

**АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ
АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

Жахонов А.Х., Маткаримова Д.С.

Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)

Алфраганус Университет (г. Ташкент, Узбекистан)

SUMMARY

Purpose: To analyze laboratory abnormalities in patients with autoimmune hemolytic anemia, depending on the severity.

Material and methods: The study was conducted with the participation of 93 patients with primary autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and 97 healthy donors without a history of autoimmune diseases. The selection of patients was carried out when applying to the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (RSNPMCG) from 2018 to 2022 yy.

The subjects' hematological blood parameters were analyzed on an automatic hematological analyzer "Sysmex" using test systems from the company "HUMAN, Germany". Mathematical calculations of the obtained results were carried out using the statistical software package Microsoft Office Excel-2019.

Conclusion: The detected changes in the clinical blood test, being the key laboratory signs of AIHA, differ in their severity and degree of correlative relationship depending on the severity of the disease.

Key words: autoimmune hemolytic anemia, severity, hematological parameters, laboratory abnormalities, hemolysis.

Актуальность. Проблема аутоиммунных патологий, в том числе и аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) - декомпенсированного приобретенного гемолиза [1,6], обусловленного преимущественно образующимися аутоантителами к собственным эритроцитам вызывает особый интерес современных исследователей во всем мире [8,9].

За последние годы появились важные новые данные о причинных факторах АИГА, ее диагностики и лечения [1,4]. Вместе с тем, сложный механизм развития АИГА, позволяющий рассматривать заболевание как многофакторное, в котором особое место отводится как нарушениям иммунной толерантности, так и дизрегуляции генетических компонентов до сих пор вызывает бурные дискуссии [2,7,10].

Гиперактивация эффекторов иммунной системы, сопровождающаяся нарушением регуляции цитокинов и неэффективной компенсацией

эритроидного костномозгового кроветворения приводит к резкому утяжелению состояния больного за счет выраженной гипоксии и гемолитической интоксикации организма, сопровождающиеся различными осложнениями и высокой летальностью [3,5].

Цель. Провести анализ лабораторных нарушений у больных с аутоиммунной гемолитической анемией, в зависимости от степени тяжести.

Материал и методы. Исследование проведено с участием 93 больных с первичной аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) и 97 - здоровых доноров без аутоиммунных заболеваний в анамнезе. Отбор больных производился при обращении в республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии (РСНПМЦГ) с 2018 по 2022 гг.

Возраст пациентов АИГА при обращении находился в диапазоне от 16 до 80 лет (медиана возраста $42,1 \pm 3,9$ лет). Верификацию диагноза АИГА проводили на основании национальных стандартов клинической и лабораторной диагностики АИГА. Все обследованные распределены по группам: I -я группа – основная группа больных с АИГА (n=93); II -я группа –больные с легкой степенью тяжести АИГА (n=6); III -я группа – больные со средней степенью тяжести АИГА (n=49); IV -я группа – больные с тяжелой степенью тяжести с АИГА (n=38); V - я группа – контрольная здоровая (n=97);

У обследуемых проведен клинический анализ крови, включавший подсчетом концентрации гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), эритроцитарных индексов среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего объема эритроцитов (MCV), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW), лейкоцитов (WBC), элементов лейкоформулы. Отдельно подсчитывалось количество ретикулоцитов с помощью световой микроскопии и на аппарате Панчинкова определялся уровень СОЭ.

Гематологические показатели крови изучались на гематологическом автоматическом анализаторе «SYSMEX» с использованием тест-систем фирмы «HUMAN, Германия».

Математические расчеты полученных результатов проводились с применением пакета статистических программ Microsoft Office Excel-2019 с вычислением среднего квадратичного отклонения и средней арифметической ошибки по способу моментов ($M \pm m$), критерия достоверности различий Стьюдента (t) и степени достоверности (p).

Результаты и обсуждение. Решающим диагностическим методом в окончательной верификации диагноза и определении степени тяжести аутоиммунной гемолитической анемии послужили лабораторные исследования, которые включали определение статуса показателей общего клинического

анализа крови (ОКАК).

