

Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия

О. Д. Остроумова¹, С. А. Близнюк², А. И. Кочетков¹, А. Г. Комарова²

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Одной из причин развития гемолитической анемии (ГА) могут быть лекарственные средства, в том числе некоторые антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, противоопухолевые и антигипертензивные препараты. Установлено, что наиболее часто лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия (ЛИГА) развивается на фоне приема антибактериальных препаратов. Истинная распространенность ЛИГА не известна и приблизительно составляет один случай на 1,0–1,2 млн пациентов. Механизмы возникновения ЛИГА подразделяются на иммунные и метаболические (неиммунные). Первый механизм связан с формированием гаптенных, второй вариант – с формированием иммунных комплексов, третий опосредован образованием истинных аутоантител к эритроцитам, четвертым вариантом иммунного механизма возникновения ЛИГА является неиммунологическая абсорбция белка на мембранах эритроцитов. Факторы риска развития ЛИГА полностью не установлены. Наиболее распространенным наследственным фактором риска развития ЛИГА является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Основным методом диагностики ЛИГА является прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса). Важное значение имеет временная связь между приемом препарата-индуктора и развитием симптомов ГА. Стратегия лечения ЛИГА определяется тяжестью заболевания. Во всех случаях лечение должно быть начато с выявления и отмены лекарственного средства, инициировавшего возникновение ГА. При развитии тяжелой ГА может потребоваться проведение гемодиализа. Профилактика ЛИГА предполагает отказ от применения лекарственных препаратов, связанных с высоким риском ее развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемолитическая анемия, лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции, цефалоспорины, нестероидные противовоспалительные средства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hemolytic anemia

O. D. Ostroumova¹, S. A. Bliznyuk², A. I. Kochetkov¹, A. G. Komarova²

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

SUMMARY

One of the reasons for the development of hemolytic anemia (HA) can be drugs, including some antibacterial, non-steroidal anti-inflammatory, antitumor and antihypertensive drugs. It was found that the most common drug-induced hemolytic anemia (DIHA) develops against the background of taking antibacterial drugs. The true prevalence of DIHA is not known and is approximately one case per 1.0–1.2 million patients. The mechanisms of the occurrence of DIHA are divided into immune and metabolic (non-immune). The first mechanism is associated with the formation of haptens, the second option – with the formation of immune complexes, the third option is mediated by the formation of true autoantibodies to red blood cells, the fourth option of the immune mechanism of the occurrence of DIHA is non-immunological protein absorption on the membranes of red blood cells. The risk factors for the development of DIHA are not fully established. The most common hereditary risk factor for DIHA is glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. The main method of diagnosing DIHA is a direct antiglobulin test (direct Coombs' test). The temporal relationship between the use of the inducer drug and the development of HA symptoms is important. The treatment strategy of DIHA is determined by the severity of the disease. In all cases, treatment should be initiated with the identification and withdrawal of the drug that initiated the occurrence of HA. With the development of severe HA, hemodialysis may be required. Prevention of DIHA involves avoiding the use of drugs associated with a high risk of its development.

KEY WORDS: hemolytic anemia, drug-induced hemolytic anemia, drugs, adverse drug reactions, cephalosporins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Гемолитическая анемия (ГА) – нормоцитарная анемия, возникающая в результате преждевременного разрушения эритроцитов или гемолиза [1]. Одной из причин развития ГА может быть следствие воздействия различных лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной (ЛИ) [2].

Согласно литературным данным, с развитием ЛИГА ассоциирован прием более 130 ЛС, из них наиболее часто упоминаются антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов второго и третьего поколений, диклофенак, рифампицин, оксалиплатин и флударабин [3]. Согласно результатам исследования G. Garratty [4], из 127 ЛС, прием которых был ассоциирован с возникновением ГА, 42% являлись антибактериальными, 16% – нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), 13% –

противоопухолевыми и 6% – антигипертензивными, в том числе диуретиками. Наиболее часто развитие ЛИГА ассоциировалось с приемом цефотетана (53%), цефтриаксона (16%), пиперациллина (9%) и ингибиторов бета-лактамаз (5%). ЛИГА с летальным исходом наиболее часто была взаимосвязана с назначением цефотетана (8%) и цефтриаксона (6%), особенно у детей раннего возраста [4].

