

Клиническая рекомендация

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Кодирование по Международной
классификации болезней 10-го
пересмотра (МКБ-10): D59.1, D59.8, D59.9
Синонимы: аутоиммунная гемолитическая
анемия (АГА), аутоиммунная
гемолитическая анемия (АГА)

Возрастная группа: Дети и подростки

2025

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество"

Председатель, д.м.н.

- Российское общество детских гематологов и онкологов

Президент общества, д. м. н., профессор



Е.Н. Паровичникова



С.Р. Варфоломеева

Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращение.....	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)...	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	16
2.1 Жалобы и анамнез	16
2.2 Физикальное обследование.....	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	17
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	22
2.5 Иные диагностические исследования.....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	24
3.1 Медикаментозное лечение.....	24
3.2 Терапия холодовой гемагглютининовой болезни (взрослые	29
3.3 Хирургическое лечение	32
3.4 Иное лечение	33
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	35
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	35
6. Организация медицинской помощи.....	38
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	39

Критерии оценки качества медицинской помощи	42
Список литературы	44
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	51
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	53
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	55
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	56
Приложение В. Информация для пациента	58
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	60

Список сокращений

АИГА	– аутоиммунная гемолитическая анемия
АЛПС	– аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АФС	– антифосфолипидный синдром
ВВИГ	– внутривенный иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный**)
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГКГ	– гигантоклеточный гепатит
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
КИН	– комбинированная иммунная недостаточность
КТ	– компьютерная томография
ММФ	– микофенолата мофетил**
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОВИН	– общая переменная иммунная недостаточность
ПО	– полный ответ
ПХГ	– пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
СКВ	– системная красная волчанка
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СФЭ	– синдром Фишера-Эванса
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТТП	– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХАБ	– холодовая агглютининовая болезнь
ХАС	– холодовой агглютининовый синдром
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЧО	– частичный ответ
ЭБВ	– Эбштейн-Барр вирус
ANA	– антинуклеарные антитела
CBC	– complete blood count (общий анализ крови)

CD – кластер дифференцировки, номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека

CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4, кодируется одноименным геном

IgG, A, M, E – иммуноглобулины класса G, A, M, E

IPEX – X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии

LRBA - lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein (липополисахарид-чувствительный и бежевый якорный белок)

MCV – средний объем эритроцита

NGS – next generation sequencing (секвенирование нового поколения)

NIPA – адсорбция неиммунных белков

PI3KD – ген, кодирующий белок – фосфатидилинозитол-4, 5 - бифосфат-3-киназная каталитическая субъединица дельта-изоформа

Rh – резус фактор

STAT1-GOF – мутация в гене STAT1 (кодирует одноименный белок, сигнальный белок и активатор транскрипции 1) с усилением функции

STAT3-GOF – мутация в гене STAT3 (кодирует одноименный белок, сигнальный белок и активатор транскрипции 3) с усилением функции

TCR – Т-клеточный рецептор

VZV – вирус ветряной оспы (варицелла зостер)

WAS – ген, кодирует белок синдрома Вискотта-Олдрича

Термины и определения

Аутоиммунная гемолитическая анемия - приобретенная форма гемолитической анемии, при которой аутоантитела связываются с мембранными антигенами эритроцитов, вызывая их разрушение.

Аллоантитела – антитела направленные против антигенов эритроцитов, в первую очередь к резус-фактору, которые появляются при переливании несовместимой крови или в период беременности.

Аутоантитела – антитела, вырабатываемые иммунной системой против собственных антигенов человека.

Внесосудистый (внутриклеточный) гемолиз – разрушение эритроцитов опосредовано мононуклеарной фагоцитарной системой в селезенке или печени.

Внутрисосудистый гемолиз – разрушение эритроцитов в пределах общей сосудистой сети.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (ПХГ) – аутоиммунная гемолитическая анемия, вызванная антителами, наиболее avidно реагирующими с эритроцитами при низких температурах и вызывающими активацию комплемента с преимущественно внутрисосудистым гемолизом. Для ПХГ характерно наличие антител Доната-Ландштейнера.

«Тепловая» аутоиммунная гемолитическая анемия – АИГА, при которой вырабатываются аутоантитела класса IgG (реже IgM, IgA), взаимодействующие с антигенами эритроцитов при температуре 37°C и не вызывающие активацию комплемента.

Холодовая агглютининовая болезнь – аутоиммунная гемолитическая анемия с резко положительной прямой пробой Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) с анти-C3d (и отрицательный или слабо положительный с анти-IgG) и титром холодных агглютининов 1:64 и выше, взаимодействующие с эритроцитами при температуре 4°C. У пациентов обычно имеется клональное лимфопролиферативное заболевание В-клеток, обнаруживаемое в крови или костном мозге, но без клинических или радиологических признаков злокачественного новообразования. У детей практически не встречается.

Холодовой агглютининовый синдром - аутоиммунная гемолитическая анемия с резко положительной прямой пробой Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) с анти-C3d (и отрицательный или слабо положительный с анти-IgG) и титром холодных агглютининов 1:64 и выше, взаимодействующие с эритроцитами при температуре 4°C. ХАС развивается вторично на фоне аутоиммунного заболевания, инфекции, лимфопролиферативного или злокачественного заболевания.

Холодовые агглютинины – аутоантитела класса IgM к эритроцитарным антигенам системы I/i.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) - это приобретенная форма гемолитической анемии, при которой аутоантитела связываются с мембранными антигенами эритроцитов, вызывая их разрушение (гемолиз). Гемолиз запускает компенсаторную выработку эритроцитов, за счет повышения уровня эритропоэтина, однако этого ответа обычно недостаточно для восстановления нормального гемоглобина в крови и развивается анемия [1]. АИГА бывает идиопатической (первичной) или вторичной, в зависимости от наличия основного заболевания или состояния, способствующего нарушению иммунной регуляции. Также АИГА подразделяют на «тепловую» и «холодовую» в зависимости от оптимальной температуры связывания антител [1,2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

С этиологической точки зрения АИГА можно разделить на идиопатическую (37%) и вторичную (63%), причем последняя является компонентом или характерным признаком основного заболевания, при котором имеются нарушения иммунной регуляции. К таким заболеваниям у детей относят чаще всего аутоиммунные синдромы, врожденные дефекты иммунитета, инфекции [3].

Менее частые этиологические факторы включают злокачественные новообразования, предыдущие переливания компонентов крови, трансплантация органов (особенно при использовании препарата такролимус** с целью иммуносупрессии), а также лекарственные препараты [1]. Основные этиологические факторы представлены в таблице №1 [4].

Таблица №1. Наиболее распространенные состояния, лежащие в основе АИГА у детей.

Тип АИГА	Этиология
«Тепловая» АИГА	<ul style="list-style-type: none"> - Инфекции (ЭБВ, парвовирус, микоплазма, ЦМВ) - Врожденные дефекты иммунитета/синдромы иммунной дисрегуляции (ОВИН, АЛПС, КИН, с-м Ди-Джоджи, CTLA-4, LRBA, IPEX, STAT3-GOF, STAT1-GOF, WAS) - Посттрансплантационный период - Аутоиммунные заболевания (СКВ, гепатит, тиреоидит, АФС) - Гигантоклеточный гепатит с АИГА - Воспалительные заболевания кишечника
«Холодовая» АИГА	<ul style="list-style-type: none"> - Инфекции (микоплазма, вирусные инфекции) - Посттрансплантационный период
Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия (ПХГ)	Инфекции (аденовирус, вирусы гриппа, сифилис, ЦМВ, ЭБВ, VZV, корь, паротит, микоплазма, E. coli)

Причина развития АИГА, как и любого аутоиммунного процесса, — «срыв» иммунологической толерантности к собственным антигенам. Механизм этого процесса до сих пор не изучен. Поскольку АИГА является редким заболеванием, не исключено, что готовность к подобным нарушениям в какой-то мере обусловлена генетическими дефектами [5].

Показано, что при АИГА, как и при многих других аутоагрессивных заболеваниях, имеет место подавление супрессорной функции Т-лимфоцитов, что способствует увеличению популяции В-лимфоцитов, образующих антитела против собственных структур [5]. Срыв толерантности происходит, когда она формируется в присутствии малых количеств антигена. Толерантность, развившаяся после контакта с большим количеством антигена, практически не исчезает. В качестве примера обычно приводят отсутствие аутоагрессии против антигенов системы АВ0. Различные формы АИГА могут иметь в своей основе разные ведущие причины. Имеются сведения о выявлении антилимфоцитарных антител и антилимфоцитотоксинов при различных аутоиммунных заболеваниях. При В-клеточных опухолях аутоантитела — продукт опухолевого клона.

Деструкция эритроцитов в большинстве случаев связана с продукцией антител класса IgG, реже с IgA и IgM, также может участвовать комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА [1].

Свойства аутоантител определяют особенности различных форм АИГА. Неполные аутоагглютины вызывают агглютинацию эритроцитов только в водно-солевой среде, в то время как действие полных проявляется в любой среде [6, 7]. Неполные тепловые антитела фиксированы на эритроцитах и взаимодействуют через Fc-фрагменты иммуноглобулинов с Fc-рецепторами макрофагов, из-за чего теряется часть мембраны эритроцита, изменяется ее биофизическое состояние и прежде всего — свойства ионных каналов. Это приводит к образованию микросфероцитов и резкому ускорению разрушения (секвестрации) эритроцитов в селезенке, а иногда и в печени [8]. Холодовые агглютинины вызывают транзиторное склеивание эритроцитов на холоде, что приводит к фиксации и активации комплемента на их поверхности с последующим повреждением мембраны. Гемолизины активируют комплемент, повреждающий мембрану внутри сосудистого русла. При этой форме АИГА инфекционный агент может иметь сходство с антигенными структурами эритроцита или на первом этапе несколько видоизменять их, что в дальнейшем приводит к аутоенсибилизации [9].

Лекарственные препараты могут вызывать АИГА как с нарушением иммунной регуляции, так и без нее. Количество лекарственных препаратов, которые могут вызывать лекарственную иммунную гемолитическую анемию увеличилось за последние несколько десятилетий (в настоящее время около 125) [10]. Преобладают три группы препаратов: 42% - противомикробные препараты системного действия, 15% - противовоспалительные и противоревматические препараты и 11% - противоопухолевые препараты. Наиболее распространенной группой лекарственных средств, вызывающих АИГА, в настоящее время

стали цефалоспорины, на долю которых приходится 70% случаев [10]. Механизмы и примеры лекарственно-индуцированной АИГА описаны ниже и в таблице №2 [10].

Таблица №2. Механизмы и примеры лекарственно-индуцированной АИГА.

