гипербилирубинемия (преобладает непрямая, неконъюгированная фракция), повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2—8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза).

Прямая проба Кумбса в большинстве случаев положительна, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной [24]. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией комплемента обнаруживают повышение уровня свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия). При первичном обследовании в стационаре с ограниченными возможностями лабораторной диагностики инкубация в плазме и/или сыворотке больного (при 37°C в течение 24—48 ч) как его собственных, так и донорских эритроцитов помогает заподозрить гемолиз (скрининг-тесты Кросби и Хегглина—Майера). В таких случаях с помощью проточной цитометрии необходимо исключить наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов (приобретенный дефект клеточной мембраны, лишаящий ее защиты от мембранатакующего комплекса комплемента, — определяется по отсутствию экспрессии рецепторов CD59, CD24, CD14, CD66 и CD16, а также по отсутствию фиксирующего их якорного белка в реакции с флюоресцентным аэролизинном [FLAER]). В некоторых случаях АИГА транзиторное снижение экспрессии CD55, реже CD59 на части эритроцитов при отсутствии дефекта мембраны нейтрофилов и моноцитов не является свидетельством появления ПНГ-клона.

Имеет значение «снижение» уровня гаптоглобина сыворотки при всех видах гемолиза. Этот феномен обусловлен тем, что гаптоглобин, уже перенасыщенный гемоглобином из разрушенных эритроцитов, перестает связывать добавленный в пробирку меченый гемоглобин. Изменены биофизические свойства эритроцитов, их деформируемость (пластичность), распределение по плотности. К сожалению, эти простые тесты, информативные для диагностики разных анемий и контроля эффективности лечения, не входят в стандарт клинических лабораторий.

## **Диагностика и дифференциальный диагноз**

На первых этапах обследования необходимо определить — острая или хроническая форма АИГА у данного больного. Важны анамнестические данные, позволяющие исключить наследственную и вторичную гемолитическую анемию. Дифференциально-диагностический план обследования:

- общий анализ крови, включая число тромбоцитов и ретикулоцитов (не менее трех раз);
- при наличии технической возможности — фракции ретикулоцитов, в первую очередь IRF(фракция незрелых ретикулоцитов);
- биохимический анализ крови, включая:
  - ◇ фракции билирубина;
  - ◇ активность ЛДГ;
  - ◇ активность аминотрансфераз;
  - ◇ уровень общего белка;
  - ◇ уровень свободного гемоглобина плазмы и гаптоглобина;
- прямая проба Кумбса (с моноспецифическим /анти-IgG, -IgA или -IgM и C<sub>3</sub>d или полиспецифическими /анти-IgG + анти C<sub>3</sub>d/ антиглобулиновыми реагентами);
- титр холодových агглютининов;
- непрямая проба Кумбса (обязательна при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов);
- общий анализ мочи (обязательна повторная визуальная оценка цвета мочи);
- определение уровней гемосидерина, а также железа, меди и гемоглобина в моче;
- пункция костного мозга (гиперплазия и морфология эритроидного ростка, количество и морфология лимфоцитов, комплексы метастатических клеток);
- трепанобиопсия (при необходимости иммуногистохимическое исследование лимфоцитов);
- иммунофенотипирование лимфоцитов (при исходном лимфоцитозе периферической крови или абсолютном лимфоцитозе после удаления селезенки);



- определение витамина В<sub>12</sub>, и фолатов в сыворотке;
- показатели обмена железа (в том числе уровень ферритина сыворотки, трансферрина);
- при отрицательной пробе Кумбса — определение церулоплазмينا и меди в сыворотке и содержание меди в моче, молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона;
- развернутая коагулограмма + тест на волчаночный антикоагулянт;
- ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину, антигену, нейтрофилам);
- определение иммуноглобулинов сыворотки (G, A, M) + криоглобулинов;
- рентгенография легких (при необходимости КТ; при подозрении на тромбоэмболию — с контрастом);
- эзофагогастродуоденоскопия с уреазным тестом;
- колоноскопия /ирригоскопия/ректороманоскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы;
- ЭхоКГ;
- при необходимости — определение уровня гормонов щитовидной железы, простатического специфического антигена и других онкомаркеров.

Частота ошибок при диагностике АИГА превышает 30% (данные НМИЦ гематологии).

