



ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Жахонов А.Х.

Саидов А.Б.

Маткаримова Д.С.

Ташкентская медицинская академия

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8068027>

РЕЗЮМЕ

Гемолитические анемии большая группа приобретенных и наследственных заболеваний, характеризующихся повышенным внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов. Литературные данные свидетельствуют о сложности механизмов развития гемолитических анемий, что в свою очередь подчеркивает актуальность дальнейших исследований этой проблемы.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, патогенез, эритроциты, гемолиз, иммунитет, антигены.

ABSTRACT

Hemolytic anemia, a large group of acquired and inherited diseases characterized by increased intracellular or intravascular destruction of red blood cells. Published data indicate the complexity of the mechanisms of hemolytic anemia, which in turn underscores the urgency of further research this issue.

Keywords: hemolytic anemia, pathogenesis, erythrocytes, hemolysis, immunity, antigens.

Гемолитические анемии (ГА) представляют собой группу приобретенных и наследственных заболеваний, характеризующихся повышенным внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов [3]. Гемолиз эритроцитов влечет за собой снижение уровня гемоглобина, гипербилирубинемия (или гемоглобинемия), реактивную гиперплазию эритроидного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, спленомегалию, т.е. развиваются общие клинико-лабораторные признаки, которые и объединяют разные по своему патогенезу анемии в одну группу [5].

Согласно современной классификации, гемолитические анемии подразделяются на две большие группы наследственные и приобретенные. В свою очередь среди наследственной формы выделяются три основные группы по принципу локализации генетически детерминированного дефекта: мембранопатии, энзимопатии, гемоглобинопатии. Приобретенные гемолитические анемии делятся в зависимости от фактора, вызвавшего анемию: антитела, механическая травма, химическое повреждение, разрушение эритроцитов паразитами, дефицит витамина Е и т.д. [6].

Структура и заболеваемость ГА значительно различается в зависимости от местности, возраста, генетических особенностей проживающего в том или ином регионе населения [22]. Так, в детском возрасте чаще всего регистрируются наследственные формы ГА, среди населения Северной Европы и Соединенных Штатов Америки в структуре наследственных ГА преобладает наследственный сфероцитоз (заболевание встречается с частотой 1 случай на 2 500 населения) [17], в странах

Средиземноморья — талассемия, в странах Африки — серповидно-клеточная анемия [8]. В Южной Корее в структуре наследственных ГА мембранопатии встречаются с частотой 68,4 %, гемоглинопатии — 19,9 %, энзимопатии — 13,3 % [11]. От всех случаев серповидно-клеточной анемии в мире не менее 60–70 % регистрируется в Африке [4]. Аутоиммунная ГА ежегодно встречается с частотой 1 случай на 35 000–80 000 населения в Северной Америке и Западной Европе, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [32].

Современные накопленные знания о ГА являются результатом многочисленных и продолжительных исследований. Наиболее ранние сведения о ГА описаны в работах Stewart (1794), Vanlair, Masius (1871), Strubing (1882). В 1900 г. Minkowsky подробно доложил о семейной гемолитической анемией (8 больных в одной семье), в 1907 г. Chauffard у больных с ГА выявил снижение осмотической резистентности эритроцитов. В последующем именами ученых названа описанная форма гемолитической анемии (болезнь Минковского-Шоффара) [11].

В 1925 г. американские педиатры Cooley и Lee описали особую форму наследственной гемолитической анемии, сопровождающейся резкими изменениями в строении скелета и мишеневидностью эритроцитов, которое позже получило название – талассемия (анемия Кули). Патогенез талассемии был установлен только через 20 лет, который связан с нарушением синтеза глобиновой части молекулы гемоглобина. Открытие в 1949 г. (Pauling, Itano, Singer, Weels) различных типов гемоглобина оказало «толчок» к изучению большой группы гемолитических анемий — гемоглинопатий [24].