Механизм		Пример
Перестройка антигена (аутоантитела, не зависящие от лекарственного средства)		Метилдопа** Флударабин** Оксалиплатин**
Гаптенизация (лекарственно-зависимые аутоантитела)	прочно связанные гаптены	Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины Цефотетан ¹
	слабо связанные гаптены	Цефалоспорины второго, третьего поколения Пиперациллин+[Тазобактам]
Адсорбция неиммунных белков (NIPa)		Цефалоспорины первого поколения Ингибиторы бета-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам)

¹ – не зарегистрирован на территории Российской Федерации

Существует три общих механизма, объясняющих развитие лекарственной АИГА:

- Перестройка антигена. В этом случае препарат взаимодействует с определенным белком-мишенью на поверхности эритроцита, изменяя его первичную структуру. В результате циркулирующие лимфоциты определяют данный белок чужеродным и вырабатывают против него антитела. Эти антитела, в свою очередь, взаимодействуют с неизменными копиями белка на поверхности эритроцитов приводя в последующем к разрушению эритроцитов. Следует отметить, что препарат в данном случае не является частью антигенного эпитопа и не требуется для последующей выработки антител, поэтому прекращение приема препарата не гарантирует прекращение АИГА у этих пациентов [4].
- Гаптенизация. Гаптен - это небольшая молекула, которая сама по себе не является антигенной, но при присоединении к определенному белку-мишени повышает иммуногенность этого белка так, что циркулирующие лимфоциты будут считать его чужеродным. Гаптен является важным компонентом антигенного эпитопа, в отличие

от описанного выше механизма. Этот механизм можно разделить на две разные категории:

- стойкое (ковалентное) присоединение, классическим примером которого является бензилпенициллин**, особенно при внутривенном введении больших доз. После введения бензилпенициллина** препарат прочно связывается резус-антигеном на поверхности эритроцита, что приводит к образованию белкового комплекса. Специфические аутоантитела IgG нацелены на данный гаптенизированный белковый комплекс, в этом случае комплемент не активируется. Учитывая включение в эпитоп препарата, аутоантитела реагируют только на гаптенизированные белки, поэтому прекращение приема препарата часто приводит к прекращению гемолиза [10].
- при слабой связи препарата с поверхностными антигенами эритроцитов образуется эпитоп, который содержит как лекарственное средство, так и белок эритроцитов — при этом аутоантитела время от времени реагируют как на гаптенизированный белок, так и на отдельное лекарственное средство. Эти реакции, как правило, опосредованы IgM, сопровождаются активацией комплемента и внутрисосудистым гемолизом [10].
- Адсорбция неиммунных белков (NIPA): предполагается, что в рамках этого механизма препарат вызывает морфологические изменения в структуре поверхностных белков эритроцитов таким образом, что он привлекает несколько белков плазмы неиммунологическим образом, включая IgG, альбумин, C3, фибриноген и другие. Прикрепление поликлональных IgG к поверхности эритроцитов сокращает продолжительность их жизни и может вызывать опсонизацию-фагоцитоз, приводящий к внесосудистому гемолизу. Как правило, при этом не происходит активации комплемента, поскольку антитела не присоединяются иммунологически, а скорее адсорбируются на поверхности эритроцитов. Классическими примерами препаратов, связанных данным механизмом, являются цефалоспорины первого поколения и ингибиторы бета-лактамаз [10].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АИГА поражает как детское, так и взрослое население. В детском возрасте заболевание встречается редко. Данные литературы содержат информацию из небольших серий, в основном основанных на лабораторных исследованиях и охватывающих очень

небольшое количество центров. Подсчитанная по данным Французского Когортного исследования ежегодная заболеваемость составляет примерно 0,81 на 100 000 человек в возрасте до 18 лет [11]. Наиболее распространенная форма АИГА у детей связана с «тепловыми» антителами, диагностируется более чем в половине случаев АИГА. Точная распространенность АИГА в детском возрасте все еще неизвестна, но, вероятно, она увеличивается с возрастом, как и при большинстве аутоиммунных заболеваний [1].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии

D59.8 Другие приобретенные гемолитические анемии

D59.9 Приобретенная гемолитическая анемия неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация заболевания основана на термических свойствах антител и класса иммуноглобулинов. Классически АИГА делится на «тепловой», «холодовой» и «смешанный» типы.

«Тепловая» АИГА является наиболее распространенной формой иммунного гемолиза, на долю которой приходится 65-70% случаев [3]. Она характеризуется выработкой высоких концентраций аутоантител класса IgG, в редких случаях обнаруживаются IgA и мономерные IgM. Оптимальное взаимодействие антитело-антиген происходит при температуре 37°C (температура тела). Аутоантитела являются поликлональными и полиспецифичными, то есть они реагируют с несколькими антигенами эритроцитов. Гемолиз при данном виде АИГА является внутриклеточным, поскольку эритроциты, покрытые «тепловыми» антителами, фагоцитируются макрофагами селезенки, несущими рецепторы Fcγ. Иногда макрофагами селезенки отщепляется только часть мембраны, в результате чего образуется сфероцит, при повторном прохождении через селезенку сфероцит разрушается [12].

Некоторые антитела обладают способностью активировать систему комплемента с образованием C3b компонента, в свою очередь C3b-опсонизированные эритроциты подвергаются фагоцитозу печеночными макрофагами, несущими C3-рецепторы. IgM очень

эффективно активируют комплемент; IgG1 и IgG3 также являются эффективными активаторами комплемента; IgG2 и IgA – слабые активаторы комплемента; IgG4 – вовсе не активирует комплемент. В редких случаях активация комплемента может привести к образованию мембранно-атакующего комплекса (C5b9), что приводит к внутрисосудистому гемолизу [12].

«Холодовая» АИГА вызвана наличием антител класса IgM. В зависимости от этиологии выделяют первичную холодовую агглютининовую болезнь (ХАБ) и вторичный холодовой агглютининовый синдром (ХАС) [1].

Термин ХАБ используется для обозначения хронической аутоиммунной гемолитической анемии, вызванной антителами класса IgM, связывающими эритроциты при низких температурах. ХАБ обычно наблюдается у взрослого населения с клональным лимфопролиферативным заболеванием костного мозга низкой степени выраженности. Термин ХАС относится к вторичной форме АИГА, которая развивается чаще всего у детей после инфекций [13].

Аутоантитела класса IgM связывают мембранные антигены эритроцитов, как правило, системы I/i при температуре около 4°C, хотя они могут сохранять реактивность до 30°C, что определяется как широкая температурная амплитуда. Температурная амплитуда – это самая высокая температура, при которой антитела могут связываться с эритроцитами и вызывать их агглютинацию; чем выше это значение, тем больше тяжесть заболевания. Пентамеры IgM фиксируют компоненты комплемента гораздо легче, чем IgG. Активация каскада системы комплемента происходит, когда эритроциты связанные с IgM возвращаются в центральный кровоток (достигают температуры тела), образуются мембраноатакующие комплексы (МАК) C5b9 вызывающий внутрисосудистый гемолиз. Происходит также и внутриклеточный гемолиз при участии клеток Купфера в печени. Пятивалентная структура IgM способна связывать одновременно несколько эритроцитов, что приводит к их агглютинации [12, 13].

ХАС ассоциирован в основном с инфекциями. Чаще всего это происходит во время заражения *Mycoplasma pneumoniae* и вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), но также может быть связано с другими вирусными инфекциями, такими как цитомегаловирус (ЦМВ), Varicella, Rubella, парвовирус В19, гепатит В. В результате образуются холодовые агглютинины и развивается клинически значимый гемолиз [14,15]. Первые симптомы обычно появляются

через 2 недели после начала первичной инфекции, затем гемолиз уменьшается по мере выздоровления от инфекции [1, 4].

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (ПХГ) является самой частой формой АИГА у детей. Первоначально она была описана Дресслером в 1854 г. ПХГ исторически описывали как хроническое заболевание у пациентов, страдающих поздним или врожденным сифилисом, у которых после воздействия низких температур и при последующем согревания тела наблюдались “пароксизмы” гемоглобинурии. В настоящее время данное заболевание встречается крайне редко, более 50% описанных случаев ПХГ - это дети до 5 лет с развитием инфекций верхних дыхательных путей различной этиологии [16].

Подтверждающий тест для ПХГ, определяющий наличие двухфазных антител, был разработан более 100 лет назад Джулиусом Донатом и Карлом Ландштейнером, в честь которых названо патологическое антитело [17]. Антитела Доната-Ландштейнера при ПХГ представляют собой поликлональные антитела класса IgG, направленные чаще всего против Р-антигена эритроцитов (83,1%) [16]. Они связываются с мембраной эритроцита и фиксируют на них комплемент при низких температурах в периферических частях тела (конечности), затем в момент нагревания (возвращение в центральный кровоток и достижения температуры тела), происходит активация полного каскада системы комплемента, внутрисосудистый лизис эритроцитов и высвобождение свободного гемоглобина, что приводит к классической гемоглобинурии.

Клиническая и лабораторная диагностика ПХГ остается непростой задачей из-за редкости заболевания и сложности методов тестирования. Определение антител Доната-Ландштейнера требует специальной подготовки образцов крови, температуры инкубации и длительного времени. Недавние описания случаев ПХГ отметили позднюю диагностику заболевания, поскольку была ошибочно диагностирована «холодовая» АИГА [16].

Небольшое количество случаев может быть классифицировано как «смешанная» АИГА, при этом типе выявляются серологические маркеры как «тепловой» АИГА, так и ХАС [1].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления при «тепловой» АИГА обычно неспецифические и зависят

от тяжести анемии. Пациенты с субклиническим течением гемолиза могут не иметь симптомов, однако чаще всего при АИГА наблюдается анемия от средней степени тяжести до тяжелой. Около 60% пациентов в течение месяца перед дебютом АИГА отмечали клинические проявления неспецифического заболевания с повышением температуры тела [4].

Общие симптомы при всех видах АИГА:

- Анемический синдром различной степени выраженности (слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, тахикардия, одышка, головокружение и/или головная боль);
- Желтуха и/или бледность кожи, слизистых, иктеричность склер;
- Темная моча (80%);
- Гепатомегалия (19%), спленомегалия (31%);

При тяжелой анемии могут наблюдаться признаки сердечной недостаточности (особенно при сопутствующих сердечных патологиях, например пороки сердца) - хрипы в легких, периферические отеки, расширение яремных вен. При внезапном и быстром развитии тяжелой анемии может наблюдаться кома, острая почечная недостаточность [1, 4].

Кроме того, у пациентов с вторичной АИГА наблюдаются симптомы, связанные с основным заболеванием, поэтому крайне важно выявлять признаки потенциальной аутоиммунной патологии, иммунодефицита, злокачественных новообразований и/или инфекции [4].

