

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67



# Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса

П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

**Контакты:** Полина Игоревна Васильченкова [myatnikovap@mail.ru](mailto:myatnikovap@mail.ru)

Аутоиммунная гемолитическая анемия – редкое заболевание, характеризующееся появлением антиэритроцитарных аутоантител и последующим разрушением эритроцитов клетками иммунной системы. Механизмы разрушения эритроцитов, нагруженных аутоантителами, достаточно хорошо изучены, однако инициальные механизмы, запускающие продукцию антител к антигенам собственных эритроцитов, остаются неясными. В патогенезе аутоиммунной гемолитической анемии важная роль отводится нарушению иммунологической толерантности, в которой ключевую роль играют Т-лимфоциты. Исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных аутоиммунной гемолитической анемией методом проточной цитометрии может предоставить ценную информацию для изучения патогенеза данного заболевания и разработки новых подходов к его лечению.

**Ключевые слова:** аутоиммунная гемолитическая анемия, холодовая агглютининовая болезнь, аутоантитела, гемолиз, Т-хелперы, Т-киллеры, регуляторные Т-клетки, проточная цитометрия, ритуксимаб

**Для цитирования:** Васильченкова П.И., Гальцева И.В., Лукина Е.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса. Онкогематология 2023;18(2):60–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67

## Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue

P.I. Vasilchenkova, I.V. Galtseva, E.A. Lukina

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Polina Igorevna Vasilchenkova [myatnikovap@mail.ru](mailto:myatnikovap@mail.ru)

Autoimmune hemolytic anemia is a rare disease characterized by the appearance of anti-erythrocyte autoantibodies and subsequent destruction of red blood cells by cells of the immune system. The destruction mechanisms of erythrocytes loaded with autoantibodies are well studied; however, the initial mechanisms that trigger the production of antibodies to own erythrocytes antigens remain unclear. In the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia, an important role is played by impaired immunological tolerance, in which T-lymphocytes play a key role. The study of T-lymphocytes subpopulation in patients with autoimmune hemolytic anemia by flow cytometry can provide valuable information for studying the disease pathogenesis and developing new approaches to its treatment.

**Keywords:** autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease, autoantibodies, hemolysis, T-helpers, T-killers, regulatory T-cells, flow cytometry, rituximab

**For citation:** Vasilchenkova P. I., Galtseva I.V., Lukina E.A. Autoimmune hemolytic anemia: the current state of the issue. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):60–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-60-67

Термином «аутоиммунитет» принято называть дисфункцию иммунной системы, заключающуюся в нарушении толерантности к собственным антигенам, что приводит к разрушению клеток организма. В гематологии основными аутоиммунными заболеваниями являются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), при которой образование аутоантител происходит к поверхностным структурам эритроцитов,

и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, характеризующаяся выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитам [1]. Встречаются случаи сочетания АИГА с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (синдром Фишера–Эванса).

Аутоиммунная гемолитическая анемия относится к редким патологиям, заболеваемость в общей популяции

составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения [2]. Это значительно затрудняет изучение патогенеза заболевания и разработку современной, патогенетически обоснованной терапии. АИГА встречается в любой возрастной группе, однако установлено, что заболеваемость растет с увеличением возраста [3].

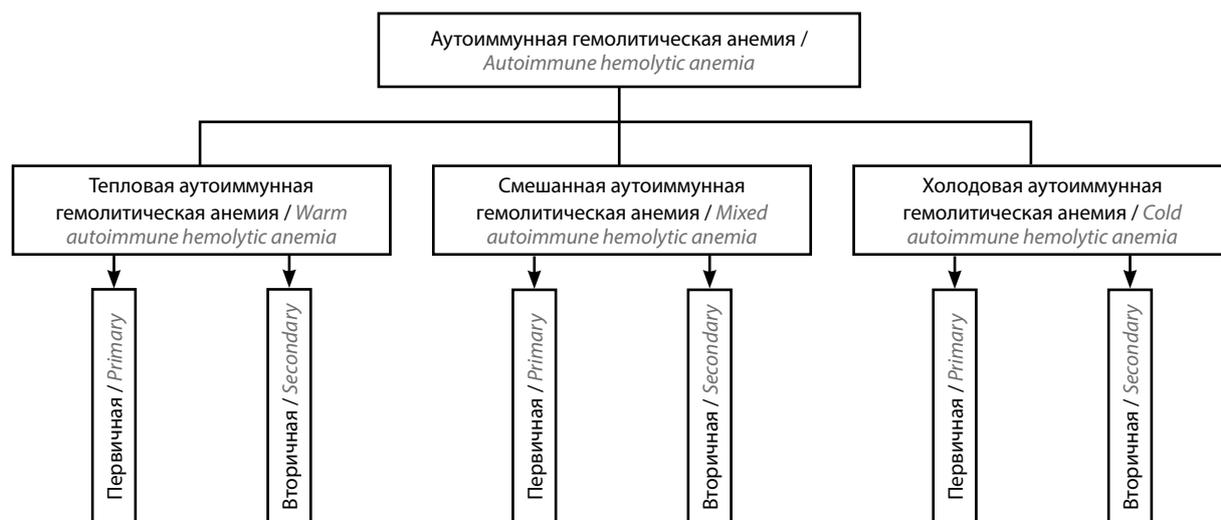
По современной концепции, развитие аутоиммунных заболеваний является результатом сложного взаимодействия факторов генетической предрасположенности и окружающей среды. При АИГА, как и при других аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке, рассеянном склерозе и др.), обнаружена связь с наследственными факторами, в частности с локусами HLA-B8 и BW6 комплекса HLA, который локализуется на коротком плече хромосомы 6 человека [4].

