

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, СВЯЗАННАЯ С ДЕФИЦИТОМ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Белов А.И.¹, Евдокимова М.В.¹, Мотина А.Н.¹, Ластовская К.В.¹, Чертков С.В.¹, Тиганов А.Р.¹, Асатрян А.В.¹, Степченко М.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: andreyi.belov@mail.ru

На сегодняшний день наиболее распространенной энзимопатией, связанной с дефектом процессов фагоцитоза, является врожденный дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. В Российской Федерации мутация в структуре гена G6PD, обуславливающая снижение активности фермента, обнаруживается у 2% населения. Данное состояние включает в себя ряд синдромов (гемолитический, анемический, тромботический, гипербилирубинемия новорожденных, аномалии развития организма), характер которых может быть выражен в разной степени. Наиболее опасным проявлением считаются гемолитические кризы, спровоцировать которые могут острые вирусные и бактериальные инфекции или прием таких лекарственных препаратов, как сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты, производные витамина К, хинолоны и другие. Вне обострения у больных отсутствуют характерные жалобы, они ведут привычный образ жизни, но всем пациентам, страдающим данной ферментопатией, при обращении за медицинской помощью необходимо проводить тщательный сбор анамнеза с целью установления возможных предикторов развития гемолитических кризов в каждом определенном случае. В данной статье представлен обзор клинического случая гемолитической анемии с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов у пациента 19 лет, описаны особенности течения заболевания и лечения на фоне гемолитического криза.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, клинические данные, анализ крови, лечение.

HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA ASSOCIATED WITH GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN ERYTHROCYTES

Belov A.I.¹, Evdokimova M.V.¹, Motina A.N.¹, Lastovskaya K.V.¹, Chertkov S.V.¹, Tiganov A.R.¹, Asatryan A.V.¹, Stepchenko M.A.¹

¹ FSBEI HE KSMU of the Ministry of Public Health of Russia, Kursk, e-mail: andreyi.belov@mail.ru

To date inborn glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in erythrocytes is the most widespread enzymopathy associated with defect in the processes of phagocytosis. In the Russian Federation mutation in the structure of G6PD gene, which causes the decrease of enzyme activity, is found in the 2% percent of the population. This condition includes a number of syndromes (hemolytic, anemic, trombotic syndromes, neonatal hyperbilirubinemia, development abnormlities) which can be expressed in varying degrees. The most dangerous manifestation is believed to be hemolytic crisis that can be provoked by acute viral and bacterial infections, taking such medications as sulphanimides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, salicylates, derivatives of vitamin K, quinolones and others. During exacerbation-free period patients do not present with any specific complaints, they maintain their usual lifestyle, however all the patients suffering from this enzymopathy when seeking for medical care should undergo a trough history examination to identify possible predictors of the development of the hemolytic crisis in every specific case. In this article clinical case of 19-year-old patient diagnosed with hemolytic anemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is presented, characteristics of its course and management against the background of the hemolytic crisis are described.

Keywords: hemolytic anemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase, clinical findings, blood analysis, treatment.

На сегодняшний день насчитывается около 20 врожденных энзимопатий эритроцитов, приводящих к их гемолизу. Одной из наиболее часто встречаемой ферментопатией является гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

(Г-6-ФДГ) эритроцитов, наследуемая сцепленно с X-хромосомой по рецессивному типу [1-3].

По современным данным считается, что 1/20 всех людей имеют дефект в структуре данного фермента [4], следует отметить, что дефицит активности Г-6-ФДГ эритроцитов связан с точечной мутацией в гене G6PD локализованном в Xq28, 21 kb по NCBI [2; 3].