При ХАБ/ХАС помимо общих проявлений развиваются симптомы связанные с охлаждением (до 90% пациентов). Акроцианоз возникает в результате агглютинации эритроцитов под действием пентамеров IgM на кончиках пальцев, носу и/или ушах при воздействии холода. Фиолетово-серое окрашивание и связанная с ним боль проходят при согревании с минимальной реактивной гиперемией кожи. Другие кожные проявления агглютинации эритроцитов включают выраженный феномен Рейно, ретикулярное ливедо, крапивницу или очень ранний некроз/изъязвление кожи. Характерно эпизодическое ухудшение проявлений заболевания при воздействии холода (включая употребление холодной воды), стрессе, травме, хирургическом вмешательстве и/или лихорадке [1, 4, 13].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз устанавливается на основании наличия клинических (бледность, желтуха, гепато/спленомегалия, темная моча) и лабораторных проявлений гемолиза (анемия различной степени тяжести, ретикулоцитоз, повышение общего билирубина за счет непрямой фракции, повышение активности ЛДГ, снижение гаптоглобина) и положительной прямой пробой Кумбса (прямой антиглобулиновый тест)[18].

Подтверждение диагноза АИГА требует наличия гемолитической анемии с положительной серологией, поскольку 0,1% доноров крови и до 8% госпитализированных пациентов могут иметь положительную пробу Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) без клинических или лабораторных доказательств гемолиза [19].

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА подробный опрос жалоб, сбор анамнеза заболевания, семейного анамнеза с целью верификации диагноза и уточнения возможной этиологии [1, 4, 18-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В анамнезе настоящего заболевания стоит обращать внимание на наличие лихорадки, озноба, болей в животе/спине и потемнения мочи, перенесенные недавние инфекции (ОРВИ), прием лекарств или вакцинация; недавние путешествия (малярия); открытые раны/ожоги (клостридиозная септицемия); не проводилось ли переливание крови (реакция на переливание); не проводились ли интенсивные физические нагрузки (маршевая гемоглобинурия).

Анамнез жизни включает вопросы о наличии ранее случаев развития анемии и/или желтухи, эпизодов потемнения мочи (особенно после приема определенных лекарств, пищевых продуктов или инфекций), спленомегалии, желчнокаменной болезни; аутоиммунных заболеваний (артрит, сыпь, язвы во рту) или иммунодефицитных заболеваний, инфекционный анамнез (рецидивирующие инфекции, абсцессы, пневмония и т.д.).

Также необходимо уточнить семейный анамнез с наличием указанных выше проявлений у членов семьи.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АИГА прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный (при необходимости – повторный) для верификации диагноза и определения тактики лечения [1, 4, 18, 20-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА провести полный физикальный осмотр с целью верификации диагноза, оценки тяжести состояния, выявления признаков основных заболеваний [1, 4, 18, 20-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** Оценка степени тяжести анемического синдрома (тахикардия, тахипноэ, шум в ушах, ритм галопа, артериальная гипотензия или шок) важна для решения вопроса о срочности проведения гемотрансфузионной терапии. При осмотре отмечается бледность кожи, желтуха (в зависимости от выраженности гипербилирубинемии), иктеричность склер.*

Необходима оценка лимфопролиферативного синдрома при пальпации (возможные злокачественные новообразования, системная лимфопролиферация), наличие акроцианоза, язв конечностей (симптомы связанные с агрегацией).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА проводить общий (клинический) анализ развернутый с оценкой мазка периферической крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови, исследование скорости оседания эритроцитов [1, 4, 18, 20-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** В общем (клиническом) анализе крови развернутом необходимо оценить лейкоцитарный и тромбоцитарный росток (диагностика синдрома Фишера-Эванса). При АИГА чаще всего анемия носит маркоцитарный характер (увеличение *MCV* – средний объем эритроцита). При обзоре мазка периферической крови можно обнаружить микросфероциты (при «тепловой» АИГА) и полихромазию, нормобласты (при выраженном нормобластозе будет наблюдаться*

ложный лейкоцитоз при автоматическом анализе крови и омоложение миелоидного ростка), возможно обнаружение шизоцитов (дифференциальная диагностика с микроангиопатиями), атипичных клеток (при лейкозах), агглютинацию эритроцитов (при ХАБ/ХАС).

В редких случаях при «тепловой» АИГА может отмечаться ретикулоцитопения на ранних стадиях заболевания, или когда антитела также взаимодействуют с антигенами на мембране ретикулоцитов, или при сопутствующей вирусной инфекции, например, парвовирус В19.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА проводить анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня общего белка в крови, исследованием уровня альбумина в крови, исследованием уровня мочевины в крови, исследованием уровня креатинина в крови, исследованием уровня свободного и связанного билирубина в крови, определением активности аспартатаминотрансферазы в крови, определением активности аланинаминотрансферазы в крови, определением активности лактатдегидрогеназы в крови, исследованием уровня гаптоглобина в крови, определением активности щелочной фосфатазы в крови, исследованием уровня глюкозы в крови [1, 4, 18, 20-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У большинства пациентов с гемолизом выявляется повышение билирубина за счет не прямой фракции, повышение активности ЛДГ и снижение гаптоглобина в сыворотке крови. Оценка функции печени необходима для выявления возможного сопутствующего гигантоклеточного гепатита, особенно у младенцев и детей раннего возраста, или вирусного поражения печени, которые могли спровоцировать развитие АИГА. Также необходимо исходное обследование почек, поскольку само заболевание и его лечение могут повлиять на функцию почек.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА выполнение прямого антиглобулинового теста (прямая проба Кумбса) и непрямого антиглобулинового теста (тест Кумбса) для подтверждения иммунного генеза гемолитической анемии [1, 2, 4, 8, 9, 20-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Лабораторная диагностика АИГА основана на выявлении аутоантител, прикрепленных к эритроцитам (прямой антиглобулиновый тест (

прямая проба Кумбса)) и свободных антител в сыворотке крови (непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)).

Сначала следует проводить прямой антиглобулиновый тест (прямую пробу Кумбса) с использованием полиспецифических сывороток, способных идентифицировать как IgG, так и C3 фиксированных на эритроцитах. При получении положительного результата необходимо проведение анализа с моноспецифическими анти-IgG и анти-C3 сыворотками.

Пациенты с ХАБ/ХАС имеют положительный результат с анти-C3 сывороткой и отрицательный с анти-IgG. Целесообразно определение титра холодовых агглютининов при положительном прямом антиглобулиновом тесте (прямой пробе Кумбса) с анти-C3 сывороткой (титр антител более 1:64 имеет клиническое значение).

В случае впервые выявленной АИГА у детей с внутрисосудистым гемолизом, независимо от результатов прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) (отрицательная или положительная), необходимо провести поиск аутоантител Доната-Ландштейнера.

В некоторых случаях при АИГА прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) может быть отрицательным (до 10%). Диагноз Кумбс-негативной АИГА может быть установлен при исключении всех других неиммунно-опосредованных причин гемолиза (таблица №3), а также требует дополнительных тестов, например с использованием моноспецифических сывороток против IgA или IgM.

Таблица №3. Неиммунные гемолитические анемии.

Врожденные гемолитические анемии	<ul style="list-style-type: none">- наследственный сфероцитоз, овалоцитоз и другие мембранопатии- гемоглобинопатии- ферментопатии эритроцитов- врожденная дизэритропоэтическая анемия
Механическая гемолитическая анемия	<ul style="list-style-type: none">- искусственные сердечные клапаны;- маршевая гемоглобинурия;- искусственное кровообращение.
Гемолитическая анемия вследствие сосудистых поражений	<ul style="list-style-type: none">- микроангиопатическая анемия

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) гемолитико-уремический синдром (ГУС типичный и атипичный)</i> - <i>диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром);</i> - <i>артериовенозные мальформации.</i>
<i>Гемолитическая анемия, вызванная термическим повреждением</i>	- <i>обширные ожоги</i>
<i>Гемолитическая анемия, вызванная химическими воздействиями</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>химические растворители;</i> - <i>метиленхлорид;</i> - <i>свинец;</i> - <i>мышьяк и водород;</i> - <i>змеиный яд.</i>

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА выполнение общего (клинического) анализа мочи для оценки функции почек и диагностики гемоглобинурии [1, 18, 20, 23, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител, при наличии возможности – фенотипирование эритроцитов по редким факторам (определение фенотипа антигенов эритроцитов системы MNS, определение фенотипа антигенов эритроцитов системы Lewis) в связи с возможной необходимостью проведения гемотрансфузии [1, 18, 20-23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА скрининговое обследование на первичные и приобретенные иммунные нарушения: исследование уровня иммуноглобулина А в крови, исследование уровня иммуноглобулина М в крови, исследование уровня иммуноглобулина G в крови, исследование уровня парапротеинов в крови, иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные) (в том числе определение количества двойных

негативных Т-клеток с фенотипом CD3+, CD4-, CD8-, TCR альфа/бета+) [1, 4, 18, 21-23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Скрининг на выявление основных причин развития АИГА необходим каждому ребенку, особенно при дебюте заболевания в раннем возрасте (до 3-х лет). Следует отметить, что иммунологические тесты лучше всего проводить до начала лечения.*

При отсутствии возможности исследования двойных негативных Т-клеток (скрининг аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, АЛПС), возможно определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови (значимо повышен при АЛПС). Последующее, более углубленное тестирование, проводится по мере необходимости.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА проведение скрининга на ревматологические заболевания: определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, определение содержания антител к ДНК нативной, исследование уровня С3 фракции комплемента, исследование уровня С4 фракции комплемента [1, 4, 18, 21, 23, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с АИГА проведение вирусологического обследования: определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК парвовируса В19 (Parvovirus B19) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови [1, 4, 18, 21-23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При подозрении на ХАС показано определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови, которые будут указывать на недавнюю инфекцию.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное) с определением размеров и структуры печени и селезенки, ультразвуковое исследование почек всем пациентам с АИГА с диагностической целью, для оценки лимфопролиферативного синдрома, возможного выявления очагов инфекции [1, 4, 18, 21-23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем взрослым пациентам с АИГА, также пациентам с АИГА в возрасте до 18 лет с наличием симптоматики поражения органов дыхания проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки, а также других инструментальных методов исследования (компьютерная томография органов грудной полости, магнитно-резонансная томография органов грудной клетки) с целью поиска очагов инфекции, диагностики неопластических или лимфопролиферативных заболеваний [1, 4, 18, 21-23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем взрослым пациентам с АИГА, а также пациентам с АИГА в возрасте до 18 лет в случае наличия двухростковой или трехростковой цитопении, стойкой ретикулоцитопении, подозрении на неопластический процесс или миелодисплазию получение цитологического препарата путем пункции (стеральная пункция) и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограммы) для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения [4, 18, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В миелограмме при АИГА обычно выявляется гиперплазия эритроидного ростка с отсутствием изменений со стороны других ростков. Рутинное выполнение костно-мозговой пункции (получение цитологического

препарата костного мозга путем пункции) с типичным течением «тепловой» АИГА у детей не показано. У взрослых пациентов с АИГА выполнение костно-мозговой (получение цитологического препарата костного мозга путем пункции) показано всем пациентам при первичной диагностике.