В 1940 г. Dameshek и Schwartz внесли новый серологический вклад описанием аномальных гемолизинов при приобретенной острой гемолитической анемии. В 1945 году после уточнения (Coombs, Mourand и Rice) теста агглютинации антиглобулиновой сывороткой были обнаружены «неполные» антитела, по началу в случаях изоиммунизации за счет несовместимости в Rh-системе [13].

До 1950 г. было установлено, что прямая реакция Кумбса дает положительный результат в приобретенных формах гемолитической анемии, отличающихся по своему течению от микросфероцитной гемолитической анемии (Loutit и Mollison). Так, были выделены генуинные приобретенные гемолитические анемии с неполными антителами [13].

В 1947 г. Morton и Pickles внедрили трипсинизацию, как метод сенсibilизации реакции агглютинации посредством аутоантител. После 1950 г., в связи с развитием концепции аутоиммунного заболевания, гемолитическая анемия с неполными антителами была отнесена к группе аутоиммунных болезней, при этом развитие новых методов, применяемых этой группе болезней способствует дифференциации всех видов аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с уточнением биологической и биохимической характеристикой природой аутоантител [13].

Достижения и прогресс в биохимии, цитологии и цитохимии раскрыли неизвестные механизмы фавизма и лекарственных гемолитических анемий, связанных со сложными ферментативными нарушениями в эритроцитах [19].

Tompson (1939), Selwyn и Dacie (1954) способствовали раскрытию сложных биохимических нарушений в эритроцитах у больных с несфероцитарной ГА. Как показали наблюдения, группа несфероцитарных гемолитических анемий разнородна,

что обусловлено их различным патогенезом. В настоящее время большинство исследователей неспероцитарные гемолитические анемии относят к энзимопатиям [19].

В Узбекистане огромный вклад в изучение ГА внес отечественный ученый С.М. Бахрамов, который провел большую работу по изучению распространенности и клинико-лабораторным особенностям различных форм гемолитических анемий (1982).

Как видно из вышеприведенных сведений изучение генеза развития ГА привлекает интерес многих исследователей на протяжении многих лет. Проведенные многочисленные исследования после 1960 г. уточнили некоторые аспекты механизма развития гемолиза эритроцитов, однако, также как и при других заболеваниях, патогенез ГА еще до конца не изучен [24].

Литературные данные свидетельствуют о сложности механизма развития гемолиза. Разнообразие форм ГА, легкость их возникновения и тяжесть, определяют необходимость и актуальность изучения этих вопросов в эксперименте.

В настоящее время не существует такого заболевания, патогенез которого изучен полностью, что касается и механизмов развития ГА [31]. Тем не менее, в результате проведенных многочисленных исследований в этой сфере, на сегодня известно, что преждевременное разрушение эритроцитов может возникать под воздействием множества токсических веществ, посредством индуцирования окислительного стресса в эритроцитах [11]. В частности, определено, что эритроциты могут противостоять повреждающему действию гемолитических окислителей, пока они могут поддерживать адекватные концентрации восстановленного глутатиона, являющегося основным клеточным антиоксидантом, разрушающий свободные радикалы [17]. Глутатион поддерживается в восстановленной форме за счет воздействия НАДФН (особого фермента клеток). Однако, в условиях воздействия токсинов объем эритроцитов уменьшается, при этом снижается продукция НАДФН, что приводит к гемолизу эритроцитов. Кроме того, под воздействием токсинов, за счет образования свободных радикалов перекисного окисления, образующие необратимые связи с сульфгидрильной группой гемоглобина, вызывающие денатурацию и осаждение белка гемоглобина, повреждаются цепи гемоглобина [21]. Свободный гем являясь высоко липофильным, пересекая клеточные мембраны и различные липидные структуры и провоцирует окислительный стресс через свою окислительно-восстановительную активность [7].

