

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., доц. Моргун А.В.

Реферат

На тему: "Современное лечение аутоиммунных гемолитических анемий"

Выполнила: врач-ординатор Аданцова В.А.

г. Красноярск, 2021 год

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЭТИОЛОГИЯ.....	5
ПАТОГЕНЕЗ.....	7
КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОЗ.....	9
ЛЕЧЕНИЕ.....	10
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	15

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИГА - аутоиммунная гемолитическая анемия

АТ - антитело

АФС - антифосфолипидный синдром

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГКС - глюкокортикостероиды

ММФ - мофетила микофенолат

СКВ - системная красная волчанка

ЦМВ - цитомегаловирус

ALPS - autoimmune lymphoproliferative syndrome - аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

FDA - food and drug administration

CVID - common variable immunodeficiency - общий переменный иммунодефицит

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные гемолитические анемии признаны одной из первых групп патологий с установленной аутоиммунной природой, при которой происходит разрушение красных кровяных телец под воздействием факторов аутоиммунной агрессии различной природы. АИГА является нераспространенной, но серьезной патологией, требующей незамедлительного вмешательства и назначения специфического лечения. У детей, особенно новорожденных, АИГА встречается реже, чем у взрослого населения, а также имеет другую структуру вторичных причин, к которым относятся различные инфекционные агенты, а также врожденные синдромы дисфункции иммунной системы. Смертность от АИГА в группе взрослого населения достигает до 11%, и в большинстве случаев выживания требуется пожизненное лечение.^{[1], [2], [3]}

ЭТИОЛОГИЯ

АИГА имеет идиопатическую, или первичную природу приблизительно в 30% случаев у детей. Вторичными причинами АИГА в педиатрической практике являются различные инфекции, аутоиммунные нарушения и дефекты развития иммунной системы. По мере того как все больше нарушений иммунной дисрегуляции выявляются и объясняются на генетическом уровне, доля вторичных АИГА увеличивается, особенно у молодых пациентов и пациентов с полицитопениями, такими как синдром Эванса.^[1]

Наиболее распространенные группы причины, вызывающие основные формы вторичных АИГА, представлены в таблице 1

Таблица 1. Причины вторичной аутоиммунной гемолитической анемии^[1]

Тип АИГА	Причины
АИГА с тепловыми агглютинидами	• Синдром Эванса • Инфекции (ВЭБ, парвовирус, микоплазма, ЦМВ) • Первичные иммунодефициты и/или синдромы иммунной дисрегуляции (CVID, ALPS, синдром Ди-Джорджи, посттрансплантационная болезнь) • Аутоиммунные заболевания (СКВ, гепатиты, тиреоидиты,

	АФС) • Инfantильный гигантоклеточный гепатит
АИГА с холодowymi агглютиниными	• Инфекции (микоплазма, вирусные инфекции) • Посттрансплантационная болезнь
Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия	• Инфекции (аденовирус, вирус гриппа А, сифилис, ЦМВ, ВЭБ, вирус ветрянки, корь, краснуха, микоплазма, E. coli.).

ПАТОГЕНЕЗ

Аутоиммунный процесс возникает в результате снижения толерантности организма к его составляющим или нарушения регуляторных систем. После центрального отбора у здоровых субъектов Т-лимфоциты и В-лимфоциты распознаются с помощью низкого сродства к собственному АГ, а также к IgM, IgG типа ААс и низких концентраций IgA. Среди механизмов, ответственных за АИГА, выделяют мутации регулятора аутоиммунной транскрипции, нарушение идиотипической / анти-идиотипической сети, нарушение регуляции пути апоптоза Fas/Fas-лигандов и гиперпродукции альфа-интерферона при СКВ. Инфекционные агенты, такие как *Mycoplasma pneumoniae* и ВЭБ, могут вызывать АИГА за счет антигенной мимикрии. Во время трансплантации гемопоэтических стволовых клеток гемолитические анемии характеризуются наличием алло-АТ, направленных против трансплантата. Однако некоторые авторы сообщают об истинной аутоиммунизации трансплантата по отношению к эритроцитам, механизм которой до конца не изучен. Теплые антиэритроцитарные АТ обладают реактивностью максимум при 37 °С. Чаще всего они относятся к типу IgG, но также могут определяться мономерные IgM и IgA. Обычно теплые IgG направлены против неpolиморфных аутоантигенов резус-системы.

