

Одобрено
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «15» сентября 2016 года
Протокол №11

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ВЗРОСЛЫХ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение АИГА	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	16
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	16
Диагностика и лечение на стационарном уровне	16
Медицинская реабилитация	30
Паллиативная помощь	30
Сокращения, используемые в протоколе	30
Список разработчиков протокола	31
Конфликт интересов	31
Список рецензентов	31
Список использованной литературы	31

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
D59.0	Медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия	283.0	Аутоиммунные гемолитические анемии
D59.1	Другие аутоиммунные гемолитические анемии Аутоиммунная гемолитическая болезнь (холодовый тип) (тепловой тип) Хроническая болезнь, вызываемая холодовыми гемагглютининами "Холодовая агглютининовая": болезнь . гемоглобинурия Гемолитическая анемия: . холодовый тип (вторичная) (симптоматическая) . тепловой тип (вторичная) (симптоматическая) Исключены: синдром Эванса (D69.3) гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P55.-) пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (D59.6)		

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи скорой медицинской помощи, врачи общей практики, терапевты, гематологи.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение [1]: Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов.

8. Классификация [2]:

АИГА делят на идиопатические (первичные) и симптоматические (вторичные). У более чем 50% пациентов развитие АИГА имеет вторичный характер (таблица 1). В 10% случаев АИГА причиной гемолиза являются различные лекарственные препараты. [2] Список препаратов, которые могут вызывать развитие аутоиммунного гемолиза или приводить к выявлению антиэритроцитарных антител – см. приложение 1.

Серологические свойства аутоантител легли в основу деления АИГА на четыре формы:

- с неполными тепловыми агглютининами (80% всех больных);
- с полными холодовыми агглютининами (12—15% всех случаев);
- с тепловыми гемолизинами;
- с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната—Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях).

Таблица 1 - Частота и типы антител при вторичной АИГА[1]

Заболевание или состояние *	Частота АИГА, %	АИГА с тепловыми аутоантителами	АИГА с холодовыми аутоантителами
ХЛЛ	2.3-4.3	87%	7%
НХЛ (кроме ХЛЛ)	2,6	Более часто	м
IgM гаммапатия	1,1	нет	все
Лимфома Ходжкина	0,19-1,7	Почти все	редко
Солидные опухоли	Очень редко	2/3	1/3
Дермоидная киста яичников	Очень редко	все	нет
СКВ	6,1	Почти все	редко
Неспецифический язвенный колит	1,7	все	нет
Общий вариабельный иммунодефицит	5,5	все	нет
Аутоиммунные лимфопролиферативные заболевания	50	все	нет
После аллогенной ТКМ	44	да	да
После трансплантации органов	5,6 (поджелудочная железа)	да	нет
Медикаментозно-индукционная при ХЛЛ	2.9-10.5 очень редко	Почти все	редко
Интерферон	Частота 11.5/100 000 пациент-лет	все	нет

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ (УД – В) [1]:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Основными синдромами при *гемолитических анемиях* являются:

- нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина.

В зависимости от уровня гемоглобина выделяют 3 степени тяжести анемии:

- I (легкая степень)- Hb более 90 г/л;
- II (средняя степень)- от 90 до 70 г/л;
- III (тяжелая степень)- менее 70 г/л.

Клинически тяжесть состояния пациента не всегда соответствует уровню гемоглобина: остро развивающаяся анемия сопровождается значительно более выраженной симптоматикой, чем хроническая, при которой есть время для адаптации органов и тканей. Пожилые пациенты переносят анемию хуже, чем молодые, поскольку компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы у них, как правило, снижены.

При гемолитическом кризе признаки тяжелой анемии являются выраженными на фоне острого начала:

- лихорадки;
- боли в животе;
- головной боли;
- рвоты;
- олигурии и анурии с последующим развитием шока.

Синдром гемолиза, который может проявляться жалобами на:

- иктеричность кожи и видимых слизистых оболочек (желтуха);
- потемнение мочи.
- при внутрисосудистом гемолизе цвет мочи может быть от розового до почти черного. Цвет зависит от концентрации гемоглобина, степени диссоциации гема. Цвет мочи при гемоглобинурии необходимо отличать от гематурии, когда при микроскопическом исследовании видны целые эритроциты. Цвет мочи может быть также красным из-за приема лекарственных препаратов (антипирин), пищи (свеклы) или при порфирии, миоглобинурии, которая развивается при определенных состояниях (массивное травматичное повреждение мышц, электрический шок, артериальный тромбоз и др.).
- появление чувствительности при давлении, чувства тяжести или боли в левом подреберье, связанные с увеличением селезенки. Чаще степень увеличения селезенки имеет незначительный или умеренный характер.

У более чем 50% пациентов развитие АИГА имеет вторичный характер, в связи с чем в клинической картине могут доминировать симптомы основного заболевания (таблица 1).

Физикальное обследование:

Результаты физикального обследования определяются темпом и степенью гемолиза, наличием или отсутствием коморбидности, заболеваний, вызвавших развитие АИГА. В стадии компенсации состояние удовлетворительное, может отмечаться легкая субиктеричность кожных покровов, видимых слизистых, небольшая спленомегалия, признаки основного заболевания, например, СКВ, лимфопролиферативного заболевания и др. В этой ситуации наличие легкой АИГА может быть не диагностировано.

При гемолитическом кризе:

- состояние средней тяжести или тяжелое;
- бледность кожи и слизистых;
- расширение границ сердца, глухость тонов, тахикардия, sistолический шум на верхушке;
- одышка;
- слабость;
- головокружение;
- билирубиновая интоксикация: иктеричность кожи и слизистых, тошнота, рвота, боли в животе, головокружение, головные боли, лихорадка, в некоторых случаях расстройства сознания, судороги;
- при внутриклеточном гемолизе: гепатосplenомегалия;
- при смешанном и внутрисосудистом гемолизе: изменение мочи за счет гемоглобинурии.

Лабораторные исследования:

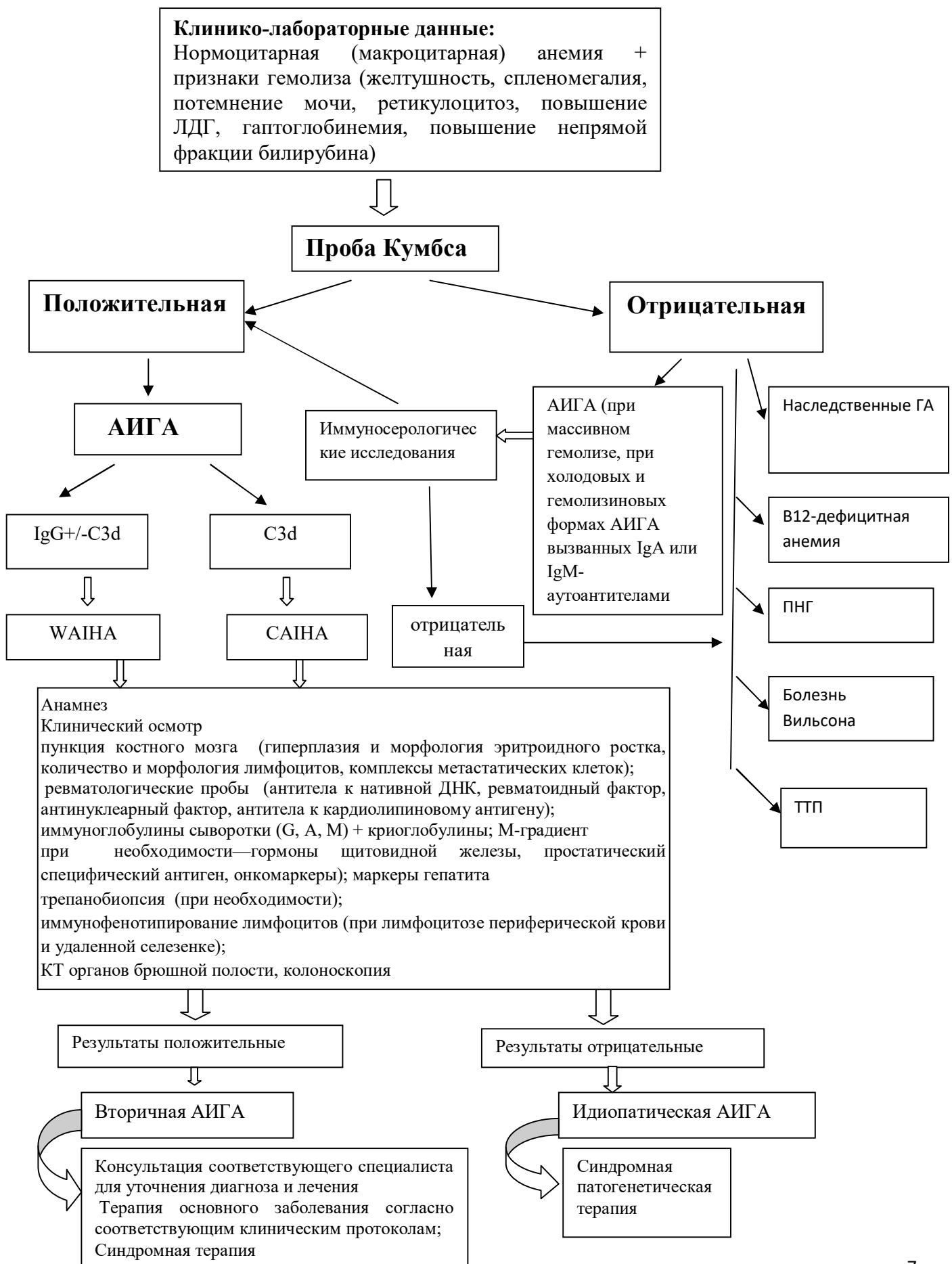
- Общий анализ крови, в т. ч. тромбоцитов и ретикулоцитов: анемия разной степени тяжести нормохромная; ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в период криза; в мазке периферической крови, как правило, микросферациты;
- биохимический анализ крови:
- билирубин с фракциями (гипербилирубинемия, преобладает непрямая, неконъюгированная фракция),
- ЛДГ (повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2—8 раз в зависимости от интенсивности гемолиза),
- гаптоглобин – показатель гемолиза;
- общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, ГГТП, С-реактивный белок, щелочная фосфотаза – оценка состояния печени, почек
- глюкоза – исключение диабета;
- прямая проба Кумбса в большинстве случаев – положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA или IgM-автоантителами, может быть отрицательной.
- титр холодовых агглютининов;

- непрямая проба Кумбса (обязательна при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов);
- гемосидерин в моче – исключение внутрисосудистого гемолиза;
- общий анализ мочи (обязательна визуальная оценка цвета мочи);
- определение меди в суточной моче, церулоплазмина в сыворотке крови – исключение болезни Вильсона-Коновалова;
- пункция костного мозга (гиперплазия и морфология эритроидного ростка, количество и морфология лимфоцитов, комплексы метастатических клеток);
- трепанобиопсия (при необходимости) – исключение вторичной АИГА;
- иммунофенотипирование лимфоцитов (при лимфоцитозе периферической крови и удаленной селезенке) – исключение вторичной АИГА;
- витамин В12, фолат – исключение мегалобластных анемий ;
- показатели обмена железа (в том числе трансферрин, ферритин сыворотки и эритроцитов)- исключение железодефицита;
- развернутая коагулограмма + волчаночный антикоагулянт – оценка состояния гемостаза, исключение АФС;
- ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипиновому антигену) - исключение вторичной АИГА;
- иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины;
- при необходимости—гормоны щитовидной железы, простатический специфический антиген, онкомаркеры- исключение вторичной АИГА;
- определение группы крови по системе АВ0, резус-фактора;
- анализ крови на ВИЧ – при необходимости трансфузии;
- анализ крови на сифилис – стандартное обследование на любом уровне;
- определение HBsAg в сыворотке крови методом ИФА – скрининг на гепатит В;
- определение суммарных антител к вирусу гепатита С (HCV) в сыворотке крови методом ИФА – скрининг на гепатит С.

Инструментальные исследования:

- рентгенография легких (при необходимости КТ);
- ФГДС;
- ирригоскопия/ректороманоскопия/колоноскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы.

2) Диагностический алгоритм (схема 1 [1]):



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии подтверждения диагноза
АИГА с неполными тепловыми агглютининами (первичная)	Наличие анемии, гемолиза	Прямая проба Кумбса, пункция костного мозга (гиперплазия и морфология эритроидного ростка, количество и морфология лимфоцитов, комплексы метастатических клеток); иммунофенотипирование лимфоцитов (при лимфоцитозе периферической крови и удаленной селезенке); Ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антитела к кардиолипиновому антигену); иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины; гормоны щитовидной железы, простатический специфический антиген, онкомаркеры); • УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы; • рентгенография легких (при необходимости КТ); колоноскопия	положительная прямая проба Кумбса, отсутствие данных за вторичный характер анемии
АИГА с полными холодовыми агглютининами	Наличие анемии, синдрома гемолиза	титр холодовых агглютининов; общий анализ мочи (обязательна визуальная оценка цвета мочи); определение гемосидерина иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины;	В клинической картине - непереносимость холода (посинение, а затем побеление пальцев рук, ног, ушей, кончика носа, резкая боль в конечностях), сезонность заболевания. При обследовании - невозможность определения группы крови и подсчета эритроцитов, появление М-градиента, высокий титр холодовых антител при $t 4^0$
Наследственные	Наличие анемии,	Прямая проба Кумбса, УЗИ	Анамнез с детства,

гемолитические анемии	синдрома гемолиза	желчного пузыря, селезенки, морфология эритроцитов, при необходимости определение активности ферментов эритроцитов, электрофорез гемоглобина	отягощенная наследственность, при осмотре- стигмы эмбриогенеза, отрицательная прямая проба Кумбса
В12-дефицитная анемия	Наличие анемии, синдрома гемолиза	Исследование витамина В12	Фуникулярный миелоз, снижение витамина В12 Отрицательная прямая проба Кумбса
Болезнь Вильсона	Наличие анемии, синдрома гемолиза в дебюте заболевания	Прямая проба Кумбса, исследование меди в моче, церулоплазмина в крови, консультация невропатолога, окулиста	Признаки поражения нервной системы, печени, наличие колец Кайзера — Флейшера, снижение уровня церулоплазмина в плазме крови, снижение содержания меди в плазме крови, повышение экскреции меди с мочой
ПНГ	Наличие анемии, синдрома гемолиза	иммунофенотипирование периферической крови для выявления процента ПНГ эритроцитов I, II и III типов методом проточной цитофлуориметрии	пробы сахарозная и Хема положительные; иммунофенотипирование-экспрессия GPI-связанных протеинов; сыворотка больного не вызывает гемолиз эритроцитов донора

4) Тактика лечения [3]: только при отсутствии показаний к госпитализации: на амбулаторном этапе часто продолжается лечение, начатое в стационаре, мониторинг клинико-лабораторных показателей с дальнейшей коррекцией терапии.

– **Немедикаментозное лечение:**

Режим II. При длительной терапии ГКС регулярные физические упражнения, устранение факторов риска случайных потерь равновесия, падений (С), отказ от курения. При АИГА с холодовыми антителами избегать переохлаждений.

Диета: с целью профилактики глюкокортикоидного остеопороза адекватное потребление кальция и витамина D, ограничение потребления алкоголя (D).

– **Медикаментозное лечение:**

Перечень основных лекарственных средств:

- Преднизолон;

Перечень дополнительных лекарственных средств

- Ритуксимаб концентрат для приготовления раствора для инфузии 100 мг;
- Циклоспорин;
- Амлодипин;

- лизиноприл;
- атенолол;
- торасемид;
- фолиевая кислота;
- алэндронат;
- ризедронат;
- золендронат;
- альфакальцидол;
- карбонат кальция;
- парацетамол;
- хлорпирамин;
- омепразол;
- эноксапарин;
- надропарин;
- амоксициллин/claveulanовая кислота;
- левофлоксацин;
- раствор натрия хлорида.

