

УДК 616.155.194.18–02–092–07

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Бурлакова А.А., Сивакова Л.В.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет», Пермь,
e-mail: anya_burlakova_98@mail.ru*

В настоящее время токсическая гемолитическая анемия является одним из самых редко встречаемых видов анемий, и, как следствие этого, одним из наименее изученных. В последнее время данная патология приобретает все большие масштабы в связи с увеличением количества профессиональных факторов отрицательного влияния на организм, как следствие развития многих видов современной промышленности. Также немаловажными провоцирующими факторами, ведущими к развитию токсической гемолитической анемии, являются загрязнение окружающей среды и выпуск новых фармацевтических препаратов. Поиск новых этиологических факторов, изучение механизмов формирования данной патологии, принципов и способов ее диагностики имеет большое значение для предотвращения развития тяжелых последствий заболевания. Негативное воздействие токсикантов на организм человека ведет к преобладанию процессов кроверазрушения над процессами кровообразования. Изучение аспектов данной проблемы имеет большое значение для сохранения здоровья населения во всем мире.

Ключевые слова: токсическая гемолитическая анемия, гемолиз, этиология, механизм, лабораторная диагностика

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND BASIC METHODS OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF TOXIC HEMOLYTIC ANEMIA

Burlakova A.A., Sivakova L.V.

Perm state medical university, Perm, e-mail: anya_burlakova_98@mail.ru

Nowadays, toxic hemolytic anemia is one of the rarest types of anemia encountered, and as a result, one of the least studied. Recently, this pathology has become increasingly widespread due to an increase in the number of professional factors of negative effects on the body, as a result of the development of many types of modern industry. Also, important provocateurs for the emergence of toxic poisoning leading to the development of toxic hemolytic anemia are: environmental pollution and the release of new pharmaceuticals. The search for new etiological factors, the study of the mechanisms of development of this pathology, the principles and methods of its diagnosis is of great importance to prevent the development of the serious consequences of the disease. The negative impact of toxicants on the human body leads to the predominance of the processes of blood destruction over the processes of blood formation. The study of aspects of this problem is of great importance for the preservation of public health throughout the world.

Keywords: toxic hemolytic anemia, hemolysis, etiology, mechanism, laboratory diagnostics

Гемолитическая анемия объединяет группу заболеваний красной крови наследственного и приобретенного характера, основным признаком которых является выраженный гемолиз. Это может быть связано с двумя причинами: 1 – с воздействием на эритроциты внешних факторов, которые либо непосредственно повреждают клетки, либо так изменяют их свойства, что эритроциты быстро разрушаются (приобретенные гемолитические анемии), 2 – с наследственными дефектами эритроцитов (наследственные гемолитические анемии) [1, с. 562].

Токсическая гемолитическая анемия – вид анемии, вызванный воздействием лекарственных препаратов или химических веществ. Возможные вещества, которые вызывают этот вид анемии: противомаларийные препараты (с хинином), металлы, нитриты, некоторые антибактериальные и противовирусные средства, змеиный яд, сульфаниламиды и другие вещества.

Доказано, что бензол, его гомологи и соединения при длительном воздействии на организм в концентрациях, превышающих предельно допустимую концентрацию, могут вызывать угнетение костномозгового кроветворения с развитием гипопластической, апластической анемии, метгемоглобинемии, гемолитическую анемию и способствовать развитию лейкозов.

Гемолитические анемии представлены большой группой разнородных по механизму и происхождению анемических состояний. Их объединяющим признаком является преобладание процессов кроверазрушения над процессами кровообразования. Кроверазрушение может происходить преимущественно внутри сосудов или вне их. Причины внутрисосудистого гемолиза: гемолитические яды, тяжелые ожоги, малярия, сепсис, переливание несовместимой крови, нарушения в работе иммунной системы, вирусные инфекции, хронический