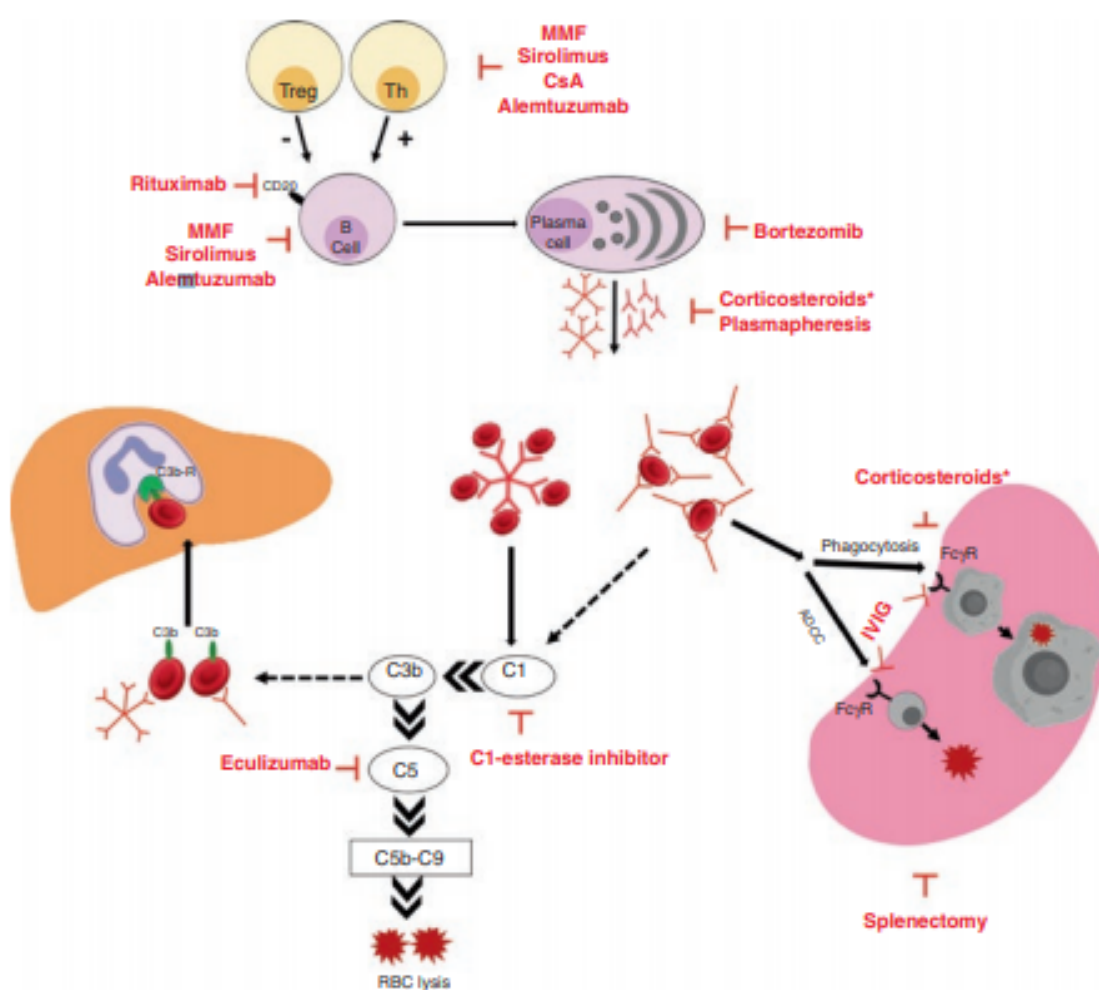
Холодные агглютинины имеют оптимум связывания от 0 до 4 °С и тепловую амплитуду до 30 °С, чаще всего это IgM. Антиген-мишень всегда представляет собой полисахарид.

Сенсибилизированные C3b эритроциты подвергаются фагоцитозу в ретикуло-эндотелиальной системе печени и селезенки, с участием

системы комплемента^{2]}

Основные механизмы АИГА, а также возможные точки приложения терапии представлены на рисунке 1

Рисунок 1. Механизмы и точки приложения при терапии АИГА.^[1]



КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОЗ

АИГА классифицируется на основании химико-физических свойств ауто-АТ, вызывающих гемолиз эритроцитов. Таким образом, выделяют следующие формы АИГА:

- 1) АИГА с тепловыми агглютинидами - наиболее распространенная форма (около 65% случаев), устанавливается при наличии типичной клинической картины гемолиза и положительным прямым тестом Кумба на антитела класса IgG или комплекса IgG + C3d, а также при исключении наличия в сыворотке холодовых антител.
- 2) Болезнь холодовых агглютининов - у детей не встречается, так как в основном является следствием различных лимфопролиферативных заболеваний, наиболее часто наблюдающихся у взрослого населения.
- 3) Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия наиболее распространена среди детей. Гемолиз может быть тяжелым и внутрисосудистым, но обычно временным. Вызываются двухфазными антителами IgG, которые связывается с эритроцитами при низкой температуре и инициируют опосредованный комплементом лизис при повышении температуры. Это может быть диагностировано у пациентов с АИГА и положительным результатом теста Доната-Ландштейнера, а также при исключении болезни холодовых агглютининов и наличии гемоглобинурии.