Терапия АИГА в настоящее время не базируется исключительно на основе ретроспективных и нескольких проспективных исследований при отсутствии рандомизированных исследований и не имеет высокого уровня доказательности. Также отсутствуют формальные консенсусы по определению полной или частичной ремиссии. Таким образом, описанные далее рекомендации по терапии АИГА имеют уровень доказательности Д.

Первая линия терапии.

Глюкокортикоиды.

Первой линией терапии для пациентов с АИГА с тепловыми антителами являются глюкокортикоиды. Стартовая доза преднизолона или метипреднизолона 1 мг/кг (внутрь или внутривенно¹). Обычно в течение 1-3 недель стартовой терапии (проводимой в стационаре) уровень гематокрита увеличивается более чем 30% или уровень гемоглобина более 100 г/л (необходимости в нормализации уровня гемоглобина нет). В случае, если терапевтическая цель достигнута, доза преднизолона снижается до 20-30 мг в сутки в течение нескольких недель. В случае, если данные цели не достигаются к концу 3й недели, то подключают терапию второй линии. Снижение дозы преднизолона продолжается на амбулаторном этапе. Медленное снижение дозы преднизолона проводят в случае достижения терапевтического эффекта. Снижать дозу преднизолона начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 20—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

1 Дозы ГКС при пероральном приеме и внутривенном введении эквивалентны

быть еще больше замедлен: по 2,5 мг каждые 2 недели с целью полной отмены препарата. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3—4 месяцев. Проводится мониторинг уровня гемоглобина, ретикулоцитов. В случае, если в течение 3-4 месяцев при приеме преднизолона в дозе 5 мг в сутки сохраняется ремиссия, должна быть предпринята попытка полной отмены препарата. 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. Фактически, пациенты, получающие низкие дозы ГКС более 6 месяцев имеют меньшую частоту рецидивов и большую продолжительность ремиссии по сравнению с пациентами, которые прекратили терапию до 6 месяцев терапии [2]. Сопроводительная терапия при лечении стероидами может включать бифосфонаты, витамин Д, кальций, поддерживающую терапию фолиевой кислотой. Проводится мониторинг уровня глюкозы крови и активное лечение диабета, так диабет является большим фактором риска смерти из-за инфекции. Необходимо оценивать риска тромбоэмболии легочной артерии, особенно у пациентов с АИГА и волчаночным антикоагулянтом или рецидивом АИГА после спленэктомии 38.

Терапия 1 линии ГКС эффективна у 70–85% пациентов; однако большинству пациентов для сохранения уровня гемоглобина в пределах 90-100 г/л требуется поддерживающая терапия ГКС, у 50% достаточной является доза 15 мг/сутки и меньше и приблизительно 20-30% пациентов необходимы более высокие дозы преднизолона. Считают, что монотерапия ГКС эффективна менее чем у 20% пациентов[3]. У пациентов с резистентностью к 1 линии терапии необходимо повторно оценить возможность вторичной АИГА, так как АИГА с тепловыми агглютининами, ассоциированная с злокачественными опухолями, НЯК, тератомой яичников или с IgM являются часто стероидорефрактерными.

Вторая линия терапии.

Сplenэктомия.

После проведения спленэктомии повышается риск тяжелых инфекций, связанных с *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Пациентам назначаются поливалентные пневмококковые, менингококковые, Капсулярный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b (PRP) конъюгированного со столбнячным антителом (ТТ) вакцины за 2-4 недели до спленэктомии. У пациентов, получавших в последние 6 месяцев ритуксимаб вакцинация может быть неэффективной. После операции- тромбопрофилактика низкими дозами низкомолекулярных гепаринов; постепенная отмена ГКС согласно описанной выше схеме, пневмококковая вакцина- каждые 5 лет. Пациенты после спленэктомии должны быть информированы о риске инфекций и необходимости при любом фебрильном эпизоде принимать антибиотики из группы пенициллинов или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин); также они должны быть информированы о риске венозных тромбоэмболий.

Ритуксимаб.

Показания для назначения ритуксимаба:

- резистентные формы АИГА с нарастающим количеством различных осложнений;
- отказ от спленэктомии;
- пожилой возраст с высокой степенью риска осложнений первой и второй линий терапии
- противопоказания к спленэктомии, высокий риск венозных тромбоэмболий.

Противопоказания к назначению ритуксимаба:

- непереносимость препарата;
- активный гепатит В и С;
- острые вирусная или бактериальная инфекция.

Стандартный режим - 375 мг/м² в 1, 8, 15 и 22й дни. Пациенты, находящиеся на терапии ГКС до начала терапии ритуксимабом, должны продолжать прием ГКС до первых признаков ответа на ритуксимаб.

Эффективность ритуксимаба в стандартной дозе при АИГА с тепловыми антителами: общий ответ 83-87%, полный ответ 54-60, безрецидивная выживаемость у 72% в течение 1 года и 56%- в течение 2 лет [4].

Время наступления ответа варьирует от 1 месяца у 87,5% до 3 месяцев- 12,5 % [5]. При повторном курсе эффективность ритуксимаба может быть более высокой по сравнению с первым курсом. Ответ на терапию наблюдается в монорежиме или в комбинации с ГКС, иммуносупрессантами и интерфероном –α и не зависит от первичной терапии [7].

Токсичность терапии: Препарат имеет хороший профиль безопасности. Очень редко, как правило, после первой инфузии лихорадка, озноб, сыпь, или боль в горле. Более серьезные реакции включают сывороточную болезнь и (очень редко), бронхоспазм, анафилактический шок, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоз артерий сетчатки, инфекции (эпизоды инфекции приблизительно у 7%), и развитие фульминантного гепатита за счёт реактивации гепатита В. В редких случаях прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Ритуксимаб в низкой дозе (100 мг/неделю в течение 4 недель) в качестве первой или второй линии терапии дает общий ответ в 89% (полный ответ в 67%) и безрецидивный период в течение 36 месяцев у 68%. Приблизительно 70% пациентов, получавших ГКС и ритуксимаб имели ремиссию 36 месяцев по сравнению с 45% пациентов, которые получали монотерапию стероидами [6].

Иммуносупрессивные препараты.

Основным фактором выбора иммуносупрессивного препарата должна быть безопасность пациента, потому что ожидаемая эффективность всех препаратов низкая и лечение может быть более опасным для пациента, чем лечение заболевания (таблица 2). При длительном лечении поддерживающая терапия может проводиться на амбулаторном этапе под контролем специалиста.

Таблица 2 - Иммуносупрессивная терапия АИГА

Препарат	Дозировка	Эффективность	Примечание
Азатиоприн	100-150 мг/день или 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	Ответ меньше, чем у 1/3 пациентов ²	Трудности дозировки из-за узкого терапевтического окна, гиперчувствительности из-за генетических особенностей или взаимодействия с другими препаратами. Редко проявляются: слабость, потливость, повышение трансаминаз, тяжелая нейтропения с инфекцией, панкреатит.
Циклофосфамид	100 мг/день	Ответ меньше, чем у 1/3 пациентов	При длительном лечении имеет существенный мутагенный потенциал
Циклоспорин А	5 мг/кг/сут 6 дней, затем до 3 мг/кг/сут (уровень циклоспорина в крови в пределах 200-400пг/мл)	Имеются ограниченные сведения об эффективности у ¾ пациентов с АИГА с тепловыми антителами и жизнеугрожающим, рефрактерным гемолизом 48 Комбинация циклоспорина, преднизолона и даназола дала полный ответ у 89% по сравнению с 58% пациентов, находящихся на терапии преднизолоном и даназолом.	увеличение креатинина в сыворотке крови, гипертония, повышенная утомляемость, парестезии, гиперплазия десен, миалгия, диспепсия, гипертрихоз, трепор
Микофеинолата мофетил	Начальная доза 500 мг/сут с увеличением до 1000 мг/сут от 2 до 13 мес	Ограничены данные по применению у пациентов с рефрактерной АИГА с тепловыми антителами. Был успешно применен в сочетании с ритуксимабом в случае рефрактерной АИГА после ТГСК [7]	головная боль, боли в пояснице, вздутие живота, анорексия, тошнота

– Алгоритм действий при неотложных ситуациях:

