

УДК 616.15+616.155.194

Т. Л. ТОРГОМЯН, В. М. НЕРСЕСЯН, Л. Н. ЕИЛЯН, Е. С. МАРТИРОСЯН  
АУТОИММУНИЗАЦИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
КРОВИ

Явления аутоиммунизации были впервые открыты у больных приобретенной гемолитической анемией. В отличие от врожденной гемолитической анемии основную роль в патогенезе приобретенной гемолитической анемии играют аутоиммунные антиэритроцитарные антитела. Однако аутоиммунный характер имеют не только идиопатические, но и симптоматические формы анемии, являющиеся следствием основного заболевания [1, 10, 13].

Современной медицине достаточно хорошо известны клинические и морфологические проявления анемии при лейкозах, особенности которых иногда зависят от характера гемолитического процесса. С помощью иммунологических методов доказано, что часто анемия при различных заболеваниях системы крови (при лейкомиях и, особенно, при лимфогрануломатозе) является следствием формирования в организме антиэритроцитарных аутоантител.

По Доссе [4], около 30% симптоматических форм приобретенной гемолитической анемии обычно сопутствуют какому-либо злокачественному поражению ретикуло-эндотелиальной системы.

Дамешек [8] считает, что аутоиммунизация и лейкозы имеют много общих черт, а в некоторых случаях можно даже говорить об их индентичности.

Доссе [4] опубликовал результаты изучения 27 случаев анемий, вызванных тепловыми аутоантителами, из них 13 развились на почве хронического лимфолейкоза, 8—при хроническом миелолейкозе и 6—при остром лейкозе.

По данным С. М. Мартынова и соавторов [12], обследовавших 10 больных, неполные аутоантитела были найдены у двух лиц, страдавших острым лейкозом, и у одного больного хроническим лимфолейкозом.

Н. С. Дробышева и соавторы [9] исследовали 55 больных, при этом антиэритроцитарные антитела имелись у 6 из 17 больных острым лейкозом, у 2 из 15 больных хроническим лимфолейкозом, у 2 из 7 больных с обострением хронического миелолейкоза.

В. А. Бейер и В. П. Дыгин [3] сообщают, что из 274 больных лейкозом и лимфогрануломатозом аутоиммунизация к эритроцитам наблюдалась в 8,7%.

По В. П. Дыгину [5, 6, 7], симптоматическая приобретенная гемоли-

тическая анемия встречается при хроническом лимфолейкозе в 11,3, при лимфогрануломатозе в 7,7 при хроническом миелолейкозе—в 5,3, остром лейкозе—в 4,3 и миеломной болезни—в 3,3%.

Е. Р. Аронова [2] выявила наличие аутосенсibilизации у 7 больных острым лейкозом и у 9 хроническим лимфолейкозом; при хроническом миелолейкозе аутосенсibilизация наблюдалась лишь при резком обострении процесса.

Из 30 больных с лимфолейкозом аутоантитела были найдены у двух [11].

Некоторые авторы указывают на наличие антиэритроцитарных аутоантител у больных острым лейкозом, при котором часто отсутствуют ретикулоцитоз, гипербилирубинемия и другие признаки гемолитической анемии. Такие патологические состояния принято называть «аутоиммунной» болезнью.

Учитывая неоднородность литературных данных и необходимость изучения процесса аутоиммунизации на современном этапе развития гематологии, мы сочли возможным провести иммуногематологическое обследование лиц, страдающих различными заболеваниями системы крови. За 1963—1966 гг. нами было обследовано 105 человек, из коих 25 больных острым лейкозом, 19—лимфолейкозом, 25—миелолейкозом, 3—хроническим ретикулезом, 13—лимфогрануломатозом, и 20—болезнью Верльгофа.

В возрастном аспекте больные распределялись следующим образом: 12—20 лет—9, 21—40 лет—39, 41—60—35, 60—70—17, 71—80—5 чел. Женщин было 50, мужчин—55. Больные с острым лейкозом находились в тяжелом состоянии. У 6 чел. селезенка была увеличена и выступала из подреберья на 4—8 см, печень—на 4 см (13 чел.). Лимфатические железы величиной с орех и меньше прощупывались у 16 больных всех групп. Анемия выявлена у 18 чел. У 12 из них обнаружены признаки повышенного разрушения эритроцитов—ретикулоцитоз 2—4—8%, нормоэритробласты (2:200, 1:200) и плазматические клетки (2:200, 4:200). У 10 больных уровень сывороточного билирубина соответствовал верхней границе нормы, в двух случаях отмечалось повышение уровня этого показателя на 1,28—2,56 мг%. У 6 чел. с признаками анемии наблюдалась спленомегалия. У всех больных отмечалась тромбопения. Количество лейкоцитов у 8 больных было резко повышено (до 250.000), а у 13—отмечалась лейкопения.

