

**УДК 616.15-008.1**

**Шумский И.В.,**

**Студент 4 курс,**

**Международный факультет, специалитет “Педиатрия” ФГАОУ ВО**

**РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ Россия, г. Москва**

**Конаныхин В.А.,**

**Студент 4 курс, педиатрический факультет ФГАОУ ВО РНИМУ им.**

**Н.И. Пирогова МЗ РФ Россия, г. Москва**

**Мануйлова Н.И.,**

**Студент 4 курс, Педиатрический факультет ФГАОУ ВО РНИМУ им.**

**Н.И. Пирогова МЗ РФ Россия, г. Москва**

**Валяев А.В.,**

**Студент 4 курс, Международный факультет, специалитет**

**“Педиатрия” ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ**

**РФ Россия, г. Москва**

## **ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

**Аннотация:** Гемолитическая анемия - это класс анемий, который вызван разрушением эритроцитов, повышенным катаболизмом гемоглобина, снижением уровня гемоглобина и гиперактивацией красного костного мозга. В данной статье рассматриваются оценка и лечение гемолитической анемии и подчеркивается роль многопрофессиональной команды в оценке и лечении пациентов с данной патологией.

**Задачи:**

- 1) Рассмотреть типы и причины гемолитической анемии
- 2) Описать типичные гистологические находки в мазке крови, которые могут помочь в диагностике гемолитической анемии.

3) *Описать варианты лечения для нескольких видов гемолитических анемий.*

4) *Объяснить важность тщательной оценки многопрофессиональной командой для улучшения диагностики и лечения гемолитических анемий.*

**Ключевые слова:** *Гемолитическая анемия, гемоглобин, эритроцит, гемоглобинопатии, ферментопатии, мембранопатии, талассемия.*

**Annotation:** *Hemolytic anemia is a class of anemia that is caused by the destruction of red blood cells, increased hemoglobin catabolism, decreased levels of hemoglobin, and an increase in efforts of bone marrow to regenerate products. This activity reviews the evaluation and treatment of hemolytic anemia and highlights the role of an interprofessional team in evaluating and treating patients with this condition.*

**Objectives:**

1) *Review the types and causes of hemolytic anemia*

2) *Describe the typical histological findings on blood smear that can aid in diagnosis of the type of hemolytic anemia.*

3) *Outline the management options available for several categories of hemolytic anemia.*

4) *Explain the importance of a thorough evaluation by the interprofessional team to improve the diagnosis and treatment of hemolytic anemias.*

**Key words:** *Hemolytic anemia, hemoglobin, red blood cells, hemoglobinopathies, enzymtopathies, membranopathies, thalassemia.*

## **Введение**

Анемия - это снижение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем; однако для постановки диагноза часто используются референсные границы, зависящие от пола и расы, что находит применение в случае, если исходный уровень гемоглобина неизвестен. Согласно критериям Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ), анемия у мужчин ставится при гемоглобине менее 13 г/дл, а у женщин - менее 12 г/дл. Существуют пересмотренные критерии анемии у мужчин и женщин с осложнениями на фоне химиотерапии, а также с учетом возраста и расы. Также для "особых категорий", таких как спортсмены, курильщики, пожилые или люди, живущие на большой высоте над уровнем моря, предложены различные референсные значения.

Важнейшим вопросом при оценке любой формы анемии является раннее выявление причин, вызвавших данное заболевание. Это очень важно, поскольку гемоглобин - богатый железом белок, который обеспечивает транспорт кислорода от легких ко всем органам и системам организма. Двояковогнутая форма самих эритроцитов позволяет им обеспечивать оптимальный дыхательный обмен. Если организм не в состоянии обеспечить организм достаточным количеством кислорода, то могут возникнуть симптомы слабости, вялости, головокружения, головной боли, одышки или аритмии.

Анемию часто подразделяют на микроцитарную, нормоцитарную и макроцитарную, основываясь на среднем объеме эритроцитов (MCV). Поскольку существует множество типов анемий, этот лабораторный параметр позволяет клиницистам сформулировать практический диагностический подход.

Гемолитическая анемия классифицируется как нормоцитарная с MCV от 80 до 100 фл. Данная форма анемии характеризуется разрушением эритроцитов, повышенным катаболизмом гемоглобина, снижением уровня гемоглобина и повышенным гемопоэзом.

