

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

Кафедра внутренних болезней № 1

Реферат на тему:

«Аутоиммунные гемолитические анемии»

Автор: Гриценко О.Д.

Красноярск, 2018 г.

План:

1. Определение
2. Классификация и причины развития АИГА
3. Клинические и лабораторные проявления АИГА
4. Дифференциальный диагноз и обследование
5. Терапия
6. Оценка эффективности лечения

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. 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.

Классификация и причины развития АИГА

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 вариант 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. 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. 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. 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 последующем приводит к аутосенсibilизации. Наиболее часто в развитии АИГА принимают участие два класса антител: IgG и IgA или IgG и IgM, а также комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА. IgM-антитела активно фиксируют комплемент, при этом, как правило, прямая проба Кумбса отрицательная. У данной категории больных спленэктомия не приводит к прекращению гемолиза, поскольку в разрушении эритроцитов активно участвуют фагоциты печени.

Клинические и лабораторные проявления АИГА

Основные клинические и лабораторные проявления АИГА—нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина, бледность и желтушность кожи и склер, 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 быть холодная 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). Информативен практически забытый показатель (предшественник креатинина сыворотки)—повышенный средний уровень креатина эритроцитов, характеризующий степень их омоложения. Прямая проба Кумбса в большинстве случаев - положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодных и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA или IgM- аутоантителами, может быть отрицательной.

При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией комплемента обнаруживают повышение свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия), положительные ауто- и перекрестные тесты Хэма и сахарозный; инкубация эритроцитов больного и донора в плазме и сыворотке больного при 37°C в течение 24—48 ч может привести к их гемолизу (тесты Кросби и Хегглина—Майера). В таких случаях с помощью проточной цитометрии необходимо исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию : ПНГ-клон эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов (приобретенный дефект клеточной мембраны, лишаящий ее защиты от мембраноатакующего 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. Имеет значение «снижение» гаптоглобина сыворотки. 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), плотность (фильтруемость) и электрофоретическая подвижность. К сожалению, эти простые тесты, очень информативные для диагностики разных анемий и контроля эффективности лечения, редко входят в арсенал клинических лабораторий.

Дифференциальный диагноз и обследование

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, в т. ч. тромбоцитов и ретикулоцитов (не менее трех раз);

биохимический анализ крови, включая: фракции билирубина;

активность ЛДГ;

активность аминотрансфераз;

общий белок;

свободный гемоглобин плазмы и гаптоглобин;

прямая проба Кумбса;

титр холодных агглютининов;

непрямая проба Кумбса (обязательна при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов);

общий анализ мочи (обязательна визуальная оценка цвета мочи);

определение 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);

иммунофенотипирование лимфоцитов (при лимфоцитозе периферической крови и удаленной селезенке);

витамин В12, фолат и гомоцистеин сыворотки;

показатели обмена железа (в том числе трансферрин, ферритин сыворотки и эритроцитов);

развернутая коагулограмма + волчаночный антикоагулянт;

ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину антигену);

иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины;

рентгенография легких (при необходимости КТ);

эзофагогастродуоденоскопия;

ирригоскопия/ректороманоскопия/колоноскопия;

УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы;

при необходимости—гормоны щитовидной железы, простатический специфический антиген, онкомаркеры.

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

Дифференциальный диагноз АИГА проводят с другими заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза:

В12-дефицитной анемией;

пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);

наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и другими наследственными гемолитическими анемиями;

тромботической тромбоцитопенической пурпурой;

маршевой гемоглобинурией;

болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);

несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резусфенотипа);

гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции).

Терапия

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.

Сведения о других, более редких, серологических формах АИГА разрозненны и противоречивы. В то время как перечень используемых лекарственных препаратов не имеет существенных различий, эффективность терапии при АИГА, вызванных гемолизинами и холодowymi агглютинидами, меньше.

Глюкокортикоидная терапия

На протяжении полувека независимо от формы АИГА первой линией терапии оставались глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолон). При этом начальная доза преднизолонa зависела, как правило, от остроты процесса. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг в сутки (50—80 мг/сут). Увеличение дозы преднизолонa 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 ГК (кушингоид, стероидные язвы, артериальная гипертензия, 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 темп отмены должен быть еще больше замедлен. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3—4 месяцев. При меньшей продолжительности поддерживающей терапии рецидив гемолиза практически неизбежен. Стойкой ремиссии достигают только у 7—22% пациентов. При большей длительности лечения число клинических ремиссий может увеличиться, но нарастают и нежелательные явления. Повторные курсы ГК 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 агглютинами ГК, 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 пульстерапии метилпреднизолоном (10—30 мг/кг/сут) или дексаметазоном (40 мг/кг/сут) при АИГА, 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 пульстерапию, как правило, применяют для обрыва гемолиза на первом этапе тяжелой АИГА, а затем возвращаются к обычному пероральному приему ГК, описанному выше.

Вторая и третья линии терапии

Спленэктомия

Удаление селезенки в качестве второй линии терапии проводят больным как с идиопатическими, так и с вторичными формами АИГА, которые более 4 месяцев вынуждены принимать преднизолон, а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1—2 лет при других видах лечения. Длительную ремиссию получают более чем в 60% случаев, и лишь остающаяся слабopоложительной прямая проба Кумбса не позволяет считать этих больных выздоровевшими. В отличие от АИГА с неполными тепловыми агглютинами, при холодной 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}Cr или $^{99\text{mTc}}$ Теоксимом, повышает объективность показаний к спленэктомии.

Последний метод сопряжен с меньшей лучевой нагрузкой и занимает всего 1—2 дня, что приемлемо в неотложной ситуации. Спленэктомия, как правило, эффективна при повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и мало перспективна при активной фиксации метки в печени, свойственной холодным АИГА.