- при подозрении на наличие гемолитического криза (лихорадка, бледность, желтушность кожных покровов, потемнение мочи, спленомегалия, сердечно-сосудистая недостаточность, анемический шок, анемическая кома) – вызов бригады СМП для экстренной транспортировки пациента в гематологическое отделение или отделение интенсивной терапии в зависимости от тяжести состояния;
- мониторинг жизненно-важных функций: частота и характер дыхания, частота и ритмичность пульса, показатели систолического и диастолического АД, количество и цвет мочи;
- при наличии признаков нарушения витальных функций (острая сердечная недостаточность, признаки шока, почечной недостаточности) – неотложная помощь: обеспечение венозного доступа, инфузия коллоидных препаратов, при подозрении на внутрисосудистый гемолиз – профилактика почечной недостаточности (фurosемид), оксигенация кислородом.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- консультация гепатолога – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- консультация гинеколога – при беременности, метrorрагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- консультация дерматовенеролога – при кожном синдроме;
- консультация инфекциониста – при подозрении на вирусные инфекции;
- консультация кардиолога – при неконтролируемом АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- консультация невропатолога – при остром нарушении мозгового кровообращения, менингите, энцефалите, нейролейкозе;
- консультация нейрохирурга – при остром нарушении мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- консультация нефролога (эфферентолог) – при почечной недостаточности;
- консультация онколога – при подозрении на солидные опухоли;
- консультация оториноларинголога – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- консультация офтальмолога – при нарушении зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- консультация проктолога – при анальной трещине, парапроктите;
- консультация психиатра – при психозах;
- консультация психолога – при депрессиях, анорексии и т.п.;
- консультация реаниматолога – при лечении тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.
- консультация ревматолога – при СКВ;

- консультация торакального хирурга – при экссудативном плевrite, пневмотораксе, зигомикозе легких;
- консультация трансфузиолога – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, остром массивном гемолизе;
- консультация уролога – при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыделительной системы;
- консультация фтизиатра – при подозрении на туберкулез;
- консультация хирурга – при хирургических осложнениях (инфекционные, геморрагические);
- консультация челюстно-лицевого хирурга – при инфекционно-воспалительных заболеваниях зубо-челюстной системы.

6) Профилактические мероприятия:

- при вторичной АИГА- адекватное лечение основного заболевания;
- при АИГА с холодовыми антителами – избегать переохлаждений.

7) Мониторинг состояния пациента:

Для мониторинга эффективности лечения в амбулаторной карте отмечается: общее состояние пациента, показатели общего анализа крови, включая ретикулоциты и тромбоциты, биохимические показатели – уровень билирубина, ЛДГ, иммуноферментное определение количества иммуноглобулинов на мембране эритроцитов, прямую пробу Кумбса.

Индивидуальная карта наблюдения пациента

Категория пациентов	Общий анализ крови, включая ретикулоциты	Биохимический анализ (билирубин с фракциями, ЛДГ)	Прямая проба Кумбса	Иммуноферментное определение количества иммуноглобулинов на мембране эритроцитов	Консультация гематолога
Консервативное лечение	В процессе лечения-не реже 1 раз в 10 дней; После достижения ремиссии –1 раз в месяц;	В процессе лечения-не реже 1 раз в 10 дней; После достижения ремиссии –1 раз в 2 месяца;	1 раз в 3-6 месяцев	1 раз в 2 месяца	Д учёт и наблюдение у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

8) Индикаторы эффективности лечения [12]:

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.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ, УД – А [1]:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- коррекция терапии;
- проведение курсов патогенетической терапии;
- подготовка к спленэктомии.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- гемолитический криз;
- некомпенсированная анемия.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ [1]:

1) Диагностические мероприятия:

- сбор жалоб, анамнеза;
- физикальное обследование.

2) Медикаментозное лечение: нет.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1,5]:

1) Диагностические критерии: см. пункт 9, подпункт 1.

2) Диагностический алгоритм: см. пункт 9, подпункт 2.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов и ретикулоцитов в мазке);
- биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой билирубин, ЛДГ);
- прямая проба Кумбса.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- определение уровня гаптоглобина;
- группа крови и резус фактор;

- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевина, АЛаT, АСaT, глюкоза, ЛДГ, ГГТП, С-реактивный белок, щелочная фосфотаза);
- обмен железа (определение уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и уровень ферритина);
- определение концентрации фолиевой кислоты и витамина В12;
- иммунофенотипирование лимфоцитов (при лимфоцитозе, подозрении на лимфопролиферативное заболевание, неэффективности терапии кортикоидами);
- Электрофорез белков сыворотки и мочи с иммунофиксацией (при лимфоцитозе, подозрении на лимфопролиферативное заболевание, неэффективности терапии кортикоидами);
- миелограмма;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;
- ИФА на маркеры вирусов герпес-группы;
- коагулограмма, волчаночный антикоагулянт;
- проба Реберга-Тареева (определение скорости клубочковой фильтрации);
- титр холодовых агглютининов;
- непрямая проба Кумбса (обязательна при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов);
- определение гемосидерина, меди и гемоглобина в моче;
- трепанобиопсия костного мозга с гистологическим исследованием;
- витамин В12, фолат;
- показатели обмена железа (в том числе трансферрин, ферритин сыворотки и эритроцитов);
- коагулограмма + волчаночный антикоагулянт;
- ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипиновому антигену);
- иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины;
- гормоны щитовидной железы, простатический специфический антиген, онкомаркеры;
- общий анализ мочи;
- рентгенография органов грудной клетки;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- ирригоскопия/ректороманоскопия/колоноскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы;
- УЗДГ артерий и вен;
- ЭКГ;
- эхокардиография;
- суточное мониторирования АД;

- суточное мониторирование ЭКГ.

5) Тактика лечения (УД-В) [1,5]: пациенты госпитализируются в гематологическое отделение, при нарушении витальных функций – в отделение реанимации.

- **Немедикаментозное лечение:** диета с учетом коморбидности, режим - II.

- **Медикаментозное лечение:**

1 линия терапии.

Глюкокортикоиды.

Первой линией терапии для пациентов с АИГА с тепловыми антителами являются глюкокортикоиды. Кортикоиды, обычно преднизолон, назначают в стартовой дозе — 1 мг/кг в сутки (50—80 мг/сут) в течение 1-3 недель до увеличения уровня гематокрита более чем 30% или уровня гемоглобина более 100 г/л. В случае, если указанная цель не достигнута в течение 3 недель, должна быть начата вторая линия терапии, так как терапия ГКС считается неэффективной. Увеличение дозы преднизолона до 2 мг/кг/сут (90—160 мг/сут) не улучшает результаты лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений. В случае, если терапевтическая цель достигнута, доза преднизолона снижается до 20-30 мг в сутки. Снижать дозу преднизолона начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 20—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: по 2,5 мг каждые 2 недели с целью полной отмены препарата. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3—4 месяцев. Проводится мониторинг уровня гемоглобина, ретикулоцитов. В случае, если в течение 3-4 месяцев при приеме преднизолона в дозе 5 мг в сутки сохраняется ремиссия, должна быть предпринята попытка полной отмены препарата. 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. Фактически, пациенты, получающие низкие дозы ГКС более 6 месяцев имеют меньшую частоту рецидивов и большую продолжительность ремиссии по сравнению с пациентами, которые прекратили терапию до 6 месяцев терапии [8]. Альтернативой продолжительного использования кортикостероидов (до 3-4 месяцев) являются короткие курсы (до 3- недель) курса с последующим переходом на вторую линию терапии [9].

Все пациенты, находящиеся на терапии стероидами должны получать бифосфонаты, витамин Д, кальций, поддерживающую терапию фолиевой кислотой. [10] Проводится мониторинг уровня глюкозы крови и активное лечение диабета, так диабет является большим фактором риска смерти из-за инфекции.

Необходимо оценивать риска тромбоэмболии легочной артерии, особенно у пациентов с АИГА и волчаночным антикоагулянтом или рецидивом АИГА после спленэктомии.