Гемолитические анемии можно дополнительно разделить на вызванные внутренними и внешними причинами[1][2].

## Этиология

Существует множество причин гемолитической анемии, которые имеют несколько вариантов развития, их можно разделить на острые и хронические заболевания, иммунные и неиммунные, внутрисосудистые или внесосудистые, наследственные или приобретенные, внутрикорпускулярные или внекорпускулярные.

Внутрикорпускулярные причины связаны с аномалиями в самом эритроците. Эритроцит может быть внутренне поврежден при изменении растворимости гемоглобина (гемоглобинопатия), изменении структуры мембраны или цитоскелета (мембранопатия) или снижении его метаболических способностей (ферментопатия). Примерами гемоглобинопатий являются серповидно-клеточная анемия (СКА) и талассемия. СКА вызывается мутацией гена бета-глобина, приводящая к полимеризации гемоглобина-S, слипанию и, следовательно, гемолизу. Талассемия является наиболее распространенной причиной наследственной гемолитической анемии и вызвана частичным или полным отсутствием синтеза одной из основных альфа- или бета-глобиновых цепей гемоглобина А.[3].

Мембранопатии включают наследственный сфероцитоз (НС) и наследственный эллиптоцитоз (НЭ). НС часто является аутосомно-доминантным заболеванием, однако встречаются недоминантные и рецессивные типы. Эта патология встречается во всех расовых группах. НС был задокументирован как редкое заболевание, однако из-за ограниченности знаний, поскольку начало и тяжесть заболевания значительно варьируются, а также из-за отсутствия специфических лабораторных тестов, это заболевание трудно изучить. НЭ - это гетерогенное нарушение мембраны эритроцитов, при котором аутосомно-доминантное наследование может привести к спектру проявлений от бессимптомных до угрожающих жизни.[4][5].

Несколько ферментопатий вызывают преждевременную гибель эритроцитов и вызывают несфероцитарные гемолитические анемии.[2] К этой категории относятся дефицит Г6ФД и дефицит пируваткиназы(ПК). ПК является ферментом, обеспечивающим производство энергии в эритроцитах, тогда как Г6ФД участвует в метаболизме углеводов и играет защитную роль от активных форм кислорода в эритроцитах.[6] Дефицит Г6ФД - это X-сцепленное наследственное заболевание, встречающееся практически только у мужчин, которое вызывает гемолиз часто при приеме определенных лекарств или продуктов питания, например, бобовые и аспирин.[3].

Экстракорпускулярные же причины относятся к дефектам, к которым привели внешние факторы, включая механические, иммуноопосредованные или инфекционные. Переливание эритроцитов может вызывать как острые, так и отсроченные гемолитические реакции. Механическая травма эритроцитов проявляется микротромбами и образованием фибрина. Известно, что патогены, такие как малярия и бабезиоз, разрушают эритроциты, а такие препараты, как дапсон, используемые для лечения этих заболеваний, также оказывают пагубное воздействие, поскольку обладают окислительными свойствами.

## Эпидемиология

Существуют две базы данных, которые обеспечивают систематическое исключение из популяции людей, которые не являются "нормальными": база данных NHANES-III (третье Национальное обследование здоровья и питания США) и база данных Скриппса-Кайзера.

Благодаря этим базам данных можно увидеть, что нет никакой разницы в значениях гемоглобина у мужчин от 20 до 59 лет или женщин от 20 до 49 лет. Это помогает в изучении популяций пациентов, чьи показатели не соответствуют норме в этих диапазонах.

Установлено, что у афроамериканцев концентрация гемоглобина ниже границы нормы, насыщение сыворотки трансферрином ниже, уровень ферритина в сыворотке выше, уровень билирубина ниже, а количество лейкоцитов ниже. Считается, что это связано с более высокой частотой альфа-талассемии и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) у чернокожего населения. Известно, что дефицитом Г6ФД страдают миллионы людей во всем мире.[7][8][9].

Хотя наследственный сфероцитоз встречается по всему миру, он чаще всего наблюдается в эндемичных по малярии регионах Западной Африки.[5] В этих регионах встречается несколько форм анемий, так как часто считается, что она защищает от малярии.

В целом гемолитические анемии охватывают широкий спектр возрастных групп, рас и обоих полов, также они могут быть приобретенными или наследственными.

