

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОЙ
ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ****В.А.Шупер, С.В.Шупер, Ю.И.Вагина***ДЗ "Луганский государственный медицинский университет"
Луганская городская многопрофильная больница №1*

Проблема своевременной диагностики гемолитических анемий (ГА) является актуальной, несмотря на достаточно редкую встречаемость данной патологии в общей терапевтической практике (частота составляет 1 случай на 75 - 80 тыс. населения). Это связано, прежде всего, с тем, что первичный диагностический и дифференциально-диагностический процесс чаще всего проводится врачом общей практики или терапевтом и лишь верифицируется гематологом [5, 7, 10].

ГА - группа анемий, обусловленных повышенным разрушением эритроцитов. Следствием этого является снижение уровня гемоглобина, гипербилирубинемия или гемоглобинемия, реактивная гиперплазия эритроидного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, спленомегалия. Согласно современной классификации, ГА принято делить на наследственные и приобретенные. В свою очередь наследственные подразделяют на три основные группы по принципу локализации генетически детерминированного дефекта: мембранопатии, энзимопатии, гемоглобинопатии. Приобретенные ГА делят по принципу уточнения фактора, вызвавшего анемию: антитела, механическая травма, химическое повреждение, разрушение эритроцитов паразитами, дефицит витамина Е. Наиболее часто в практике врачей разных специальностей встречаются аутоиммунные ГА (АИГА)[4, 9, 11].

Под АИГА понимают такую форму иммунной ГА, при которой антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена эритроцитов или эритроидных клеток костного мозга. В первом случае имеет место ГА с антителами против антигенов эритроцитов периферической крови, во втором - АИГА с антите-

лами против антигенов эритрокариоцитов. Тип гемолиза может быть различным (внесосудистым, внутрисосудистым) [8, 12].

Все АИГА подразделяют на идиопатические и симптоматические. Под симптоматическими формами понимают такие, при которых аутоиммунный гемолиз развивается на фоне других заболеваний и в связи с ними (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит, хронический лимфолейкоз, неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз). АИГА рассматривается как идиопатическая, если возникает как самостоятельное проявление заболевания, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [6, 8, 13].

Тип антиэритроцитарных антител (полные или неполные агглютинины, гемолизины) в значительной степени определяет характерные клинические особенности разных видов анемий, в связи с чем по серологическому принципу АИГА делят на:

- АИГА с неполными тепловыми агглютинами;
- АИГА с тепловыми гемолизинами;
- АИГА с полными Холодовыми агглютинами;
- АИГА с двухфазными гемолизинами.

По клиническому течению выделяют острую и хроническую аутоиммунную ГА [8, 10, 14].

Приобретенные ГА подразделяются на:

1. ГА, связанные с воздействием антител (изоиммунные, аутоиммунные).

2. ГА, связанные с изменением структуры мембраны эритроцитов вследствие осмотической мутации.

3. ГА, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцита (протезы клапанов сердца, маршевая гемоглобинурия).

4. ГА, связанные с химическими повреждениями эритроцитов (гемолитические яды, свинец, тяжелые металлы, органические кислоты).

5. ГА, связанные с недостатком витамина Е.

6. ГА, связанные с воздействием паразитов (малярия) [1, 4, 7].

Реакция Кумбса. Реакция Кумбса (проба Кумбса, антиглобулиновый тест) имеет очень большое значение в диагностике АИГА с неполными тепловыми аутоантителами. Положитель-

ная прямая проба Кумбса абсолютно подтверждает факт фиксации аутоантител на поверхности эритроцита, верифицируя таким образом аутоиммунный характер патологии. Отрицательная прямая проба Кумбса не снимает диагноза АИГА.