Помимо этого, у больных определялись группа крови, резус-принадлежность и неполные тепловые антиэритроцитарные аутоантитела (по тесту Кумбса). Аутоантитела, фиксированные на эритроцитах, в прямой пробе Кумбса были выявлены у 4 больных; в двух случаях зарегистрированы прямая и непрямая положительные реакции Кумбса; у 5 больных непрямая проба Кумбса была положительной, тогда как прямая проба дала отрицательный результат, причем в одном случае положительная реакция была обусловлена антирезусными антителами. У остальных больных отмечалась резкая анемия: этим больным неодно-

кратно переливалась кровь. У 4 больных выявлены аутоагглютинации против собственных эритроцитов (титр 1:1).

Как видно из вышесказанного, у 12 больных было выявлено наличие анемии гемолитического характера, причем у 4 из них она была вызвана антиэритроцитарными аутоантителами.

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни.

Больной Ч. Л., 65 лет. Поступил с диагнозом: острый лейкоз, гемоцитобластоз, сублейкемический вариант, анемическая форма. Объективно—бледность и цианотичный оттенок кожных покровов, повышенная температура— $38,8^{\circ}$ , селезенка и печень не пальпируются. Анализ крови: гемоглобин—7 г%, эритроциты—2970000, лейкоциты—29400, тромбоциты—50490, гемоцитобласты—76%, эритронормобласты полихроматофильные—1:200, билирубин сыворотки—0,32 мг%, прямая отрицательна. Группа крови  $O_{\alpha\beta}$  (I) Rh (+). Прямая реакция Кумбса положительная (+++), непрямая—слабо положительная (++). Обнаружены аутоагглютинины к собственным эритроцитам в титре 1:1. Несмотря на проведенное лечение (преднизон, семикратное переливание крови), состояние больного ухудшалось: гемоглобин—5,3 г%, эритроциты—2800000, лейкоциты—3600, тромбоциты—50490, билирубин сыворотки—0,32 мг%. Прямой и непрямой тесты Кумбса остались положительными (+++). Больной выписан в очень тяжелом состоянии.

В описанном выше наблюдении, а также у остальных трех больных положительная прямая проба Кумбса указывает на приобретенную гемолитическую анемию аутоиммунного характера. Начало и течение анемии у всех этих больных острое, сывороточный билирубин—на верхней границе нормы.

Из 105 обследованных больных 19 страдали хроническим лимфолейкозом, у двух наблюдались обострения, клиническое состояние было тяжелым у трех, средней тяжести—у 8, удовлетворительным у 8 больных. В 8 случаях было отмечено увеличение селезенки на 1—8 см, у 7 чел.—увеличение печени на 2—4 см.

Резкое снижение количества эритроцитов было выявлено у 14 больных. Анемия обычно прогрессировала параллельно с ухудшением состояния больного. Признаки гемолитического процесса—нормобластоз, умеренное повышение билирубина сыворотки крови, спленомегалия—имелись у 6 больных.

При изучении антиэритроцитарных антител прямой тест Кумбса был положительным у трех больных, причем в одном случае была также положительной и непрямая проба Кумбса за счет антирезус-антител. Непрямой тест Кумбса дал положительный результат у семи лиц, из них у одного больного с резус-отрицательной кровью—за счет свободных антиэритроцитарных антител, которые появлялись в сыворотке вследствие иммунизации организма к резус-фактору. В остальных случаях положительная непрямая реакция Кумбса в титре 1:2, 1:4 указывала на наличие изоантител, поскольку всем этим больным многократно переливалась кровь. У одного из них были обнаружены ауто-агглютинины к собственным эритроцитам в титре 1:1. У трех больных с наличием антиэритроцитарных аутоантител, выявленных с помощью прямого теста, признаки гемолиза были выражены слабее, в одном случае в перифери-

ческой крови отмечался ретикулоцитоз ( $8^0/00$ ), в другом—нормобластоз ( $2:200$ ), содержание билирубина сыворотки крови соответствовало верхней границе нормы.

Приводим выписку из истории болезни.

Больной К. Ц., 63 года. Поступил с диагнозом: хронический лимфолейкоз. Объективно: желтушность склер, увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов до размеров слизы, увеличение печени (на 3,5 см) и селезенки (на 2,5 см). Анализ крови: гемоглобин—11г%, эритроциты—3690000, лейкоциты—22400. Лимфоциты—88%, тромбоциты—147600, ретикулоциты—8%, билирубин сыворотки крови—0,32 мг%. Группа крови  $O_{\beta\alpha}$  (I) Rh (+). Прямой тест Кумбса резко положительный (+++), непрямой—слабо положительный (++), титр аутоагглютининов 1:1. Под влиянием преднизонотерапии состояние улучшилось, больной выписан в хорошем состоянии.