Недостаточности Г-6-ФДГ в большей степени подвержены мужчины и женщины с гомозиготной мутацией, но гемолитические кризы преимущественно характерны для лиц мужского пола. Дефект данного фермента часто встречается у населения Средиземноморья, Азии, Африки, Латинской Америки [5]. На территории Российской Федерации определяется приблизительно у 2% населения [6]. Из этого следует, что данная патология встречается повсеместно, но степень ее выраженности различается, поэтому, по данным Всемирной организации здравоохранения, выделяют пять типов, среди которых только первые три являются дефицитным состоянием:

I – тяжелый дефицит с хронически протекающей анемией (активность Г-6-ФДГ <10%);

II – тяжелый дефицит с эпизодами гемолиза (активность Г-6-ФДГ <10%);

III – умеренный дефицит с гемолитическими кризами на фоне воздействия стрессорного фактора (10% < активность Г-6-ФДГ < 60%);

IV – легкий дефицит с отсутствием симптоматики (60% < активность Г-6-ФДГ < 100%);

V – повышенная активность без клинических проявлений (активность Г-6-ФДГ >100%) [7].

Г-6-ФДГ – фермент, запускающий гликолиз по пентозофосфатному пути, способствует восстановлению никотинамидаденин-динуклеотидфосфата (NADP) до NADPH, который необходим для образования восстановленного глутатиона, связывающего окислители, например пероксид водорода, накапливающиеся в эритроците.

При недостаточности Г-6-ФДГ происходит снижение энергетических запасов клеток, что в свою очередь приводит к денатурации гемоглобина (формируются тельца Гейнца-Эрлиха) и белков, входящих в состав клеточной мембраны. Поврежденные клетки элиминируются в селезенку, там они теряют часть своей поверхности, после чего быстро распадаются в кровеносном русле (внутрисосудистый гемолиз). При этом жизненный цикл эритроцитов не превышает 30 суток (в норме 3-3.5 месяца) [1; 2].

К настоящему времени известно, что спровоцировать гемолитический криз могут экзогенные (описано более 40 медикаментов, к их числу относятся сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, салицилаты, производные витамина К, хинолоны и другие, а также вирусы и бактерии, в литературе описаны случаи длительного воздействия ультрафиолетового облучения, перегревания и переохлаждения) и эндогенные (ацидозы различного генеза – при сахарном диабете, при печеночной недостаточности;

преэклампсия) факторы у лиц с врожденным дефектом фермента Г-6-ФДГ, при этом разрушение эритроцитов будет носить эпизодический характер [2; 8], но известны случаи, когда развивается хронический гемолиз без воздействия оксидативного стресса [9], что обуславливает актуальность изучения наследственной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом активности Г-6-ФДГ.

Необходимо учитывать тот факт, что при недостаточности NADPH снижается активность нейтрофилов, что приводит к дисбалансу антиоксидантной защиты, а это проявляется неадекватной реакцией организма на инфекции, что, в свою очередь, может привести к повторным случаям развития гемолитических кризов [1].

Цель исследования заключалась в представлении особенностей клинического течения и лечения наследственной формы анемии, связанной с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов у пациента в возрасте 19 лет.

Клиническое наблюдение

Пациент П. поступил в гематологическое отделение БМУ «КОКБ» 13.09.2019 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, потемнение мочи, дискомфорт в поясничной области, сухость во рту, общую слабость, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами.

Из анамнеза болезни установлено: считает себя больным с трехлетнего возраста, когда в гемограмме впервые была выявлена нормохромная анемия с ретикулоцитозом и гипербилирубинемия. Обследован в НИИОЗДП г. Харькова, где также был проведен генетический анализ матери пациента и была выявлена мутация в гене G6PD в гетерозиготном состоянии. Активность фермента у больного находилась в пределах 75-80%. На основании полученных данных был поставлен диагноз: несфероцитарная гемолитическая анемия – дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Наблюдался у детского гематолога, показатели крови оставались стабильными.

Первый гемолитический криз отмечает в возрасте 5 лет, когда после приема антибиотиков без назначения врача, через сутки, повысилась температура тела до 38 °С, изменился цвет мочи – приобрела темный цвет. С данным симптомокомплексом был госпитализирован в гематологическое отделение по месту жительства, активность Г-6-ФДГ составляла 17%, пациенту был отменен препарат, являющийся в данном случае гемолитическим агентом, и назначена инфузионная терапия (название препарата уточнить не удалось), после чего его состояние стабилизировалось.