## **Патофизиология**

Гемолитическая анемия - это разрушение эритроцитов, приводящие к снижению гемоглобина ниже индивидуальных референсных границ. В норме продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. Этот процесс может быть как хроническим, происходящим в течение длительного времени, так и острым, угрожающим жизни. Гемолиз можно также разделить в зависимости от места, где он происходит - внутрисосудистый и внесосудистый.

Когда эритроцит не может изменить форму при прохождении через селезенку, он секвестрируется и происходит фагоцитоз. Это наблюдается при гемоглобинопатиях, например, при серповидно-клеточной анемии.

Разрушение может также происходить при наследственном дефиците белков мембран эритроцитов (мембранопатии, т.е. наследственном

сфероцитозе и эллиптоцитозе), фрагментации [микроангиопатические гемолитические анемии, т.е. тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) ], повышенном окислительном стрессе или снижении выработки энергии (ферментопатии, т.е. дефицит Г6ФД), связывание антител с эритроцитами, приводящее к фагоцитозу (иммуноопосредованный), гемолиз, вызванный лекарствами, инфекциями или прямой травмой [10].

### **Патоморфология**

Мазок периферической крови следует провести, если есть опасения по поводу гемолиза. Необходимо искать аномальные эритроциты, такие как шизоциты, сфероциты или фрагментированные клетки[10].

Форма эритроцитов имеет решающее значение в диагностике. Для диагностики одного из видов гемолитической анемии может быть достаточно даже характерного мазка крови. Это можно наблюдать в таких случаях, как наследственный эллиптоцитоз или овалоцитоз Юго-Восточной Азии.

Однако другие гемолитические анемии могут иметь схожие признаки, такие как фрагментация эритроцитов, это может наблюдаться при микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и механической гемолитической анемии из-за нарушения работы протезированных клапанов.

При повреждении окислителями образуются специфические типы эритроцитов, что помогает поставить диагноз по мазку крови. Кератоциты или клетки "укуса" (дегмациты) должны быть дифференцированы от сфероцитов, поскольку от этого зависит диагноз[9].

## **Анамнез и физикальное обследование**

Анемия у пациента может проявляться одышкой, слабостью, усталостью, аритмией, например, тахикардией, или может протекать бессимптомно. У пациентов с анемией, вызванной разрушением клеток или гемолизом, может также наблюдаться желтуха или гематурия. Если симптомы сохраняются в течение длительного времени, могут наблюдаться лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, холестаза.

Конкретные результаты физикального обследования могут натолкнуть врача на предположительный диагноз. Если у пациента наблюдается диарея и гемолитическая анемия, можно предположить гемолитико-уремический синдром. Гематурия в сочетании с данными анализов, подтверждающими гемолитическую анемию, может быть признаком пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ)[10].

Необходимо тщательно собрать анамнез и провести физикальное обследование, поскольку полученные данные дать ценную информацию для постановки диагноза.

## **Диагностика**

Хотя пациент может иметь внешние признаки, которые могут натолкнуть врача на мысль о диагнозе гемолитической анемии, ключевую роль всё же играют лабораторные маркеры. Результаты, которые помогут подтвердить гемолиз, - это повышенное количество ретикулоцитов, повышенная лактатдегидрогеназа (ЛДГ), повышенный неконъюгированный билирубин и пониженный гаптоглобин.

Лактатдегидрогеназа находится внутриклеточно, поэтому при разрыве эритроцитов этот показатель увеличивается. Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин. Поэтому, когда этот белок полностью связывается с



гемоглобином - это приводит к снижению общего уровня гаптоглобина. Неконъюгированный билирубин повышается, так как организм не в состоянии вывести его так быстро, как он образуется при разрушении эритроцитов.

Тепловые и холодовые агглютинины могут дополнительно помочь в проведении дифференциального диагноза, является ли причина иммуноопосредованной. Для их выявления необходимо провести прямой антиглобулиновый тест [10].

Концентрация гемоглобина, или степень анемии, может быть использована как показатель степени гемолиза, который происходит при серповидно-клеточной анемии. Обратная корреляция низкой концентрации гемоглобина с высокой степенью гемолиза подтверждается данными клинических показателей, таких как ЛДГ, количество ретикулоцитов и непрямой билирубин [11].

### **Лечение / ведение**

В зависимости от тяжести заболевания и от причины гемолитической анемии может потребоваться немедленное вмешательство, включая переливание крови, плазмаферез.