При диагностике ХАБ обследование для выявления клонального лимфопролиферативного заболевания костного мозга не является обязательным при постановке диагноза. Однако, при возможности, данное обследование стоит провести. Исследование костного мозга для диагностики лимфопролиферативного заболевания также включает в себя иммунофенотипирование биологического материала (костного мозга) для выявления маркеров гемобластозов и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (в том числе с применением иммуногистохимических методов).

- **Рекомендуется** проведение генетического анализа пациентам с дебютом АИГА в возрасте до 3-х лет, или при хроническом рецидивирующем течении, недостаточном ответе на иммуносупрессивную терапию, сопутствующем поражении других органов и систем в любом возрасте с целью диагностики врожденных заболеваний/синдромов. Рекомендовано проведение секвенирования нового поколения (NGS) – таргетные панели или полноэкзомное/полногеномное секвенирование [1, 3, 4, 18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3 Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение в данных клинических рекомендациях будет касаться в основном «тепловой» АИГА, как самой часто встречающейся формы как у взрослых пациентов, так и в педиатрической практике. Терапия «холодовой» АИГА освещена в рамках вторичного ХАС, так как первичная ХАБ у детей не встречается. У взрослых пациентов – напротив, среди случаев «холодовой» АИГА преобладает ХАБ.

3.1 Медикаментозная терапия

- **Рекомендовано** всем пациентам АИГА назначение глюкокортикоидов (ГКС). Начальное лечение включает пероральное применение преднизолона** в дозе 1-2 мг/кг/сут курсом 21 день, либо внутривенное введение #метилпреднизолона** (пульс-терапия) в дозе 10-30 мг/кг/сут (не более 1000 мг/сут) в течение 3 дней, с последующим переходом на пероральные формы преднизолона** в дозе 2 мг/кг/сут [1, 3, 4, 6-8, 18, 20-25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Общая продолжительность терапии преднизолоном** в дозе 1-2 мг/кг/сут составляет 3 недели, далее необходимо постепенно снижать дозу, чтобы избежать рецидивов. Снижение дозы преднизолона** всегда должно быть медленным (постепенное снижение дозы коррелирует с более низкой частотой рецидивов). Следует учитывать побочные эффекты длительного применения ГКС и контролировать их.*

*При невозможности перорального приема преднизолона** можно использовать внутривенное введение. Не следует рутинно применять высокие дозы ГКС.*

Критерии ответа:

- **Полный ответ (ПО)** – нормализация гемоглобина и отсутствие признаков гемолиза (нормальный билирубин, ЛДГ, гаптоглобин, и ретикулоциты), отсутствие необходимости в трансфузиях.
- **Частичный ответ (ЧО)** – повышение гемоглобина более чем 20 г/л от исходного уровня и отсутствие трансфузий более 7 дней, или нормализация гемоглобина при сохранении признаков гемолиза.
- **Отсутствие ответа** – невозможность достичь критериев ответа.

- *Стероидзависимость* - необходимость приема преднизолона** в дозе более 0,2 мг/кг/сут для сохранения ответа.

При отсутствии ответа на терапию ГКС в течение 3-х недель, терапия признается неэффективной и требуется переход на другие линии терапии.

ХАС является вторичным заболеванием связанным с бактериальными или вирусными инфекциями у детей, таким образом, терапия основана на контроле основного заболевания. Необходимость в назначении медикаментозного лечения ХАС возникает у трансфузионнозависимых пациентов. Однако применение ГКС в таких ситуациях имеет очень ограниченный эффект (менее 15%).

Пневмоцистная пневмония является потенциально опасным для жизни осложнением у пациентов, получающих высокие дозы ГКС (более 1 мг/кг/сут) в течение более одного месяца.

*Показано, что ежедневная доза преднизолона** $\geq 7,5$ мг/сут в течение более 3 месяцев приводит к увеличению риска переломов и развитию остеопении. Показано адекватное ежедневное потребление витамина D и кальция посредством диеты, если это возможно, или в виде биологически активных добавок к пище, если необходимо.*

Число осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) увеличивается в 2,2–4,2 раза у пациентов, получающих ГКС. Требуется пациентам длительно принимающим ГКС назначение антацидного лечения (например, ингибиторов протонного насоса).

- **Рекомендовано** всем пациентам с АИГА, получающим высокие дозы ГКС (более 1 мг/кг/сут), профилактическое назначение антибактериального препарата системного действия - ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с АИГА старше 18 лет с целью купирования гемолиза проведение пульс-терапии глюкокортикоидами – метилпреднизолон** в фиксированной дозе 500 мг в течение 3-х дней, с интервалами между курсами 2-5 дней [76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при достижении стойкого эффекта интервалы между последующими курсами увеличиваются до 7-14 дней. Этот вариант лечения хорошо

переносится и дает меньше осложнений характерных для ГКС, но требует повторных 6-8 курсов для достижения продолжительного полного ответа.

- **Рекомендуется** внутривенное применение #иммуноглобулина человека нормального** (#ВВИГ**) в дозе 1 г/кг в течение 2-х дней у пациентов с АИГА в возрасте до 18 лет со сверхострым жизнеугрожающим гемолизом или недостаточным ответом на терапию ГКС в острой стадии гемолиза [1, 18, 20, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: #ВВИГ** также может быть использован в качестве терапевтического метода, если у пациента прямая проба Кумбса отрицательная, однако анамнез и другие клинико-лабораторные данные указывают на АИГА. Из-за высокой стоимости и кратковременного ответа на #ВВИГ**, данный вид лечения редко рекомендуется в виде монотерапии, чаще всего в качестве комбинированного лечения с ГКС.

*Показание для применения #ВВИГ**: тяжелое течение гемолиза с плохим ответом на ГКС; дети раннего возраста; сопутствующие тяжелые инфекционные состояния.*

- **Рекомендуется** проведение плазмафереза у пациентов с АИГА в редких случаях при угрожающей жизни АИГА, не отвечающих на ГКС и/или #ВВИГ** [1, 18, 20, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Процедура плазмафереза при АИГА, опосредованной IgM (ХАС/ХАБ), дает лучший эффект, чем при опосредованной IgG.

- **Рекомендуется** пациентам с АИГА не отвечающим на терапию преднизолоном**, при необходимости приема преднизолона** в дозе более 1 мг/кг/сут для поддержания приемлемой концентрации гемоглобина (более 100 г/л), при развитии стероидзависимости или пациентам ответившим на преднизолон**, но имеющим значительные побочные эффекты, переход на терапию второй линии – #ритуксимаб** в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю, в течение 2–4 недель [1, 4, 20-27, 32, 76, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При терапии ГКС до начала введения #ритуксимаба** их прием следует продолжать до тех пор, пока не будет получен ответ на #ритуксимаб**,

который обычно бывает отсроченным. Минимальное количество введений #ритуксимаба** для оценки ответа – 2 введения. Стандартный курс состоит из 4 введений еженедельно. Поддерживающая терапия #ритуксимабом** не предусмотрена.

Повторные введения #ритуксимаба** при развитии рецидива также являются эффективными.

Терапия в основном хорошо переносится. К основным побочным эффектам #ритуксимаба** относятся различной степени выраженности инфузионные реакции, инфекции, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, реактивация вирусного гепатита и молниеносный гепатит. Противопоказанием к началу терапии #ритуксимабом** является нелеченный гепатит В и С.

Вакцинация должна быть отложена до момента восстановления В-клеток после терапии.

У пациентов с ХАС/ХАБ, требующих лечения, предпочтительным вариантом первой линии терапии является монотерапия #ритуксимабом**.

- **Рекомендуется** пациентам с АИГА после курса терапии #ритуксимабом** при развитии гипогаммоглобулинемии введение иммуноглобулина человека нормального** в дозе 0,2 – 0,4 г/кг или иммуноглобулина человека нормального** для подкожного введения для поддержания резидуального (накануне очередного введения) уровня IgG > 6 г/л с целью профилактики инфекционных осложнений [81-84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам со стероидзависимыми формами «тепловой» АИГА для купирования гемолиза терапия препаратом #микофенолата мофетил** в начальной дозе 20-30 мг/кг/сутки у детей и в дозе 1000 мг/сутки у взрослых [1, 4, 21-23, 26-35, 79, 80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: #Микофенолата мофетил** (#ММФ**) представляет собой иммуносупрессивный препарат, который уменьшает пролиферацию Т- и В-клеток путем ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы без сопутствующего увеличения риска инфекционных осложнений. Было продемонстрировано, что этот препарат безопасен и эффективен для лечения аутоиммунных цитопений у детей. #Микофенолата мофетил** имеет высокую эффективность при терапии

стероидрезистентных форм АИГА. Также препарат эффективен у детей при «тепловой» АИГА, связанной с АЛПС или АЛПС-подобными синдромами.

Лечение #ММФ** у детей начинается с дозы 20-30 мг/кг/сут разделенных на 2 приема перорально, у взрослых начальная доза #ММФ** составляет 1000 мг в сутки. Продолжительность терапии составляет минимально 3 месяца для оценки эффективности лечения. При получении ответа рекомендуемая продолжительность терапии составляет 2 года с дальнейшей постепенной отменой в течение 6 месяцев.

Важно отметить, что #ММФ** обычно имеет отсроченный ответ, поэтому его назначение должно сочетаться с постепенно снижающейся дозой ГКС в течение нескольких недель для первоначального контроля. #ММФ** также может служить в качестве поддерживающей терапии после курса #ритуксимаба**, чтобы уменьшить необходимость его повторного введения.

К наиболее распространенным побочным эффектам #ММФ** относятся изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, боль в животе), а также головная боль.

- **Рекомендуется** пациентам с «тепловой» АИГА не имеющим ответа на #ММФ**, переход на терапию #сиролимусом [1, 4, 21, 23, 24, 26, 30, 36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: #Сиролимус назначается в дозе 1–3 мг/сут, далее доза должна корректироваться для поддержания оптимальной концентрации #сиролимуса** в сыворотке крови на уровне 4–15 нг/мл в течение всего периода лечения. Также как и #ММФ**, #сиролимус имеет отсроченный ответ и может служить в качестве поддерживающей терапии после курса интенсивной терапии (высокие дозы ГКС, #ритуксимб**).

Продолжительность терапии минимально 6 месяцев; для пациентов, у которых наблюдается ответ, терапия продолжается в течение 1,5-2 лет с дальнейшим постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев.

К побочным эффектам относятся чаще всего – мукозиты, различные инфекции, повышение печеночных ферментов.

- **Рекомендуется** назначение циклофосфида** пациентам с АИГА, не ответившим на #ритуксимаб**, требующим поддерживающей терапии высокими дозами

преднизолона** (>0,3 мг/кг/сут), рецидивирующим течением гемолиза [1, 4, 22, 24, 26, 32, 38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Циклофосфамид** применяется при многих злокачественных заболеваниях, но также широко используется и при лечении аутоиммунных заболеваний.