С учетом этих данных и уточнения механизмов развития ГА канадские исследователи Moreau R., Tshikudi Malu D., Dumais M., Dalko E., Gaudreault V., et al. (2012), провели экспериментальные исследования на мышах путем моделирования ГА введением фенилгидразина, в результате которого авторы пришли к заключению что индукция окислительного стресса и перекисного окисления липидов является основным механизмом развития гемолитической анемии [25].

Развитие ГА вследствие нарушений в процессах перекисного окисления эритроцитов установлены и в экспериментальных исследованиях индийских ученых P. Shukla et al. (2012) и Madhikarmi N. L., Siddalinga Murthy K. R. (2015) Авторами при фенилгидразин-индуцированной ГА было замечено, что фенилгидразин обладает способностью генерировать супероксидный анион-радикал и перекись водорода,

вызывающие нарушения в процессах перекисного окисления липидов, что в результате приводит к гемолизу эритроцитов [15, 30].

Изменение профилей биомаркеров окислительного стресса и антиоксидантной системы, определены при экспериментальной ГА Paul S., Naaz S., Ghosh A. et al. (2018). Ученые зарегистрировали повышение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах после индуцирования ГА через 1 и 6 ч на 52,3% и 48,1%, при этом активность Г-6-ФДГ снижалась на 46,4% и 30,0% соответственно. Активность каталазы через 1 и 3 часа после введения по сравнению с контролем снижалась на 23,3% и 29,7% соответственно. В течение первых шести часов опыта концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах снижается с наименьшими значениями через 1 ч после введения ФГ (на 59,1% относительно контроля) [28]

В трудах Vetensky M. et al. (2014) и Bollotte A. et al. (2014) приводятся сведения о том, в механизмах формирования приобретенной ГА, развившейся на фоне воздействия токсических веществ, помимо окислительного стресса важное место отводится иммунному механизму повреждения эритроцитов, основанных на выработке аутоантител к эритроцитам [9,10]. Данные факты подтверждаются результатами американских исследователей Haley K.M., Russell Th.B., Boshkov L., Leger R.M., Garratty G., Recht M. et al. (2014) установившие положительный прямой тест Кумбса у пациентов принимавших карбоплатин [18], а также исследованиями российских ученых (2016), которые моделировали ГА у крыс в/б введением 2-бутоксиэтанола и установили наличие антител к собственным эритроцитам животных [1].

Таким образом, анализируя вышеприведенные сведения, необходимо отметить, в физиологических условиях нарушения в окислительных процессах эритроцитов стабилизируются ферментной и неферментной системами антиоксидантной защиты. Однако при патологических состояниях, сопровождающихся чрезмерной активацией свободнорадикального окисления, ограниченные энергоресурсы эритроцита не способны обеспечить адекватное функционирование этих систем, что приводит к существенным, и даже необратимым изменениям функции клетки [2]. А именно, эти изменения приводят к структурной дезорганизации и нарушению функции липидного бислоя, мембранных протеинов, гемоглобина (окисление в метгемоглобин), мембраносвязанных и растворимых ферментных систем, обуславливая снижение деформирующей способности эритроцитов и их разрушению.

Литературные данные свидетельствует, что при ГА также имеют место значительные изменения в обмене железа, возникающие вследствие повышенной потребности в железе для синтеза гемоглобина и созревания клеток эритроидного ряда, для обеспечения оптимального количества клеточного и тканевого кислорода [2]. В физиологических условиях железо (Fe^{3+}) поступающая в просвет двенадцатиперстной кишки, посредством редуктаз железа (дуоденальный цитохром b - Dcytb) восстанавливается до Fe^{2+} . Далее Fe^{2+} через апикальную мембрану эритроцитов с помощью двухвалентного переносчика металла 1 (железа) (DMT1) [14], входящего в группу растворенного носителя (SLC) мембранных транспортных белков, известного как SLC11A2, метаболизируется в эритроцитах гемоксигеназой 1 (HO-1) и экспортируется через базолатеральную мембрану в кровоток SLC и Fe^{2+} транспортером - ферропортином (SLC11A3) [16]. Высвобожденное Fe^{2+} в плазму через

ферропортин (Fpn, IREG1) и посредством гепестина (Heph) окисляется до Fe^{3+} включаясь в апотрансферрин (АПО-ТФ), который с помощью церулоплазмينا (Ср) переходит в трансферрин, доставляющий железо в клетки и ткани [12.]. Наряду с этим, в ответ на поступающее железо, в гепатоцитах вырабатывается железорегуляторный гормон - гепцидин, который ингибирует отток железа через ферропортин и способствует его удержанию внутри энтероцитов и макрофагов [33].

