

Синдром гіпергемолізу: теорія і практика

С.В. Видиборець, С.М. Гайдукова, О.В. Кучер, Г.І. Мороз

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Надана детальна інформація щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів, профілактики і лікування важкого ускладнення трансфузійної терапії еритроцитною масою – гіпергемолізу. Синдром гіпергемолізу – грізне ускладнення трансфузійної терапії еритроцитною масою у пацієнтів різного віку, що найчастіше зустрічається при серпоподібній хворобі і бета-таласемії, але може виявлятися і при лімфомах, анемії хронічного захворювання. Патогенез розвитку даного синдрому до кінця не вивчений, не існує однозначних рекомендацій щодо його лікування. В огляді літератури наведено аналіз наявних на дану тему літературних першоджерел, що відображають термінологію, можливі механізми розвитку, клінічні прояви і лікування.

Ключові слова: синдром гіпергемолізу, відтерміновані посттрансфузійні ускладнення, гіпергемолітична трансфузійна реакція, серпоподібна хвороба, анемія хронічного захворювання.

Синдром гіпергемолізу – грізне ускладнення трансфузійної терапії еритроцитвмістними трансфузійними засобами, що може виникати у пацієнтів різного віку та найчастіше зустрічається при серпоподібно-клітинній хворобі і бета-таласемії, але може виникати і при хронічних лімфопрліферативних захворюваннях, анемії хронічного захворювання [7, 12–14, 21, 22, 24, 29, 34]. Переважна більшість описаних у науковій літературі випадків синдрому гіпергемолізу відносяться до пацієнтів із серпоподібною хворобою [24]. Оскільки дане ускладнення трансфузійної терапії є грізним, може закінчуватися фатально, а останнім часом накопичилися щодо нього нові факти у медичній літературі, ми вирішили їх систематизувати у вигляді короткого огляду, щоб інформувати широкій загал лікарів.

Термінологія. Термін «гіпергемоліз» використовують для позначення певного типу гемолітичних реакцій, що загрожують життю пацієнта. Відмінною ознакою таких реакцій є різке зниження концентрації гемоглобіну порівняно з його показником до трансфузії. Уперше синдром гіпергемолізу був описаний щодо пацієнтів із серпоподібною хворобою [12, 24]. Було висловлено припущення, що гемолізу в даній ситуації піддаються не тільки еритроцити донора, а й власні еритроцити реципієнта. Факт гемолізу як донорських, так і аутологічних еритроцитів було підтверджено даними електрофорезу гемоглобіну і високоефективною рідинною хроматографією [1, 30]. Зарубіжні фахівці використовують також термін «гіпергемолітична трансфузійна реакція» [33]. Відомо й застосування терміну «синдром серпоподібно-клітинної гемолітичної трансфузійної реакції» [20]. Під терміном «гіпергемоліз» іноді розуміють збільшення інтенсивності гемолізу у пацієнтів з хронічними гемолітичними анеміями без факту трансфузії [28].

Низка авторів рекомендують використовувати термін «відтерміновані гемолітичні трансфузійні реакції», включаючи до їхнього складу і гіпергемоліз [4, 9, 17, 20–23, 27]. На наш погляд, синдром гіпергемолізу необхідно розглядати як окремих клінічний феномен, відмежовуючи його від

звичайних відтермінованих гемолітичних реакцій, за яких спостерігається гемоліз тільки донорських еритроцитів, що не супроводжується зниженням показника концентрації гемоглобіну нижче його рівня перед трансфузією.

Патогенез синдрому гіпергемолізу залишається неясним. Сьогодні існує низка гіпотез, що пояснюють його виникнення у разі серпоподібно-клітинній хворобі [10, 12, 24, 35, 37]. Припускають, що після гемотрансфузії відбувається імунний гемоліз еритроцитів, що втратили антигени, проти яких направлені задіяні антитіла. Означене може відбуватися за участю активації системи комплементу внаслідок реакції алоантитіл з антигенами перелитих донорських еритроцитів. Відомі дані, що активовані компоненти комплементу C5–C7 можуть прикріплюватися до мембран аутологічних еритроцитів, які не задіяні безпосередньо у реакцію антиген–антитіло, і викликати їхній лізис у присутності C8 і C9 компонентів комплементу [20, 23]. Інше пояснення – це наявність перехресної реактивності алоантитілами, що реагують з антиген-негативними аутологічними еритроцитами, а також транзиторною продукцією аутоантитіл після інфекцій, вакцинацій, вживання лікарських засобів [20].