Из 105 обследованных больных трое страдали хроническим ретикулозом. Во всех случаях имелась анемия гемолитического характера. Приводим историю болезни больного, у которого обнаружены антиэритроцитарные антитела, фиксированные на эритроцитах.

Больной Т. О., 77 лет. Диагноз: хронический ретикулоз. Объективно—бледность кожных покровов, печень увеличена на 4,5 см, селезенка—на 3 см. Анализ крови: гемоглобин—5 г%, эритроциты—1520000, лейкоциты—2200, плазматические клетки—8200, полихроматофильные мегалобласты—3:200, ретикулоцитарные клетки—1%, атипичные клетки—5%, промиелоциты—1,5%, миелоциты—6%, эритроциты полихроматофильные—9:200, нормобласты полихроматофильные—4:200, билирубин сыворотки крови—0,64 мг%. Группа крови  $O_{\alpha\beta}$  (I) Rh (+). Прямой тест Кумбса резко положительный (+++), непрямой—отрицателен. После переливания крови улучшения не отмечалось.

Нами было обследовано 25 больных с хроническим миелолойкозом. У восьми больных имелось обострение, у двух начальная форма лейкоза. Из них—8 больных находились в тяжелом, 7—в удовлетворительном состоянии, 10—средней тяжести. У 18 больных селезенка выступала из подреберья на 2—28 см, у 20 больных печень увеличена на 2—30 см. У 7 лиц отмечалось выраженное увеличение всех регионарных лимфатических желез. Анемия отмечалась у 13 больных в поздних стадиях болезни и в фазе обострения. У лиц с хроническим миелозом наличие анемии сочеталось с спленомегалией. Количество лейкоцитов доходило до высоких цифр ( $417\ 000$  в  $1\text{ мм}^3$ ), почти у всех больных наблюдалась тромбоцитопения. В 12 наблюдениях уровень билирубина соответствовал верхней границе нормы, у трех больных уровень билирубина сыворотки крови был повышен с 1 до 1,28 мг%. Отмечалось повышенное раздражение эритропоэза: у 4 больных в периферической крови появились эритрономобласты и плазматические клетки. Эти признаки, указывающие на наличие гемолитического процесса, были выявлены у 7 больных.

У двух из 25 больных с хроническим миелолойкозом прямой тест Кумбса оказался положительным, причем у одного больного первоначально прямой тест был отрицателен, непрямой положительный, а затем, спустя год, при обострении болезни, оба теста были положительными.

Кроме указанных больных, у 5 были выявлены неполные антитела в сыворотке крови. У двух из них (с резус-отрицательной кровью) непрямой тест был положителен за счет антирезус антител с титром 1:2, 1:4. Титр аутоагглютининов к собственным эритроцитам у одного больного был равен 1:2.

Таким образом, у 3 больных в фазе обострения миелолейкоза анемия была вызвана аутоиммунизацией. Уровень сывороточного билирубина у этих больных соответствовал верхней границе нормы. Всем больным производилось переливание крови, вводились цитостатические препараты, а при наличии показания—преднизон. Приводим выписку из истории болезни.

Больной Р. С., 39 лет. Поступил с диагнозом: хронический миелолейкоз, лейкемический вариант, селезеночная форма в тяжелом состоянии. Объективно—бледность кожных покровов, увеличение селезенки на 4 см и печени на 2 см. Гемоглобин—10,2 г%, эритроциты—4390000, лейкоциты—138000, тромбоциты—259000, билирубин сыворотки—0,64 мг%, прямая отрицательная. Группа крови  $B_{\alpha}$  (III) Rh (+). Прямой тест Кумбса положительный (+++), непрямой—отрицательный. Через 20 дней состояние больного ухудшилось: гемоглобин—9,3 г%, эритроциты—2960000, лейкоциты—55000, тромбоциты—200000. После лечения (преднизон, 6—меркаптопурин, тиодипин, переливание крови) ухудшение в состоянии больного продолжало прогрессировать. Прямой тест Кумбса стал отрицательным.

Обследованный нами контингент больных охватывает также 13 лиц с лимфогрануломатозом. Анемия выявлена у 8 чел., из них у 4 наблюдались признаки гемолитической анемии (ретикулоцитоз, спленомегалия и другие). У 8 больных селезенка была увеличена на 3 см.