Q.A. Hill и соавт. проанализировали работы с 2006 по 2015 г., посвященные клиническим аспектам АИГА. Результаты показали, что отсутствуют международные стандарты определения понятия и диагностических критериев АИГА, нет классификации АИГА и не разработано общепринятых критериев оценки ответа на терапию [5].

В зависимости от класса аутоантител и температуры их действия АИГА подразделяют на тепловую (т-АИГА), холодovou (х-АИГА) и смешанную формы заболевания (см. рисунок) [6]. В каждой группе выделяют первичную, или идиопатическую, и вторичную АИГА, которая манифестирует на фоне других заболеваний. Вторичная т-АИГА может наблюдаться при различных гематологических заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, лимфоме Ходжкина, миелодиспластическом синдроме и др.), солидных опухолях (тимоме, дермоидной кисте яичника и др.), аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите, эозинофильном фасциите и др.), первичных иммунодефицитах, вирусных и бактери-

альных инфекциях (вирусе гепатита В, вирусе иммунодефицита человека, туберкулезе и др.), развиваться как осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, трансплантации печени или почек, а также может быть индуцирована приемом различных лекарственных препаратов [7, 8]. Как правило, х-АИГА ассоциируется с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями или системными заболеваниями соединительной ткани, острыми или хроническими инфекциями [9]. Отдельно выделяют пароксизмальную холодovou гемоглобинурию (синдром Доната–Ландштейнера), которая чаще всего рассматривается как острое, преходящее осложнение во время или после вирусной инфекции у детей в возрасте младше 5 лет и проявляется бледностью, ознобом, миалгией и гемоглобинурией [10].

Антитела при т-АИГА в основном представлены иммуноглобулинами (Ig) класса G, реже (около 15–20 %) – IgA и совсем редко – IgM; при х-АИГА более 90 % антител относятся к IgM [9]. Класс Ig определяет патогенез гемолиза, его клинические проявления и терапевтические подходы [9, 11]. IgG – мономер, т.е. содержит 2 тяжелых и 2 легких цепи, является слабым активатором системы комплемента. При т-АИГА разрушение эритроцитов в основном происходит Fc-опосредованным фагоцитозом и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью (АЗКЦТ) [12]. АЗКЦТ реализуется благодаря экспрессии на мембране активированных лимфоцитов рецепторов к Fc-фрагменту IgG [12]. АЗКЦТ могут осуществлять активированные макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры [9]. Эритроциты в комплексе с Ig также способны связывать C1-компонент и активировать классический путь системы комплемента [11]. Таким образом, гемолиз при т-АИГА внутриклеточный, происходит в селезенке путем фагоцитоза и АЗКЦТ макрофагальной системой (системой мононуклеарных



Классификация аутоиммунной гемолитической анемии  
Classification of autoimmune hemolytic anemia

фагоцитов) и в печени вследствие фагоцитоза, инициированного рецепторами комплемента [12].

При х-АИГА аутоантитела, как правило, представлены IgM и являются мощными активаторами классического пути системы комплемента, что приводит преимущественно к внутриклеточному гемолизу, опосредованному макрофагальной системой и происходящему главным образом в печени. Иногда при тяжелых обострениях может происходить внутрисосудистый гемолиз за счет активации терминальных компонентов комплемента и образования мембраноатакующего комплекса, о чем свидетельствует гемоглобинурия у больных [13, 14].

Таким образом, механизмы разрушения эритроцитов, нагруженных аутоантителами, достаточно хорошо изучены, однако инициальные механизмы, запускающие продукцию антител к антигенам собственных эритроцитов, остаются неясными [15].