Внесок у розвиток глибокої анемії при синдромі гіпергемолізу може мати і пригнічення еритропоезу, відображення чого може бути ретикулоцитопенія у частини пацієнтів. Оскільки тривалість життя еритроцитів у пацієнтів із серпоподібно-клітинною хворобою скорочена, пригнічення еритропоезу супроводжується зниженням показника концентрації гемоглобіну. Ретикулоцитопенія при серпоподібно-клітинній хворобі може бути зумовлена також посиленням руйнування ретикулоцитів у периферійній крові [22, 24].

У випадках серпоподібно-клітинної хвороби із синдромом гіпергемолізу, що не супроводжуються виявленням антиеритроцитарних антитіл, пояснення виникнення гіпергемолізу може бути наступним: антиеритроцитарні антитіла утворюються в концентраціях, що недостатні для їхнього виявлення або в основі гіпергемолізу лежать антитіло-незалежні механізми [36].

HLA-антигени експресуються на еритроїдних попередниках, але з дозріванням еритроцитів зникають. Низка HLA-антигенів (антигени Bennet-Good speed) персистують на зрілих еритроцитах: HLA-B7, HLA-B17, HLA-A28/HLA-A2. У переважній більшості випадків антитіла до HLA-антигенів на поверхні еритроцитів не мають клінічного значення при трансфузіях еритроцитів. Але існують повідомлення про гемолітичні трансфузійні реакції, що зумовлені такими антитілами [5, 16, 18, 26].

Можливо, що антитіла до HLA-антигенів у деяких випадках гіпергемолізу стають задіяні, активуючи систему компонентів комплементу [11].

Існує припущення, що у пацієнтів із серпоподібно-клітинною хворобою донорські і власні еритроцити руйнуються активованими макрофагами. Еритроцити з аномальним HbS легше адгезуються макрофагами внаслідок експресії на їхньому зовнішньому боці мембрани амінофосфатидів (фосфатидилсерину). У цьому випадку наявність ретикулоцитопенії можна пояснити не пригні-

ченням еритропоезу, а посиленням руйнуванням ретикулоцитів макрофагами на периферії [15, 31].

Існує припущення про роль ериптозу в патогенезі пізніх гемолітичних трансфузійних реакцій. Ериптоз є механізмом програмованої загибелі еритроцитів, аналогічний апоптозу ядромістких клітин. Однією з ознак ериптозу є посилення експресії фосфатидилсерину на мембранах еритроцитів [6, 36].

Класифікація. Виділяють гостру і відтерміновану форму синдрому гіпергемолізу [30]. Згідно з даною класифікацією, прояви гострої форми проявляються протягом перших 7 днів після гемотрансфузії. У переважній більшості випадків при цьому пряма проба Кумбса негативна і алогенні антитіла до еритроцитів не виявляють (у випадках наявності до трансфузії раніше утворених антитіл, після неї не з'являються нові). Відтермінована форма синдрому гіпергемолізу проявляється зазвичай після 7-го дня після трансфузії. Пряма проба Кумбса зазвичай позитивна, а в післятрансфузійних зразках сироватки крові пацієнтів виявляють нові алоантитіла [30].

У літературі наведено декілька випадків повторного розвитку синдрому гіпергемолізу, і в той самий час відомі повідомлення про пацієнтів, які перенесли синдром гіпергемолізу, але у подальшому перенесли гемотрансфузії без ускладнень [1, 19, 27, 32].

Клінічні прояви синдрому гіпергемолізу включають несподівану появу наступних симптомів:

- пропасниці;
- вираженого больового синдрому з локалізацією у спині, животі, грудях, суглобах, кістках;
- виразної анемії після гемотрансфузії (зниженням показника концентрації гемоглобіну нижче його рівня перед трансфузією);
- ознак гемолізу (гемоглобінурія, гіпербілірубінемія);
- підвищення активності лактатдегідрогенази у сироватці крові).

Можливе зниження кількості ретикулоцитів [9, 30, 34].

Наступні трансфузії еритроцитумісних засобів зазвичай посилюють гемоліз [30].

Диференційна діагностика. Наявність синдрому гіпергемолізу повинна спонукати лікаря до диференційно-діагностичного пошуку причин посилення анемії після трансфузії. Відсутність у зразках сироватки крові пацієнтів антиеритроцитарних антитіл не є підставою для виключення синдрому гіпергемолізу.