Существуют схемы перорального приема низких доз (1–2 мг/кг x 1 раз в день) или внутривенно высокие дозы (400 мг/м² x 1 раз в 3–4 недели, 2–3 курса. Применение высоких доз циклофосфамида** описано в основном у взрослых пациентов, по применению его в лечении АИГА у детей имеется недостаточно данных, поэтому его рассматривают в качестве терапии третьей линии в отдельных тяжелых случаях. Безопасность циклофосфамида** у детей, как и любых «ДНК-токсичных» препаратов, по-прежнему, вызывает опасения, однако циклофосфамид** все же предпочтительнее脾эктомии для лечения пациентов, которые не отвечают на ритуксимаб**.

Циклофосфамид** имеет более выраженный профиль токсичности, особенно при назначении высоких доз. К побочным явлениям относят геморрагический цистит, миелосупрессию, бесплодие и развитие вторичных злокачественных новообразований. Пациентам, получающим лечение циклофосфамидом**, следует каждую неделю контролировать показатели крови и соблюдать режим хорошей гидратации в дни введения (внутривенно или перорально).

3.2 Терапия холодовой гемагглютининовой болезни (взрослые)

Холодовая гемагглютининовая болезнь (холодовая АИГА, хАИГА) имеет существенные патогенетические отличия от АИГА с тепловыми антителами, что обуславливает различные подходы к диагностике и лечению этих состояний. Так, холодовая АИГА, несмотря на свое название, является по своей сути зрелоклеточным лимфопролиферативным заболеванием с низким потенциалом злокачественности. Характерная клональная популяция В-лимфоцитов выявляется практически у всех больных с хАИГА. Зачастую, при хАИГА выявляется моноклональная секреция парапρωтеина класса IgM. В отличие от тАИГА, где в роли аутоантител обычно выступают IgG, при хАИГА антитела принадлежат к классу IgM, что обуславливает существенные патогенетические различия в механизмах гемолиза. Так, IgM при взаимодействии с

антигеном способен запускать классический путь активации системы комплемента, следствием чего является не только фагоцитоз опсонизированных эритроцитов, но и появление внутрисосудистого, комплемент-опосредованного гемолиза. Таким образом, при хАИГА существует сочетание внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза. Преимущественным местом внесосудистого гемолиза при хАИГА является печень, что определяет низкую эффективность спленэктомии у этой группы больных. Терапия глюкокортикоидами, как правило, также является малоэффективной. В этой связи на первый план терапии хАИГА выходят препараты, направленные на подавление патологического клона В-лимфоцитов.

Показания к началу терапии при хАИГА определяются исходя из наличия клинических проявлений и степени анемии. Так, при отсутствии анемии или анемии легкой степени без дополнительных симптомов (акроцианоз, синдром Рейно, язвенно-некротические или трофические изменения кожи, тромботические осложнения) – допускается тактика динамического наблюдения за пациентами.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с установленным диагнозом хАИГА, наличием легкой анемии (гемоглобин > 100 г/л и отсутствием симптомов нарушения микроциркуляции (акроцианоз, синдром Рейно, язвенно-некротические или трофические изменения кожи, тромботические осложнения) проводить динамическое наблюдение без применения специфической терапии [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходимо рекомендовать пациентам избегать пребывания на холоде, защищать открытые участки тела. Сопроводительная терапия может включать фолиевую кислоту** и профилактическую антикоагулянтную терапию по индивидуальным показаниям.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с установленным диагнозом хАИГА в качестве терапии первой линии применение одной из следующих программ лечения:
 - #ритуксимаб** в дозе 375 мг/м^2 в/в капельно х 1 раз в неделю (курс - 4 недели) [69].
 - #ритуксимаб** в дозе 375 мг/м^2 в день 1, в сочетании с #бендамустином** 90 мг/м^2 в дни 1, 2 (цикл 28 дней), суммарно 4 цикла терапии [70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

*Комментарий: выбор схемы лечения осуществляется индивидуально, на основе оценки коморбидности, общесоматического статуса и возраста пациента. Курс с включением #бендамустина** обладает более высокой эффективностью, однако, более токсичен, в связи с чем должен рассматриваться у молодых пациентов без тяжелой сопутствующей патологии.*

*Объективными параметрами оценки эффективности проводимой терапии могут служить показатели гемоглобина, концентрация парапротеина сыворотки крови, лабораторные маркеры гемолиза (ЛДГ, билирубин, ретикулоциты). Титр холодовых антител может сохраняться высоким в течение длительного времени и не отражает эффективность проведенной терапии. Оценку эффективности целесообразно проводить не ранее чем через 6-12 недель после окончания терапии #ритуксимабом** в связи с его отсроченным действием. При отсутствии эффекта целесообразно переходить ко второй линии терапии.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с установленным диагнозом хАИГА и наличием резистентности к терапии первой линии применение одной из следующих программ лечения:

- #ритуксимаб** в дозе 375 мг/м² в день 1, в сочетании с #бендамустином** 90 мг/м² в дни 1, 2 (цикл 28 дней), суммарно 4 цикла терапии (если в качестве первой линии применялась монотерапия #ритуксимабом**) [70]

- #бортезомиб** в дозе 1,3 мг/м² подкожно в дни 1, 4, 8, 11 (цикл - 21 день) [71]

- #ибрутиниб** 420 мг/сутки внутрь ежедневно [72]

- #даратумумаб** 16 мг/кг х 1 раз в неделю (8 введений), далее 16 мг/кг х 1 раз в 2 недели (8 введений), далее 16 мг/кг х 1 раз в месяц [73, 74]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: выбор схемы второй линии терапии осуществляется индивидуально, на основе оценки коморбидности и общесоматического статуса пациента. При отсутствии эффекта – возможен переход на терапию по альтернативной схеме.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подтвержденным диагнозом хАИГА и выраженными симптомами нарушения микроциркуляции проводить сеансы лечебного плазмафереза [67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при наличии симптомов нарушения микроциркуляции (акроцианоз, синдром Рейно, язвенно-некротические или трофические изменения кожи, тромботические осложнения) возможно проведение 2-4 сеансов лечебного плазмафереза с целью уменьшения количества циркулирующих холодовых гемагглютининов в сыворотке крови. Эффект процедур плазмафереза является временным, в связи с чем, следующим этапом необходимо проводить системную иммуносупрессивную терапию.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с установленным диагнозом хАИГА, не получающим специфическую терапию, проводить профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (код АТХ: B01AB – группа гепарина) или прямыми пероральными антикоагулянтами (код АТХ: B01AF – прямые ингибиторы фактора Ха [68, 75].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: пациенты с хАИГА имеют повышенный риск тромботических осложнений, в связи с чем необходимо рассматривать профилактическую антикоагулянтную терапию у пациентов, которым не планируется проводить иммуносупрессивную терапию, или у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска тромбообразования (врожденная тромбофилия, наличие тромбозов в анамнезе и др.). Стандартные режимы антикоагулянтной профилактики при хАИГА не определены. У пациентов, имеющих риск кровотечений - необходимо тщательно взвешивать соотношение риск-польза при принятии решения об антикоагулянтной терапии.

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** проведение спленэктомии пациентам с «тепловой» АИГА при отсутствии ответа на медикаментозное лечение (высокие дозы ГКС, #ритуксимаб**, циклофосфамид**) [1, 4, 20-24, 26, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Аутоантитела при «тепловой» АИГА вызывают разрушение клеток преимущественно в селезенке в результате взаимодействия клеток, покрытых антителами с фагоцитами. Спленэктомия имеет доказанную высокую,

но кратковременную эффективность у взрослых пациентов с «тепловой» АИГА. Данные о применении спленэктомии у педиатрических больных ограничены и оценка эффективности данного вида терапии четко не определена у детей. По возможности, спленэктомия не должна проводиться у детей младше 5 лет, из-за более высокого риска постспленэктомического сепсиса, вызванного, главным образом, пневмококком и гемофильной палочкой.

Пациенты, которым планируется спленэктомия, должны пройти предоперационную иммунизацию против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* типа *b* не менее чем за 14 дней до плановой спленэктомии или после 14-го дня после срочной спленэктомии. Кроме того, дети, перенесшие спленэктомию, должны получать антибиотикопрофилактику до достижения возраста 5 лет или минимально в течение 1 года после спленэктомии, вне зависимости от возраста проведения операции и предоперационной вакцинации. Спленэктомия не показана для лечения внутрисосудистого гемолиза, опосредованного комплемент-активирующими антителами, а также внесосудистом гемолизе, опосредованном комплементом, так как CD3b-опсонизированные эритроциты помимо селезенки разрушаются макрофагами печени.

3.4 Иное лечение

- **Рекомендовано** проведение заместительных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови у пациентов с АИГА при наличии выраженного анемического синдрома, отсутствии адаптации к анемии и/или анемии крайне-тяжелой степени (гемоглобин менее 50 г/л) [1, 18, 20, 22, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: заместительная трансфузия проводится донорскими эритроцитами подобранными по группе крови и фенотипу резус фактора, а также по возможности по редким группам крови для исключения дополнительной аллоиммунизации.

Необходимо провести анализ образцов крови пациента для своевременного и полного определения фенотипа эритроцитов и выявления возможных аллоантител, маскируемых аутоантителами. Целесообразно тщательное типирование по эритроцитарным антигенам с целью улучшения эффективности переливания.

Доза донорских эритроцитов подбирается индивидуально, проводится лейкофльтрация, в редких случаях, отмывание. Отмывание эритроцитов показано только при ПХГ для удаления остаточных количеств плазмы, содержащей комплемент.

В экстренных случаях при невозможности определения группы крови по жизненным показаниям реципиенту переливают эритроцитсодержащие компоненты О (I) группы резус-отрицательные в количестве не более 500 мл независимо от групповой и резус-принадлежности реципиента.

Необходимо проводить трансфузию медленно, и только то количество, которое необходимо для улучшения симптомов гипоксемии (приблизительно 3-5 мл/кг на трансфузию), чтобы свести к минимуму осложнения, связанные с риском аллоиммунного гемолиза.

При подозрении на ПХГ, ХАБ/ХАС необходимо использовать подогреватель для трансфузии компонентов донорской крови.

Возможно проведение гемотрансфузионной терапии при более высоких цифрах гемоглобина у пациентов находящихся в условиях отделения интенсивной терапии при известных заболеваниях сердца или почек.