Центральное место в инициации, регуляции и поддержании иммунного ответа занимают CD4<sup>+</sup>-Т-хелперы, в популяции которых выделяют 3 основных субпопуляции: Т-хелперы 1-го типа – стимуляторы клеточного иммунного ответа, Т-хелперы 2-го типа – стимуляторы гуморального ответа, Т-хелперы 17-го типа, которым отводится фундаментальная роль в патогенезе широкого спектра аутоиммунных заболеваний, в том числе АИГА [9]. В исследовании, проведенном на мышинных моделях, показано, что повышение количества Т-хелперов 17-го типа и концентрации продукта их секреции – интерлейкина (ИЛ) 17 – коррелирует с активностью гемолиза при АИГА, усиливая адаптивные гуморальные реакции [16]. Физиологическая роль ИЛ-17 заключается в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. Уже известно, что Т-хелперы 17-го типа играют значимую роль в ожирении, аллергических реакциях, а также в развитии широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, таких как псориаз, системная красная волчанка. В ревматологии проведены исследования по применению препаратов, направленных на ингибицию ИЛ-17, результаты которых показали высокую эффективность и безопасность в лечении псориаза, ревматоидного артрита [17]. Возможно, со временем это направление будет рассматриваться как новый подход к лечению больных АИГА.

Не так давно из популяции CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов была выделена отдельная субпопуляция Т-хелперов 9-го типа, секретирующая ИЛ-9 и ИЛ-10 и отличающаяся от Т-хелперов 1, 2 и 17-го типов наличием транскрипционного фактора PU.1, который экспрессируется в больших количествах, чем в Т-хелперах 2-го типа, и влияет на дифференцировку Т-хелперов 9-го и 17-го типов [18]. В настоящее время установлено, что Т-хелперы 9-го типа играют ключевую роль в развитии иммуноопосредованных состояний, включая аллергические заболевания дыхательных путей, аутоиммунные и воспалительные заболевания кишечника, а также при он-

кологических заболеваниях [19]. Предполагают, что функции Т-хелперов 9-го типа зависят от микроокружения и цитокинов, которые присутствуют в месте воспаления [20].

Т-хелперы 22-го типа – еще одна не так давно открытая субпопуляция лимфоцитов. Эти клетки экспрессируют рецепторы хемокинов CCR4, CCR6 и CCR10 и продуцируют ИЛ-22, но в отличие от других Т-хелперов не синтезируют цитокин ИЛ-17 и интерферон  $\gamma$  [21]. Повышение уровня ИЛ-22 наблюдается при широком спектре заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз, атопический дерматит. Таким образом, Т-хелперы 22-го типа, по-видимому, играют значимую и сложную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний [22].

Т-хелперы фолликулярные принимают активное участие в контроле дифференцировки В-клеток в зародышевых центрах периферических лимфоидных органов. Эти клетки стимулируют переключение изотипов Ig, созревание аффинитета антител, образование В-клеток памяти и длительно живущих плазмочитов [23]. Т-хелперы фолликулярные имеют на своей поверхности хемокиновый рецептор CXCR5, который определяет местоположение этих клеток в фолликулах [24]. Продуцируемый ИЛ-21 позволяет стимулировать не только дифференцировку В-клеток, но и созревание новых Т-хелперов фолликулярных [23].

Предполагают, что помимо Т-хелперов немаловажную роль в развитии аутоиммунных процессов играют цитотоксические CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты (Т-киллеры), основными функциями которых являются распознавание и уничтожение аномальных или инфицированных клеток [25]. В недавних исследованиях выявлена способность CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов функционировать как Т-хелперы фолликулярные в зародышевом центре при различных инфекционных процессах. Однако сохраняется ли эта способность у CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов при аутоиммунных процессах и вносит ли она вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний, не установлено. Было показано, что истощение CD8<sup>+</sup>-Т-клеток смягчает течение аутоиммунного процесса у мышей с дефицитом ИЛ-2 [26].

До сих пор остается неясным, что является причиной нарушения иммунологической толерантности и впоследствии приводит к развитию аутоиммунных заболеваний [25]. Известно, что важной функцией регуляторных Т-клеток (Treg) является контроль иммунологической толерантности путем подавления активности аутореактивных Т-лимфоцитов, циркулирующих на периферии. Некоторые авторы связывают патогенез аутоиммунных расстройств с недостаточностью Treg. В исследованиях на животных было показано, что Treg способны подавлять аутоиммунные процессы и контролировать общее количество лимфоцитов в организме. Логично предположить, что дальнейшее изучение онтогенеза, фенотипа и супрессорной функции Treg позволит определить роль этих клеток в патогенезе

аутоиммунных заболеваний [27]. Так, результаты изучения гена *CTLA-4* (поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов) у больных с первичными или вторичными аутоиммунными цитопениями (20 пациентов с первичной АИГА, 30 – с вторичной АИГА, 60 – с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой) показали, что этот ген кодирует белок, который передает ингибирующий сигнал Т-клеткам и участвует в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [28]. Установлено, что продукция лимфотоксина  $\alpha$  (LT- $\alpha$ ) у больных АИГА достоверно превышает таковую у здоровых лиц (41 % против 13 %). LT- $\alpha$ , также известный как фактор некроза опухоли  $\beta$ , участвует в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток и играет важную роль в регуляции врожденного иммунитета и иммунном надзоре. Таким образом, полиморфизм генов *CTLA-4* и *LT- $\alpha$*  может являться фактором риска развития первичной или вторичной АИГА [29].