У большинства больных размеры печени не выходили за пределы нормы. Отмечалось увеличение всех регионарных лимфатических узлов до размеров орешка и более. Прямой тест Кумбса был положителен у 3 больных, непрямой—отрицателен. У этих больных с аутоантителами анемия носила гемолитический характер, у двух из них отмечалось увеличение селезенки и у одного повышение уровня сывороточного билирубина—1,28 мг%. В одном случае после гормонотерапии наступило некоторое улучшение.

Обследованию подвергались также 20 больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой—болезнь Верльгофа. Анемия разной степени была обнаружена у 11 больных. У одного больного имелись антиэритроцитарные антитела, фиксированные на эритроцитах. В сыворотке крови 7 больных были выявлены неполные антитела, причем у 2 резус-отрицательных лиц были выявлены специфические антирезус-антитела. Остальные 5 больных были резус-положительными. Однако им также произведено переливание крови от 2 до 16 раз и плазма—3—4 раза. Для наглядности приводим историю болезни.

Больной А. Ф., 16 лет. Острое течение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и с аутоиммунными антителами. Анализ крови: гемоглобин—3,9 г%, эритроциты—1240000, лейкоциты—2600, ретикулоциты—98%, эритробласты—1:200, 5:200, нормобласты 1:200, тромбоциты—0, клетки плазматические 4:200, билирубин сыворотки крови 0,64 мг%, группа крови  $B_{\alpha}$  (III) Rh (—). Прямой тест Кумбса положительный (+++), непрямой—также с титром антирезус антител 1:2.

Таким образом, при иммуногематологическом исследовании 105 больных наличие антиэритроцитарных аутоантител, фиксированных на эритроцитах, было выявлено: в 15,6%—при хроническом лимфолейкозе, в 16%—при остром лейкозе, в 12%—при миелолейкозе, в 23% при лимфогрануломатозе и в 5%—при болезни Верльгофа.

В нижеприведенной таблице приведены данные возраста группы крови и резус-фактора у 15 больных, в сыворотке которых выявлено наличие антиэритроцитарных аутоантител (табл. 1).

Таблица 1

Диагноз	Число больных	Пол		Возраст					Группа крови резус-фактор							
		Ж.	М.	12-20		21-40		41-60	61-70	71-80	O <sub>αβ</sub>	A <sub>β</sub>	B <sub>α</sub>	AB <sub>0</sub>	Rh(-)	Rh(+)
				12-20	21-40	41-60	61-70	71-80								
Острый лейкоз	4	1	3	—	3	—	1	—	—	3	—	—	1	—	—	4
Лимфолейкоз	3	2	1	—	—	1	2	—	—	4	—	—	—	1	—	3
Ретикулез	1	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Миелолейкоз	3	2	1	—	1	2	—	—	—	1	—	1	1	—	—	3
Лимфогрануломатоз	3	1	2	1	1	—	1	—	—	—	2	—	1	—	—	3
Болезнь Верльгофа	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—
Всего . . . . .	15	6	9	2	5	3	4	1	—	8	2	2	3	2	—	13

Результаты клинико-лабораторных исследований, описанных в настоящей статье, дают нам основание прийти к следующему заключению.

Аутоиммунизация у больных лейкозом и лимфогрануломатозом происходит чаще всего в возрасте от 21 до 40 лет и у лиц с группой крови O<sub>αβ</sub> (I) (8 больных). Почти все больные (13 из 15) резус-положительны (табл. 1). При хроническом лимфо- и миелолейкозах анемия, вызванная антиэритроцитарными аутоантителами, чаще всего наблюдается в стадии обострения.

Симптоматическая приобретенная анемия при лейкозах вызывает неполными тепловыми антителами III порядка. Тест Кумбса является чувствительным иммуногематологическим методом диагностики приобретенной гемолитической анемии.

Аутоиммунная анемия не всегда носит характерные черты гемолитического процесса, часто отсутствуют гипербилирубинемия, ретикулоцитоз, спленомегалия и другие признаки. Аутоиммунная анемия развивается на фоне основного заболевания, выражена сильнее, чем сама болезнь, и в значительной мере отягощает ее клиническую картину.

Наиболее выраженный лечебный эффект при аутоиммунной гемолитической анемии оказывает гормонотерапия. У тех больных, которые получают только кровь без гормональных препаратов, часто улучшения не отмечается.

При производстве многократных переливаний крови в сыворотке нередко обнаруживаются неполные изоаутоантитела.

Институт гематологии и переливания крови  
Министерства здравоохранения АрмССР

Поступило 28/VI 1967 г.