- **Рекомендована** всем пациентам с АИГА дополнительная дотация #фолиевой кислоты** в дозе 1 мг/сут с целью профилактики дефицита витамина В9 [4, 18, 20, 22, 23, 24, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Фолаты, витамин В12 и железо необходимы для продукции эритроцитов, и потребность в них возрастает, так как во время гемолиза увеличивается выработка эритроцитов. Гиперферритинемия может наблюдаться при активном внесосудистом гемолизе, тогда как внутрисосудистый гемолиз может привести к потере железа через почки. Имеются сообщения о дефиците фолиевой кислоты у пациентов с хронической гемолитической анемией различной этиологии. Дополнительный прием витаминов, в частности #фолиевой кислоты** хорошо переносится и широко практикуется.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Социально-реабилитационная работа и нейропсихологическая реабилитация **рекомендованы** пациентам детского возраста с АИГА с целью улучшения качества жизни и возможности социальной адаптации в обществе [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- Возможность пребывания в организованном коллективе – пациенты в стадии ремиссии, на поддерживающей терапии ММФ не имеют ограничений для пребывания в детском коллективе.
- Возможность физических нагрузок и занятий спортом – пациенты с полным или частичным ответом на терапию, пациенты в ремиссии на этапе снижения дозы ГКС, на поддерживающей терапии #ММФ** или #сиролимусом** не имеют противопоказаний для физической нагрузки. Более того, физическая активность у таких пациентов сопряжена с меньшим риском осложнений и более быстрым восстановлением.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендовано** всем пациентам с АИГА в возрасте до 18 лет проведение диспансерных приемов (осмотров, консультаций) врача-педиатра по месту жительства с целью оценки соматического состояния ребенка, контроля проводимой терапии и осложнений, оценки эффективности терапии [3–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам взрослым пациентам с АИГА **рекомендовано** проведение диспансерных приемов (осмотров, консультаций) врача-гематолога с целью контроля эффективности лечения и оценки статуса заболевания 1 раз в 6 месяцев. На этапе снижения дозы и отмены иммунодепрессантов, при наличии токсичности лечения – чаще [3–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** исследование общего (клинического) анализа крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови всем пациентам с АИГА в стадии ремиссии и на фоне поддерживающей терапии 1 раз в 3 месяца [3–7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при необходимости исследование проводится чаще (на фоне инфекционного заболевания, ухудшения самочувствия).*

- **Рекомендовано** проведение инструментальных методов исследования (регистрация электрокардиограммы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование почек, эхокардиография, рентгеноденситометрия, прицельная рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография органов грудной полости) пациентам с АИГА с целью оценки соматического статуса, общего состояния пациента, наличия или отсутствия осложнений, контроля основного или сопутствующих патологиях [3–7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- *Регистрация электрокардиограммы – 1 раз в год;*
- *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек, эхокардиография – 1 раз в год;*
- *Рентгеноденситометрия – 1 раз в год, пациентам получающих ГКС;*
- *Прицельная рентгенография грудной клетки, компьютерная томография органов грудной полости, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости – по показаниям.*
- **Рекомендовано** проведение периодических диспансерных приемов специалистами смежных специальностей для пациентов с АИГА для оценки сопутствующей патологии, осложнений связанных с терапией [3–7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-терапевта (или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-детского)—по показаниям;
- диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога – 1 раз в год или по показаниям;
- диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога – 1 раз в год или по показаниям;
- диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога —по показаниям;

При наличии сопутствующей патологии возможна более частая консультация специалистов и консультации других специальностей, в зависимости от показаний.

- **Рекомендовано** проведение вакцинации пациентам с АИГА в стадии ремиссии после окончания терапии [8–10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: противопоказанием для вакцинацией живыми вакцинами является иммунодефицитное состояние, иммуносупрессия, злокачественные новообразования. При возможности следует заменить живую вакцину на инактивированную. У детей со вторичным иммунодефицитом, связанным со злокачественными заболеваниями и (или) иммуносупрессией прививают живыми вакцинами после наступления ремиссии, не ранее чем через 3 месяца по окончании иммуносупрессивной терапии. Инактивированные вакцины детям со всеми формами иммунодефицита вводят как обычно, у них целесообразно оценить иммунный ответ и ввести дополнительную дозу вакцины в случае его слабой выраженности.

Дозой ГКС, вызывающей иммуносупрессию, является для преднизолона** 2 мг/кг/сут (или 20 мг/сут для детей с весом более 10 кг), принимаемой в течение 14 дней и более; введение живых вакцин этим детям допускается через 1 месяц и более после окончания терапии.

Вакцинацию живыми вирусными вакцинами детей, получивших препараты крови, проводят с интервалами, приведенными в таблице №4.

Таблица №4. Интервалы для введения живых вакцин после трансфузии компонентов крови или препаратов крови [44]

<i>Препараты крови</i>	<i>Доза</i>	<i>Интервал</i>
<i>Отмытые эритроциты</i>	<i>10 мл/кг</i>	<i>0</i>
<i>Эритроцитарная взвесь</i>	<i>10 мл/кг</i>	<i>6 мес</i>
<i>лейкоредуцированная</i>	<i>15 мл/кг</i>	<i>6 мес</i>
<i>Свежезамороженная плазма,</i>	<i>10 мл/кг</i>	<i>6 мес</i>
<i>Концентрат тромбоцитов</i>		
<i>(пулированный; полученный методом</i>		
<i>афереза)</i>		
<i>Иммуноглобулин человека</i>	<i>300—400</i>	<i>8 мес.</i>
<i>нормальный** для внутривенного</i>	<i>мг/кг</i>	<i>9 мес.</i>
<i>введения</i>	<i>750 мг/кг</i>	<i>10 мес.</i>
	<i>1000 мг/кг</i>	<i>11 мес.</i>
	<i>> 1500 мг/кг</i>	

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Обследование с целью поиска первичного/основного заболевания;
- 2) Подбор терапии с случае недостаточной эффективности ранее проводимого лечения;
- 3) Динамический контроль статуса заболевания, оценка переносимости проводимой терапии, с целью проведения инструментальных методов исследования, по показаниям;

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Тяжелая анемия и/или другая цитопения;
- 2) Длительная фебрильная лихорадка, на фоне проведения иммуносупрессивной терапии;
- 3) Подозрение на развитие онкогематологической патологии;

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) Стабилизация состояния;
- 2) Окончание планового обследования;
- 3) Подбор терапии и хорошая переносимость лечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Поскольку сложные случаи «тепловой» АИГА у детей чаще всего связаны с синдромами иммунной дисрегуляции (АЛПС, АЛПС-подобные расстройства, другие врожденные дефекты иммунитета), #ММФ** и #сиролимус становится терапией выбора для длительного лечения пациентов с рецидивирующими и стероидзависимыми формами заболеваниями [37, 45, 46]. Таким образом, перед началом лечения ГКС и иммуноглобулином человека нормальным** важно провести скрининг основных иммунологических заболеваний с помощью уровней иммуноглобулинов, субпопуляций лимфоцитов и скрининга на АЛПС [1]. Дети с изменениями, указывающими на иммунную дисрегуляцию, с развитием синдрома Фишера-Эванса, даже если генетический дефект иммунитета не был идентифицирован, имеют более высокий риск плохого ответа на терапию и рецидива. Такие пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении [3].

Пациентам, у которых не имела успеха стратегия лечения третьей и четвертой линии может потребоваться трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако такая эскалация терапии редко требуется при «тепловой» АИГА в педиатрической практике, за исключением пациентов с врожденными дефектами иммунитета как радикальный метод лечения основного заболевания [1, 4].

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) — генетическое заболевание вызывающее дефект апоптоза лимфоцитов, характеризуется хронической незлокачественной лимфопролиферацией, склонностью к аутоиммунным заболеваниям и повышенным риском малигнизации. Аномальные Т-лимфоциты $TCR\alpha\beta+CD4-CD8-$ (двойные негативные Т-лимфоциты) являются признаком заболевания, и их обнаружение в периферической крови имеет важное значение для установления диагноза [47]. Хроническая, рецидивирующая, многолинейная цитопения является наиболее частым аутоиммунным проявлением АЛПС и наиболее частым показанием к лечению. Иммунная цитопения, связанная с АЛПС, является хронической, поэтому следует заранее рассмотреть вопрос о назначении иммунодепрессантов, кроме ГКС [47]. #ММФ** и #сиролимус являются наиболее изученными препаратами при АЛПС с хорошей эффективностью [48]. При АЛПС следует избегать терапии #ритуксимабом** и спленэктомии. #Ритуксимаб** менее эффективен при АИГА, связанном с АЛПС, по сравнению с первичной АИГА и более токсичен, том числе отмечалось развитие длительной гипогаммаглобулинемии из-за необратимого истощения В-клеток [49].

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся гипогаммаглобулинемией, низкими титрами специфических антител, повышенным риском инфекций и склонностью как к аутоиммунным заболеваниям, так и к злокачественным новообразованиям. Примечательно, что аутоиммунные осложнения диагностируются до постановки диагноза ОВИН у 49% пациентов [50]. Классический ОВИН считается первичным В-клеточным заболеванием; однако существуют и комбинированные случаи. #Ритуксимаб** обеспечивает стойкий ответ у 59% пациентов с резистентной цитопенией, при этом существует риск тяжелых бактериальных инфекций. Однако 24% у пациентов, получавших #ритуксимаб**, развились тяжелые хотя большинство из них ранее перенесли спленэктомию или не получали заместительную терапию ВВИГ [51]. Пациенты с ОВИН или другим сопутствующим иммунодефицитом, которым рассматривается назначение #ритуксимаба**, должны быть проинформированы об инфекционных рисках, а уровни иммуноглобулинов должны регулярно контролироваться с целью своевременной заместительной терапии ВВИГ.

С улучшением понимая основных дефектов иммунитета, связанных с развитием «тепловой» АИГА, появляются новые таргетные методы лечения [52-55]. Так, мутации в гене CTLA4, приводят к сложному синдрому иммунной дисрегуляции с высокой склонностью к аутоиммунным цитопениям, а также к аутоиммунным воспалительным поражениям легких, головного мозга и кишечника [52]. У пациентов с мутациями в гене LRBA наблюдается синдром лимфопролиферации, дефект гуморального иммунитета и аутоагрессия, также отмечается потеря функции CTLA4 [53]. Эти пациенты часто страдают хроническим рецидивирующим течением АИГА и СФЭ. Потребуются дополнительные исследования новых терапевтических подходов при рефрактерном течении «тепловой» АИГА у детей с использованием таргетных препаратов [1].

Системная красная волчанка (СКВ) лежит в основе 4–10% случаев «тепловой» АИГА [56, 57]. Положительная прямая проба Кумбса является частью диагностических критериев СКВ, однако не всегда вызывает гемолитическую анемию или требует специфического лечения АИГА. При необходимости кортикостероиды системного действия являются предпочтительной стартовой терапией при АИГА, связанной с СКВ. Несмотря на хороший первоначальный ответ, примерно у трети пациентов возникает рецидив [57], поэтому для лечения АИГА, связанной с СКВ, обычно необходимы более высокие дозы или длительные курсы ГКС.

Все методы терапии второй линии, используемые при первичной АИГА, применяются и при СКВ. #Ритуксимаб** был эффективен при лечении рефрактерной АИГА при СКВ у детей [58]. Несмотря на риск длительного истощения В-клеток, вероятность инфекционных осложнений оказался низким [58]. Терапия #сиролимусом и #ММФ** рефрактерным форм аутоиммунной цитопении, связанной с СКВ, по немногим численным описаниям также является эффективной [59, 60, 61].