Оценивая состояние показателей ОКАК в общей группе больных проводилась ориентация на средние статистические уровни всех показателей (Таблица 1.).

Таблица 1

Оценка статуса показателей ОКАК в основной группе АИГА, (M±m)

Показатели	Здоровый контроль, n=97	Основная группа АИГА, n=93
Нв, г/л	137,2±2,1	78,4±0,3
RBC (x10 ¹² /л)	5,1±0,4	2,3±0,11
Ретикулоциты (%)	1,2±0,001	39,3±1,6
MCV (фл)	87,2±2,3	114,2±4,3
MCH (пг)	28,1±0,7	28,6±1,7
MCHC (г/%)	35,1±2,2	32,3±2,1
RDW (%)	11,8±0,2	24,2±1,1*
PLT (x10 ⁹ /л)	255,8±3,6	234,2±2,9
WBC (x10 ⁹ /л)	7,2±1,1	6,3±1,2
N	70,2±4,3	68,3±3,2
L	25,1±1,5	28,3±1,01
M	5,5±0,6	6,2±0,3
E	2,1±0,2	2,3±0,1
СОЭ, мм/ч	7,4±1,1	38,2±2,3***

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с контролем: * - P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001

В общей группе больных по уровню концентрации гемоглобина выявлено наличие среднетяжелой степени анемии (78,4±0,3 г/л против 137,2±2,1 г/л), при этом концентрация этого показателя по сравнению со здоровыми снижалась статистически достоверно в 1,75 раза (P<0.05). Данный показатель снижался за счет гемолиза эритроцитов, сопровождавшееся снижением их количества по отношению к контролю в 2.2 раза (2,3±0,11 x10¹²/л против 5,1±0,4 x10¹²/л, P<0.01).

В то же время ключевым диагностическим показателем служило наличие выраженного ретикулоцитоза в группе больных, который оказался статистически достоверно выше, чем в контроле в 32,7 раза (39,3±1,6% против 1,2±0,001%; P<0.001).

Анализируя состояние эритроцитарных индексов определено увеличение MCV в 1,3 раза (114,2±4,3 фл против 87,2±2,3 фл. Между тем, показатели MCH (28,6±1,7 пг против 28,1±0,7пг) и MCHC (32,3±2,1 г/% против 35,1±2,2 г/%)

почти не отличались от аналогичных среди здоровой группы.

Вместе с тем, показатель анизоцитоза (RDW) значительно увеличивался в 2.0 раза ($24,2 \pm 1,1\%$ против $11,8 \pm 0,2\%$; $P < 0.05$).

Более того, весь спектр выявленных сопровождался анизохромией, пойкилоцитозом и анизоцитозом эритроцитов.

В то же время, со стороны средних количеств тромбоцитов, лейкоцитов и элементов лейкоцитарной формулы не наблюдалось отклонение от их контрольных значений. Однако, в группе с АИГА, как признак аутоиммунного процесса, повышался уровень СОЭ в 5,2 раза ($38,2 \pm 2,3$ мм/ч против $7,4 \pm 1,1$ мм/ч; $P < 0.001$).

Следовательно, из приведенных данных, показывающие снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов, при одновременном повышении числа ретикулоцитов и СОЭ, очевидно наличие аутоиммунного характера гемолитического процесса среди обследованных больных, что является основными диагностическими параметрами АИГА в ОКАК больных.

Анализируя характер изменений в ОКАК больных с АИГА в зависимости от степени тяжести, закономерно минимальные сдвиги обнаруживались среди больных с легкой степенью тяжести (Таблица 2).