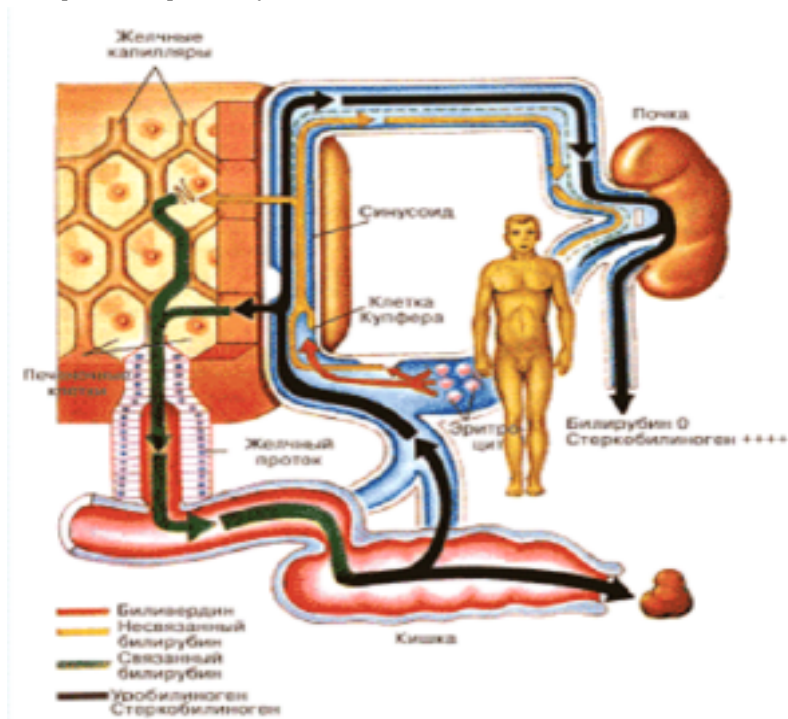


Рис. 1. Схема патогенеза гемолитической желтухи (по F. H. Netter, 2001, С. Д. Подымовой, 2005).

Как известно, реакция Кумбса проводится в двух вариантах: прямая и непрямая. При постановке прямой реакции объектом исследования служат эритроциты больного. С ее помощью выявляются антитела, фиксировавшиеся *in vivo* на эритроцитах. Непрямой реакцией Кумбса определяются антитела, находящиеся в сыворотке. Оказалось, что характер этих антител у одного и того же больного различен: на поверхности эритроцитов абсорбированы аутоантитела, а в сыворотке находятся изоантитела, являющиеся следствием изоиммунизации данного больного предыдущими гемотрансфузиями или беременностями. [1, 3, 12].

Л.А. Смирнова (2000 г.) предложила следующий диагностический алгоритм при подозрении на наличие ГА. [8]

№ 1. Скрининг на гемолитическую анемию

1. Общий анализ крови с ретикулоцитами и тромбоцитами.
2. Определение уровня билирубина крови (прямого и непрямого).
3. Исследование аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина.
4. Общий анализ мочи.
5. Исследование мочи на уробилин, гемосидерин, желчные пигменты, свободный гемоглобин.
6. Осмотическая резистентность эритроцитов.
7. Реакция Кумбса (прямая и непрямая).
8. Исследование свободного гемоглобина плазмы.
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (с целью выявления спленомегалии, гепатомегалии).

№ 2. Тесты, уточняющие характер гемолиза

1. Проба Хема.
2. Сахарозная проба.
3. Аутогемолиз (спонтанный гемолиз при + 37°).
4. Исследование наличия и титра гемолизинов.
5. Исследование наличия и титра полных Холодовых агглютининов.
6. Определение двухфазных гемолизинов.
7. Качественная реакция на фетальный гемоглобин.
8. Определение уровня гаптоглобина.
9. Определение метгемоглобина и метгемоглобин-редуктазы.
10. Качественное или количественное определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
11. Определение места преимущественного разрушения эритроцитов.

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий.

При острых формах приобретенных АИГА назначают преднизолон в суточной дозе 60-80 мг. При неэффективности она может быть увеличена до 150 мг и больше. Суточная доза препарата делится на 3 части в соотношении 3:2:1. По мере стихания гемолитического криза доза преднизолона постепен-

но снижается (по 2,5-5 мг в день) до половины исходной. Дальнейшее снижение дозы препарата во избежание рецидивирования гемолитического криза осуществляют по 2,5 мг в течение 4-5 дней, затем еще в меньших дозах и с большими интервалами до полной отмены препарата. При хронической АИГА достаточно назначить 20-25 мг преднизолона, а по мере улучшения общего состояния больного и показателей эритропоэза переводить на поддерживающую дозу (5-10 мг). При холодовой геагглютининовой болезни показана аналогичная терапия преднизолоном [3, 5].

Спленэктомия при АИГА, связанных с тепловыми агглютинами и аутоэритроопсонинами, может быть рекомендована лишь больным, у которых кортикостероидная терапия сопровождается непродолжительными ремиссиями (до 6-7 мес.) или имеется резистентность к ней. У больных ГА, обусловленной гемолизинами, спленэктомия не предотвращает гемолитические кризы. Однако они наблюдаются реже, чем до операции, и легче купируются с помощью кортикостероидных гормонов [2, 13].

При рефрактерных АИГА в сочетании с преднизолоном могут быть использованы иммунодепрессанты (6-меркаптопурин, имуран, хлорбутин, метотрексат, циклофосфамид и др.).

В стадии глубокого гемолитического криза применяют переливания эритроцитной массы, подобранной с помощью непрямой пробы Кумбса; для снижения выраженной эндогенной интоксикации назначают гемодез, полидес и другие дезинтоксикационные средства [5, 9, 14].