При приеме цефалоспоринов первого поколения может наблюдаться положительная прямая проба Кумбса, а ГА развивается довольно редко. Среди цефалоспоринов второго поколения наиболее часто с развитием ЛИГА ассоциируется прием цефотетана. Но чаще всего причиной развития ЛИГА являются цефалоспорины третьего поколения [5].

ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением ГА, суммированы в таблице 1 [6–47].

Таблица 1
**Лекарственные средства, прием которых ассоциирован
с возникновением лекарственно-индуцированной гемолитической анемии [14–58]**

Группа ЛС	Препарат	Количество сообщений	Механизм	Уровень доказательности
Антибактериальные				
Антибактериальные, пенициллины	Амоксициллин	1 (1984 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины	Ампициллин	> 10	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины	Бензилпенициллин	≥ 10	Иммунный, образование гаптенгов	С
Антибактериальные, гликопептиды	Ванкомицин	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Противолепрозные	Дапсон [6]	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные (противотуберкулезные)	Изониазид [7]	< 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Другие синтетические антибактериальные средства (противотуберкулезные)	Аминосалициловая кислота	< 10	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины	Клоксациллин	<10	Иммунный	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Латамоксеф	1 (1985 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, хинолоны, фторхинолоны	Левифлоксацин [8]	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства	Мефлохин	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, тетрациклины	Миноциклин	1 (1994 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, хинолоны, фторхинолоны	Налидиксовая кислота	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение	С
Антибактериальные, пенициллины	Нафциллин	<10	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства	Нитрофурантоин	1 (1981 г.)	Иммунный, неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, хинолоны, фторхинолоны	Норфлоксацин	1 (1999 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, пенициллины в комбинациях	Пиперациллин-тазобактам [9]	Неизвестно	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства (противомалярийное средство)	Примахин	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, ансамицины	Рифабутин	Неизвестно	Иммунный	С
Антибактериальные, ансамицины	Рифампицин [10, 11]	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Антибактериальные, аминогликозиды	Стрептомицин	< 10	Иммунный, адсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфаниламид	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфациетамид [12]	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов. Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфаметоксазол [13, 14]	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов. Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Антибактериальные, сульфаниламиды	Сульфизоксазол	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, противопаразитарные препараты	Сурамин	Неизвестно	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Антибактериальные, гликопептиды	Тейкопанин	1 (2004 г.)	Иммунный	С
Антибактериальные, тетрациклины	Тетрациклин	< 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства	Триметоприм	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства, противомалярийное средство	Хинин [15, 9, 16]	< 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Антибактериальные, амфениколы	Хлорамфеникол	< 5	Иммунный	С
Антибактериальные, амфениколы	Цефазолин [17]	< 10	Неиммунологическая абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефалексин	5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С

Антибактериальные, цефалоспорины	Цефалотин [18]	≥ 10	Иммунный, абсорбция препарата. Неиммунологическая абсорбция	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефамандол	1 (1985 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефиксим	1 (2000 г.)	Иммунный, абсорбция препарата	С
Антибактериальные	Цефотаксим [19]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефотетам [9, 4, 20–23]	≥ 10	Иммунный, неиммунологическая абсорбция на эритроцитах	С
Антибактериальные, цефалоспорины	Цефокситин [9, 21]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефпиром	1 (2005 г.)	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефтазидим	< 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефтизоксим [24]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефтриаксон [4, 25]	> 10	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные	Цефуросим [9, 21]	< 5	Иммунный, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Антибактериальные, фторхинолоны, хинолоны	Ципрофлоксацин [26]	< 10	Иммунный	С
Антибактериальные, макролиды и азолиты	Эритромицин [27]	< 15	Иммунный	С
Антибактериальные, другие синтетические антибактериальные средства, противотуберкулезные средства	Этамбул	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Противовирусные				
Противовирусные	Ацикловир	Неизвестно	Иммунный	С
ЛС для лечения ВИЧ-инфекции	Индинавир	Неизвестно	Иммунный	С
Противовирусные	Рибавирин [28, 29]	Неизвестно	Иммунный	С
Противогрибковые				
Антибиотики противогрибковые	Амфотерицин В	< 5	Иммунный	С
Противогрибковые	Кетоконазол	Не известна	Иммунный	С
Противогрибковые	Флюконазол	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Нестероидные противовоспалительные				
НПВС, производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота [30]	1 (1984 г.)	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные фенилуксусной кислоты,	Ацеклофенак	1 (1997 г.)	Иммунный	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Диклофенак [31]	≥ 10	Иммунный, образование аутоантител	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Зомепирак	1 (1983 г.)	Иммунный	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Ибупрофен [32]	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Индометацин [33]	Неизвестно	Иммунный	С
НПВС, фенаматы	Мефенаминовая кислота	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Напроксен	< 5	Иммунный	С
НПВС, пиразолон	Метамизол натрия	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Сулиндак [34]	< 10	Иммунный	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Толметин [9]	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
НПВС, производные пропионовой кислоты	Фенопрофен	1 (1988 г.)	Иммунный	С
НПВС, производные уксусной кислоты и родственные соединения	Этодолак [35]	1 (2000 г.)	Иммунный	С
Угнетающие воспаление и иммунные процессы				
H ₁ -антигистаминные средства	Антазолин	< 5	Иммунный	С
Антигистаминные препараты системного действия	Хлоропирамин	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Сульфаниламиды	Сульфасалазин	< 5	Иммунный	С
Иммунодепрессанты	Такролимус	Неизвестно	Иммунный	С