При проведении дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний важную роль играет молекулярно-генетический анализ, выявляющий клональные реаранжировки генов тяжелой и легких цепей Ig и генов Т-клеточного рецептора (TCR) методом полимеразной цепной реакции – амплификации с последующим фрагментным анализом [30]. Выявление клональной экспансии Т-лимфоцитов описано при различных неопухолевых состояниях, в том числе при аутоиммунных процессах [30–32].

Согласно результатам исследования, проведенного в НМИЦ гематологии, Т-клеточная клональность в периферической крови определялась у значительной части больных АИГА на протяжении 10–15 лет и не зависела от пола, возраста, концентрации гемоглобина, периодов ремиссии и обострения заболевания. Из исследованных 33 больных АИГА Т-клеточная клональность по генам *TCRG* была выявлена у 16 (48,5 %) больных, по генам *TCRB* – у 15 (45,5 %), что статистически значимо в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Однако корреляции наличия клональности с тяжестью течения, длительностью заболевания и концентрацией гемоглобина не выявлено [33].

В 2020 г. были опубликованы результаты исследований по определению клональности по реаранжировкам генов *IGH/TCR* у пациентов с АИГА и синдромом Фишера–Эванса. В исследование были включены 44 больных. Клональная перестройка генов *IGH/TCR* обнаружена у 34 % (15/44), включая 18,18 % (8/44) больных с реаранжировкой гена *Ig* и 16 % (7/44) больных с реаранжировкой генов TCR. Анализ клинических данных показал, что больные с В- и Т-клеточной клональностью имеют значительно более низкие концентрацию гемоглобина ( $64,3 \pm 5,7$  г/л) и количество эритроцитов ( $1,8 \pm 0,2$  млн/мкл), чем больные без реаранжировки генов *IGH/TCR* ( $84,1 \pm 4,4$  г/л и  $2,5 \pm 0,2$  млн/мкл соответственно). Значимого различия в уровне фракций билирубина, активности лактатдегидрогеназы, уровне гаптоглобина между группами не получено.

Таким образом, одновременное выявление В- и Т-клеточной клональности нередко у пациентов с АИГА и синдромом Фишера–Эванса. Пациенты с перестройкой генов *IGH/TCR* отличаются более тяжелым течением гемолиза и требуют более длительного лечения до достижения ремиссии по сравнению с пациентами без реаранжировки вышеуказанных генов. Эти больные нуждаются в тщательном мониторинге после достижения ремиссии [30].

**Тепловая АИГА** составляет от 60 до 65 % всех случаев аутоиммунного гемолиза [3]. Клинические проявления при всех формах АИГА связаны с анемическим синдромом. Диагноз т-АИГА основывается на выявлении аутоантител на поверхности эритроцитов с помощью моно- или полиспецифического прямого антиглобулинового теста (ПАГТ) или прямой пробы Кумбса [34]. ПАГТ используют для определения природы гемолитической анемии (иммуно-/неиммунозависимые) [35], положительный результат указывает на наличие Ig классов G, M, A или компонентов комплемента (обычно C3d) на поверхности эритроцитов [3]. Анализ образцов крови больных анемией, получавших лечение и/или проходивших обследование в течение 3 лет (2013–2016 гг.), позволил Н.В. Миневой и соавт. заключить, что положительный результат ПАГТ не является специфическим для гемолиза. Признаки гемолиза наблюдались лишь у 53,2 % больных с положительным результатом ПАГТ и только у больных АИГА и пароксизмальной ночной гемоглобинурией – в 100 % случаев [35]. Положительный результат ПАГТ может встречаться при широком спектре состояний, таких как заболевания печени, хронические инфекции, злокачественные новообразования, системная красная волчанка, болезни почек, а также после внутривенного введения человеческого Ig или анти-тимоцитарного глобулина [3]. У 3–11 % больных т-АИГА был обнаружен отрицательный результат антиглобулинового теста [3], что может быть связано с низкой сенсибилизацией IgG коммерчески доступным ПАГТ, низкой афинностью IgG, сенсибилизацией эритроцитов IgA или, реже, мономерным IgM без активации системы комплемента и, таким образом, не обнаруживается коммерческим антиглобулиновым тестом, содержащим анти-IgG и анти-C3 [15].