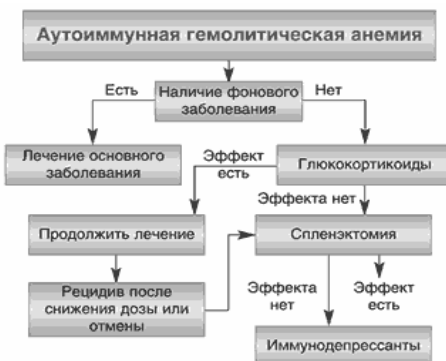


Рис. 2. Алгоритм лечения аутоиммунной гемолитической анемии.

На протяжении года в терапевтическом отделении диагностировано 3 случая приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии. Один из клинических случаев изложен далее.

Больной З., 1957 г.р., поступил в терапевтическое отделение ГБ №5 г. Луганска с жалобами на иктеричность кожи и слизистых, общую слабость, одышку при физической нагрузке. При опросе выяснено также, что у больного отмечалось потемнение цвета мочи. Считает себя больным в течение 3 месяцев, когда впервые обратил внимание на изменение цвета кожи и почувствовал ухудшение самочувствия. Со слов больного, первые признаки заболевания появились после отдыха на Мертвом море. Затем больной получал санаторно-курортное лечение в г. Моршин, где и обратил внимание на желтушность. Был обследован в условиях санатория, выявлена гипербилирубинемия, увеличение прямого билирубина, анемия легкой степени, небольшой лейкоцитоз и увеличение СОЭ; на УЗИ печени - стеатогепатоз. Санаторно-курортное лечение было продолжено, больной пил минеральную воду, получал бальнеотерапию. Общее состояние несколько улучшилось, однако уровень билирубина увеличился, желтушность сохранялась.

Из анамнеза жизни: Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Семейный анамнез по наследственным гипербилирубинемиям не отягощен.

Объективно: при поступлении общее состояние средней тяжести, сознание ясное, подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Кожные покровы сухие, желтушные. Склеры желтушные. Доступные пальпации периферические лимфоузлы не увеличены. Тонус мышц сохранен. В легких дыхание везикулярное, ЧДД 20 в минуту. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца приглушены, деятельность сердца ритмичная. Пульс 100 уд./мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 120/80 мм рт. ст. Язык сухой, обложен бело-желтым налетом у корня. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена, при пальпации безболезненна. Периферических отеков нет, суточный диурез до 2,5 л.

Данные дополнительных методов исследования.

Клинический анализ крови: Гемоглобин - 92 г/л, эритроциты - $2,8 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты 12%, ЦП - 0,9, лейкоциты -

9,5x10⁹/л, тромбоциты 296 x10⁹/л, СОЭ - 35 мм/ч. Сахар крови 3,8 ммоль/л.

Коагулограмма: ПТИ - 96%, время рекальцификации плазмы - 80", фибриноген - 4,09 г/л, фибриноген Б отр., тромбо-тест - IV степени.

Биохимический анализ крови: билирубин общ. - 48 мкмоль/л, прямой 7,3 мкмоль/л, холестерин - 7,73 ммоль/л, тимоло-вая проба - 3 ед., АЛТ - 0,87 ммоль/л, АСТ - 0,64 ммоль/л, общий белок - 70 г/л, альбумины - 55,2%. К а/г - 1,1.

Почечные пробы: мочевины крови - 5,4 ммоль/л, креатинин крови - 80 мкмоль/л.

Гормональные исследования: ТТГ - 2,5 мМЕ/л.

Маркеры гепатитов А, В, С - все показатели в серой зоне.

Клинический анализ мочи: относительная плотность - 1017, реакция - слабо кислая, белок - отр., сахар - отр., лейкоциты - 1-2 в п/з., эпителий 3-4 в п/з, слизь - немного, соли - фосфаты, бактерии - отр.

ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС - 120 уд./мин.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и почек: стеатоз печени I степени, киста правого надпочечника.

КТ брюшной полости: КТ-признаков опухоли печени, поджелудочной железы не обнаружено, киста правого надпочечника.

ФГДС: эритематозная гастро-дуоденопатия, эрозивный дуоденит, НР "+", АК "-".

На основании жалоб, данных анамнеза, данных объективного обследования и результатов дополнительных методов исследования выставлен предварительный диагноз: Приобретенная гемолитическая анемия I степени (?). Хронический гепатит (?). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (эрозии луковицы), НР +, хронический гастрит В, стадия обострения. Дифференциальный диагноз проводился между гемолитической анемией, хроническим гепатитом, наследственной гипербилирубинемией, раком головки поджелудочной железы.