Механизмы обмена железа при ГА до конца не изучены, но между тем предполагается, что при гемолизе эритроцитов, высвобождаемое железо посредством их фагоцитоза макрофагами под воздействием НО-1 с помощью ферропортина, а также церулоплазмينا попадает в фагосомы. Далее железо обратно попадая в кровотока, связывается в эндосомах с DMT1 передается в апотрансферрин [29].

Данные факты подтверждаются исследованиями ряда зарубежных исследователей [27]. В частности, Pandey K. И др. (2016) на основании результатов проведенных экспериментов утверждают, что в основе ГА индуцированной фенилгидразином, кроме инициации процессов окислительного стресса в эритроцитах, в результате которого образуется метгемоглобин и последующее его осаждение в форме телец Хайнца, непосредственно приводящие к нарушению способности эритроцитов к деформации и их разрушению в синусах селезенки, важное место отводится нарушению в обмене железа. А именно наблюдается увеличение экспрессии транспорта железа (DMT1) в двенадцатиперстной кишке, селезенке и печени. DMT1 транспортер способствует экспрессии генов, участвующих в метаболизме железа, таких как DCytb, IREG1и IFR1 [26,27].

Вместе с этим, увеличение их экспрессии, повышает потребность в железе, в результате стимулируется эритропоэз в селезенке и печени, возможно посредством активации JAK-STAT сигнальных путей, что приводит к увеличению этих органов. Помимо этого, авторы предположили, что введение PHZ препятствуя связыванию эритропоэтина (ЕРО) с рецепторами эритропоэтина (ЕРОR), возможно оказывает влияние на состояние JAK-STAT сигнальных путей [26].

Несколько позже китайские ученые Xingkang Jiang a, Ming Gao b, Yue Chen et al. (2016) с целью подтверждения фактов о том, что при ГА наблюдается нарушение гомеостаза железа, провели экспериментальные исследования на мышах с фенилгидразин-индуцированной ГА (40 мг/кг). Наряду с повышением сывороточного железа, ферритина и ОЖСС, авторами обнаружено резкое увеличение концентрации сывороточного ЕРО резко почти в 5000 раз в течение первых 2 дней, а затем снижалась до базального уровня на 6 день после инъекции фенилгидразина (PHZ). Вместе с этим ими зарегистрирована увеличение экспрессии мРНК эритроферрона (ERFE) в костном мозге и селезенке через 3 дня после инъекции PHZ, которая постепенно снижалась, но была все еще выше, чем базовый уровень на 6 день. Кроме того, также обнаружено, что уровни мРНК гепсидина постепенно снижались почти в 8 раз на 5-й день по сравнению с контролем. Установленные данные позволили авторам заключить о глубоком нарушении в обмене железа и эритропоэзе при ГА [20].

Из приведенных выше данных, очевидно, что при ГА, наблюдаются выраженные нарушения в метаболизме железа, что проявляется повышением уровней сывороточного железа и ферритина, приводящее к увеличению концентрации эритропоэтина и снижению уровня гепсидина. Кроме того, нарушения в обмене железа

при ГА, инициируют эритропоэтический стресс в костном мозге [23]. При этом предполагается наличие взаиморегуляторных связей между гомеостазом железа и эритропоэзом, позволяющие обеспечить поступление в клетки и ткани оптимального количества кислорода и железа. Результатом таких изменений является стимуляция эритропоэза в селезенке и печени, возможно посредством активации JAK-STAT сигнальных путей, что в итоге приводит к увеличению этих органов.