При всех видах АИГА клинические проявления схожи, но различаются степенью тяжести анемии и гемолиза. Общие симптомы, такие как слабость, вялость, повышенная утомляемость, тахикардия, обусловлены анемическим синдромом. При физикальном обследовании выявляются бледность, желтушность кожи и слизистых оболочек, спленомегалия различной степени [3].

**Терапия.** При т-АИГА большинству больных требуется специфическое лечение, однако у части больных с легкой бессимптомной формой заболевания применяется тактика «наблюдай и жди» [36]. В течение многих лет 1-й линией терапии являлись глюкокортикостероиды (ГКС), обычно преднизолон в начальной дозе

1 мг/кг/сут, основной механизм лечебного действия которых связан с подавлением функциональной активности макрофагов и, как следствие, с прекращением фагоцитоза нагруженных аутоантителами эритроцитов [11].

На фоне стандартного лечения ГКС частота ремиссий составляла 80 %, из них 60 % утрачивают ответ на терапию при уменьшении дозы препарата или его постепенной отмене [36]. Длительная терапия ГКС используется для лечения больных с рецидивирующим течением заболевания, что влечет за собой развитие тяжелых осложнений, таких как бактериальные и грибковые инфекции, сахарный диабет, остеопороз и др. [36].

Имеются единичные сообщения о возможности проведения больным с аутоиммунным гемолизом пульс-терапии метилпреднизолоном. По результатам исследования, проведенного в НМИЦ гематологии и включившего 28 больных в возрасте от 18 до 72 лет, многократные пульсовые 3-дневные введения метилпреднизолона значительно увеличивали частоту ремиссий и уменьшали риск развития осложнений по сравнению со стандартным режимом гормонотерапии [37].

Н. Virgens и соавт. провели многоцентровое исследование с участием 64 больных т-АИГА. Больные были разделены на группы: в 1-й группе проводилась монотерапия преднизолоном, во 2-й – лечение комбинацией преднизолона с ритуксимабом (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 1 мес) [38]. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к поверхностному антигену В-лимфоцитов – CD20. Связывание ритуксимаба с CD20 запускает иммунные реакции (комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую цитотоксичность и апоптоз), приводящие в конечном итоге к лизису зрелых CD20<sup>+</sup>-В-клеток и, соответственно, к истощению пула В-лимфоцитов/плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела против собственных эритроцитов [39]. Через 12 мес ответ на сочетанную терапию был значительно выше, чем при назначении ГКС в монорежиме: 75 % против 36 % ( $p = 0,003$ ). Статистически значимых различий в количестве побочных реакций не выявлено [38].

М. Michel и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали безопасность и эффективность ритуксимаба у больных т-АИГА, получавших преднизолон менее 6 нед. В исследование были включены 32 больных (средний возраст  $71 \pm 16$  лет). На момент включения в исследование всем больным была назначена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 14 дней и проводилась терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг 2 раза или плацебо с интервалом 14 дней. Эффект оценивался через 1 год от начала терапии. В группе пациентов, получивших преднизолон + ритуксимаб, полная ремиссия была достигнута у 11 больных, частичная – у 1. В груп-

пе преднизолон + плацебо полной ремиссии удалось достичь у 5 больных. За время наблюдения были зарегистрированы тяжелые инфекционные осложнения у 8 больных: у 6 пациентов группы преднизолон + плацебо, у 2 пациентов группы преднизолон + ритуксимаб. Через 2 года умерли 6 больных группы преднизолон + плацебо, при терапии преднизолоном + ритуксимабом летальные исходы не зарегистрированы. Таким образом, ритуксимаб в сочетании с преднизолоном может быть эффективной и безопасной схемой лечения 1-й линии у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [40].

В НМИЦ гематологии разработан протокол и накоплен опыт лечения ритуксимабом больных АИГА с резистентностью. После 2 стандартных введений ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю) дальнейший алгоритм лечения базируется на результатах определения количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>): при наличии в периферической крови больных <1 % В-лимфоцитов введение ритуксимаба прекращали. Было показано, что уже после первого введения препарата резко снижается количество CD20<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов в периферической крови до 0–4 % [37].

В качестве терапии 2-й линии длительное время в России использовали спленэктомию [41]. Стойкого ответа после проведения спленэктомии удавалось достичь у 70 % больных т-АИГА [3]. В случае экономических ограничений к назначению ритуксимаба этот метод остается достаточно эффективным [42]. Необходимо помнить о возможных тромботических и инфекционных осложнениях, которые могут возникать после спленэктомии.