Отдельного упоминания заслуживает «тепловая» АИГА у детей, связанная с гигантоклеточным гепатитом (ГКГ). Это сочетание является редким, отдельным заболеванием, которое обычно проявляется в младенчестве [62]. Первоначальные клинические и лабораторные данные включают в себя желтуху, гепатоспленомегалию и гемолитическую анемию и положительную прямую пробу Кумбса. Признаки заболевания печени, такие как холестаз и повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ), могут следовать за симптомами гемолиза в течение периода от нескольких дней до нескольких месяцев [63]. УЗИ печени не имеет специфических отклонений, серологические тесты на вирусные, метаболические и распространенные аутоиммунные причины гепатита являются отрицательными [64]. Диагноз подтверждается гистологически при биопсии печени, при которой наблюдаются выраженные изменения архитектуры печени, диффузную гигантоклеточную трансформацию и центрально-портальный мостовой фиброз [64].

ГКГ с АИГА имеет плохой прогноз, заканчивающийся молниеносным гепатитом без агрессивного лечения [62]. Лечение таких пациентов является сложной задачей, и раннее начало лечения имеет решающее значение для предотвращения необратимой печеночной недостаточности [64]. Кроме того, в этих случаях повышен риск тяжелых и смертельных инфекций [65]. При ГКГ с АИГА используется дополнительная длительная иммуносупрессивная терапия азатиоприном [64]. Учитывая тяжесть ГКГ при АИГА, даже несмотря на низкую частоту встречаемости, функциональные пробы печени следует проводить регулярно каждому ребенку с диагнозом АИГА [4].

АИГА у детей, вызванная холодowymi агглютинаинами, обычно кратковременна и проходит самостоятельно. Лечение в основном поддерживающее, включая адекватную гидратацию и диурез [23]. Лечение основной инфекции, если это возможно, является одной из основных целей терапии пациента с ХАС. ГКС не эффективны, другие иммунодепрессанты не показаны рутинно, а спленэктомия не будет эффективна, так как гемолиз происходит преимущественно внутрисосудисто.

При смешанной форме АИГА следует придерживаться тактики ведения и терапии как при «тепловой» АИГА [1].

ПХГ имеет хороший прогноз при достижении ремиссии; однако она часто проявляется тяжелой и быстро прогрессирующей анемией, которая может быть опасной для жизни. Это требует поддерживающей терапии, включая контроль температуры тела, покой, адекватную гидратацию и избежание воздействия холода [16, 66]. Решение о проведении терапии принимается индивидуально на основании клинической картины, показателей общего анализа крови и скорости прогрессирования анемии. ПХГ обычно не требует лечения, однако назначение ГКС в режиме используемом при «тепловой» АИГА допустимо [1].

Любое первичное заболевание, способствующее развитию АИГА, требует соответствующей терапии помимо лечения АИГА [1].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный (при необходимости – повторный)	Да/нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ развернутый с оценкой мазка периферической крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови	Да/нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня общего белка в крови, исследованием уровня альбумина в крови, исследованием уровня мочевины в крови, исследованием уровня креатинина в крови, исследованием уровня свободного и связанного билирубина в крови, определением активности аспаратаминотрансферазы в крови, определением активности аланинаминотрансферазы в крови, определением активности лактатдегидрогеназы в крови, определением активности щелочной фосфатазы в крови	Да/нет
4.	Выполнены прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) и непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)	Да/нет
5.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
6.	Выполнено получение цитологического препарата путем пункции (стерильная пункция) и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограммы) всем взрослым пациентам и пациентам в возрасте до 18 лет в случае наличия двухростковой или трехростковой цитопении, стойкой ретикулоцитопении, подозрении на неопластический процесс или миелодисплазию	Да/нет
7.	Выполнено назначение глюкокортикоидов всем пациентам с «тепловой» формой АИГА	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
8.	Выполнено назначение терапии первой линии пациентам с «холодовой» АИГА при наличии показаний	Да/нет
9.	Выполнена коррекция терапии при неэффективности терапии первой линии	Да/нет

Список литературы

1. Voulgaridou A., Kalfa T.A. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *J.Clin. Med.* 2021;10:216. doi: 0.3390/jcm10020216.
2. 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;3:1897-906. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000036.
3. Aladjidi N. et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: A French national observational study of 265 children. *Haematologica.* 2011;96:655–63.
4. Despotovic J. M. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias. Springer. 2018.
5. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of AIHA. *Transfus Med Hemother.* 2015;42:287—93.
6. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22:17—31.
7. Kalfa T.A. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Progr.* 2016;2:690—7.
8. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia — a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med.* 2011;69:177—84.
9. Bass G.F., Tuscano E.T. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmune Rev.* 2014;13:560—4.
10. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2009;73–9.
11. Aladjidi, N. et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017; 64:e26683. doi: 10.1002/pbc.26683
12. Berensten S., Sundic T. Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. 2015; article ID 363278, 11 pages. doi: 10.1155/2015/363278.
13. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br. J. Haematol.* 2018;181:320–30.
14. Singh A., Mandal A., Patel A., Mishra S. Autoimmune Haemolytic Anaemia - A Spectrum of Presentation in Children. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11:SR01–SR02.
15. Lee S.C., Youn Y.S., Rhim J.W., Kang J.H., Lee K.Y. Early Serologic Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. *Medicine.* 2016; 95:e3605.

16. Jeremy W. J. et al. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. *Blood Advances* First Edition. 2023;11(7):2520-7. doi: [10.1182/bloodadvances.2022009516](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009516).
17. Donath J.L., Landsteiner K. Uber paroxysmale haemoglobinurie. *Munch Med Wochenschr.* 1904;51:1590-3.
18. Ladogana S. et al. Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfus.* 2017;15:259-67. doi: [10.2450/2016.0072-16](https://doi.org/10.2450/2016.0072-16).
19. Lau P., Haesler W.E., Wurzel H.A. Positive direct antiglobulin reaction in a patient population. *Am J Clin Pathol.* 1976;65(3):368–75.
20. Alam M.M. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Diagnostic Approach and Management. *IJR2H*, 5(2): 150-160, 2022; Article no.IJR2H.89337.
21. Teachey, D.T., Lambert M.P. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2013;60:1489–511.
22. Jäger U. et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews.* 2019. doi: [10.1016/j.blre.2019.100648](https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648).
23. Weli M. et al. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in children. *Transfus. Clin. Biol.* 2020;27: 61–4.
24. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016;172:524–34. doi: [10.1111/bjh.13866](https://doi.org/10.1111/bjh.13866).
25. Zanella A., Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99:1547–54.
26. Ladogana S. et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). *Blood Transfus.* 2018;16:352-8. doi: [10.2450/2018.0024-18](https://doi.org/10.2450/2018.0024-18).
27. Zecca M. et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood.* 2003;101:3857–3861.
28. Howard J., Hoffbrand A.V., Prentice H.G., Mehta A. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002;117(3):712–5.

29. Kotb R. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory autoimmune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol.* 2005;75(1):60–4.
30. Miano M. et al. Mycophenolate mofetil and Sirolimus as second or further line treatment in children with chronic refractory primitive or secondary autoimmune cytopenias: a single centre experience. *Br J Haematol.* 2015;171(2):247-53. doi: 10.1111/bjh.13533.
31. Panigrahi A., Clark A., Myers J., Raj A. A novel immunomodulatory treatment involving mycophenolate mofetil and corticosteroids for pediatric autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:287–93. doi: 10.1002/pbc.26210.
32. Barcellini W., Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front. Immunol.* 2020;11:946.
33. Miano M. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. *Br J Haematol.* 2016;175:490–5. doi: 10.1111/bjh.14261.
34. Berrueco R. et al. Mycophenolate mofetil for autoimmune cytopenias in children: high rates of response in inborn errors of immunity. *Front. Pediatr.* 2023;11:1174671. doi: 10.3389/fped.2023.1174671.
35. Abdelwahab O.A. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology.* 2024;43:621–32. doi: 10.1007/s10067-023-06820-4.
36. Zhuxin Zhang et al. Sirolimus is effective for primary refractory/relapsed warm autoimmune haemolytic anaemia/Evans syndrome: a retrospective single-center study. *Annals of Medicine.* 2023;55(2):2282180. doi: 10.1080/07853890.2023.2282180.
37. Bride K.L. et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: Results of a prospective multi-institutional trial. *Blood.* 2016;127:17–28.
38. Thabet A.F., Faisal M. Pulse Cyclophosphamide Therapy in Refractory Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A New Perspective. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(4):313-8. doi: 10.1007/s12288-013-0290-z.
39. Леонтьева М.Е., Деордиева Е.А., Солопова Г.Г., Никонова Е.С., Щербина А.Ю. Профилактика развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с асплений и гипоспленией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023; 102 (2): 89-99. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-89-99.
40. Cvetkovic, Z. et al. The Role of the Spleen and the Place of Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Anemia — A Review of Current Knowledge. *Diagnostics.* 2023;13:2891.

doi:10.3390/diagnostics13182891.

41. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1134н "Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов"
42. Володин Н.Н. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Онкогематология. 2015;1:7-15.
43. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июня 2021г №629н «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями».
44. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания.—М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002.— 16 с.
45. Bride K., Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: More than a FAScinating disease. F1000 Res. 2017; 6:1928.
46. Teachey D.T., Seif A.E., Grupp S.A. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Br J Haematol. 2010;148:205–16.
47. Oliveira J.B. al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood. 2010;116(14):e35–40.
48. Rao V.K., Oliveira J.B. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2011;118(22):5741–51.
49. Rao V.K. et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Pediatr Blood Cancer. 2009;52(7):847–52.
50. Gathmann B. et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):116–26.
51. Gobert D. et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. Br J Haematol. 2011;155(4):498–508.
52. Schubert D. et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. Nat Med. 2014;20:1410–6.
53. Lo B. et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science. 2015;349:436–40.