Дифференциальный диагноз АИГА проводят с заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза (возможно сочетание АИГА с врожденными и другими видами анемий):

- В<sub>12</sub>-дефицитной анемией;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);
- наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и другими наследственными гемолитическими анемиями;
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой (активность металлопротеазы ADAMTS13);
- маршевой гемоглобинурией;
- болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);
- несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резус-фенотипа);

- гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции);
- гемолитико-уремическим синдромом (выявление Шига-токсина и др.).

## Лечение и клинические проблемы

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютинидами. Основное содержание данного раздела касается именно этой формы. Сведения о лечении других, более редких, серологических форм АИГА разрозненны и противоречивы (эту информацию мы не стали выделять в отдельный раздел).

## Глюкокортикоидная терапия

На протяжении полувека независимо от формы АИГА *первой линией терапии* остаются глюкокортикоиды (преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолона). При этом начальная доза преднизолона зависела, как правило, от остроты процесса. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг в сутки (50—80 мг/сут). Увеличение дозы преднизолона до 2 мг/кг/сут (90—160 мг/сут) не улучшает результаты лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений. Первый гемолитический криз, как правило, удается купировать. В течение двух недель прекращается падение гемоглобина, исчезает гипертермия. Через 3—4 недели уровень гемоглобина может достигнуть нормы. Стремление к быстрому уменьшению дозы с момента нормализации гемоглобина из-за побочного действия глюкокортикоидов (кушингоид, стероидные язвы, артериальная гипертония, угревая сыпь с формированием гнойничков на коже, бактериальные инфекции, сахарный диабет, остеопороз, венозные тромбозы) всегда приводит к рецидиву гемолиза. Снижать дозу преднизолона начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 25—30 мг. Далее отмена препарата проводится значительно медленнее — по 2,5 мг за 5—7 дней. После достижения дозы ниже 10—15 мг должен сохраняться замедленный темп отмены. Такая тактика предполагает прием преднизолона в течение 3—4 месяцев. При меньшей продолжительности поддерживающей терапии рецидив гемолиза практически неизбежен. Стойкой ремиссии достигают только у 7—22% пациентов [2]. При большей длительности лечения число клинических ремиссий может увеличиться, но нарастают и нежелательные явления. Повторные курсы глюкокортикоиды нередко дают меньший

эффект, в то время как осложнения превращаются в терапевтическую проблему, конкурирующую с самой АИГА. Основной причиной смерти таких больных является не гемолиз, а тромбозы, тромбоэмболии, бактериальные и грибковые инфекции (пневмония, уросепсис, септический эндокардит). Диагноз рецидивирующей формы АИГА, а точнее резистентности к первой линии терапии, фактически формируется после первого же рецидива гемолиза. При АИГА с холодowymi агглютинидами глюкокортикоиды, как правило, малоэффективны, а необъяснимые колебания уровней эритроцитов и гемоглобина, чаще технические, корректируются при 37°C (пример: эритроциты —  $0,7 \times 10^{12}/л$ , после согревания кюветы —  $2,9 \times 10^{12}/л$ , что предотвратило необоснованную трансфузию эритроцитов).

В литературе мало сведений о *пульс-терапии метилпреднизолоном* (10—30 мг/кг/сут) или *дексаметазоном* (40 мг/кг/сут) при АИГА [3, 4], но такой подход используют при СКВ и других коллагенозах. Метилпреднизолон обычно вводят по 1000 мг/сут в течение 2—5 дней (как правило, 3 дней). В мировой практике пульс-терапию чаще всего применяют для обрыва гемолиза на первом этапе тяжелой АИГА, а затем возвращаются к обычному приему глюкокортикоидов внутрь, описанному выше. Рандомизированные исследования отсутствуют. Результаты, полученные в НМИЦ гематологии у 28 пациентов (возраст от 18 до 72 лет), показали, что многократные пульсовые трехдневные введения метилпреднизолона значительно увеличивают частоту ремиссий и уменьшают риск осложнений по сравнению со стандартным режимом гормонотерапии. Кроме того, собственные наблюдения выявили, что мониторинг таких показателей, как нормализация фракции незрелых ретикулоцитов (IRF — Immature Reticulocyte Fraction), среднего уровня креатина в эритроцитах, распределения эритроцитов по плотности наряду с восстановлением уровней гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и активности ЛДГ дает более строгие критерии полной ремиссии. Перечисленные дополнительные показатели активности гемолиза достигали нормы только после 6—8 курсов пульс-терапии [4, 12].