Однако, согласно международным критериям [3, 43], использование ритуксимаба в качестве 2-й линии терапии более предпочтительно. Ряд публикаций посвящен оценке эффективности и переносимости ритуксимаба у больных с резистентными формами АИГА. Согласно метаанализу, проведенному в 2014 г., среди 154 больных с резистентной формой т-АИГА на фоне терапии ритуксимабом стойкая ремиссия была достигнута в 79 % случаев [44].

В экстренных случаях показано назначение внутривенного Ig. Данные клинических исследований показывают, что у 40 % больных отмечается ответ на инфузии Ig 0,4–0,5 г/кг/сут в течение 5 дней. Однако у большинства больных эффект сохраняется не более 3 нед, в связи с чем Ig не могут быть рекомендованы как монотерапия [45]. Возможно использование Ig для купирования тяжелых инфекционных процессов [37].

В литературе значительное внимание уделяется разработке и использованию оценке эффективности новых лекарственных средств при т-АИГА, таких как обинутумаб (анти-CD20-моноклональное антитело), сиролimus (ингибитор киназы мишени рапамицина млекопитающих), бортезомиб (ингибитор протеасом), фостаматиниб (ингибитор киназы Syk), ингибиторы

неонатального Fc-рецептора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы компонентов комплемента [36]. Однако все эти препараты находятся на разных этапах клинических исследований.

**Холодовая АИГА** (холодовая агглютининовая болезнь) — клональное лимфопролиферативное заболевание, которое составляет 13–15 % всех АИГА с распространенностью в Скандинавии (около 16 случаев на миллион жителей) и заболеваемостью 1 случай на миллион жителей в год [13, 46]. Поликлональные холодовые антитела часто встречаются в сыворотке крови здоровых лиц. При х-АИГА моноклональные антитела присутствуют в более высоких титрах и имеют высокую тепловую амплитуду, что способствует их патогенности при температурах, близких к 37 °С [32]. Часто у больных х-АИГА выявляются моноклональные антитела, кодируемые геном *IGHV4-34*, ответственным за связывание I-антигена. В редких случаях гены семейства *IGHV3* также могут кодировать анти-I холодовые антитела, в частности гены *IGHV3-23* и *IGKV3-20* [29].

К особенностям клинического течения х-АИГА необходимо отнести микроциркуляторные расстройства, такие как синдром Рейно, акроцианоз, редко — некрозы. Спленомегалия менее выражена при х-АИГА [3].

**Терапия.** Лечение данной формы АИГА в прошлом было безуспешным. Однако за последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза, клинических проявлений и возможных целей терапии данной формы заболевания. Разработаны и стали доступными новые варианты лечения [13]. Большинство авторов согласны с тем, что больным следует избегать воздействия холода, особенно головы, лица и конечностей [47]. Некоторым больным даже приходится временно переезжать в теплые регионы в холодное время года в целях профилактики развития ишемических осложнений. Любые трансфузионные среды для внутривенного введения должны быть предварительно нагреты, также следует избегать хирургического вмешательства при гипотермии у больных х-АИГА [13].

В отличие от проблем с переливанием донорских эритроцитов при т-АИГА, при холодовой форме обычно легко удается найти совместимые эритроциты и результаты скрининговых тестов на выявление антител чаще всего являются отрицательными. Скрининг антител и, при необходимости, тесты на совместимость следует проводить при температуре 37 °С. Согласно

клиническому опыту, плазмаферез при х-АИГА эффективен в качестве терапии «скорой помощи» в острых ситуациях или перед проведением хирургического вмешательства, требующего гипотермии, однако достигнутые ремиссии кратковременны [13]. Поскольку внутриклеточный гемолиз происходит главным образом в печени, спленэктомия не должна использоваться при лечении х-АИГА. В 2006 г. в популяционном ретроспективном исследовании были описаны 3 больных, которым была выполнена спленэктомия, однако эффект не был получен ни у одного больного [46].

На сегодняшний день для лечения х-АИГА также применяют ГКС, однако клинические исследования не подтвердили эффективность гормональной терапии [47].

В ретроспективном исследовании S. Berentsen и соавт., в которое были включены 86 больных х-АИГА из Норвегии, 43 % получали терапию ГКС, лишь у 14 % был отмечен эффект. Для поддержания стойкой ремиссии у этих больных требовались высокие дозы препарата [46].