Второй криз, в возрасте 12 лет, связывает с приемом препаратов ацетилсалициловой кислоты с целью снижения температуры тела (37.2 °С) при простудном заболевании. Через двое суток отмечает повторный подъем температуры до 39.5 °С, желтушность кожных

покровов и слизистых, потемнение мочи, боли в костях, был в госпитализирован в больницу по месту жительства, где выполнялось комплексное обследование с оценкой активности Г-6-ФДГ – 12%. Проводилась инфузионная терапия изотоническим раствором хлорида натрия, но показатели крови оставались без положительной динамики, отмечалось снижение гемоглобина ниже 50 г/л, что послужило поводом к проведению гемотрансфузии, состояние после проведения гемокомпонентной терапии удовлетворительное, осложнений не было. В течение 3 дней показатели крови нормализовались, клинические проявления были купированы.

С 2015 года в связи со сменой места жительства больной наблюдается в БМУ «КОКБ», на протяжении периода диспансерного наблюдения у пациента сохранялась умеренная гипербилирубинемия, показатели красной крови оставались в норме. Ухудшение состояния отмечает с 08.09.19 года, когда на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (07.09.19 года), по поводу болей в суставах, появилась желтушность склер. 09.09.19 года температура тела повысилась до 39 °С, отмечает потемнение мочи, дискомфорт в поясничной области, постоянные боли в левой подреберной области, сухость во рту, общую слабость, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами. Был госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства, где проводился диагностический поиск по лихорадке неясного генеза, не исключался гемолитический криз на фоне наследственной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом активности Г-6-ФДГ эритроцитов. Пациенту проводилась жаропонижающая и инфузионная терапия без положительной динамики. В гемограмме наблюдались нарастающая анемия, ретикулоцитоз. После исключения инфекционных заболеваний больной переведен в гематологическое отделение БМУ «КОКБ» для дополнительного обследования и лечения.

Из анамнеза жизни известно, что рос и развивался в соответствии с возрастом, семейный анамнез по основному заболеванию отягощен со стороны матери, вирусные гепатиты отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Аллергоанамнез не отягощен. Гемотрансфузия производилась в 2012 году в связи с развитием анемии тяжелой степени на фоне гемолитического криза, побочных эффектов не было. Вредные привычки отрицает.

Пациенту выполнялось комплексное клиническое обследование, включающее в себя: объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования. Были получены следующие результаты: при объективном исследовании: общее состояние средней степени тяжести, кожные покровы и склеры бледно-желтушной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации легких: над всей поверхностью везикулярное дыхание, патологических шумов нет. Тоны сердца приглушены, ритм

правильный, пульс 102 уд. в мин. Артериальное давление 135/80 мм рт. ст. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги, безболезненна, селезенка выступает из-под края левой реберной дуги на 8 см, безболезненная при пальпации, плотной консистенции.

Данные лабораторных методов исследования: I(O) группа крови и Rh⁺-положительный; HsbAg, a-HCV, RW, ВИЧ – отрицательные. В общем анализе крови – нормохромная анемия тяжелой степени тяжести, ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и тромбоцитопения; осмотическая резистентность эритроцитов min – 0.54%, max – 0.38%. В биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия за счет прямой фракции, повышенный уровень аспарагинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (практически в 4 раза). Активность Г-6-ФДГ составляла 20%. В общем анализе мочи: цвет бурый, прозрачность мутная, повышенная плотность и гематурия.

Результаты инструментальных методов исследования: на электрокардиограмме – синусовая тахикардия. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства: желчекаменная болезнь – холецистолитиаз. Незначительные диффузные изменения паренхимы печени. Выраженная спленомегалия 16.8x6.6 (см), S=123 см². Незначительные изменения паренхимы почек.

После проведения комплексного клинического обследования пациента был поставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия – дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Гемолитический криз.

Пациенту было проведено следующее лечение: Sol. Natrii hydrocarbonas 5% - 800.0 D.S. Внутривенно, 1 раз в день – с 13.09.2019 по 20.09.2019 г., с 20.09.2019 г. на фоне положительной динамики показателей крови объем вводимого раствора гидрокарбоната натрия уменьшен в 2 раза.