## **Вторая и третья линии терапии**

### ***Спленэктомия***

Удаление селезенки в качестве второй линии терапии проводят тем больным как с идиопатическими, так и со вторичными формами АИГА, которые более 2—4 месяцев вынуждены принимать преднизолон, а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1—2 лет при других видах лечения. Длительной ремиссии удается достигнуть более чем в 60% случаев, и лишь остающаяся слабоположительной прямая проба Кумбса не позволяет

считать этих больных выздоровевшими. В отличие от АИГА с неполными тепловыми агглютинами, при холодовой гемагглютининовой болезни и гемолизиновых формах АИГА с участием в гемолизе комплемента вероятность безрецидивного течения очень мала. В 20% случаев удается достичь уменьшения тяжести гемолитических кризов и объема медикаментозной терапии.

Определение места преимущественного разрушения эритроцитов, меченных  $^{51}\text{Cr}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Теоксимом, повышало *объективность показаний* к спленэктомии. Последний метод был сопряжен с меньшей лучевой нагрузкой и занимал всего 1—2 дня, что приемлемо в неотложной ситуации.

Спленэктомия, как правило, эффективна при повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и малоперспективна при активной фиксации метки в печени, свойственной холодовым АИГА. Однако с 2005 г. эти радиоизотопные методы утрачены для гематологической практики.

*Показания к спленэктомии:*

- верифицированный диагноз рецидива АИГА;
- противопоказания к назначению глюкокортикоидов (сахарный диабет, остеопороз);
- операция имеет не только лечебную, но и диагностическую цель;
- острые формы гемолиза.

*Относительные противопоказания к спленэктомии:*

- длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения;
- тяжелые инфекционные осложнения;
- высокий тромбогенный риск (комплекс неблагоприятных полиморфизмов генов системы свертывания, антифосфолипидный синдром, возраст более 70 лет, тромбоэмболии в анамнезе, мерцательная аритмия);
- комплексная соматическая патология;
- внутрисосудистый вариант гемолиза.

*Предоперационная подготовка* при острых формах АИГА требует заместительных трансфузий отмытых эритроцитов. При титре прямой пробы Кумбса более 1:4 всегда надо проводить индивидуальный подбор донорской крови. Вопреки бытующему мнению, заместительные трансфузии эритроцитов, как правило, не сопровождаются осложнениями, если это не холодовая АИГА.

В *послеоперационном периоде* частым осложнением является аспленический тромбоцитоз, достигающий максимума к 6—21-му дню ( $500—1800 \times 10^9/\text{л}$ ). Персистирующий тромбоцитоз отмечается у всех пациентов с сохраняющейся анемией и

зависит ( $p < 0,001$ ) от ее тяжести [5]. Последствия тромбоцитоза — тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и ТЭЛА. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске.

*Факторы риска тромбозов:*

- продолжающийся гемолиз;
- пожилой возраст;
- острые инфекции с лейкоцитозом;
- наличие маркеров антифосфолипидного синдрома;
- неблагоприятные полиморфизмы генов системы свертывания крови (ингибитора активатора пламиногена, фактора V Лейден, протромбина, фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты, 100 мг 1—2 раза в сутки, и/или клопидогрел, начиная со 150—300 мг/сут в течение 1—3 дней, затем 37,5—75 мг/сут), так и низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах.

Длительная субфебрильная температура, не реагирующая на антибиотики, — частый спутник нераспознанного венозного тромбоза. При диагностике тромбоза портальной системы (доплерография сосудов брюшной полости) или другого венозного тромбоза рекомендуется круглосуточное введение гепарина со скоростью 1000 ед/ч (24 000 ед/сут) инфузوماتом, под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. При сохраняющейся гиперкоагуляции доза гепарина может быть повышена до 1500—1800 ед/ч, при этом необходимо определение уровня антитромбина III. Гепарин вводят непрерывно, в течение 3—4 недель с обязательным контролем количества тромбоцитов (возможна гепарин-индуцированная тромбоцитопения). При рассасывании тромбов (контрольная доплерография сосудов портальной системы) переходят на низкомолекулярный гепарин (например, надропарин, 0,6—1,2 мл/сут, или эноксапарин, 40—80 мг/сут), а в дальнейшем на варфарин, 5 мг в день, под контролем МНО.