В настоящее время в качестве терапии 1-й линии используют ритуксимаб. В проспективных исследованиях общий показатель ответа больных х-АИГА на терапию ритуксимабом (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 1 мес) составил 51 % (27/53): у 4 из 6 пациентов в исследовании 2001 г. [48], у 14 из 27 в исследовании 2004 г. [49], у 9 из 20 в исследовании 2006 г. [50]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью, однако ответ сохранялся в течение 6,5–11 мес и частота рецидивов составила 57–89 %. В исследовании комбинированного назначения ритуксимаба с флударабином частота ответов составила 76 %, средняя продолжительность ответа — более 66 мес, однако у 44 % больных отмечалась гематологическая токсичность III–IV степеней тяжести [51]. Данная схема может рассматриваться при неэффективности монотерапии ритуксимабом [13].

Анализ литературы показывает, что изучение механизмов инициации и регуляции продукции аутоантител к эритроцитам при АИГА представляет большой клинический и научный интерес. Важную роль в реализации данных механизмов играют Т-лимфоциты. Исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов может являться основой для оптимизации программ лечения и профилактики рецидивов данного заболевания в будущем.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Freedman J. Autoimmune hemolysis: a journey through time. *Transfus Med Hemother* 2015;42(5):278–85. DOI: 10.1159/000437195
- Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderón P., Salazar-Cavazos L. et al. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: real world data from a reference center in Mexico. *Blood Res* 2019;54(2):131–6. DOI: 10.5045/br.2019.54.2.131
- Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017;176(3):395–411. DOI: 10.1111/bjh.14478
- Wang-Rodriguez J., Rearden A. Reduced frequency of HLA-DQ6 in individuals with a positive direct antiglobulin test. *Transfusion* 1996;36(11–12):979–84. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1996.3611297091742.x
- Hill Q.A., Hill A., Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv* 2019;3(12):1897–906. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000036
- Garratty G. Immune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42(3):119–21. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.04.001
- Bass G.F., Tuscano E.T., Tuscano J.M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev* 2014;13(4–5):560–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.01
- Barcellini W., Fattizzo B., Zaninoni A. et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014;124(19):2930–6. DOI: 10.1182/blood-2014-06-583021
- Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Med Hemother* 2015;42(5):287–93. DOI: 10.1159/000439002
- Shanbhag S., Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(3):473–8. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.01.004
- Кузьмина Ж.А., Сметанина Н.С. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современная диагностика и терапия. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016;15(3):5–11. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-5-11  
Kuzminova Zh.A., Smetanina N.S. Autoimmune haemolytic anaemia: modern diagnosis and therapy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2016;15(3):5–11. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-3-5-11
- Barcellini W., Zaninoni A., Giannotta J.A., Fattizzo B. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. *J Clin Med* 2020;9(12):3859. DOI: 10.3390/jcm9123859
- Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011;153(3):309–17. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08643.x
- Berentsen S., Hill A., Hill Q.A. et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719873321. DOI: 10.1177/2040620719873321
- Marcus N., Attias D., Tamary H. Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, 2014;8:331–8.
- Xu L., Zhang T., Liu Z. et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol* 2012;40(12):994–1004.e4. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.08.008
- Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(5):545–52. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1547  
Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.L. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2013;51(5):545–52. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1547
- Veldhoen M., Uyttenhove C., van Snick J. et al. Transforming growth factor- $\beta$  'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008;9(12):1341–6. DOI: 10.1038/ni.1659
- Li Y., Yu Q., Zhang Z. et al. TH9 cell differentiation, transcriptional control and function in inflammation, autoimmune diseases and cancer. *Oncotarget* 2016;7(43):71001–12. DOI: 10.18632/oncotarget.11681
- Хайдуков С.В. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, Th9, Th22 и CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> дважды положительные Т-клетки). *Медицинская иммунология* 2013;15(6):503–12.  
Khaidukov S.V. Minor subsets of T-helper cells (Th thymic naive, Th central naive, Th9, Th22 and CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double positive T-cells). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2013;15(6):503–12. (In Russ.).
- Duhen T., Geiger R., Jarrossay D. et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10(8):857–63. DOI: 10.1038/ni.1767
- Zhang N., Pan H.F., Ye D.Q. Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention. *Mol Cell Biochem* 2011;353(1–2):41–6. DOI: 10.1007/s11010-011-0772-y
- Воронина Е.В., Талаев В.Ю. Созревание фолликулярных Т-хелперов. *Иммунология* 2018;39(4):230–8.  
Voronina E.V., Talaev V.Yu. Maturation of follicular T-helpers. *Immunologiya = Immunology* 2018;39(4):230–8. (In Russ.).
- Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E. et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000;192(11):1545–52. DOI: 10.1084/jem.192.11.1545
- Chavez-Galan L., Arenas-Del Angel M.C., Zenteno E. et al. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. *Cell Mol Immunol* 2009;6(1):15–25. DOI: 10.1038/cmi.2009.3
- Valentine K.M., Davini D., Lawrence T.J. et al. CD8 follicular T cells promote B cell antibody class switch in autoimmune disease. *J Immunol* 2018;201(1):31–40. DOI: 10.4049/jimmunol.1701079
- Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10(7):490–500. DOI: 10.1038/nri2785
- Pavkovic M., Georgievski B., Cevreska L. et al. CTLA-4 exon 1 polymorphism in patients with autoimmune blood disorders. *Am J Hematol* 2003;72(2):147–9. DOI: 10.1002/ajh.10278
- Visco C., Barcellini W., Maura F. et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2014;89(11):1055–62. DOI: 10.1002/ajh.23785
- Zhu H., Zhao M., Cao Z. et al. The clinical characteristics of autoimmune haemolytic anaemia/Evans syndrome patients with clonal immunoglobulin/T cell receptor gene rearrangement. *Autoimmunity* 2020;53(7):394–9. DOI: 10.1080/08916934.2020.1818231
- Klonowski K.D., Monestier M. Ig heavy-chain gene revision: leaping towards autoimmunity. *Trends Immunol* 2001;22(7):400–5. DOI: 10.1016/s1471-4906(01)01953-6
- Barcellini W., Zaninoni A., Fattizzo B. et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol* 2018;93(9):E243–6. DOI: 10.1002/ajh.25212
- Смирнова С.Ю. Клональные реаранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и генов Т-клеточного рецептора у пациентов с заболеваниями системы крови. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.  
Smirnova S.Yu. Clonal rearrangements of immunoglobulin heavy and light chain genes and T-cell receptor genes in patients with blood system diseases. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. (In Russ.).