54. Dall'Era M., Davis J. CTLA4Ig: A novel inhibitor of costimulation. *Lupus*. 2004;13:372-76.
55. Hess J. et al. Successful treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia after hematopoietic stem cell transplant with abatacept. *Transfusion*. 2018;58:2122-7.
56. Bader-Meunier B. et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005;146(5):648-53.
57. Gomard-Mennesson E. et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus*. 2006;15(4):223-31.
58. Olfat M., Silverman E.D., Levy D.M. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(9):966-72.
59. Alba P., Karim M.Y., Hunt B.J. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12(8):633-5.
60. Mak A., Mok C.C. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(10):856-8.
61. Bride K.L. et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016;127(1):17-28.
62. Maggiore G. T. et al. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: Long-term outcome in 16 children. *J Pediatr*. 2011;159:127-32.
63. Raj S., Stephen T., Debski R.F. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: A case report and review of pediatric literature. *Clin Pediatr*. 2011;50:357-59.
64. Brichard B., Sokal E., Gosseye S., Buts J.P., Gadisseux J.F., Cornu G. Coombs-positive giant cell hepatitis of infancy: Effect of steroids and azathioprine therapy. *Eur J Pediatr*. 1991;150:314-17.
65. Bernard O., Hadchouel M., Scotto J., Odievre M., Alagille D. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr*. 1981;99:704-11.
66. Shanbhag S., Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015;29:473-8.
67. Barcellini W, Fattizzo B. The evolving management algorithm for the patient with newly diagnosed cold agglutinin disease. *Expert Rev Hematol* 2024;17:287-94.
68. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021;137:1295-303.
69. Berentsen S. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of

- 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925–8.
70. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017;130:537–41.
71. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D’Adda M, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018;132:547–50.
72. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, Treon SP, Cruijssen M, Fattizzo B, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood* 2021;138:2002–5.
73. Zaninoni A, Giannotta JA, Gallì A, Artuso R, Bianchi P, Malcovati L, et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. *Front Immunol* 2021;12.
74. Mohamed A, Alkhatib M, Alshurafa A, El Omri H. Refractory cold agglutinin disease successfully treated with daratumumab. A case report and review of literature. *Hematology* 2023;28.
75. Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:628–35.
76. Аутоиммунные гемолитические анемии / Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина, В. Д. Латышев [и др.] // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови : В двух томах. – 2-е издание. – Москва : ООО "Издательский дом Практика", 2024. – С. 245-269.
77. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):382-389
78. Giannotta JA, Fattizzo B, Cavallaro F, Barcellini W. Infectious Complications in Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med*. 2021 Jan 5;10(1):164.
79. Berrueco R, González-Forster E, Deya-Martinez A, Solsona M, García-García A, Calzada-Hernández J, Yiyi L, Vlasea A, Ruiz-Llobet A, Alsina L. Mycophenolate mofetil for autoimmune cytopenias in children: high rates of response in inborn errors of immunity. *Front Pediatr*. 2023 Oct 17;11:1174671.
80. Borja-Montes OF, Toro-Pedroza A, Horton DD, Andritsos LA, Ebaid A. Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Warm Autoimmune Haemolytic Anaemia Post-Rituximab Therapy: A Case Series. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2024 Aug 14;11(9):004780

81. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, Houghton S, Jayne DRW. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2021 May 12;12:671503.
82. Quartier P. et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab // *The Lancet.* – 2001. – T. 358. – №. 9292. – C. 1511-1513.
83. Tahra S. K. et al. Hypogammaglobulinemia and severe infection risk in patients with autoimmune diseases during rituximab treatment // *Journal of Turkish Society for Rheumatology.* – 2023
84. Christou E. A. A. et al. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab // *International Reviews of Immunology.* – 2017. – T. 36. – №. 6. – C. 352-359.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Кузьмина Жанна Андреевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения гематологических заболеваний (группа изучения миелопролифераций и анемий) Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-гематолог консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов и гематологов.
- 2. Масчан Алексей Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Российского общества детских онкологов и гематологов.
- 3. Сметанина Наталия Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
- 4. Трахтман Павел Евгеньевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга ГСК «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества детских онкологов и гематологов, член Российской ассоциации трансфузиологов
- 5. Абросимов Андрей Борисович**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и оценки технологий здравоохранения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;
- 6. Лукина Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор, заведующий отделением гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России;
- 7. Цветаева Нина Валентиновна**, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России;
- 8. Пономарев Родион Викторович**, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России

9. Латышев Виталий Дмитриевич, врач-гематолог, заведующий дневным стационаром гематологии для больных с наследственными метаболическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач – гематолог
2. врач-детский онколог - гематолог
2. врач – педиатр
3. врач общей практики (семейный врач)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

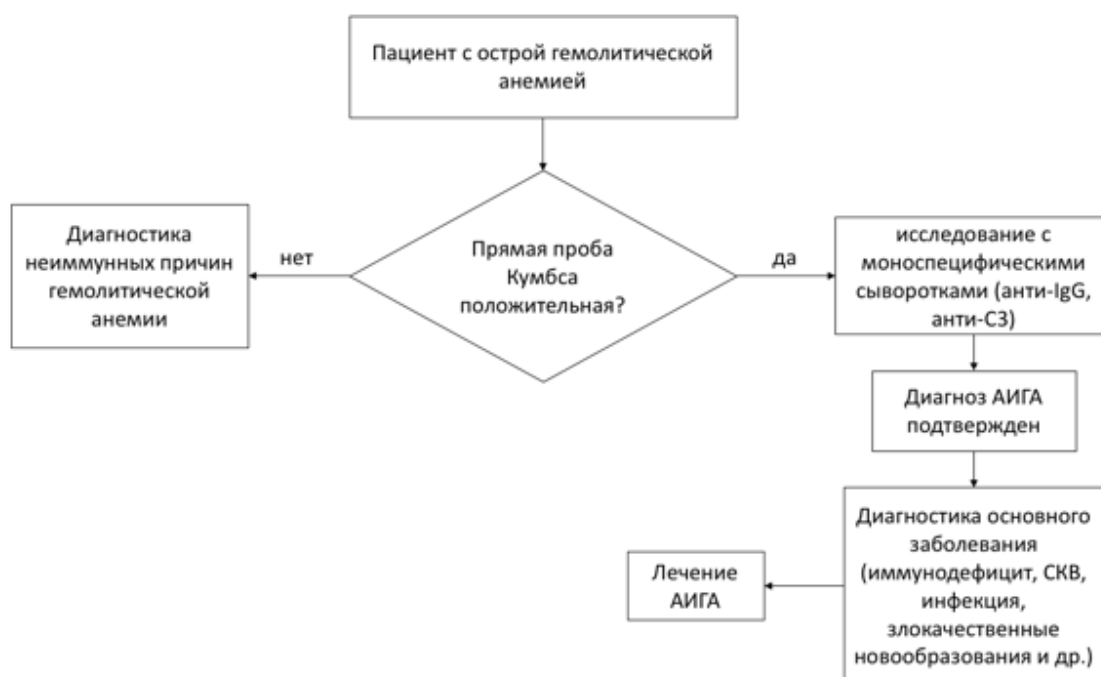
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

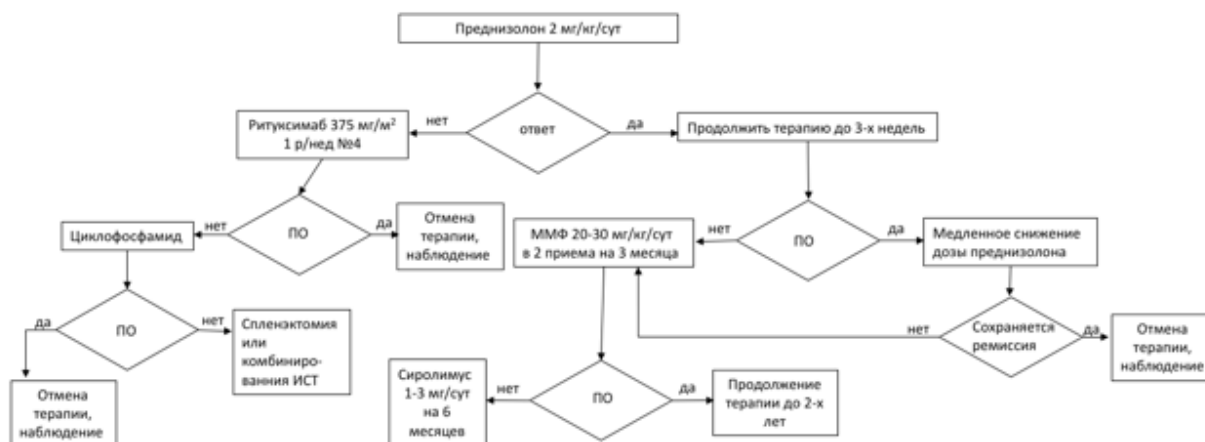
Нет.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм обследования пациента с подозрением на АИГА



Алгоритм терапии пациента с АИГА



-
- Преднизолон**
 - #Ритуксимаб**
 - Циклофосфамид**
 - #Сиролимус
 - #ММФ**

Приложение В. Информация для пациента

Что такое аутоиммунная гемолитическая анемия?

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — это заболевание, при котором собственная иммунная система организма ошибочно вырабатывает антитела, атакующие и разрушающие собственные эритроциты пациента. Эритроциты переносят кислород от легких ко всем органам и тканям организма. Их ускоренное разрушение (гемолиз) приводит к анемии — снижению количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови.

Какие основные симптомы аутоиммунной гемолитической анемии?

Развитие гемолитической анемии сопровождается рядом симптомов, которые позволяют врачу заподозрить диагноз, к ним относятся:

- Общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности;
- Одышка, учащенное сердцебиение (особенно при физической нагрузке);
- Бледность кожи и видимых слизистых;
- Желтушность кожи и склер (желтых глаз) — из-за высвобождения пигмента билирубина при разрушении эритроцитов;
- Потемнение мочи (цвета «темного пива» или чая);
- Возможны головокружение, шум в ушах.

Симптомы могут развиваться как постепенно, так и остро, в случае гемолитического криза. При резком нарастании слабости, одышки, появлении учащенного сердцебиения в покое необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Как устанавливается диагноз аутоиммунной гемолитической анемии?

Диагноз аутоиммунной гемолитической анемии устанавливает врач-гематолог на основании:

1. Общего (клинического) анализа крови, где выявляется анемия, повышенное количество молодых эритроцитов (ретикулоцитов) и другие характерные изменения.
2. Биохимического анализа крови общетерапевтического (повышение уровня билирубина, лактатдегидрогеназы — ЛДГ).
3. Общего (клинического) анализа мочи (появление уробилиногена).
4. Прямого антиглобулинового теста (прямая проба Кумбса) — ключевой анализ, подтверждающий наличие антител на поверхности эритроцитов. Он может быть положительным не во всех случаях.
5. Дополнительных исследований для уточнения варианта АИГА и поиска возможной причины заболевания, может включать исследование костного мозга (исключение лимфопролиферативного заболевания, системного заболевания соединительной ткани и других заболеваний).

Какие принципы лечения аутоиммунной гемолитической анемии?

Основная цель лечения АИГА — подавление патологического иммунного ответа, ингибирование продукции антиэритроцитарных антител с целью предотвращения деструкции эритроцитов.

При тяжелой анемии могут проводиться трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, хотя подбор совместимых компонентов крови при АИГА сложен.

Какой прогноз при аутоиммунной гемолитической анемии?

Прогноз при своевременной диагностике и лечении АИГА благоприятный. Современные возможности медикаментозной терапии АИГА позволяют достичь купирования гемолиза у подавляющего числа пациентов. В связи с наличием вероятности рецидива заболевания у пациентов, достигших ремиссии АИГА, необходимо регулярное диспансерное наблюдение врачом-гематологом.

**Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты
состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

Нет.