Синдром гіпергемолізу слід відокремлювати від гострого гемолізу. Відомо, що гострий гемоліз зумовлює високий ризик виникнення гострого ушкодження нирок із формуванням гострої ниркової недостатності, яка потребує застосування методів замісної ниркової терапії [22, 25, 34]. Основним патогенетичним механізмом виникнення гострої ниркової недостатності є утворення в нирках солянокислої гематину. Це незворотної процес, що призводить до хронічної хвороби нирок.

Основні причини, що можуть зумовити гострий гемоліз:

- дія токсинів (отрути комах, змій, медикаменти і хімічні сполуки, хлорати, гідрид миш'яку, солі свинцю, міді, сполуки із окислювальним потенціалом, зокрема, дансон, фенотиазопіридин);

- ретикулоендотеліальна гіперактивність (гіперспленічний синдром);
- імунологічні порушення (автоімунні гемолітичні анемії, пароксизмальна холодова гемоглобінурія, дія холодних антитіл, теплових антитіл);
- інфекційні захворювання (бабезії, бартонелла бакциліформна, плазмодій тропічний, плазмодій малярійний, мі-

крофілярії, клостридії, альфа- і бета- гемолітичний стрептокок, менінгокок, дія інфекційних ендотоксинів).

Діагностика наявності і причин розвитку гострого гемолізу є не складною, але потребує проведення комплексу досліджень для верифікації етіопатогенетичних механізмів його виникнення.

Діагностика наявності внутрішньосудинного і позасудинного гострого гемолізу включає визначення: загального і вільного гемоглобіну, загального білірубину і його фракцій у крові, кількості ретикулоцитів і еритроцитів у периферійній крові. Зниження рівня гемоглобіну і еритроцитів у периферійній крові на тлі підвищення вільного гемоглобіну, ретикулоцитів і загального білірубину в крові за рахунок непрямой фракції свідчить на користь внутрішньосудинного гемолізу (отруєння, імунологічні порушення, інфекції). Наведені вище параметри на тлі відсутності підвищеного рівня вільного гемоглобіну свідчать про наявність позасудинного гемолізу (механічні травми, крововиливи в органи і тканини).

Для діагностики основних причин, що можуть викликати внутрішньосудинний гемоліз, проводять наступні уточнюючі дослідження. Для діагностики гострої гемолітичної анемії імунного генезу: проба Кумбса (пряма, непряма), визначення антиеритроцитарних, холодкових і теплових антитіл, пункційну біопсію кісткового мозку з наступним підрахунком мієлограми. Для діагностики гемолізу на тлі мікроангіопатії (морфологія еритроцитів з визначенням шистоцитів, кількість тромбоцитів, коагулограма, сечовина і креатинін крові, тривалість кровотечі за В. Дуке. Для діагностики гемолізу внаслідок порушення обміну речовин в еритроцитах визначають рівень глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, 2,3-дифосфогліцеринової кислоти.

Для уточнення причин позасудинного гемолізу можуть допомогти:

- оцінювання стану ретикулоендотеліальної системи (наявність гіперреактивності);
- спонтанний тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) гранулоцитів і моноцитів та індукований НСТ-тест гранулоцитів і моноцитів;
- діагностика порушень синтезу гемоглобіну (HbC, HbS-C, HbE), серпоподібно клітинна анемія;
- діагностика порушень структури мембрани еритроцитів – спадковий овалоцитоз, спадковий сфероцитоз.

Лікування. Ведення пацієнтів із синдромом гіпергемолізу залежить від важкості анемії та інтенсивності гемолізу. За наявності легких форм анемії слід уникати додаткових гемотрансфузій. Основу терапії у таких випадках повинні становити глюкокортикостероїди. За необхідності трансфузій проводять розширене фенотипування еритроцитів при підбиранні еритроцитвмісного засобу [23]. Додаткові трансфузії обов'язково проводять під прикриттям доведеного уведення імуноглобуліну і глюкокортикостероїдів [23, 30].

Призначення препаратів рекомбінантного еритропоетину не отримало переконливих даних їхньої ефективності у пацієнтів із синдромом гіпергемолізу [2, 30].

Наводяться дані про успішне застосування ритуксимабу у пацієнтів із синдромом гіпергемолізу при серпоподібно-клітинній хворобі, хоча механізм його дії також вивчається [3, 8, 19].

ВИСНОВОК

Синдром гіпергемолізу є серйозним і потенційно загрозливим ускладненням гемотрансфузій, патогенез якого наразі невідомий. Частота і фактори ризику виникнення на сьогодні вивчені недостатньо.