Раствор гидрокарбоната натрия (NaHCO₃) назначается с целью профилактики развития метаболического ацидоза, так как при гемолизе происходит повышенное поступление калия во внеклеточное пространство, что приводит к нарушению атриовентрикулярной проводимости, также NaHCO₃ оказывает диуретическое действие, что способствует ускорению выведения продуктов гемолиза из кровеносного русла.

На фоне тяжелой анемии 13.09.19 г. (273 мл) и 14.09.19 г. (286 мл) была произведена операция переливания компонентов крови: эритроцитарной массы O(I) Rh⁺-положительная. Информированное добровольное согласие пациента на выполнение данных манипуляций получено. Пробы на индивидуальную совместимость, резус-совместимость и биологическая отрицательны. Осложнений во время переливаний компонентов донорской крови не было. Состояние реципиента после проведенной операции удовлетворительное.

На фоне проведенного лечения у пациента наблюдается положительная клинико-лабораторная динамика: общее состояние удовлетворительное, нормализация температуры тела, цвета кожи и видимых слизистых оболочек, уменьшение размеров селезенки. Динамика результатов лабораторных исследований представлена ниже (табл. 1-3).

Таблица 1

Общий анализ крови

Показатели	13.09.19	14.09.19	16.09.19	19.09.19	23.09.19	24.09.19
Нв, г/л	58	68	103	114	116	118
Эритроциты, 10^{12} /л	2.5	2.73	3.4	3.6	3.68	3.7
Гематокрит, %	25	27	34	38	39	39.5
Цветовой показатель	0.9	0.9	0.9	0.95	0.9	0.95
Тромбоциты, 10^9 /л	75	69	188	162	162	163
Ретикулоциты, ‰	200	200	200	220	200	120
Лейкоциты, 10^9 /л	5.8	8.1	7.4	4.2	4.3	4.9
	Миелоциты, %	3	1	0	0	0
	Метамиелоциты, %	5	2	0	0	0
	Палочкоядерные, %	7	6	2	5	5
	Сегментоядерные, %	64	59	54	50	51
	Эозинофилы, %	1	1	2	2	2
	Лимфоциты, %	14	18	30	30	30
	Моноциты, %	14	16	7	12	12
Плазматические клетки, %	0	0	2	0	0	
СОЭ, мм/ч	6	5	2	4	4	3

Таблица 2

Биохимический анализ крови

Показатели	13.09.19	16.09.19	19.09.19
Общий белок, г/л	70	70.5	71
Билирубин, мкмоль/л	73.5	48.7	48.0
	Прямой билирубин, мкмоль/л	45.5	26.1
	Непрямой билирубин, мкмоль/л	28.0	22.6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	38.2	22.9	17.4
Аспарагинаминотрансфераза, Ед/л	58.4	26.6	20.8
Креатинин, мкмоль/л	76.9	76.7	76.5
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	1781	1140	844.0
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	125.5	125.4	125.5
Глюкоза, ммоль/л	5.16	-	-
Мочевина, ммоль/л	6.3	-	-
K^+ , ммоль/л	4.17	-	-
Ca^{2+} , ммоль/л	2.46	-	-
Na^+ , ммоль/л	140.7	-	-
Cl^- , ммоль/л	102.0	-	-

Таблица 3

Общий анализ мочи

Показатели	13.09.19	16.09.19	19.09.19	24.09.19
Цвет	Бурый	Желтый (насыщенный)	Желтый (насыщенный)	Желтый (насыщенный)

Прозрачность	Мутная	Мутная	Светлая	Светлая
Удельный вес	1034	1020	1020	1021
Реакция	Слабо-кислая	Кислая	Кислая	Кислая
Белок, г/л	0.78	0	0.05	0
Эпителий плоский в п/зр	-	2-3	1-2	1-2
Лейкоциты в п/зр	25-30	4-5	1-3	1-2
Эритроциты неизм. в п/зр	20-23	-	1-2	-
Эритроциты изм. в п/зр	-	-	-	-
Цилиндры зернистые в п/зр	4-6	-	-	-
Соли	Ураты (небольшое количество)	Ураты (небольшое количество)	Ураты (небольшое количество)	Ураты (небольшое количество)

Пациент выписан 24.09.19 г. в удовлетворительном состоянии со следующими рекомендациями: динамическое амбулаторное наблюдение участкового терапевта по месту жительства, контроль показателей общего анализа крови и активности Г-6-ФДГ эритроцитов, контроль за приемом препаратов, способных спровоцировать развитие гемолитического криза.