Таким образом, дополнительное изучение механизмов формирования ГА имеет крайне важное и решающее значение для понимания развития неэффективного эритропоэза при этой патологии, в котором задействован ряд сложных механизмов. Следовательно, весьма актуальным и обоснованным представляется научный интерес, задействованный в изучении фундаментальных аспектов разрушения эритроцитов при ГА.

Литература:

1. Сивакова Л. В., Мамаева Е. А., Косарева И. В., Хоринко В. И. Иммунологические механизмы развития приобретенной токсической гемолитической анемии в эксперименте // Вестник Пермского университета, 2016, Выпуск 3, С.287-291.
2. Тарасова Н.Е., Теплякова Е.Д. Феррокинетика и механизмы её регуляции в организме человека // Журнал фундаментальной медицины и биологии, №1, 2012, С.10-16.
3. Alanazi M.Q. (2017) Drugs may be Induced Methemoglobinemia. J Hematol Thrombo Dis 6: 270. doi:10.4172/2329-8790.1000270.
4. Algassim A. A. et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection // Annals of hematology. – 2021. – Т. 100. – С. 37-43.
5. Andreyev A.Y., Y.E. Kushnareva, A.N. Murphy, A.A. Starkov, Mitochondrial ROS metabolism: 10 years later, Biochemistry (Mosc) 80 (2015) 517–531.
6. Anhhien P. Nguyen and Genevieve L. Ness (2014) Hemolytic Anemia Following Rasburicase Administration: A Review of Published Reports. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: October-December 2014, Vol. 19, No. 4, pp. 310-316.
7. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia // Transfusion medicine and hemotherapy. – 2015. – Т. 42. – №. 5. – С. 287-293.
8. Barcellini W., Giannotta J., Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures // Expert Review of Hematology. – 2020. – Т. 13. – №. 6. – С. 585-597.
9. Betensky M. et al. Immune hemolytic anemia with drug-induced antibodies to carboplatin and vincristine in a pediatric patient with an optic pathway glioma // Transfusion. 2014. Vol. 54 (11) P. 2901-2905.
10. Bollotte A. et al. Drug-induced hemolytic anemia: A retrospective study of 10 cases // Rev. Med. Interne. 2014. Vol. 35(12). P. 779-789.
11. Butt N. et al. A case of polyautoimmunity: celiac hepatitis, Grave's disease and autoimmune hemolytic anemia // J Coll Physicians Surg Pak. – 2019. – Т. 29. – №. 12. – С. S106-S108.
12. Deepanshu G., Ankur J., Javed P., Sapna M., Anil K. Anti-Anemic Activity of Hydroalcoholic extract Fruit of Solanum lycopersicum in Phenylhydrazine Induced Anemic Rats // International Journal of Pharmacy & Life Sciences. May 2017, Vol. 8 Issue 5, p 46-46.