Показания к спленэктомии

Верифицированный диагноз рецидивов АИГА.

Противопоказания к назначению ГК (сахарный диабет, остеопороз).

Не только лечебная, но и диагностическая цель операции.

Высокая секвестрация эритроцитов в селезенке и отсутствие ее в печени.

Противопоказания к спленэктомии

Выраженная секвестрация эритроцитов в печени.

Длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения.

Инфекционные осложнения.

Высокий тромбогенный риск (комплекс неблагоприятных полиморфизмов генов системы свертывания, антифосфолипидный синдром, возраст более 60 лет, тромбозы в анамнезе, мерцательная аритмия).

Комплексная соматическая патология.

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 холодная 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.

Последствия тромбоцитоза — тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и тромбозы легочной артерии. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске.

Факторы риска тромбозов:

продолжающийся гемолиз;

пожилой возраст;

острые инфекции с лейкоцитозом;

маркеры антифосфолипидного синдрома;

неблагоприятные полиморфизмы генов системы свертывания крови (протромбина, ингибитора активатора плазминогена, фактора V Лейден, фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (Тромбо АСС, 100 мг в сутки, и/или клопидогрел, начиная со 150—300 мг в сутки в течение 3 дней, затем 37,5—75 мг в сутки), так и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. 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) инфузатом, под контролем коагулограммы и более информативных, но пока малораспространенных функциональных тестов: тромбоэластограммы и скорости роста сгустка. При сохраняющейся гиперкоагуляции доза гепарина может быть повышена до 1500—1800 ед/ч. Введение непрерывное, в течение 3—4 недель. При рассасывании тромбов (контрольная доплерография сосудов портальной системы) осуществляют переход на низкомолекулярный гепарин (например, надропарин, 0,6—1,2 мл/сут, или эноксапарин, 40—160 мг/сут), а в дальнейшем на варфарин, 5 мг в день, под контролем МНО. Сведений о профилактической роли пероральных аналогов низкомолекулярных гепаринов пока не представлено. 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 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.

Иммуносупрессивная терапия

Иммунодепрессанты и цитостатические препараты назначают пациентам пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии

терапии. Частота ответа составляет 17—50%, но в нашей клинике мы не получали таких результатов. Как правило, применяют циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко — при холодовой АИГА — винкристин и хлорамбуцил. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с ГК, которые постепенно отменяют в течение 2—4 недель. Оптимальные режимы и длительность терапии не определены. 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. 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 последующем может продолжаться от 4 месяцев до 5—6 лет. Внутривенный иммуноглобулин и плазмаферезы оказывают умеренный и очень короткий эффект и не являются самостоятельными методами терапии АИГА. Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4—2 г/кг в сутки в течение 3—5 дней. Продолжительность ответа составляет 10—4 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 или ее профилактика у детей. Проведение плазмаферезов наиболее принято при холодовой геагглютининовой болезни, однако полностью ликвидировать симптомы болезни 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 противозитроцитарными выявляются активные антилимфоцитарные аутоантитела, направленные против Т-лимфоцитов. Иногда, плазмаферез сочетают с лимфоцитаферезом.

Новые препараты

Циклоспорин (Сандиммун Неорал) может приводить к развитию ремиссий у ранее резистентных больных. 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 с соавт. 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 200—400 нг/мл. Литературные данные свидетельствуют о возможности длительных ремиссий (1—2 года) у ранее резистентных больных, в том числе при вторичных и гемолизиновых формах АИГА, а также синдроме Фишера—Эванса. Требуется продолжительная поддерживающая терапия. Однако же были 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 это была не монотерапия. 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, даназол мало используют в лечении АИГА. За последние 10 лет были единичные публикации. Тем не менее, интерес к препарату пока полностью не утрачен.

Ритуксимаб (Мабтера) — рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов (антиCD20)—стали использовать в лечении сначала резистентных вторичных, а затем идиопатических АИГА, только в последние 5—10 лет. Частота ремиссий достигает 55—80%, причем они отмечаются не только при АИГА с тепловыми агглютинами, но и при холодных формах АИГА. Первоначальный режим терапии—375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель.

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 желательно выбрать для мониторинга один или несколько дополнительных показателей активности гемолиза: фракцию незрелых ретикулоцитов (IRF) (при наличии клинического анализатора), средний уровень креатина эритроцитов, а также показатели биофизических свойств эритроцитов — деформируемости, фильтруемости, электрофоретической подвижности. 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 (гемоглобин > 120 г/л, ретикулоциты < 20%), уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ продолжительностью не менее 2 месяцев. Критерии частичной ремиссии: гемоглобин > 100 г/л, ретикулоциты менее двух норм, уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже продолжительностью не менее 2 месяцев. Отсутствие ответа на терапию констатируют при незначительной положительной динамике или ответе продолжительностью менее 1 месяца. При достижении клинической ремиссии полный клинический анализ крови необходимо делать ежемесячно; определение уровня билирубина, активности ЛДГ, мониторинг фильтруемости и деформируемости, креатина эритроцитов и/или иммуноферментное определение количества иммуноглобулинов на мембране эритроцитов — каждые 2 месяца; прямую пробу Кумбса — каждые 3—6 месяцев.

Список литературы:

1. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева АИ. — М.: Ньюдиамед, 2005.
2. Penalver F., Alvares-Larran A., Ann. Hematol 2010. 89(11): 1073.
3. Barsellini W., Zaja F., Zaninoni A., Blood 1012. 119(16): 3691.
4. Zhang X, Sun J. Low dose of rituximab in the treatment of elderly AIHA. Zhonghua Xue YeXue Za Zhi, 2014, Mar, 35 (3) 236-8.