Таблица 2

Оценка статуса показателей ОКАК в зависимости от степени тяжести АИГА, ($M \pm m$)

Показатели	Здоровый контроль, n=97	I степень АИГА, n=6	II степень АИГА, n=49	III степень АИГА, n=38
Нв, г/л	$137,2 \pm 2,1$	$94,2 \pm 2,5$	$80,1 \pm 1,5^{**}$	$48,2 \pm 1,1^{***}$
RBC ($\times 10^{12}/л$)	$5,1 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2^*$	$1,75 \pm 0,8^{**}$
Ретикулоциты (%)	$1,2 \pm 0,001$	$8,1 \pm 1,1^{***}$	$19,2 \pm 1,3^{***}$	$45,2 \pm 2,2^{***}$
MCV (фл)	$87,2 \pm 2,3$	$97,3 \pm 2,1$	$112,5 \pm 2,4^*$	$128,1 \pm 2,9^*$
MCH (пг)	$28,1 \pm 0,7$	$29,2 \pm 1,4$	$28,9 \pm 1,2$	$26,2 \pm 1,3$
MCHC (г/%)	$35,1 \pm 2,2$	$34,4 \pm 1,8$	$34,2 \pm 1,6$	$32,4 \pm 1,5$
RDW (%)	$11,8 \pm 0,2$	$16,1 \pm 1,4$	$21,3 \pm 1,4^*$	$28,4 \pm 0,91^{**}$
СОЭ, мм/ч	$7,4 \pm 1,1$	$18,3 \pm 1,2^*$	$32,4 \pm 2,5^{***}$	$65,2 \pm 2,8^{***}$

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с контролем: * - $P < 0.05$; ** - $P < 0.01$; *** - $P < 0.001$

В группе больных с легкой степенью тяжести АИГА концентрация гемоглобина и число эритроцитов снижались до $94,2 \pm 2,5$ г/л и $3,4 \pm 0,2 \times 10^{12}/л$

соответственно, что оказалось ниже контрольного их уровня в 1,5 раза ($P < 0.05$).

Ретикулоцитоз в этой группе статистически достоверно оказался выше контрольного уровня в 6,75 раза ($P < 0.001$) и составил $8,1 \pm 1,1\%$.

Как и в общей группе больных АИГА по сравнению со здоровыми среди больных с легкой степенью заболевания хотя и менее выражено, но все же в 1,2 раза наблюдалось увеличение MCV и RDW менее чем единицу ($97,3 \pm 2,1$ фл) и в 1,4 раза ($16,1 \pm 1,4\%$). Одновременно, MCH ($29,2 \pm 1,4$ пг) и MCHC ($34,4 \pm 1,8$ г/%) также оставались в пределах нормального их уровня.

Однако, СОЭ среди больных с легкой степенью достигал в среднем $18,3 \pm 1,2$ мм/ч и превышал аналогичный показатель среди здоровых в 2,5 раза ($P < 0.001$).

Среди больных со средней степенью тяжести АИГА средние значения гемоглобина и эритроцитов по сравнению со здоровыми оказались ниже в 1,7 ($80,1 \pm 1,5$ г/л; $P < 0.01$) и 1,8 раза ($2,8 \pm 0,2 \times 10^{12}$ /л; $P < 0.05$) соответственно, тогда как медиана ретикулоцитов среди больных увеличивалась в 16,0 раз ($19,2 \pm 1,3\%$; $P < 0.001$).

Помимо этих изменений, среди больных со средней степенью тяжести АИГА по сравнению со здоровыми средние показатели MCV и RDW увеличивались в 1,3 раза ($112,5 \pm 2,4$ фл) и 1,8 раза ($21,3 \pm 1,4\%$).

Как и во всех других группах больных с АИГА средние показатели MCH ($28,9 \pm 1,2$ пг) и MCHC ($34,2 \pm 1,6$ г/%) также не отклонялись от нормы.

Между тем, медиана СОЭ среди больных со средней степенью тяжести АИГА повышалась до $32,4 \pm 2,5$ мм/ч, превышая аналогичный в контроле в 4,4 раза ($P < 0.001$).

Среди больных тяжелой степенью тяжести АИГА медиана гемоглобина и эритроцитов по сравнению со здоровыми была ниже в 2,8 ($48,2 \pm 1,1$ г/л; $P < 0.01$) и 2,9 раза ($1,75 \pm 0,8 \times 10^{12}$ /л; $P < 0.05$) соответственно, при том, что медиана ретикулоцитов среди этой группы была максимальной и составила $45,2 \pm 2,2\%$, превышая аналогичный в контроле в 37,7 раза ($P < 0.001$).