При тяжелой анемии, слишком длительной терапии преднизолоном и у пожилых пациентов в послеоперационном периоде нередко возникает ателектаз левого легкого с последующей нижнедолевой пневмонией. Для исключения поддиафрагмальной гематомы или абсцесса используют повторное УЗИ.

В последние годы, с внедрением эндоскопической хирургии, неэффективность спленэктомии, обусловленная присутствием добавочной селезенки, стала редкостью. Тем не менее, необходимо всегда оценивать лабораторные артефакты, свойственные

периферической крови: тельца Жолли, фрагментированные эритроциты и мелкие дефекты на их мембране, ядросодержащие клетки красного ряда, сидероциты.

### ***Перспективная терапия второй—третьей линии***

*Ритуксимаб* — рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов (анти-CD20) начали применять для лечения резистентных вторичных и идиопатических АИГА в последние 5—10 лет [25]. Частота достижения ремиссий при данном лечении достигает 55—80%. Важно отметить, что положительный эффект достигается не только у больных АИГА с тепловыми агглютинидами, но и при формах АИГА с наличием холодových агглютининов [12—18]. Несмотря на обилие в литературе информации об эффективности ритуксимаба при различных аутоиммунных заболеваниях, четкие показания к его применению до настоящего времени отсутствуют (off-label). Поэтому решение о назначении ритуксимаба больным с АИГА должно приниматься консилиумом врачей-экспертов (врачебной комиссией).

Стандартный режим терапии ритуксимабом — 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель. В отношении АИГА обсуждаются разные схемы введения ритуксимаба по кратности, интервалам и дозам, а также его сочетание с глюкокортикоидами. Длительные ремиссии при резистентной АИГА удается получить после двух введений препарата (1-й и 8-й дни курса), как показано в исследованиях НМИЦ гематологии, у 65% больных (17 из 28). В одном из исследований снижение разовой дозы ритуксимаба до 100 мг 4 раза в неделю купировало гемолиз у всех 32 больных с обеими формами АИГА, из них у 68% эффект сохранялся в течение 36 месяцев [14].

В экспериментах и собственной клинической практике было показано, что количество CD20 и CD19 позитивных В-лимфоцитов в периферической крови уже после первого введения препарата резко снижается, и нередко они вообще перестают обнаруживаться. Восстановление начинается через 4—6 месяцев, возвращение к норме происходит через 9—12 месяцев после завершения терапии, что не всегда сопряжено с рецидивом гемолиза.

Некоторые положительные стороны действия ритуксимаба при аутоагрессивных заболеваниях начинают проявляться только сейчас, по мере накопления данных длительных моноцентровых и многоцентровых наблюдений (максимальная выборка 64 больных). Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании опубликовал обзор данных по применению ритуксимаба (NICE, nice.jrg.uk/guidance/esuom39; опубликовано 10.02.2015) включая метаанализ мирового опыта лечения ритуксимабом 307 пациентов с разными формами АИГА, включивший

одно рандомизированное контролируемое и 20 неконтролируемых исследований с разными вариантами АИГА [13]. В единственном завершённом рандомизированном исследовании впервые выявленной АИГА с тепловыми антителами ( $n = 64$ ) было показано преимущество комбинированной терапии преднизолоном и ритуксимабом ( $n = 32$ ) по сравнению с монотерапией преднизолоном ( $n = 32$ ): 75% полных ремиссий против 36%, соответственно ( $p = 0,003$ ) через 12 месяцев [15]. В 5 неконтролируемых исследованиях, включавших 142 больных АИГА с холодowymi аутоантителами, частота полного гематологического ответа составила от 4% до 54%. Нежелательные явления при терапии ритуксимабом (одышка, диспепсия, слабость, бессонница) встречались реже (3,3—13,3% случаев), чем при альтернативной терапии (13,3—16,7% случаев).

Значимых осложнений при введении препарата не наблюдали.

Преимущество терапии ритуксимабом заключается в возможности прекращения поддерживающего лечения. Кроме того, у взрослых пациентов не отмечалось увеличения частоты инфекционных осложнений, хотя описаны единичные случаи тяжелых обострений вирусных гепатитов В и С. Нетяжелые бактериальные инфекции возникали только у 16% наших пациентов и всегда купировались назначением антибиотиков, а у детей, согласно мировой практике, — введением иммуноглобулина.