34. Segel G.B., Lichtman M.A. Direct antiglobulin (“Coombs”) test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52(4):152–60. DOI: 10.1016/j.bcmd.2013.12.003
35. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н., Богданова И.О. Применение прямого антиглобулинового теста для выявления аутоантител при анемиях различного генеза. *Онкогематология* 2017;12(3):57–62. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-57-62
36. Mineeva N.V., Krobinec I.I., Bodrova N.N., Bogdanova I.O. The use of direct antiglobulin test to detect autoantibodies in patients with anemia of various origins. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):57–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-57-62
37. Hill A., Hill Q.A. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):382–9. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.382
38. Никулина О.Ф. Лечение острых и резистентных форм аутоиммунной гемолитической анемии и мониторинг активности гемолиза. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. Nikulina O.F. Treatment of acute and resistant autoimmune hemolytic anemia and hemolysis activity monitoring. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).
39. Birgens H., Frederiksen H., Hasselbalch H.C. et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy *versus* glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2013;163(3):393–9. DOI: 10.1111/bjh.12541
39. Гильдеева Г.Н., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В. Механизмы действия ритуксимаба. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015;78(12):51–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-12-51-56
40. Gildeeva G.N., Kudlay D.A., Lukianov S.V. Rituximab mechanism of action. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology* 2015;78(12):51–6. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-12-51-56
40. Michel M., Terriou L., Roudot-Thoraval F. et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol* 2017;92(1):23–7. DOI: 10.1002/ajh.24570
41. Lechner K., Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116(11):1831–8. DOI: 10.1182/blood-2010-03-259325
42. Alonso H.C., Manuel A.A.V., Amir C.G.C. et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res* 2017;52(1):44–9. DOI: 10.5045/br.2017.52.1.44
43. Michel M., Godeau B., Aladjidi N., Perel Y. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Accessed 30 April 2018.
44. 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(4):304–13. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.014
45. Flores G., Cunningham-Rundles C., Newland A.C., Bussel J.B. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44(4):237–42. DOI: 10.1002/ajh.2830440404
46. Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R. et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91(4):460–6.
47. Treatment and prognosis of cold-antibody AIHA. In: *The Haemolytic Anaemias*, Vol. 3. Ed.: J. Dacie. London: Churchill Livingstone, 1992.
48. Berentsen S., Tjønnfjord G.E., Brudevold R. et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115(1):79–83. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03078.x
49. Berentsen S., Ulvestad E., Tore Gjertsen B. et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103(8):2925–8. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3597
50. Schöllkopf C., Kjeldsen L., Weiss Bjerrum O. et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47(2):253–60. DOI: 10.1080/10428190500286481
51. Berentsen S., Randen U., Vågan A.M. et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116(17):3180–4. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288647

#### Вклад авторов

П.И. Васильченко: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; И.В. Гальцева, Е.А. Лукина: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование рукописи.

#### Authors' contributions

P.I. Vasilchenkova: review of publications on the article topic, data analysis and interpretation, article writing; I.V. Galtseva, E.A. Lukina: concept and design development, scientific article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

П.И. Васильченко / P.I. Vasilchenkova: <https://orcid.org/0000-0002-0837-5603>  
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>  
Е.А. Лукина / E.A. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.