Заключение

Клинические проявления у пациентов с дефектом Г-6-ФДГ длительное время могут оставаться скрытыми, а при соблюдении профилактических мер вовсе не проявиться на протяжении всей жизни, поэтому среди данной группы больных необходимо проводить тщательный сбор анамнеза заболевания с целью установления возможных предикторов развития гемолитических кризов, что снизит количество обострений в виде гемолитических кризов, а это в свою очередь предотвратит развитие такого осложнения, как острая почечная недостаточность.

В случае необходимости приема лекарственных веществ, вызывающих обострение гемолитической анемии, необходимо сочетать их прием с препаратами, восстанавливающими глутатион (ксилит 30.0 в комбинации с рибофлавином 0.03).

Терапию гемолитических кризов начинают с прекращения действия этиологического фактора, приводящего к разрушению эритроцитов. Назначение антиоксидантной терапии на сегодняшний день не рассматривается как ключевой этап в лечении. При развитии почечной недостаточности показан гемодиализ. Также у данной группы пациентов выполнение спленэктомии является крайним методом, применяющимся при частых обострениях, для купирования которых выполняют гемотрансфузии.

Исход гемолитических кризов зависит от возраста, состояния сердечно-сосудистой системы и незамедлительной отмены провоцирующих факторов, приводящих к активации процессов гемолиза.

На сегодняшний день остается актуальным вопрос раннего выявления гемолитических агентов у определенного пациента, чтобы свести к минимуму возможные обострения заболевания. Влияние тех или иных факторов, предрасполагающих к разрушению эритроцитов, скрывается на молекулярно-генетическом уровне, где происходит большое число различных мутаций в гене G6PD, отвечающем за синтез и активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что ставит данную ситуацию в число сложных задач, так как возникновение новых комбинаций приводит к увеличению гемолитических агентов.

Список литературы

1. Завдovieва Д.З. Недостаточность глюкозо-6-дегидрогеназы // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум 2018» URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018001951> (дата обращения: 04.12.2019).
2. Соколова Т.А. Генетические аспекты наследственных гемолитических анемий (энзимопатий) // *Advances in current natural sciences*. 2012. №10. С. 34-42.
3. Акперова Г.А. Диагностика клинического полиморфизма дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с гипербилирубинемией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. №3. С. 67-70.
4. Давлатова С.Н., Исмоилов К.И., Мухитдинова З.А., Солиева Л.М. Морфофункциональные и цитохимические параллели при наследственных гемолитических анемиях у детей // *Вестник Авиценны*. 2017. Т. 19, №1. С. 68-72. DOI: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-68-72.
5. Мицура Е.Ф., Ромашевская И.П., Новик Д.К. Гемолитические анемии у детей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2017. 20 с.
6. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Гемолитические анемии // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2011. Т. 3, № 3. С. 107-114.
7. Lorenz von Seidlein, Sarah Auburn, Fe Espino, Dennis Shanks, Qin Cheng, James McCarthy, Kevin Baird, Catherine Moyes, Rosalind Howes, Didier Ménard, Germana Bancone, Ari Winasti-Satyahraha, Lasse S Vestergaard, Justin Green, Gonzalo Domingo, Shunmay Yeung, Ric Price Review of key knowledge gaps in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency detection

with regard to the safe clinical deployment of 8-aminoquinoline treatment regimens: a workshop report. *Malaria Journal*. 2013. V. 12. P. 112. DOI: 10.1186/1475-2875-12-112.

8. Пушкарева Т.И., Романцова Е.Б. Гемолитические анемии: учебное пособие. Благовещенск: Буквица, 2010. 33 с.

9. Evan M. Braunstein Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency // *MSD Manual*. 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/anemias-caused-by-hemolysis/glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency> (дата обращения: 04.12.2019).