Пациентам с особенно быстрым гемолизом и очень тяжелой анемией или сложными случаями (синдром Эванса) проводится введение метилпреднизолона в дозе 100–200 мг/день в течение 10–14 дней или 250–1000 мг/день в течение 1-3 дней. Терапия высокими дозами ГКС в литературе представлена преимущественно в виде описания клинических случаев.^{19,20}

Терапия 1 линии ГКС эффективна у 70–85% пациентов; однако большинству пациентов для сохранения уровня гемоглобина в пределах 90-100 г/л требуется поддерживающая терапия ГКС, у 50% достаточной является доза 15 мг/сутки и меньше и приблизительно 20-30% пациентов необходимы более высокие дозы преднизолона. Считают, что монотерапия ГКС эффективна менее чем у 20% пациентов. [11, 12] У пациентов с резистентностью к 1 линии терапии необходимо повторно оценить возможность вторичной АИГА, так как АИГА с тепловыми агглютининами, ассоциированная с злокачественными опухолями, НЯК, тератомой яичников или с IgM являются часто стероидорефрактерными.

Вторая линия терапии

При выборе терапии второй линии имеется несколько опций, и при выборе каждой из них необходимо взвесить пользу/риск в каждом случае (рис.2).

Сplenэктомия.

Сplenэктомия, по общему мнению, является наиболее эффективным и подходящим методом терапии 2 линии для АИГА с тепловыми антителами.

Показания к спленэктомии:

- Рефрактерность или непереносимость кортикостероидов;
- Необходимость проведения постоянной поддерживающей терапии преднизолоном в дозе более 10 мг/сутки;
- Частые рецидивы.

Преимуществами спленэктомии является достаточно высокая эффективность с достижением частичной или полной ремиссии у 2/3 пациентов (38-82% с учетом вторичных форм АИГА, при которых ответ меньше, чем при идиопатической АИГА), значительное количество пациентов остаются в ремиссии, не требуя медикаментозного вмешательства в течение 2 лет и более; возможность выздоровления приблизительно у 20%. [13]

После спленэктомии пациентам с персистирующими или рецидивирующими гемолизом часто требуются меньшие дозы ГКС, чем до спленэктомии.

Недостатки спленэктомии:

- Отсутствие надежных предикторов результата спленэктомии;
- Риск хирургических осложнений (ТЭЛА, внутрибрюшное кровотечение, абсцесс брюшной полости, гематома) – 0,5-1,6% при лапароскопической спленэктомии и 6% при обычной спленэктомии) [14] ;
- Риск развития инфекции- 3,3-5% (наиболее опасна пневмококковая септицемия) со смертностью до 50% [15, 16].

После проведения спленэктомии повышается риск тяжелых инфекций, связанных с *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. Пациентам назначаются поливалентные пневмококковые, менингококковые, Капсулярный полисахарид *Haemophilus influenzae* типа b (PRP) конъюгированного со столбнячным анатоксином (ТТ) вакцины за 2-4 недели до спленэктомии. У пациентов, получавших в последние 6 месяцев ритуксимаб вакцинация может быть неэффективной.

После операции- тромбопрофилактика низкими дозами низкомолекулярных гепаринов; постепенная отмена ГКС согласно описанной выше схеме, пневмококковая вакцина- каждые 5 лет. Пациенты после спленэктомии должны быть информированы о риске инфекций и необходимости при любом фебрильном эпизоде принимать антибиотики из группы пенициллинов или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин); также они должны быть информированы о риске венозных тромбоэмболий.

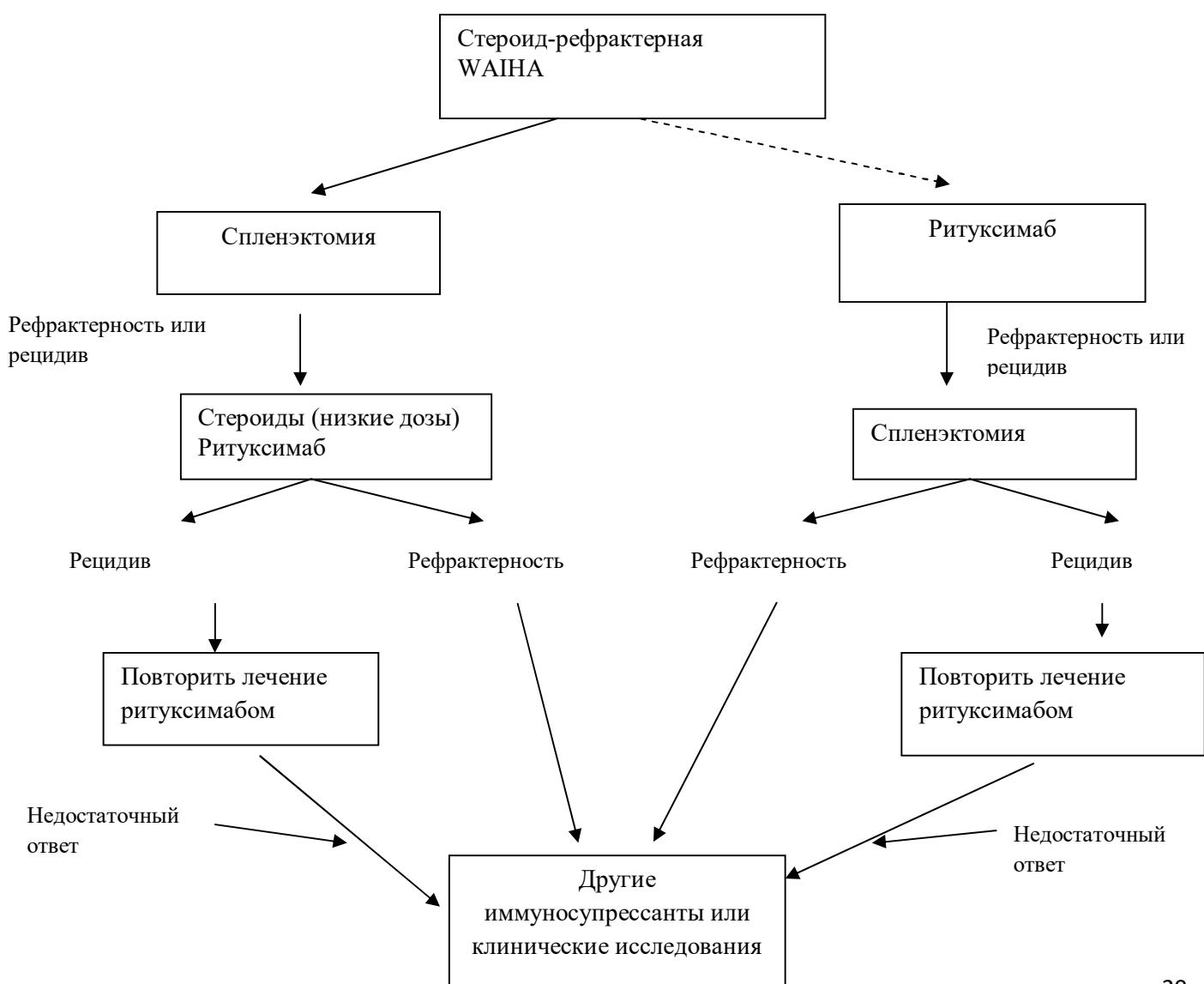


Рисунок 2. Алгоритм лечения стероид-рефрактерной АИГА.

Ритуксимаб.

Показания для назначения ритуксимаба:

- резистентные формы АИГА с нарастающим количеством различных осложнений;
- отказ от спленэктомии;
- пожилой возраст с высокой степенью риска осложнений первой и второй линий терапии;
- противопоказания к спленэктомии (массивное ожирение, технические проблемы), высокий риск венозных тромбоэмболий.

Противопоказания к назначению ритуксимаба:

- непереносимость препарата;
- активный гепатит В и С;
- острые вирусная или бактериальная инфекция.

Лечение “Last option” (терапия отчаяния)

Высокие дозы циклофосфамида (50 мг/кг/день в течение 4 дней) в сопровождении колонистимулирующего фактора были эффективны у 5 из 8 пациентов с крайне рефрактерной АИГА с тепловыми антителами.