Надо помнить, что ритуксимаб проникает через плаценту и в полной мере воздействует на В-лимфоциты плода.

*В период беременности акушерами разрешены, помимо преднизолона, только два иммунодепрессанта — азатиоприн и циклоспорин.*

### **Иммunosupрессивная терапия**

*Иммunosupрессивные* и цитостатические препараты назначают пациентам пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии терапии. Как правило, применяют циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко — при холодной АИГА — винкристин и хлорамбуцил. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с глюкокортикоидами, которые постепенно отменяют в течение 2—4 недель. Оптимальные режимы, длительность и достоверная эффективность терапии не определены [21].

Циклофосфамид обычно назначают в дозе 400 мг в день или через день. Есть единичные сообщения об успешном использовании высоких доз этого препарата (10 мг/кг/сут в течение 10 дней или 50 мг/кг/сут в течение 4 дней): ремиссия была продолжительной и длилась 4—29 мес [6].

Азатиоприн назначают при уменьшении степени анемии в дозе 1—2,5 мг/сут на длительный период (4—6 мес). Поддерживающая терапия (25 мг через день) в

дальнейшем может продолжаться от 4 месяцев до 5—6 лет, однако, по нашему опыту, этот препарат приходится отменять из-за частого нарушения функции печени.

*Иммуноглобулин для в/в введения и плазмаферезы* оказывают умеренный и очень короткий эффект и не являются самостоятельными методами терапии АИГА. Иммуноглобулин вводят в дозе 0,4—2 г/кг/сут в течение 3—5 дней. Продолжительность ответа составляет 10—14 дней, редко более 3 недель и в большинстве случаев вряд ли оправдывает стоимость данного вида терапии. Показанием к такой терапии может быть только тяжелая инфекция, а у детей ее профилактика [12]. Проведение плазмаферезов наиболее принято при холодовой гемагглютининовой болезни, однако полностью ликвидировать симптомы не удастся никогда, а уменьшение титра холодовых агглютининов сохраняется не дольше месяца. Во время процедуры необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы избежать агглютинации эритроцитов. У таких больных наряду с противозэритроцитарными выявляются активные антилимфоцитарные аутоантитела, направленные против Т-лимфоцитов.

Иногда плазмаферез сочетают с лимфоцитаферезом.

### ***Другие препараты***

*Циклоспорин* (Сандиммун Неорал) может приводить к развитию ремиссий у ранее резистентных больных [7—9]. Однако число описанных случаев невелико — около десяти. Препарат назначали либо в виде монотерапии, либо в сочетании с преднизолоном или даназолом, при этом начальные дозы существенно различались. При низкой поддерживающей дозе циклоспорина в течение длительного времени выраженные побочные явления отсутствовали. Emilia et al лечили трех пациентов, начиная с 5 мг/кг/сут в 2 приема. Через 6 дней дозу циклоспорина снизили до 3 мг/кг/сут, далее поддерживали в крови концентрацию препарата, равную 200—400 нг/мл. Литературные данные свидетельствуют о возможности длительных ремиссий (1—2 года) у ранее резистентных больных, в том числе при вторичных и гемолитических формах АИГА, а также синдроме Фишера—Эванса. Требуется продолжительная поддерживающая терапия. Однако отмечались и неудачи.

*Даназол* в практике лечения АИГА так и не нашел широкого применения. Этот препарат назначали на длительный период в дозе 200 мг/сут с последующим ее увеличением до 400 мг/сут и более при хорошей переносимости. Часто даназол назначали в составе комплексной терапии. Несмотря на то, что сообщалось о достижении ремиссии продолжительностью до 5 лет у резистентных больных с идиопатической формой АИГА в 77% случаев и с вторичной формой АИГА — в 60% случаев [10], даназол мало



используют в лечении АИГА. За последние 10 лет на эту тему были единичные публикации [11]. Тем не менее интерес к препарату пока полностью не утрачен.

## Оценка эффективности лечения

Правильная и своевременная диагностика АИГА с неполными тепловыми агглютинами обеспечивает адекватную тактику лечения и восстановление гематологических показателей через 3—5 недель. Признаки улучшения состояния больного, уменьшение «анемических» жалоб наблюдаются в течение первой недели лечения, повышение уровня гемоглобина — только через 7—10 дней. Адекватность терапии можно оценить по нормализации уровней гемоглобина, ретикулоцитов, билирубина, активности ЛДГ. Кроме того, после стабилизации показателей гемограммы желательнее выбрать для мониторинга один или несколько дополнительных показателей активности гемолиза: фракцию незрелых ретикулоцитов (IRF) (при наличии клинического анализатора), распределение эритроцитов по плотности. В процессе лечения контрольные исследования гемограммы и биохимических показателей проводят не реже 3 раз в месяц, после достижения ремиссии — каждые 1,5—2 месяца.