Синдром гипергемолита: теория и практика
С.В. Выдыборец, С.Н. Гайдукова, Е.В. Кучер,
Г.И. Мороз

Представлена подробная информация об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, профилактике и лечении тяжелого осложнения трансфузионной терапии эритроцитной массой – гипергемолите. Синдром гипергемолита – грозное осложнение трансфузионной терапии эритроцитной массой у пациентов различного возраста, которое чаще встречается при серповидно-клеточной болезни и бета-талассемии, но может быть и при лимфомах, анемии хронического заболевания. Патогенез развития этого синдрома до конца не изучен и нет однозначных рекомендаций по его лечению. В настоящем обзоре представлен анализ имеющейся на данную тему литературы, отражающей терминологию, возможные механизмы развития, клинические проявления и лечение.

Ключевые слова: синдром гипергемолита, отсроченные посттрансфузионные осложнения, гемолитическая трансфузионная реакция, серповидно-клеточная болезнь, анемия хронического заболевания.

Hyperhemolysis syndrome: theory and practice
S.V. Vydyborets, S.N. Gaidukova, O.V. Kucher,
G.I. Moroz

The article dealt with detailed information about etiology, pathogenesis, clinical signs, prophylactics and treatment of complication of blood transfusions of hyperhemolysis. Hyperhemolysis syndrome is a severe complication of blood transfusions in patients of different age, more incident in the sickle cell disease and thalassemia, but occurring also in other conditions, for example, lymphomas, anemia of chronic disease. The pathogenesis of this syndrome remains not amply studied and there are no unambiguous recommendations on its treatment. This review of the relevant publications present the probable mechanisms of development, clinical cases and their treatment.

Key words: hyperhemolysis syndrome, delayed posttransfusion complications, hemolytic transfusion reaction, sickle cell diseases, anemia of chronic disease.

Сведения об авторах

Выдыборец Станислав Владимирович – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Гайдукова Светлана Николаевна – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Кучер Елена Владимировна – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