лимфолейкоз, системная красная волчанка. Внутриклеточный гемолиз происходит в некоторых внутренних органах, преимущественно в селезенке, сопровождается увеличением селезенки. Вследствие повышенного разрушения эритроцитов в крови нарастает количество непрямого билирубина. Кроворазрушение сопровождается уменьшением общего количества эритроцитов и повышением количества ретикулоцитов в крови, а также увеличением количества эритробластов в костном мозге. Уровень железа в сыворотке крови может быть повышен. При ряде нарушений характерно снижение стойкости эритроцитов, что способствует их быстрому разрушению. [2, с.67–68]

Среди анемий химической этиологии гемолитические встречаются наиболее часто. Вещества, вызывающие внутрисосудистый гемолиз, можно разделить на три группы:

1. Разрушающие эритроциты (при определенной дозе): яд змей и пауков, сульфоны, фенол, бензол, толуол, хлороформ.

2. Гемолизирующие все форменные элементы у лиц с врожденной недостаточностью Г-6Ф-ДФ: ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота, хлорамфеникол, сульфаниламиды.

3. Вызывающие иммунные гемолитические анемии: пенициллин и ряд других антибактериальных препаратов, некоторые НПВС.

Часть веществ, относящихся к первой группе, такие как бензол, толуол, хлороформ, действуют непосредственно на мембрану эритроцитов, разрушая ее. Другие – являются метгемоглобинообразователями, и развивающийся при интоксикации ими гемолиз является вторичным явлением. Особенно чувствительны к таким токсикантам лица с дефицитом глутатионредуктазы и Г-6Ф-ДФ, что объединяет их с веществами, составляющими вторую группу. Действуя в высоких дозах, препараты второй группы вызывают гемолиз и у лиц без дефектов энзимов. Таким образом, различие между группами достаточно условно.

Механизмы лекарственно-индуцированных иммунных гемолитических анемий могут быть разными. Некоторые препараты (пенициллин) ковалентно связываются с белками мембраны эритроцитов. Гемолиз развивается вследствие атаки изменённых мембран эритроцитов антителами (обычно IgG) в присутствии комплемента.

Таким образом, гаптеновый механизм развития лекарственно-обусловленных гемолитических анемий заключается в том, что лекарственное средство присоединяется к мембране эритроцита. В последующем вырабатываются аутоантитела против данного

комплекса. Прямая проба Кумбса при этом положительная. При фиксации к комплексу комплемента возможно развитие внутрисосудистого гемолиза.

Иммунокомплексный механизм развития лекарственно-обусловленных гемолитических анемий заключается в следующем. Такие лекарственные препараты, как, например, хинидин, вызывают образование антител IgM. В результате образуются иммунные комплексы, оседающие на поверхности эритроцитов. После отмены лекарственных препаратов отмечается, как правило, положительная динамика.

Образующиеся антитела класса IgM или IgG часто фиксируют комплемент. При этом элиминация иммунного комплекса происходит на мембране эритроцита с его повреждением.

Также к механизмам развития лекарственно-обусловленных гемолитических анемий относится аутоиммунный. Лекарственные средства (метилдопа и др.) способны индуцировать выработку аутоантител прямого действия против эритроцитов с развитием заболевания, схожего с идиопатической АИГА с тепловыми агглютинами [3, с. 189].

Гемолитики разрушают эритроциты, и гемоглобин выходит в плазму крови. Растворенный в плазме гемоглобин способен связывать кислород в такой же степени, как и заключенный в эритроциты. Поэтому в первые часы после острого воздействия токсикантов клиническая картина гипоксии практически не выражена.

Важными элементами патогенеза острых интоксикаций гемолитиками являются:

– существенное повышение коллоидно-осмотических свойств крови (содержание белка в плазме крови возрастает с 7 до 20%);

– ускоренное разрушение гемоглобина (в эритроцитах гемоглобин сохраняется в среднем около 100 дней, т. е. весь период жизни клетки, а в случае тяжелого гемолиза уже через сутки уровень Hb может составлять менее 30% от нормы);

– затруднение диссоциации оксигемоглобина и, как следствие, ухудшение оксигенации тканей (одна из причин явления – существенно более низкое содержание в плазме крови, в сравнении с эритроцитами, основного биорегулятора средства кислорода к гемоглобину 2,3-дифосфоглицерата);

– нефротоксическое действие гемоглобина, свободно циркулирующего в плазме крови [4, с.551–553].