4) Смешанные формы АИГА^{[1], [3]}

ЛЕЧЕНИЕ

Грамотное лечение АИГА определяется точным определением типа аутоантител, зависит от клинических проявлений, тяжести состояния пациента, наличия дополнительных отягощающих факторов, а также от возраста. Тепловая форма АИГА является наиболее частой и имеет длительное рецидивирующее течение у детей. При гемолитических кризах с тяжелыми клиническими проявлениями переливания крови следует использовать как метод выбора при оказании экстренной помощи, но обычно не рекомендуется как вариант постоянного лечения. Кортикостероиды являются традиционной терапией первой линии для пациентов с тепловой формой АИГА.^{[1], [3]}

Гемотрансфузии

Дебют тепловой формы АИГА обычно имеет внезапный и острый характер. В отличие от взрослых, у детей при наличии средне- или слабовыраженной клиники острого гемолиза возможно лечение в амбулаторных условиях. Решение о переливании крови зависит от выраженности симптомов, наличия сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний, и, безусловно, от уровня гемоглобина. Поскольку тепловые агглютинины имеют более высокое сродство к поверхностным антигенам эритроцитов, соответственно, обладают свойством панреактивности, избежать реакций агглютинации при

переливании донорской крови часто бывает невозможно, однако отказываться от гемотрансфузии не следует, если у пациента имеется жизнеугрожающая анемия, признаки тяжелого гемолиза и быстро прогрессирующее ухудшение общего состояния.^{[1], [3]}

Аллоантитела могут образовываться после контакта с донорскими эритроцитами, однако их присутствие маркируется наличием тепловых аутоантител. Образование аллоантител, затрудняющих переливание крови, определяются в 32% случаев, вызывая ухудшение течения гемолиза. В экстренных ситуациях, когда присутствие аллоантител маловероятно (отсутствие в анамнезе предыдущих переливаний, трансплантации органов), любая эритроцитарная взвесь, совместимая по системам ABO и Rh, может быть перелита без риска развития осложнений. В менее неотложных ситуациях необходимо предварительное исключение присутствия аллоантител методами тепловой ауто- или аллогенной адсорбции, а также строгий анализ фенотипа эритроцитарной взвеси перед переливанием для исключения посттрансфузионных осложнений.^{[1], [3]}

Кортикостероиды

Несмотря на отсутствие систематических обзоров, существует установленное среди гематологов мнение, что ГКС являются наиболее эффективными препаратами в составе терапии первой линии для пациентов с тепловой формой АИГА. При тяжелых клинических проявлениях рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона 1-4 мг/кг/день, каждые 6-8 часов. Переход на пероральный прием ГКС осуществляется в дозе 1-2 мг/кг/день, разделенных на 2-3 приема в сутки, на протяжении 2-3 недель до тех пор, пока концентрация гемоглобина не стабилизируется на уровне 100-110 г/л при отсутствии поддерживающих гемотрансфузий. При лабораторном обследовании прямая проба Кумбса может быть положительная, однако значимый ретикулоцитоз должен отсутствовать. При менее тяжелых случаях возможна инициация терапии

ГКС с пероральных форм.^{[1], [3]}

Хотя нет единого мнения насчет тактики лечения при неэффективном лечении ГКС на протяжении 3-х недель, что проявляется неконтролируемым уровнем гемоглобина при невозможности постоянной трансфузионной поддержки, данные ситуации следует рассматривать как устойчивые к стероидной терапии, и требуют назначения дополнительных методов обследования. Кроме того, пациенты, нуждающиеся в высоких дозах ГКС для поддержания ремиссии, а также лица с непереносимостью ГКС, должны рассматриваться как кандидаты на вторую линию терапии из-за последствий долгосрочной терапии стероидами (в частности, остеопороз и замедление роста костей). Среди пациентов с положительным ответом на терапию ГКС, только 50% могут принимать поддерживающую дозу (0,1-0,2 мг/кг/в день у детей).^{[1], [3]}