Ք. Լ. ԹՈՐՈՍՅԱՆ, Վ. Մ. ՆԵՐՍԻՍՅԱՆ, Լ. Ն. ԵՒՆԱՆ, Ե. Ս. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՍԻՍՏԵՄԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԱՌԻՏՈՒՄՈՒՆԻԶԱՑԻԱՅԻ  
ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Արյան սիստեմային հիվանդությունները տառապող 105 հիվանդի մոտ տարվել են իմունոհեմատոլոգիական ուսումնասիրություններ: Կոմբաի ուղիղ ռեակցիայով որոշվել են էրիթրոցիտների վրա նստած աուտոհակամարմինները: Հետազոտված 19 լիմֆոցիտոզով հիվանդներից 3-ի մոտ, սուր լեյկոզով 25-ից 4-ի մոտ, միելոլեյկոզով 25-ից 3-ի մոտ, ռետիկուլոզով 3-ից մեկի մոտ, լիմֆոզարանոլոմատոզով 13-ից 3-ի մոտ և վերլուծվել 20 հիվանդից մեկի մոտ հայտնաբերվել են աուտոհակամարմիններ: Լեյկոզով և լիմֆոզարանոլոմատոզով հիվանդների մոտ աուտոհիմունիալցիտան ավելի հաճախ դիտվել է 21—40 տարեկանների մոտ, որոնց մեծ մասը ունեցել է  $O_{\alpha\beta}$  (1) խումբ և ռեզուս-դրական արյուն: Անտիէրիտրոցիտար աուտոհակամարմինների կողմից հարուցված սակավարյունությունը խրոնիկական լիմֆո և միելոլեյկոզների ժամանակ ավելի հաճախ դիտվել է հիվանդության սրացման շրջանում: Հիշված հիվանդությունների ժամանակ աուտոհիմուն անեմիաները հարուցվել են 3-րդ կարգի ոչ լրիվ տաք հակամարմինների կողմից, և ոչ բոլոր դեպքերում նրանք ունեցել են դեղնուկային սակավարյունությանը բնորոշ հատկանիշները: Հաճախ արյան շիճուկի մեջ բացակայել է բիլիռուբինի գերքանակությունը, պերիֆերիկ արյան մեջ ռետիկուլոցիտների շատացումը, փայծաղի մեծացումը: Հետազոտված հիվանդների մոտ աուտոանեմիաները զարգացել են հիմնական հիվանդության ֆոնի վրա, և սակավարյունությունը արտահայտվել է ավելի շատ, քան ինքը հիվանդությունը: դրանից էլ հիվանդությունը ընդունել է տևական ընթացք:

Հանրահայտ է, որ աուտոհիմուն հեմոլիտիկ անեմիաների դեպքում ամենալավ ապաքինումը ստացվում է հորմոնալ դեղամիջոցներից: Մեր հիվանդների մոտ հորմոնալ բուժումից մեծ մասամբ ստացվել են բավարար արդյունքներ, իսկ աչն հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են արյան փոխներարկումներ, լավացում չի դիտվել: Հաճախակի կրկնվող արյան փոխներարկումներից հետո երբեմն հիվանդների արյան շիճուկում կոմբաի շեղ ռեակցիայով հայտնաբերվել են իզոհիմուն հակամարմիններ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анастасов А. Проблемы гематологии и переливания крови, 1958, 4, 3.  
2. Аронова Е. Р. Современные проблемы гематологии и переливания крови. М., 1966, стр. 69

3. Бейер А. А., Дыгин В. П. Клиническая медицина, 1962, 40, 5, стр. 10.
4. Доссе Ж. Иммуногематология. М., 1956.
5. Дыгин В. П., Курдыбайло Ф. В. Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 7, стр. 27.
6. Дыгин В. П. Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 6, стр. 29.
7. Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания системы крови. Л., 1964.
8. Дамешек У. Проблемы гематологии и переливания крови, 1965, 11, стр. 14.
9. Дробышева Н. С., Розанова А. М. и Блинов А. И. Тезисы докладов научной сессии ИПК. Л., 1958.
10. Краинская-Игнатова В. Н. Проблемы гематологии и переливания крови, 1956, 6, стр. 3.
11. Карпенко В. Н. Гематология и переливание крови. Киев, 1966, стр. 16.
12. Мартынов С. М., Курий Х. В., Никифорок Е. Н. и Габиневич А. Р. Проблемы гематологии и переливания крови, 1957, 6, стр. 15.
13. Черненко М. И., Яковенко Л. Т., Решетняк К. К. и Индиковский В. И. Гематология и переливание крови. Киев, 1965, стр. 228.