Алемтузумаб показал эффективность при лечении небольших групп пациентов с рефрактерной АИГА, однако, в связи с высокой токсичностью, считается как «крайняя мера» (last resort) в лечении тяжелой идиопатической АИГА, рефрактерной ко всем предыдущим вариантам терапии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Информация об использовании ТГСК при АИГА с тепловыми антителами ограничена единичными случаями или небольшими группами, в основном при синдроме Эванса с достижением полной ремиссии приблизительно 60% при аллогенной и 50%- при аутологичной ТКМ .

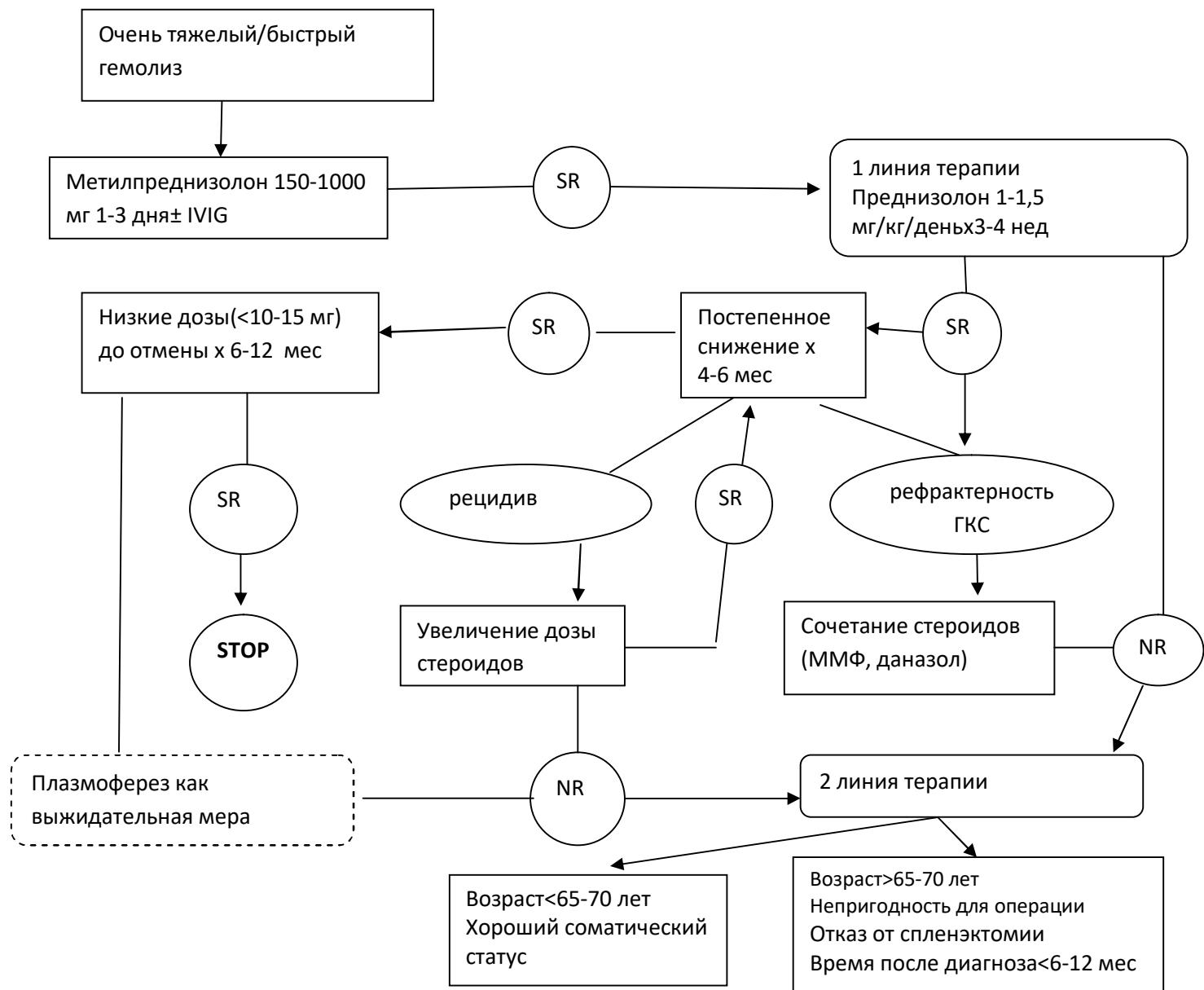
Поддерживающая терапия.

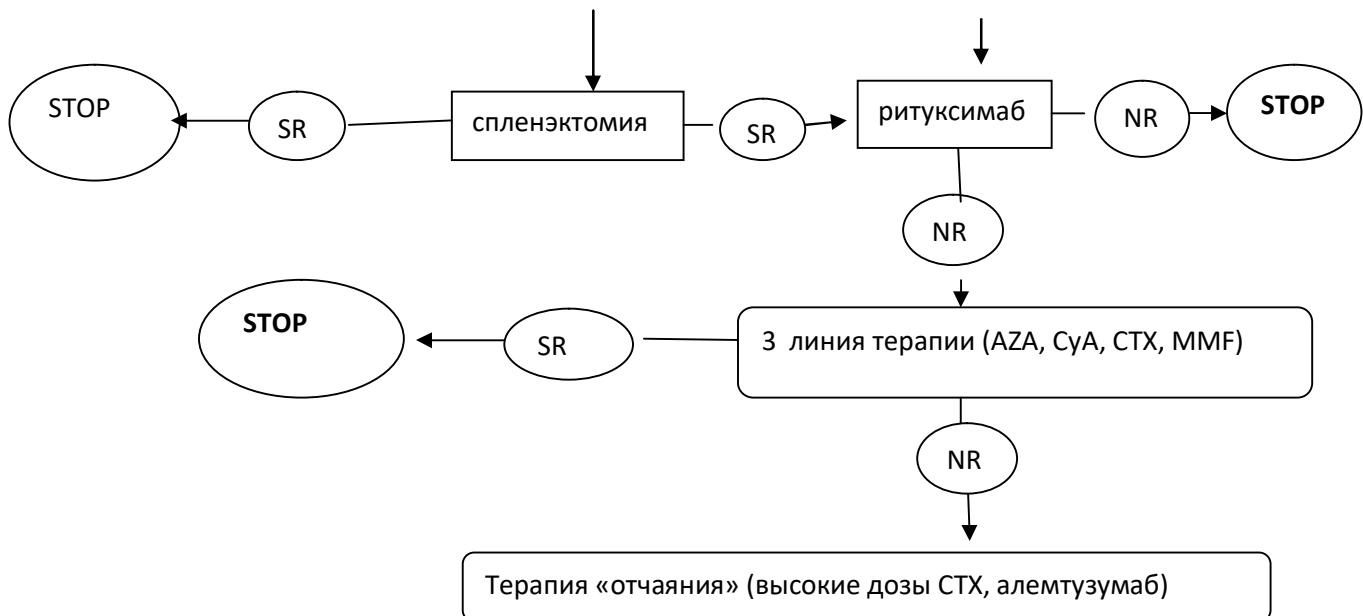
Пациентам с АИГА могут часто требоваться трансфузии эритроцитарной массы с целью поддержания клинически приемлемого уровня гемоглобина, по крайней мере до того как появится эффективность специфической терапии. Решение о проведении трансфузии зависит не только от уровня гемоглобина, но в большей степени от клинического статуса пациента и коморбидности (особенно ИБС, тяжелых заболеваний легких), их обострения, скорости развития анемии, наличия гемоглобинурии или гемоглобинемии и других проявлений тяжелого гемолиза.¹ Пациенту в критической клинической ситуации не должно быть отказано в трансфузии эритроцитарной массы, даже в случаях, когда обнаружено отсутствие индивидуальной совместимости, поскольку тепловые аутоантигены часто

являются панреактивными. Эритроцитсодержащие компоненты первой группы крови Rh- совместимые могут быть безопасно назначены в экстренных случаях, если аллоантитела (встречаются у 12–40% пациентов с АИГА) обоснованно исключены на основе предыдущего трансфузионного анамнеза и/или акушерского анамнеза (женщины, не имеющие беременностей и/или предыдущих трансфузий и мужчины без трансфузий в анамнезе). У других пациентов проводится расширенное фенотипирование с определением Rh подгрупп (C,c,E,e), Kell, Kidd, и S/s с применением моноклональных IgM антител и подбором совместимой эритроцитарной массы для трансфузии. В исключительных случаях для определения аллоантител используются методы тепловой атоадсорбции или аллогенной адсорбции. В любом случае должна быть проведена биологическая проба.