- 13.Fattizzo B., Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences //Expert Review of Clinical Immunology. – 2022. – T. 18. – №. 7. – C. 731-745.
- 14.Finberg K.E. Regulation of systemic iron homeostasis, *Curr. Opin. Hematol.* 20 (2013) 208–214.
- 15.Gheith I., A. El-Mahmoudy. Laboratory evidence for the hematopoietic potential of Beta vulgaris leaf and stalk extract in a phenylhydrazine model of anemia. //Braz J Med Biol Res vol.51 no.11. p.1-8. Ribeirão Preto 2018 Epub Oct 11, 2018. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187722>.
- 16.Gibson G.E., Xu H., Chen H.L., Chen W., Denton T.T., Zhang S., Alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex-dependent succinylation of proteins in neurons and neuronal cell lines, *J. Neurochem.* 134 (2015) 86–96.
- 17.Gormezano N. W. S. et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients //Lupus. – 2017. – T. 26. – №. 4. – C. 426-430.
- 18.Haley K.M., Russell Th.B., Boshkov L., Leger R.M., Garratty G., Recht M. et al. Fatal carboplatin- induced immune hemolytic anemia in a child with a brain tumor. *J. Blood Med.* 2014; 15(5): 55-8.
- 19.Hansen D. L. et al. Increasing incidence and prevalence of acquired hemolytic anemias in Denmark, 1980–2016 //Clinical epidemiology. – 2020. – C. 497-508.
- 20.Jiang X., Gao M., Chen Y. et al. EPO-dependent induction of erythroferrone drives hepcidin suppression and systematic iron absorption under phenylhydrazine-induced hemolytic anemia *Blood Cells, Molecules and Diseases* 58 (2016) 45–51.
- 21.Kashyap R., Singh A., Kumar P. Prevalence of autoimmune hemolytic anemia in multiple myeloma: a prospective study //Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. – 2016. – T. 12. – №. 2. – C. e319-e322.
- 22.Liebman H. A., Weitz I. C. Autoimmune hemolytic anemia //Medical Clinics. – 2017. – T. 101. – №. 2. – C. 351-359.
- 23.Mentzer W.C., Schrier S.L. Extrinsic nonimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr., Silberstein LE, et al., eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2018:663–672.
- 24.Molica S., Levato L., Mirabelli R. Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: a case report and review of the literature //Leukemia & lymphoma. – 2016. – T. 57. – №. 3. – C. 735-737.
- 25.Moreau R. et al., Alterations in bone and erythropoiesis in hemolytic anemia: comparative study in bled, phenylhydrazine-treated and plasmodium-infected mice, *PLoS One* 7 (2012), e46101.
- 26.Pandey K., Meena A. K., Jain A. and Singh R. K. Molecular Mechanism of Phenylhydrazine Induced Haematotoxicity: A Review. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics* AJPCT[2][3][2014]390-394.
- 27.Pandey S., Pharm M., Ganeshpurkar A. , Pharm M., Bansal D., Pharm M. et al. Hematopoietic Effect of Amaranthus cruentus Extract on Phenylhydrazine-Induced Toxicity in Rats. //Journal Journal of Dietary Supplements Volume 13, 2016 - Issue 6. P. 607-615.
- 28.Paul S., Naaz S., Ghosh A., Mishra S., Chattopadhyay A. and Bandyopadhyay D. Melatonin chelates iron and binds directly with phenylhydrazine to provide protection against phenylhydrazine induced oxidative damage in red blood cells along with its antioxidant

mechanisms: an in vitro study. *Melatonin Research*. 1, 1 (Dec. 2018), 1-20.
doi.org/10.32794/mr11250001.

29. Shanmuga Priya M., Anbu N., Parthibhan P., Kanakavalli K. Preclinical Evaluation of Hematinic Potential of the Siddha Formulation Sarakondrai Chooranam using Phenylhydrazine Induced Anaemia in rats // *Int. J. Curr. Res. Med. Sci.* (2017). 3(10): 48-56.

30. Shukla P., Yadav N. K., Singh P., Bansode F.W., Singh R.K. Phenylhydrazine induced toxicity: a review on its haematotoxicity *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences* ISSN: 2277-2103 (Online) An Online International Journal Available at <http://www.cibtech.org/jms.htm> 2012 Vol. 2 (2) May-August, pp.86-91.

31. Sunkesula V., Kundrapu S. Prevalence of Autoimmune Hemolytic Anemia in Inflammatory Bowel Disease // *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. – 2020. – T. 115. – C. S358.

32. Sunkesula V. S0714 Prevalence of AIGA in Inflammatory Bowel Disease // *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. – 2021. – T. 108. – C. S432.

33. Zangeneh M. M., et al. Assessment of the anti-anemic effect of aqueous extract of *Allium eriophyllum* Boiss leaf in phenylhydrazine-treated Wistar male rats. // *Comparative Clinical Pathology?* 2019. volume 28, pages 427-434.