Закономерно, в этой группе больных обнаружены более выраженные изменения и в медиане MCV и RDW, которые превышали таковые среди здоровых в 1,5 раза ($128,1 \pm 2,9$ фл) и 2,4 раза ($28,4 \pm 0,91\%$), при том, что MCH ($26,2 \pm 1,3$ пг) и MCHC ($32,4 \pm 1,5$ г/%) оставались в пределах нормы.

Среднее значение СОЭ при тяжелой степени АИГА также оказалось максимальным и превышала аналогичный в контроле в 8,8 раза ($65,2 \pm 2,8$ мм/ч; $P < 0.001$).

Оценивая степень выраженности изменений в показателях ОКАК между группами больных в зависимости от степени тяжести АИГА в группе больных со средней степенью тяжести по отношению к больным с легкой степенью установлено снижение гемоглобина в 1,2 раза ($P > 0.05$), эритроцитов в 1,21 раза

($P>0.05$), увеличение ретикулоцитов в 2,4 раза ($P<0.05$), MCV и RDW в 1,2 ($P>0.05$) и 1,3 раза ($P>0.05$), а СОЭ в 1,8 раза ($P<0.05$) (Рисунок 1).

Аналогичный анализ в группе с тяжелой степенью АИГА по сравнению с больными с легкой и средней степенями тяжести заболевания показал снижение гемоглобина в 1,9 раза ($P<0.01$) и 1,7 раза ($P<0.05$), количества эритроцитов в 1,9 раза ($P<0.01$) и 1,6 раза ($P<0.05$), повышение ретикулоцитов в 5,6 раза ($P<0.001$) и 2,3 раза ($P<0.01$), MCV в 1,32 раза ($P>0.05$) и 1,14 раза ($P>0.05$), RDW в 1,8 ($P<0.05$) и 1,34 раза ($P>0.05$), а СОЭ в 3,6 раза ($P<0.001$) и 2,01 раза ($P<0.01$) соответственно (Рисунок 1).