Алгоритм лечения АИГА с тепловыми антителами представлен на рисунке 3[21].

Рисунок 3. Алгоритм лечения АИГА с тепловыми антителами у взрослых





Лечение вторичной АИГА.

АИГА с тепловыми антителами при СКВ.

Предпочтительной терапией 1 линии являются стероиды, порядок назначения аналогичен первичной АИГА (таблица 3).

Таблица 3 - Лечение вторичной АИГА

Заболевание или состояние	1 линия	2 линия	После 2 линии	Last resort Крайняя мера или терапия отчаяния
Первичная АИГА	Стероиды	Сplenэктомия, ритуксимаб	Азатиоприн, мофетила микофенолат, циклоспорин, циклофосфамид	Высокие дозы Циклофосфамида, алемтузумаб
В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы	Стероиды	Химиотерапия Ритуксимаб (спленэктомия при лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки)		
Лимфома ХОддкина	Стероиды	Химиотерапия		
Солидные опухоли	Стероиды, хирургическое лечение			
Дермоидная киста яичников	Овариэктомия			

СКВ	Стероиды	Азатиоприн	Мофетила Микофенолат	Ритуксимаб, аутологична я транспланта ция костного мозга
Неспецифический язвенный колит	Стероиды	Азатиоприн		Тотальная колэктомия
Общий вариабельный иммунодефицит	Стероиды, иммуноглобулин G	Сplenэктомия		
Автоиммунные лимфопролиферативные заболевания	Стероиды	Мофетила микофенолат	Сиролимус	
Аллогенная ТКМ	Стероиды	Ритуксимаб	Сplenэктомия, инфузия Т- лимфоцитов	
Трансплантация органов (поджелудочная железа)*	Отмена иммуносупрессивной терапии, стероиды	Сplenэктомия		
Интерферон альфа	Отмена интерферона	Стероиды		
Первичная холодовая агглютининовая болезнь	Защита от переохлаждения	Ритуксимаб, хлорамбуцил		Экулизумаб, бортезомиб
Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия	Поддерживающая терапия	Ритуксимаб		

Медикаментозно-индуцированная АИГА с тепловыми антителами. В настоящее время, наиболее значимыми медикаментозно индуцированными АИГА являются те, которые индуцированы препаратами для лечения ХЛЛ, в особенности флударабин. АИГА может развиваться во время или после приема препаратов. АИГА, индуцированная флударабином может быть жизнеугрожающей. АИГА отвечает на стероиды, но только $\frac{1}{2}$ пациентов имеют ремиссию [17]. Другие существенные случаи АИГА с тепловыми антителами связаны с терапией интерфероном- α , в особенности при лечении гепатита С. Эти пациенты обычно излечиваются после отмены интерферона.

Ведение беременности при АИГА. Сочетание беременности и аутоиммунной гемолитической анемии встречается нечасто. Нередко наблюдается угроза прерывания беременности. Искусственное прерывание беременности большинству женщин не показано. Заболевание во время беременности у многих женщин протекает с тяжелыми гемолитическими кризами и прогрессирующей

анемией. Имеются наблюдения повторяющейся аутоиммунной гемолитической анемии при каждой новой беременности. В подобных случаях рекомендуется прерывание беременности и контрацепция. Предпочтительна консервативная тактика ведения родов. Основным средством лечения аутоиммунной гемолитической анемии являются глюкокортикоиды. При обострении болезни требуется большая доза преднизолона – 1–2 мг/кг в сутки. Максимальная доза у беременных неприемлема, даже 70–80 мг/сут следует давать кратковременно, учитывая интересы плода. Об эффективе лечения и возможности сокращения дозы судят по прекращению падения гемоглобина, снижению температуры, уменьшению слабости. Дозу преднизолона снижают постепенно, медленно. Вне криза доза может быть значительно меньшей: 20–30 мг/сут. Поддерживающая доза во время беременности может быть уменьшена до 10–15 мг/сут, но принимать ее нужно в течение всей беременности.

При тяжелых обострениях болезни нередко требуется трансфузионная терапия. Однако гемотрансфузии следует назначать только по жизненным показаниям (сильная одышка, шок, быстрое падение гемоглобина до 30–40 г/л). Эритроцитную массу подбирают по непрямой пробе Кумбса. Трансфузии эритроцитов не являются методом лечения аутоиммунной гемолитической анемии, это вынужденная мера.

При недостаточно эффективном медикаментозном лечении аутоиммунной гемолитической анемии применяют спленэктомию с целью удаления главного источника продукции антител. Спленэктомия в этом случае менее эффективна, чем при врожденной гемолитической анемии

При вторичной АИГА тактика ведения беременности и прогноз во многом зависят от основного заболевания.

Перечень основных лекарственных средств:

Глюкокортикостероиды (первая линия терапии АИГА с тепловыми антителами):

- метилпреднизолон, таблетка, 16 мг;
- метилпреднизолон, раствор для инъекций, 250 мг;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл;
- преднизолон, таблетка, 5 мг;

Моноклональные антитела (вторая линия терапии):

- ритуксимаб;

Антисекреторные препараты (сопроводительная терапия при лечении глюкокортикостероидами):

- Омепразол;
- Рабепразол;

Иммуносупрессоры (вторая линия терапии):

- Азатиоприн;
- Циклофосфамид;
- Микофенолата мофетил;
- Циклоспорин.

Перечень дополнительных лекарственных средств**Моноклональные антитела (третья линия терапии, терапия «спасения»):**

- алемтузумаб;

Вакцины:

- Вакцина поливалентная пневмококковая.

Нестероидные противовоспалительные средства:

- парацетамол;
- Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл.

Антигистаминные средства:

- Хлорапирамин.

Антибактериальные и антигрибковые препараты:

- Цефалоспорины 4 поколения;
- Амикацин;
- Ципрофлоксацин;
- Левофлоксацин;
- Меропенем;
- Имипенем;
- Флуконазол.

Противовирусные препараты:

- ацикловир, крем для наружного применения;
- ацикловир, таблетка, 400 мг;
- ацикловир, порошок для приготовления раствора для инфузий;
- валацикловир;
- альганцикловир;
- ганцикловир;
- фамцикловир.

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;

- декстроза, раствор для инфузий 5% 250мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% 500мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40мг/мл, 10мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 500мл;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% 250мл.

Гипотензивные препараты:

- амлодипин;
- лизиноприл;
- небиволол;
- каптоприл.

Спазмолитики:

- Дротаверин.

Вазопрессоры:

- Допамин.

Антианемические препараты:

- Фолиевая кислота.

Компоненты крови:

- Эритроцитарная лейкофильтрованная масса.