Больной направлен на консультацию к гематологу. После проведения пробы Кумбса диагноз приобретенной аутоиммун-

ной гемолитической анемии был подтвержден. Диагноз обоснован наличием надпеченочной желтухи, нормохромной нормоцитарной гиперрегенераторной анемии, неконъюгированной гипербилирубинемии, положительной пробы Кумбса. Больной направлен на лечение в гематологическое отделение.

Выводы

Таким образом, аутоиммунные гемолитические анемии характеризуются сложностью патогенетических механизмов и разнообразием клинической картины. Комплексный учет этих факторов необходим при постановке диагноза и выборе терапии у каждого конкретного больного.

Литература

1. Гайдукова С.М. Гематологія і трансфузіологія. / С.М. Гайдукова, Я.І. Виговська., Н.М. Третяк - Київ: ВПЦ "Три крапки", 2001. - 752 с.
2. Гематологія і переливання крові. Міжвідомчий збірник. АМН України, - Харків: НТМТ, 2004. -135 с.
3. Идельсон Л.И. Методы лабораторной диагностики гемолитических и мегалобластных анемий: Учебное пособие. / Л.И. Идельсон. - М: Б.н., 1990. - 30 с.
4. Лекції з гематології / П. М.Перехрестенко, Л. М. Ісакова, [та ін.] - Київ : Нора-прінт, 2005. - 128 с.
5. Лечение острых форм аутоиммунных гемолитических анемий / Е. Сысоева, Е. Шулутоко, Г. Захаров [и др.] // Врач. - 2003. - № 2. - С. 32 - 34.
6. Пивник А. Гемолитические и мегалобластные анемии / А. Пивник // Врач. - 2001. - №12. - С. 14 - 17.
7. Подберезин М. М. Современные методы диагностики аутоиммунных гемолитических анемий / М. М. Подберезин // Гематология и трансфузиология. - 1998. - Т. 43, № 1. - С. 15 - 18.
8. Смирнова Л.А. Аутоиммунные гемолитические анемии / Л. А. Смирнова // Медицинские новости. - 2000. - № 6. - С. 20-25.
9. Стариков А. В. Особенности применения мембранного плазмафереза в интенсивной терапии гемолитического

криза. / А. В. Стариков, А. К. Петров // *Актуальные вопросы хирургической гепатологии, гастро-энтерологии и трансфузиологии* (26 октября 2011 г.). - Киров, 2011. - С. 60.

10. Beutler E. Hemolytic anemia / E. Beutler, L. Luzzatto // *Semin. Hematol.* - 1999. - V. 364, suppl. 7. - P. 38 - 47.

11. Blinder M. A. Hemolytic anemia / M. A. Blinder // *The Washington Manual, New York, 1995.* - P. 405 - 414.

12. Gehrs B.C. Autoimmune hemolytic anemia. / B. C. Gehrs, R. C. Friedberg // *Am. J. Hematol.* - 2002. V. 69. - P. 258 - 271.

13. Tabbara I. A. Hemolytic anemias. Diagnosis and management / I. A. Tabbara // *Med. Clin. North. Am.* -1992. V. 76. P. 649 - 668.

14. Ucar K. Clinical presentation and management of hemolytic anemias / K. Ucar // *Oncology [Huntingt]*. - 2002. V. 169. - suppl. 10. - P. 163 - 170.

Резюме

Шупер В. А., Шупер С. В., Вагина Ю. И. *Клинический случай аутоиммунной гемолитической анемии в терапевтической практике.*

В работе представлен краткий обзор современной литературы по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. Описан клинический случай диагностики приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии в терапевтическом отделении.

Ключевые слова: гемолиз, гемолитическая анемия, диагностика, лечение.

Резюме

Шупер В. О., Шупер С. В., Вагина Ю.И. *Клінічний випадок аутоімунної гемолітичної анемії у терапевтичній практиці.*

У роботі представлений короткий огляд сучасної літератури по діагностиці і лікуванню аутоімунних гемолітичних анемії. Описаний клінічний випадок діагностики набутої аутоімунної гемолітичної анемії у терапевтичному відділенні.

Ключові слова: гемоліз, гемолітична анемія, діагностика, лікування.

Summary

Shuper V. A., Shuper S. V., Vagina Yu. I. *The clinical case of autoimmune hemolytic anemia in the therapeutic practice.*

The brief review of modern literature on diagnostics and treatment of is presented in the work. The clinical case of diagnostics of acquired autoimmune hemolytic anemia case in a therapeutic department is described.

Key words: hemolyses, hemolytic anemia, diagnostics, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.І.Коломієць