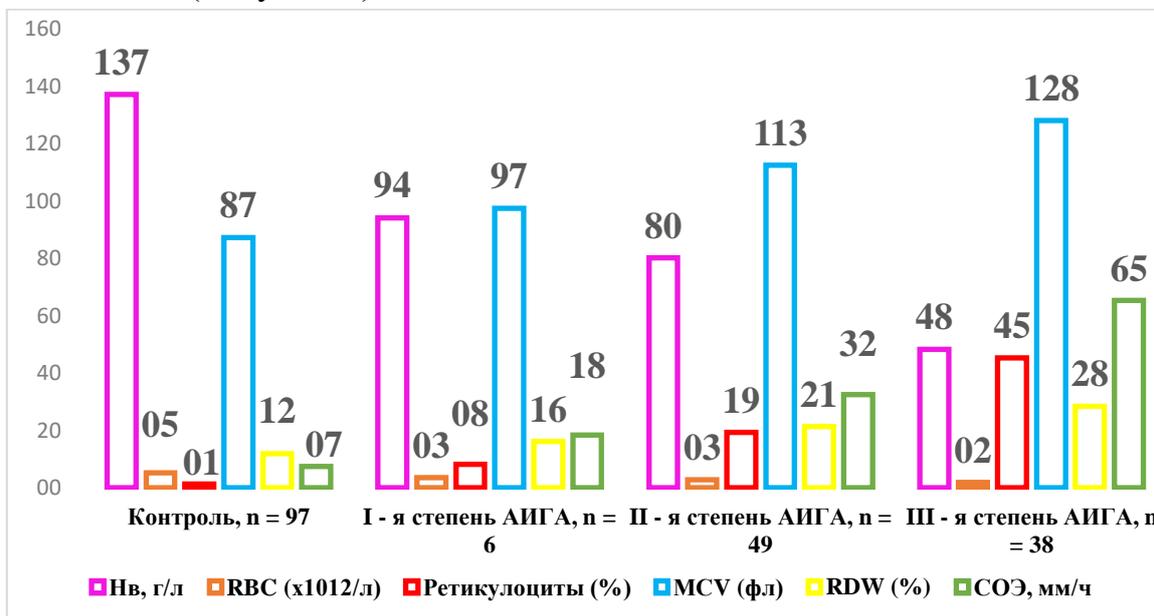


Рис. 1. Динамика показателей ОКАК у здоровых и больных с АИГА в зависимости от степени тяжести

Помимо этого анализа нами проведено изучение корреляционных связей между снижением уровней гемоглобина, эритроцитов и повышением ретикулоцитов, MCV, RDW и СОЭ.

В частности, в группе больных с легкой степенью тяжести АИГА обнаружена прямая связь между снижением гемоглобина ($r=56$) и эритроцитов ($r=58$) с повышением показателя СОЭ.

В группе больных со средней степенью тяжести АИГА обнаружена прямая связь между снижением гемоглобина ($r=62$) и эритроцитов ($r=61$) с повышением показателя СОЭ.

Тогда как в группе больных с тяжелой степенью тяжести АИГА обнаружена связь выявлялась между снижением гемоглобина ($r=67$) и эритроцитов ($r=70$) с повышением показателя СОЭ, а также между снижением гемоглобина ($r=61$) и эритроцитов ($r=58$) с повышением показателя RDW.

Заключение

Таким образом, проанализировав значения показателей ОКАК от их контрольных значений, установлено наличие аутоиммунного гемолиза эритроцитов, на основе снижения их количества и концентрации гемоглобина, повышении числа ретикулоцитов и СОЭ, что сопровождалось и наличием морфологических изменений эритроцитов в виде их анизохромии, анизоцитоза и пойкилоцитоза. В свою очередь, обнаруженные сдвиги в ОКАК являясь ключевыми лабораторными признаками АИГА отличались своей выраженностью и степенью коррелятивной связи в зависимости от тяжести заболевания.

Литература:

1. Berentsen S., Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias //New England Journal of Medicine. – 2021. – Т. 385. – №. 15. – С. 1407-1419.
2. Yeruva S. L. H. et al. Pernicious anemia with autoimmune hemolytic anemia: a case report and literature review //Case Reports in Hematology. – 2016. – Т. 2016.
3. Hosoba S. et al. Successful treatment of severe immune hemolytic anemia after allogeneic stem cell transplantation with bortezomib: report of a case and review of literature //Transfusion. – 2015. – Т. 55. – №. 2. – С. 259-264.
4. Taherifard E. et al. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases //Hematology. – 2021. – Т. 26. – №. 1. – С. 225-239.
5. Bernard C. et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review //Autoimmunity reviews. – 2016. – Т. 15. – №. 1. – С. 82-92.
6. Lecouffe-Desprets M. et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: A case–control study //Autoimmunity reviews. – 2015. – Т. 14. – №. 11. – С. 1023-1028.
7. Haw A., Palevsky H. I. Pulmonary hypertension in chronic hemolytic anemias: Pathophysiology and treatment //Respiratory medicine. – 2018. – Т. 137. – С. 191-200.
8. Жахонов, А., Саидов, А., & Маткаримова, Д. (2023). Вклад полиморфного гена IL17A (rs2275913) в механизмы формирования аутоиммунной гемолитической анемии. Наука и инновация, 1(15), 77–78.
9. Жахонов, А., Саидов, А., & Маткаримова, Д. (2023). Анализ клинико-лабораторных проявлений аутоиммунной гемолитической анемии. Академическая международная конференция по междисциплинарным исследованиям и образованию, 1(12), 40-42.
10. Matkarimova D. S. et al. Association of allelic polymorphism of the proinflammatory cytokine gene VEGFA (rs2010963) with the development and severity of immune microthrombovasculitis. – 2021.