## Критерии ответа

- Критерии *ремиссии*: полное восстановление показателей гемограммы (уровень гемоглобина > 120 г/л, доля ретикулоцитов < 20%), уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ продолжительностью не менее 2 месяцев.
- Критерии *частичной ремиссии*: гемоглобина > 100 г/л, доля ретикулоцитов менее двух норм, уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже в течение не менее 2 месяцев.
- *Отсутствие ответа* на терапию констатируют при незначительной положительной динамике или ответе на терапию продолжительностью менее 1 месяца.

При достижении клинической ремиссии необходимо ежемесячно определять показатели гемограммы, включая количество ретикулоцитов уровень билирубина, активности ЛДГ и при возможности незрелые формы ретикулоцитов (IRF), распределение эритроцитов по плотности и/или иммуноферментное определение количества иммуноглобулинов на мембране эритроцитов ; прямую пробу Кумбса — каждые 3—6 месяцев.

## Ошибки и необоснованные назначения

- Гипердиагностика АИГА при отрицательной пробе Кумбса, когда диагноз устанавливают только по высокому содержанию иммуноглобулинов на поверхности эритроцита,

выявленному иммуноферментным методом (при инфекциях и механическом гемолизе тест может быть положительным).

- Назначение преднизолона при гемолитической анемии с недоказанной аутоиммунной природой. Наиболее часто эта ошибка встречается при ПНГ и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.
- Проведение пробного курса до начала обследования больного, неадекватно низкие дозы и длительная бесконтрольная терапия преднизолоном и иммунодепрессантами.
- Терапия преднизолоном дольше 4 месяцев при отсутствии ремиссии.
- Отсутствие контроля за числом тромбоцитов и учета тромбогенного риска (в том числе генетических факторов тромбофилии) после спленэктомии.
- Необоснованное назначение при холодových формах АИГА глюкокортикоидов и проведение спленэктомии, которые редко оказываются эффективными.
- Недооценка возможности возникновения при ремиссии АИГА другой распространенной анемии (например, железодефицитной или В<sub>12</sub>-дефицитной).

Рекомендации по лечению АИГА, опубликованные в последние 5 лет, должны применяться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента и допускать обоснованные альтернативные решения [12].

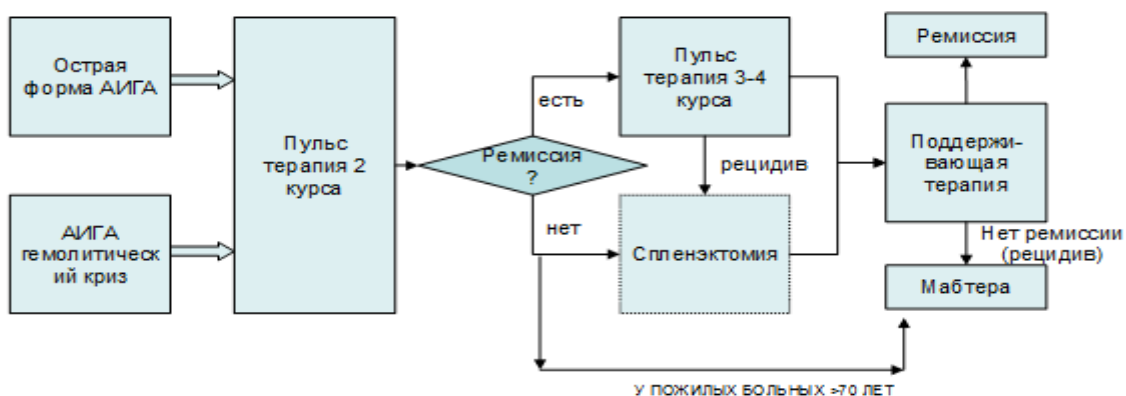
## **Алгоритм терапии АИГА**

В Гематологическом центре в течение многих лет существовала клинко-лабораторная группа, обеспечивающая дифференциальную диагностику гемолитических анемий. Был не только накоплен опыт верификации диагноза АИГА, но и разработаны новые программы контроля активности гемолиза и лечения больных с резистентными формами АИГА, вызванными тепловыми агглютинами. Расширение спектра лабораторных исследований, используемых для оценки результата лечения, открыло возможность выявлять предвестники рецидива АИГА и проводить предупредительную терапию, не допуская гемолитического криза. Такой подход восстанавливает качество жизни больных и обеспечивает их социальную адаптацию.