Мороз Галина Ивановна – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aygun B., Padmanabhan S., Paley C., Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*. 2002, vol. 42, no.1, pp. 37–43.
2. Babb A., Diamantos N., Sekhar M. Hyperhemolysis syndrome treated with corticosteroids and darbopoetin in patients with malte cell lymphoma. *Transfus. Med.*, 2012, vol. 22, no.2, pp. 142–144.
3. Bachmeyer C., Maury J., Parrot A. et al. Rituximab as an effective treatment of hyperhemolysis syndrome in sickle cell anemia. *Am. J. Hematol.*, 2010, vol. 85, no.1, pp. 91–92.
4. Ballas S.K., Marclina M.J. Hyperhemolysis during the evolution of uncomplicated acute painful episodes in patients with sickle cell anemia. *Transfusion*, 2006. – vol. 46, no.1, pp. 105–110.
5. Benson K., Agosti S.J., Latoni-Benedetti G.E. Acute and delayed hemolytic transfusion reactions secondary to HLA alloimmunization. *Transfusion*. – 2003, vol. 43, no.6, pp. 753–757.
6. Chadebech P., Habibi A., Nzouakou R. et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood cell death. *Transfusion*, 2009, vol.49, no.9, p. 1785–1792.
7. Darabi K., Dzik S. Hyperhaemolysis syndrome in anemia of chronic disease. *Transfusion*, 2005, vol.45, no. 12, pp. 1930–1933.
8. Delmonte L., Cantini M., Olivieri O., De Franceschi L. Immunoglobulin resistant delayed hemolytic transfusion reaction treated with rituximab in an adult sickle cell patient. *Transfusion*, 2013, vol. 53, no.3, pp. 688–689.
9. De Montalembert M., Dumont M.D., Heilbronner C. et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle disease. *Hematologica*, 2011, vol.96, no.6, pp. 801–807.
10. El-Husseini A., Sabry A. Fatal hyperhemolytic delayed transfusion reaction in sickle cell disease: a case report and literature review. *Am. J. Emerg. Med.*, 2010, vol. 28, no.9, pp. e5–8.
11. Garratty G. The James Blundell Award Lecture: do we really understand immune red cell destruction? *Transfus. Med.* 2008, vol. 18, no.6, pp. 321–334.
12. Garratty G. What do we mean by «hyperhemolysis» and what is the cause? *Transfus. Med.* – 2012. – vol.22, no.2, pp. 77–79.
13. Grainger J.D., Makar Y., McManus A., Wynn R. Refractory hyperhaemolysis in a patient with beta-thalassaemia major. *Transfus. Med.*, vol.11, no.1, pp. 55–57.
14. Hannema S.E., Brand A., van Meurs A., Smiers F.G. Delayed hemolytic transfusion reaction with hyperhemolysis after first red cell transfusion in child with beta-thalassaemia: challenger in treatment. *Transfusion*, 2010, vol.50, no.2, pp. 429–432.
15. Islam M.S., Chia L. Hyperhemolysis syndrome in a patient with sickle cell disease with erythrophagocytosis in peripheral blood. *Eur. J. Haematol.*, 2010, vol.84, no.2, p. 188.
16. McGlennan A.P., Grundy E.M. Delayed hemolytic transfusion reaction and hyperhaemolysis complicating peri-operative blood transfusion in sickle cell disease. *Anaesthesia*, 2005, vol.60, no.6, pp.609–612.
17. McCullough J. (ed.) *Transfusion medicine*. – 4th ed., Wiley Blackwell, 2017. – 603 p.
18. Muro M., Palacios S., Moya-Quiles R. et al. Acute hemolytic transfusion reactions secondary to human leukocyte antigen alloimmunization. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2008, vol.30, no.1, pp. 84–86.
19. Noizat-Pirenne F., Bachir D., Chadebech P. et al. Rituximab for prevention of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Haematologica*. 2007, vol. 92, no.12, pp. e132–135.
20. Peltz L.D. Bystander immune cytotoxicity. *Transfus. Med. Rev.* 2006. – vol. 20, no.21, pp. 110–140.
21. Ragimov A.A. (ed.) *Transfusiologija: nazional'noe rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media, 2012, 1184 p.
22. Rukavitsyn O.A. (ed.) *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo* [Hematology: textbook]. Moskva: GEOTAR-Media, 2015, 776 p.
23. Scheunemann L.P., Ataga K.I. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am. J. Med. Sci.*, 2010, vol.339, no.3, pp. 266–269.
24. Shamov I.A., Bajgishieva N.Ch. Serpovidnokletochnaja bolezn' [Sickle cell diseases]. – Mahachkala: izdatel'sko poligraficheskij zentr DGMA, 2006. – 160 p.
25. Sheiman B.S., Voloshina N.A., Safronova I.A., Urin A.A. Ostraja gemoliticheskaja anemija i ostroe povrezhdenije pochek (profilaktika i lechenije). Bil', zneboluvannja i intensivnaja terapija, 2013, no.4, pp. 33–39.
26. Takeuchi C., Ohto H., Miura S. et al. Delayed and acute hemolytic transfusion reactions resulting from red cell antibodies and red cell-reactive HLA antibodies. *Transfusion*, 2005, vol. 45, no.12, pp. 1925–1929.
27. Talano J.A., Hillery C.A., Guttshall J.L., Scott J.P. Delayed hemolytic transfusion reaction / hyperhemolysis syndrome in children with sickle disease. *Pediatrics*, 2003, vol.111, no.6, pt.1, e661–665.
28. Taylor J.G., Nolan V.G., Mendelsohn L., Kato G.J., Gladwin M.T., Steinberg M.H. Chronic hyperhemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS One*. – 2008. – no. 2(5), e2095.
29. Volkova M. A. (2007) *Clinical oncology. A manual for the physician*. Ed. by M.A. Volkova. 2nd edition, updated. Moscow: Meditsina Publishers. – 1120 p.
30. Win N. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease. *Expert Rev. Hematol.* – 2009. – vol. 2, no. 2, pp. 111–115.
31. Win N., Lee E., Needs M. et al. Measurement of macrophage marker in hyperhaemolytic transfusion reaction: a case report. *Transfus. Med.* 2012, vol.22, no.2, pp. 137–141.
32. Win N., New H., Lee E., de la Fuente J. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review. *Transfusion*, 2008, vol. 48, no.6, pp. 1231–1238.
33. Win N., Sincha S., Lee E., Mills W. Treatment with intravenous immunoglobulin and steroids may correct severe anemia in hyperhemolytic transfusion reactions: case report and literature review. *Transfus. Med. Rev.* 2010. – vol. 24, no.1, pp. 64–67.
34. Wintrobe's clinical hematology / [ed. by J.P. Greer, D.A. Arber, B. Glader et al.], 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. – 2278 p.
35. Yazdanbakhsh K., Ware R.E., Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 2012, vol.120, no.3, pp. 528–537.
36. Zimring J.C., Spitalnik S.L. To RBC or not to RBC: the role of suicidal death in hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 2009, vol.49, no.9, pp. 1776–1778.

Статья поступила в редакцию 28.03.2018