Переливание крови всегда является основным методом лечения при тяжелой анемии, особенно при активном кровотечении. Если известно, что причина анемии - гемолиз, или если не требуется срочного вмешательства, можно прибегнуть к более специфическим методам лечения. Лечение всегда будет зависеть от этиологии.

Если причина изначально неясна, можно провести прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса), чтобы отличить иммунную и неиммунную причину гемолиза.

Для пациентов с серповидно-клеточной анемией показано переливание крови, гидроксимочевина, препараты, стимулирующие эритропоэз, и

трансплантация костного мозга, которые являются возможными вариантами с доказанным эффектом[11].

Мазок крови должен быть выполнен, особенно когда исключается дефицит ГбФД, так как он может быть выполнен быстрее, чем оценка активности фермента. Кроме того, существует возможность ложноотрицательного анализа, в то время как мазок все еще указывает на дефицит ГбФД.[9] Как только диагноз известен, пациенты должны избегать лекарств и продуктов, которые усугубляют окислительный стресс.

Поскольку наиболее опасным осложнением пароксизмальной ночной гемоглобинурии является тромбоз, вследствие чего, некоторые рекомендуют начать профилактическую антикоагуляцию; однако необходимо провести дополнительные исследования, чтобы составить правильную схему лечения, а также определить, кому эта антикоагуляция принесет наибольшую пользу[3].

Спленэктомия, кортикостероиды, моноклональные антитела или иммунодепрессанты используются в качестве поздних вариантов лечения некоторых заболеваний, таких как аутоиммунные гемолитические анемии и СКВ[10][12].

### **Дифференциальный диагноз**

Одним из основных лабораторных показателей, помогающих в диагностике гемолитической анемии, является повышенное количество ретикулоцитов, поскольку костный мозг пытается произвести повышенное количество эритроцитов. Это может наблюдаться и при других заболеваниях, таких как анемия при кровопотере, поэтому необходимо тщательно собирать анамнез, а также оценивать другие лабораторные показатели, которые также должны быть изменены, включая ЛДГ, гаптоглобин и непрямой билирубин.

Гемолиз может наблюдаться при многих редких заболеваниях, от пароксизмальной ночной гемоглобинурии до переливания крови или механической поддержки кровообращения; поэтому необходимо исключить широкий спектр дифференциальных признаков.[3] Однако, чтобы помочь в выявлении этого различия, существуют отчеты о случаях, которые помогают отличить внутрисосудистый гемолиз от таких заболеваний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия, от нарушений, связанных с сердечными клапанами с механическими протезами, поскольку в последнем случае повреждение почек наблюдается реже, если нет основного заболевания почек.[13]

## Прогноз

В целом развитие анемии повышает риск смертности при многих клинических заболеваниях, таких как хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность и злокачественные опухоли. Это видно из публикаций таких знаковых исследований, как TRICC, TRISS и TRACS, поскольку их целью было выяснить, какой самый низкий уровень анемии может быть допустим без увеличения смертности.

Прогноз при гемолитических анемиях зависит от причины заболевания, а также от того, насколько рано оно было диагностировано и как правильно проводилось лечение.

Исследования показали, что у пациентов с серповидно-клеточной анемией прогноз хуже. В частности, при гемоглобине менее 8 г/дл у них чаще возникают осложнения во время госпитализации, такие как инсульты, и повышается смертность[11].

Пациенты, у которых диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия с выраженной анемией в начале заболевания, подвержены

повышенному риску множественных рецидивов, а также чаще становятся рефрактерными к нескольким линиям лечения[12].

Поскольку основным методом лечения дефицита ГбФД является избегание окислительных стрессоров, заболевание редко приводит к летальному исходу. Однако эти пациенты более предрасположены к сепсису и осложнениям инфекций.[14]

### **Осложнения**

Гемолитическая анемия может поражать множество органов и систем во всем организме. Поскольку эритроциты разрушаются, их продукты вызывают цепь реакций, которые приводят к дальнейшим осложнениям.

При серповидно-клеточной анемии хронический гемолиз снижает количество доставляемого кислорода, что приводит к гипоксии тканей. Поскольку ткани лишены кислорода, пациенты могут испытывать усталость и мышечные боли. Чем тяжелее степень анемии, тем хуже клинические исходы у пациентов с серповидно-клеточной анемией.[11].