Алгоритм ведения больных с острыми и резистентными формами АИГА представлен на рис. 1.

Рис.1

## Схема лечения больных с АИГА



*Первая линия терапии* впервые выявленной АИГА, в том числе с острым течением, или повторного гемолитического криза — пульс-терапия метилпреднизолоном.

Выбор дозы препарата (5—10 мг/кг) определяется остротой развития гемолиза, степенью анемии, наличием сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь II степени, сахарный диабет, инфекционные осложнения), возрастом, а также осложнениями ранее проводимой глюкокортикоидной терапии.

Метилпреднизолон вводят в дозе 500 мг (редко 1000 мг) в/в капельно (1,5—2 ч) в течение 3 дней, иногда 4—5 дней. В начале лечения проводят два курса пульс-терапии с интервалом 5—10 дней, не допуская усиления гемолиза.

*Эффект первых двух курсов определяет дальнейшую тактику лечения.*

1. При подавлении гемолиза проводят еще 4—6 аналогичных курсов. В отсутствие признаков возобновления гемолиза перерыв между последующими курсами последовательно увеличивают до 2, 3 и 4 недель.

2. При некупируемом гемолизе после двух начальных курсов метилпреднизолона ставят вопрос о проведении спленэктомии (с учетом прогноза ее эффективности) или другой альтернативной терапии.

У больных с сопутствующими заболеваниями — сахарным диабетом, артериальной гипертонией — показана коррекция дозы сахароснижающих, гипотензивных препаратов. В качестве сопроводительной терапии показано применение препаратов калия (Аспаркам,

Панангин, по 1—2 таблетке 3 раза в день), H<sub>2</sub>-блокаторов; при повышении уровня мочевой кислоты назначают аллопуринол, 100—200 мг/сут.

Одно из наиболее распространенных и серьезных *осложнений после проведения спленэктомии* — аспленический тромбоцитоз. Поэтому в зависимости от степени риска тромбозов проводится профилактика дезагрегантами и/или низкомолекулярными гепаринами, как указано выше. При тромбоцитозе более  $1500 \times 10^9/\text{л}$  возможно назначение гидроксимочевины, 1000—1500 мг/сут, под контролем гемограммы 2 раза в неделю.

При неэффективности спленэктомии или альтернативной терапии показана терапия ритуксимабом (Мабтерой).

*Показания для назначения ритуксимаба:*

- резистентные формы АИГА с нарастающим количеством различных осложнений;
- неперспективность спленэктомии — выявление повышенного печеночного индекса секвестрации эритроцитов
- пожилой возраст с высоким риском осложнений при терапии первой и второй линий.

*Противопоказания к назначению ритуксимаба:*

- непереносимость препарата;
- активный вирусный гепатит В или С;
- острая вирусная или бактериальная инфекция.

*Обоснование курсовой дозы ритуксимаба.*

В основе лежит общепринятый четырехнедельный курс ритуксимаба с разовой дозой 375 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 и 22-й дни. До начала курса и на 7—8-й день курса посредством проточной цитофлуориметрии определяют долю В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> в периферической крови. При снижении этой доли до менее 1% на 7—8-й день терапии курс ограничивают двумя введениями препарата. Если доля В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, снизившись от исходного уровня, все же остается более 1%, курс лечения включает все четыре введения ритуксимаба.

Основанием для *повторного курса ритуксимаба* являются доклинические признаки рецидива гемолиза, определяемые по динамике стандартных лабораторных показателей — уровня гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, активности ЛДГ, уровня билирубина, а также по результатам принятых в НМИЦ гематологии более чувствительных методов мониторинга — распределению эритроцитов по плотности, их деформируемости, фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) и/или среднему уровню креатина эритроцитов, количеству иммуноглобулинов на мембране эритроцитов.