Общий механизм гемолиза эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипид-

но-белковой структуры их мембраны. [5, с.49] Повреждающий фактор вызывает повышение проницаемости мембраны эритроидных клеток и накопление в их гиалоплазме избытка осмотически активных веществ (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и др.). Это, в свою очередь, способствует гиперосмии цитозоля. Развиваются гипергидратация и набухание эритроидных клеток. Способность эритроцитов к деформациям в синусах селезенки снижается. Плазмолемма эритроидных клеток разрушается, то есть развивается гемолиз.

Наиболее объективным критерием тяжести гемолитического процесса следует считать определение содержания свободного гемоглобина в плазме крови, концентрация которого может достигать 10 г/л и более. Гемоглинурия обычно отмечается при концентрации свободного гемоглобина в крови 0,8 – 1,0 г/л. При этом возможно изменение окраски мочи в характерный красно-бурый цвет, вплоть до чёрного.

Определение формы гемолитической анемии на основе анализа причин, симптоматики и объективных данных относится к компетенции гематолога. При первичной беседе выясняется семейный анамнез, частота и тяжесть протекания гемолитических кризов. В процессе осмотра оценивается окраска кожных покровов, склер и видимых слизистых, производится пальпация живота для оценки величины печени и селезенки. Спленомегалия и гепатомегалия подтверждаются при проведении УЗИ печени и селезенки.

Важнейшим диагностическим критерием в постановке диагноза является проведение лабораторного исследования. Изменения в гемограмме характеризуются нормохромной или гипохромной анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, ретикулоцитозом, ускорением СОЭ. В картине крови в первые часы развития анемии отмечается кратковременная «ложная» гиперхромия [5, с. 49].

В биохимических пробах крови определяется гипербилирубинемия (увеличение фракции непрямого билирубина), увеличение активности лактатдегидрогеназы. У части больных отмечается положительный

прямой антиглобулиновый тест: появление IgG или IgG и комплемента [6].

Исследование мочи выявляет протеинурию, уробилинурию, гемосидеринурию, гемоглинурию. В копрограмме повышено содержание стеркобилина [7, с. 30–62].

Также для постановки диагноза используются данные миелограммы. Для цитологического подтверждения выполняется стерильная пункция. При исследовании пунктата костного мозга выявляется гиперплазия эритроидного ростка.

В последнее время увеличивается роль приобретенных гемолитических анемий (как аутоиммунных, так и токсических) в связи с постоянно возрастающими антигенными, в том числе, лекарственными нагрузками. Гемолиз представляет собой преждевременное разрушение эритроцитов, приводящее к гемолитической анемии, когда активность костного мозга не может компенсировать потери эритроцитов. Этиология и патогенез преждевременного разрушения эритроцитов могут быть связаны с дефектами мембраны эритроцитов, нарушением нормальной структуры гемоглобина, дефектами ферментативных систем эритроцитов и их иммунного разрушения. Актуальными методами диагностики являются общий и биохимический анализы крови, прямой антиглобулиновый тест, исследование мочи, а также миелограмма.

Список литературы

1. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патолофизиология. – М.: Изд-во «Вече». – 2001. – 693 с.
2. Большая иллюстрированная медицинская энциклопедия. – М.: Изд-во «Э». – 2016. – №1 – 685 с.
3. Волкова С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2004. – 720 с.
5. Леонова Е.В. Патолофизиология системы крови: учеб. пособие / Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт. – Минск: БГМУ, 2009. – 128 с.
6. Bolotte A., Vial T., Bricca P., Bernard C., Broussolle C., Seve P. Drug-induced hemolytic anemia: A retrospective study of 10 cases // Rev Med Interne. – 2014. – 35(12): 779–89.
7. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патолофизиология. Т. 2. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 640 с.