Риск ишемии и тромботических осложнений может наблюдаться при любом случае гемолиза, поскольку в настоящее время изучается большое количество осложнений от токсического воздействия циркулирующего свободного гемоглобина и железа.

Тромбоэмболия является наиболее частой причиной смерти при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). От 15% до 44% этих пациентов будут иметь по крайней мере одно тромбоэмболическое осложнение в течение болезни. При талассемии и серповидно-клеточной анемии наблюдается гиперкоагуляционное состояние, вызванное аномальной асимметрией фосфолипидных мембран, что связано с повышенным гемолизом и тромбозом[3].

Избыток гемоглобина и железа в результате гемолиза также вызывает осложнения со стороны почек. Отложение железа и гемосидерина в почках при внутрисосудистом гемолизе, например, при ПНГ, привело к снижению функции почек[13].

При болезни Вильсона могут наблюдаться как заболевания печени, так и неврологические нарушения, если болезнь не диагностирована и не лечится на ранней стадии. Гемолиз является одним из наиболее важных состояний, проявляющихся у ребенка или молодого взрослого с болезнью Вильсона.[15]

Многим людям с наследственным сфероцитозом диагноз не ставится до зрелого возраста, когда у них начинаются осложнения. У таких пациентов часто можно наблюдать рецидивирующую желчнокаменную болезнь, а в наиболее тяжелых случаях им требуется регулярное переливание крови[5].

### **Консультирование**

Хотя первоначальные анализы и обследование на гемолитическую анемию может проводить врач первичного звена, при вновь диагностированном гемолизе следует обратиться к гематологу. Такие пациенты склонны к острой декомпенсации и могут потребовать срочного вмешательства с координацией действий нескольких команд по приему лекарств и инфузий.

### **Обучение пациентов**

Гемолитическая анемия имеет множество подгрупп в рамках своего заболевания. Пациентам часто требуется целая команда медицинских работников и специалистов для лечения своего класса гемолитической анемии. В то время как при многих из них можно принимать лекарства или просто воздерживаться от провоцирующих факторов, чтобы избежать каких-

либо осложнений, другие могут иметь серьезные последствия. Пациенты должны быть осведомлены о симптомах ухудшения клинического состояния или возникновения инфекций, которые могут привести к осложнениям.

### **Улучшение результатов работы команды медицинских работников и заключение**

Хотя первоначальное обследование при гемолитической анемии может начать врач общей практики в несрочной ситуации или даже врач скорой помощи, тщательная диагностика и дальнейшее лечение могут быть трудными и сложными. Многопрофильная команда, включающая гематолога, часто имеет решающее значение. После получения и анализа специфических лабораторных показателей и мазков крови можно определить причину гемолитической анемии. Когда пациент поступает в отделение неотложной помощи в тяжелом и декомпенсированном состоянии, может потребоваться переливание крови, если причина неизвестна. Однако, если удастся провести тщательное обследование, крайне важно систематически диагностировать причину гемолитической анемии, поскольку лечение одной категории может быть вредным для другой. Кроме того, поскольку лечение гемолитических анемий различно, заболеваемость и смертность также различны.

### **Использованные источники:**

1. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003 Oct;78(10):1274-80.
2. van Wijk R, van Solinge WW. The energy-less red blood cell is lost: erythrocyte enzyme abnormalities of glycolysis. *Blood.* 2005 Dec 15;106(13):4034-42.
3. L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(2):175-85.

4. Xue J, He Q, Xie X, Su A, Cao S. Clinical utility of targeted gene enrichment and sequencing technique in the diagnosis of adult hereditary spherocytosis. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(20):527.
5. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol.* 2017 May;39 Suppl 1:47-52.
6. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006 Mar 01;107(5):1747-50.
7. Beutler E, West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):740-5.
8. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005 Aug 04;353(5):498-507.
9. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018 Sep 15;98(6):354-361.
10. Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, Allen IE. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(4):e0229959.
11. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020 May;41:100648.
12. Qian Q, Nath KA, Wu Y, Daoud TM, Sethi S. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2010 Oct;56(4):780-4.
13. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician.* 2005 Oct 01;72(7):1277-82.
14. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease--a review of 22 patients. *QJM.* 2013 Nov;106(11):1003-8.