Таблица сравнения препаратов:

Перечень лекарственных средств на амбулаторном и стационарном уровне

№	Препарат	Дозирование	Длительность применения	Уровень доказательности
Глюкокортикоиды				
1	Преднизолон	назначают в стартовой дозе — 1 мг/кг в сутки (50—80 мг/сут) в течение 1-3 недель до увеличения уровня гематокрита более чем 30% или уровня гемоглобина более 100 г/л. В случае, если указанная цель не достигнута в течение 3	Вариабельно. До 3-4 месяцев и более в низких дозах	D [1, 3]

	<p>недель, должна быть начата вторая линия терапии, так как терапия ГКС считается неэффективной.</p> <p>Увеличение дозы преднизолона до 2 мг/кг/сут (90—160 мг/сут) не улучшает результаты лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений. В случае, если терапевтическая цель достигнута, доза преднизолона снижается до 20-30 мг в сутки.</p> <p>Снижать дозу преднизолона начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 20—30 мг.</p> <p>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: по 2,5 мг каждые 2 недели с целью полной отмены препарата. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3—4 месяцев.</p> <p>Проводится мониторинг уровня гемоглобина, ретикулоцитов. В случае, если в течение 3-4 месяцев при приеме преднизолона в дозе 5 мг в сутки сохраняется</p>		
--	--	--	--

		ремиссия, должна быть предпринята попытка полной отмены препарата.		
2	Метилпреднизолон	Аналогично преднизолону. Также может быть использован для проведения пульс терапии в дозах 150-1000 мг 1-3 дня внутривенно	Аналогично преднизолону	D [1, 3]

Моноклональные антитела

3	Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в	в 1, 8, 15 и 22й дни	D [1, 3]
4	Алемтузумаб	Внутривенно в течение не менее 2х часов 3 мг в 1-й день, 10 мг - во 2-й день и 30 мг - в 3-й день при условии хорошей переносимости каждой дозы. В дальнейшем рекомендованная к применению доза составляет 30 мг в день 3 раза/нед. через день.	Максимальная продолжительность лечения составляет 12 недель.	D [1, 3]

Иммуносупрессоры

5	Азатиоприн	100-150 мг/день или 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	D [1, 3]
6	Циклофосфамид	100 мг/день	Длительно под контролем ОАК, ОАМ до суммарной дозы 3-4 г	D [1, 3]
7	Циклоспорин А	5 мг/кг/сут 6 дней, затем до 3 мг/кг/сут (уровень циклоспорина в крови в пределах 200-400 пг/мл)	Длительно под контролем концентрации препарата	D [1, 3]
8	Микофенолата мофетил	Начальная доза 500 мг/сут с увеличением до 1000 мг/сут	от 2 до 13 мес	D [1, 3]

- Другие виды лечения: спленэктомия (вторая линия терапии).

7) Показания для консультации специалистов: см. пункт 5.

8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- признаки органной дисфункции;
- нарушение витальных функций, являющихся непосредственной угрозой жизни пациента.

9) Индикаторы эффективности лечения: см. пункт 8.

10) Дальнейшее ведение – выписка из стационара с рекомендациями дальнейшего лечения по месту жительства под наблюдением гематолога и других специалистов (при наличии вторичной АИГА, сопутствующих заболеваний).

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:

АД –	артериальное давление
АИГА –	автоиммунная гемолитическая анемия
АЛТ –	аланинаминотрансфераза
АСТ –	аланинаминотрансфераза
ВИЧ –	вирус иммунодефицита человека
ГГТП –	гаммаглутамилтранспептидаза
ИФА –	иммуноферментный анализ
КТ –	компьютерная томография
ЛДГ –	Лактатдегидрогеназа
МНО –	международное нормализованное отношение
МРТ –	магнитно-резонансная томография
НХЛ –	неходжкинские димфомы
ОАК –	общий анализ крови
ОАМ –	общий анализ мочи
ОАР –	операционно-анестезиологический риск
ПНГ –	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПТИ –	протромбиновый индекс
СЛР –	сердечно-легочная реанимация
СМП –	скорая медицинская помощь
ТКМ –	трансплантация костного мозга
ТТГ –	тромботическая тромбоцитопеническая пурпурा
УВЧ –	токи ультравысокой частоты
УЗДГ –	ультразвуковая допплерография

УЗИ –	ультразвуковое исследование
ЧД –	частота дыхания
ЧСС –	частота сердечных сокращений
ЦНС –	центральная нервная система
ХЛЛ –	хронический лимфолейкоз
ФГДС –	фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ –	электрокардиография
ЯМРТ –	ядерно-магнитная резонансная томография
САИНА –	Автоиммунная гемолитическая анемия с холодовыми антителами
CD –	cluster of differentiation
DAT –	Прямая проба Кумбса
Hb –	гемоглобин
Ht –	гематокрит
WAИНА –	Автоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Тургунова Людмила Геннадиевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой терапевтических дисциплин факультета непрерывного профессионального развития, врач-гематолог.
- 2) Пивоварова Ирина Алексеевна – MD MBA, Председатель РОО «Казахстанское общество врачей гематологов», аудитор ТОО «Центр гематологии».
- 3) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-гематолог ТОО «Центр гематологии».
- 4) Хан Олег Рамуальдович - ассистент кафедры терапии постдипломного образования, врач-гематолог (РГП на ПХВ НИИ кардиологии и внутренних болезней).
- 5) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова", заведующая кафедрой фармакологии.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

- 1) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, заведующая курсом гематологии, АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

19. Список использованной литературы:

- 1) Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий/под ред. В.Г. Савченко, 2014.-26 с.
- 2) Hill Q., Stamps R., Massey E. et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia, 2012.

- 3) Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;16:1831–8.
- 4) Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 1):S165–S170.
- 5) Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;16:1831–8.
- 6) Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009;266:484–91.
- 7) Maung SW, Leahy M, O’Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O, et al. A multi-center retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm hemolytic anemia. *Br J Haematol*. 2013;163:118–22.
- 8) Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005;90:1273–4.
- 9) Zanella A. Et al. Treatment Of Autoimmune Hemolytic Anemias, *Haematologica* October 2014 99: 1547-1554.
- 10) Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2010;89:1073–80.
- 11) O’Connell N, Goodyer M, Gleeson M, Storey L, Williams M, Cotter M, et al. Successful treatment with rituximab and mycophenolate mofetil of refractory autoimmune hemolytic anemia post-hematopoietic stem cell transplant for dyskeratosis congenita due to TINF2 mutation. *Pediatr Transplant*. 2014;18(1):E22–24.
- 12) Dussadee K, Taka O, Thedsawad A, Wanachiwanawin W. . Incidence and risk factors of relapses in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl 1):S165–S170.
- 13) Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;16:1831–8.
- 14) Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoim-mune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1976;
- 15) Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002;69(4):258-271.
- 16) Akpek G, McAneny D, 3. Weintraub L. Akpek G, McAneny D, Weintraub LComparative response to splenectomy in Coombs-positive auto-immune hemolytic anemia with or without associated disease. *Am J Hematol*. 1999;61:98–102.
- 17) Casaccia M, Torelli P, Squarcia S, Sormani MP, Savelli A, Troilo BM, et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases: a preliminary analysis performed on the Italian Registry of Laparoscopic Surgery of the Spleen (IRLSS). *Surg Endosc*. 2006;20:1214–20.
- 18) Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect*. 2001;43:182–6.
- 19) Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients

without a spleen. Clin Microbiol Infect. 2001;7:657–60.

20) Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lympho-cytic leukaemia treated with fludarabine, cyclo-phosphamide and rituximab—incidence and predictors. Br J Haematol. 2007;136(6):800-805.

21) Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. Arch Intern Med. 2009;169(4):357-363.

Приложение 1

Список препаратов, которые могут вызывать аутоиммунный гемолиз или приводить к выявлению антиэритроцитарных антител³

№ п/п	Международное непатентованное название
1.	Ацетаминофен
2.	Ацикловир
3.	Амоксициллин
4.	Амфотерицин В
5.	Ампициллин
6.	Ацетилсалициловая кислота
7.	Карбимазол
8.	Карбоплатин
9.	Цефазолин
10.	Цефиксим
11.	Цефотаксим
12.	Цефотетан
13.	Цефокситин
14.	Цефипром
15.	Цефтазидим
16.	Цефуроксим
17.	Хлорамфеникол
18.	Хлорпромазин
19.	Ципрофлоксацин
20.	Цисплатин
21.	Диклофенак
22.	Этодолак
23.	Этамбутол
24.	Фенопрофен
25.	Флуконазол
26.	Гидралазин
27.	Ибупрофен
28.	Иматиниб
29.	Инсулин
30.	Изониазид
31.	Офлоксацин
32.	Мелфалан

3 Garratty G & Arndt PA Immunohematology 2007;23(3):105-19 with permission of the American National Red Cross

33.	Меркаптопурин
34.	Метотрексат
35.	Напроксен
36.	Норфлоксацин
37.	Оксалиплатин
38.	Пиперациллин
39.	Ранитидин
40.	Стрептокиназа
41.	Стрептомицин
42.	Сульфасалазин
43.	Сулиндак
44.	Тетрациклин
45.	Тикарциллин
46.	Тиопентал натрий
47.	Ко-тимоксазол
48.	Ванкомицин
49.	Флударабин
50.	Кладрибин