Терапия второй линии

Решение о переводе пациента на терапию второй линии принимается на основании соотношения эффективности применения ГКС и выраженностью побочных эффектов. Для пациентов, которым необходим высокодозный режим применения ГКС, испытывающих значительные побочные эффекты от их применения, а также имеющих частые рецидивы, требующих многократного увеличения поддерживающей дозы, необходимо рассматривать стратегию уменьшения дозы ГКС путем применения средств второй линии лечения. На данный момент существуют 2 метода с доказанной краткосрочной эффективностью и входящие в терапию второй линии - это препарат моноклональных антител против CD20 ритуксимаб, а также спленэктомия. Существуют некоторые разногласия среди врачей по

поводу грамотного выбора последовательности применения данных методов, однако спленэктомия как самостоятельный метод лечения используется только у взрослых, а в детской практике перед удалением селезенки необходима подготовительная терапия ритуксимабом. Недавно были достигнуты многообещающие результаты лечения препаратами из группы иммуносупрессоров - мофетила микофенолат и сиролимус.^{[1], [3]}

Ритуксимаб

Препарат, состоящий из химерных антител, антагонист CD20, разработанный для лечения В-клеточных лимфом, которому отдается предпочтение при лечении АИГА у детей (однако, не зарегистрированный в FDA как безопасный препарат в педиатрии). Младший возраст и тепловая форма АИГА - факторы, предопределяющие положительный терапевтический ответ на лечение ритуксимабом. Препарат вводится внутривенно по стандартной схеме - 375 мг/м² 4 раза еженедельно. Общая частота краткосрочного ответа на ритуксимаб, основанная на имеющихся небольших ретроспективных исследованиях, колеблется от 64 до 100%, при этом диапазон случаев полного ответа от 27 до 73%.^[1]

Средняя продолжительность ответа составляет приблизительно 1 год, у 30% может сохраняться устойчивый эффект до 3-х лет, однако данные о надежном долгосрочном ответе не подтверждены. Ритуксимаб эффективен в лечении как первичных, так и вторичных случаев АИГА, а также обусловленных первичной недостаточностью иммунной системы.^[1]

Иммуносупрессивная терапия

Хотя ритуксимаб является единственным признанным методом лечения АИГА у детей, до того как он стал доступен активно применялись препараты иммунодепрессивного характера. Относительно недавно ММФ и сиролимус применялись как препараты, снижающие дозу ГКС, и на которые возлагались большие надежды. ММФ подавляет синтез пуриновых оснований *de novo*, избирательно ингибируя фермент

инозинмонофосфат-дегидрогеназу, присутствующего в пролиферирующих Т- и В-лимфоцитах. ММФ изначально был разработан как препарат для предотвращения реакции отторжения трансплантата, но также показал положительный эффект в лечении рефрактерных цитопений у детей с АЛПС. Эффективность ММФ при лечении АИГА до конца не изучена, однако у большинства детей, имеющих резистентную форму АИГА, получивших полный объем терапии второй линии, имели полный или частично-полный ответ. ММФ хорошо переносится, но его долгосрочные эффекты не известны. Хотя и вышесказанное основывается на результатах немногочисленных исследований, ММФ все ближе приближается к основной терапии, снижающей основную дозу ГКС, в частности у детей.

Механизмом действия сиролимуса является подавление mTOR, тем самым ингибируя пролиферацию и усиливает апоптоз в иммунных клетках. В ранних отчётах предполагалась роль сиролимуса в лечении иммунной цитопении у пациентов после пересадки органов. У детей сиролимус может давать значимый положительный эффект при терапии рефрактерной формы иммунной цитопении, при этом полный ответ достигается у 75 - 100% пациентов, в числе у которых ММФ был не эффективен.^[1]

Перспективные направления лечения

Относительно недавно был предложен ингибитор протеасом бортезомиб, направленный против долгоживущих плазматических клеток, соответственно имеющий отличный от ритуксимаба механизм действия. Данный препарат показал свою эффективность в лечении рефрактерной цитопении у пациентов, перенесших трансплантацию.

Также новым препаратом является офатумумаб - полностью гуманизированный набор антител против рецептора CD20, который превосходит по эффективности ритуксимаб за счёт включения в

механизм действия комплемент-опосредованных реакций
цитотоксичности против аутоиммунных В-клеток.

Наконец, экулизумаб, анти-концевой ингибитор белка комплемента
C5, который может быть использован для лечения рефрактерной АИГА

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Omar Niss, Russell Ware Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia / O. Niss, R. Ware // Immune Hematology - 2018. - P. 103 - 123
- 2) Autoimmune hemolytic anemia in children/ M. Becheur, B. Bouslama, H. Slama [et al.] // Transfusion Clinique et Biologique - 2015. - Vol. 40, №1. - P. 14-25
- 3) Anita Hill, Quentin Hill Autoimmune hemolytic anemia / A. Hill, Q. Hill // American Society of Hematology - 2018. - P. 382 - 389