Если после проведения пульс-терапии, спленэктомии или иммуносупрессивной терапии достигнута ремиссия, показана длительная поддерживающая терапия вплоть до подтверждения ремиссии дополнительными методами контроля гемолиза (прием гидроксихлорохина (Плаквенил), 200—400 мг/сут, не менее 6 месяцев). После достижения эффекта при терапии ритуксимабом все ранее резистентные больные АИГА не требовали какой-либо поддерживающей терапии. При возникновении угрозы рецидива АИГА повторное введение ритуксимаба всегда оказывалось эффективным и нередко давало более продолжительный ответ, чем при первом курсе.

Разработанная в НМИЦ гематологии программа лечения АИГА в дальнейшем, вероятно, претерпит определенные изменения, но на данном этапе очевидны ее преимущества по сравнению с ранее используемыми стандартами.

Представленная модифицированная первая линия терапии АИГА в виде пульс-терапии метилпреднизолоном обладает следующими преимуществами:

- эффективность данного режим лечения не уступает по эффективности стандартной терапии (42% полных ремиссий против 7—22%);
- значительно уменьшается частота осложнений, свойственных глюкокортикоидам;
- оперативность решения об изменении тактики терапии при отсутствии эффекта от 2—3 курсов пульс-терапии.

Необходимо и далее накапливать положительный опыт применения ритуксимаба в качестве терапии второго-третьего ряда у больных с *резистентными формами* АИГА, учитывая перспективность полученных результатов.

*Ритуксимаб отличают:*

- достижение полных ремиссий без поддерживающей терапии при резистентных АИГА;
- хорошая переносимость;
- отсутствие иммуногенности;
- отсроченный эффект через 1,5—3 месяца;
- воспроизводимая эффективность — повторные курсы так же успешны, как первый;
- повторный эффект может быть более длительным;
- возможная альтернатива спленэктомии у пожилых;
- перспектива стать новым стандартом лечения холодовых АИГА;
- отсутствие увеличения частоты бактериальных и герпесвирусных инфекций у взрослых.

Таким образом, ритуксимаб занял свою нишу в лечении резистентных форм АИГА и холодовых АИГА. При АИГА с холодовыми антителами он, обсуждается как препарат первого ряда.

Мониторинг активности гемолиза дает, во-первых, уверенность в достижении ремиссии, во-вторых, возможность распознать приближение рецидива и прервать начинающийся гемолиз. В итоге тактика ведения больных в ремиссии меняется — появилась возможность не догонять, а предупреждать развитие гемолитических кризов, возвращая и сохраняя качество жизни пациентов.

## Список литературы

1. Pirofsky B. The hemolytic anaemias — historical review and classification // In: Pirofsky B, ed. Autoimmunisation and the Autoimmune Hemolytic Anaemias. — Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1969; pp. 3—20.
2. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева А. И. — М.: Ньюдиамед, 2005.
3. Ozsoylu S. High dose intravenous methylprednisolone (HIVMP) in gematologic disorders. *Hematol Rev* 1990; 4:197—207.
4. Meyer O, Stahl D, Beckhove P et al. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 1997; 98:860—862.
5. Hersh J, Dacie JV. Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thrombo-embolism: a consequence of continuing anaemia. *Br J Haematol* 1966; 12:44—53.
6. Moyo VM, Smith D, Brodsky I et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704—706.
7. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996; 93:341—344.
8. Dundar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol* 1991; 86:200—202.
9. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisolone. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:156—159.
10. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990; 84:122—129.
11. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1993; 83:343—345.
12. Hill Q, Stamps R, Massey E et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol* 2017; 176:395—411.
13. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 2015; 14:304—313.
14. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A et al. Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Hematology* 2013; 91:546—551.
15. Bigrens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Br J Haematol* 2013; 163:393—399.

16. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013; 163:118—122.
17. Penalver F, Alvarez- A, Diez-Martin JL. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. Multi-institutional Retrospective Study on the use of rituximab in refractory AIHA. *Ann Hematol* 2010; 89:1073—1080.
18. Berentsen S, Ulvestad E. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 course of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103:2925—2928.
19. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev* 2008; 22:17—31.
20. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia — a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med* 2011; 69:177—184.
21. Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion*. 2009; 49: 202—203.
22. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of AIHA. *Transfus Med Hemother* 2015; 42:287—293.
23. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Progr* 2016; 2:690—697.
24. Bass GF, Tuscano ET. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmune Rev* 2014; 13:560—564.
25. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica* 2014; 99:1547—1554.