H ₁ -антигистаминные средства	Хлофенамин	1 (1981 г.)	Иммунный	С
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	< 5	Иммунный	С
Для лечения заболеваний нервной системы				
Ненаркотический анальгетик, НПВС	Набуметон	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Анальгетики, опиоиды	Метадон	< 5	Иммунный	С
Анилиды	Парацетамол (ацетаминофен) [36]	Неизвестно	Иммунный	С
Антипсихотики	Хлорпромазин	< 10	Иммунный	С
Антидепрессанты	Доксепин	Неизвестно	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Антидепрессанты	Номифензин	≥ 10	Иммунный	С
Противоэпилептические	Карбамазепин [37–39]	3–4 изменения в анализе крови на 100 тыс. назначений	Иммунный	В
Противоэпилептические	Фенобарбитал	Не известна	Иммунный	С
Противоэпилептические	Фенитоин	1 (2003 г.)	Иммунный	С
Противопаркинсонические	Леводопа	Не известна	Иммунный	С
Для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы				
Антигипертензивные, вазодилататоры	Гидралазин	1 (1977 г.)	Иммунный	С
Антигипертензивные, ингибиторы АПФ	Каптоприл [40]	Неизвестно	Иммунный	С
Антигипертензивные, альфа-адреномиметики	Метилдопа [41, 42]	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
Антиаритмические	Прокаинамид	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
Антиаритмические	Хинидин [9, 16]	≥ 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Диуретики, тиазидные диуретики	Гидрохлортиазид	< 10	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Диуретики, калийсберегающие диуретики	Триамтерен	< 5	Иммунный	С
Влияющие на функции органов пищеварения				
Антидиарейные	Катехин	≥ 10	Иммунный	С
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Низатидин [43]	Неизвестно	Иммунный	С
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Ранитидин [43]	< 10	Иммунный	С
Блокатор H ₂ -гистаминовых рецепторов	Фамотидин [43]	Неизвестно	Иммунный	С
Блокатор H ₂ -гистаминовых рецепторов	Циметидин [43]	Неизвестно	Иммунный	С
Ингибиторы протонной помпы	Лансопразол	Неизвестно	Иммунный	С
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол	Неизвестно	Иммунный	С
Регулирующие процессы обмена веществ				
Сахароснижающие	Инсулин	< 5	Иммунный	С
Сахароснижающие	Метформин [44]	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Сахароснижающие	Толбутамид	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов, абсорбция препарата на эритроцитах	С
Сахароснижающие	Хлорпропамид	< 10	Иммунный	С
Антитиреоидные	Карбимазол	< 5	Иммунный	С
Антиэстрогены	Циклофенил	< 5	Иммунный	С
Противоподагрические	Пробенецид [9]	Неизвестно	Иммунный	С
Витамины	Аскорбиновая кислота [15]	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Применяемые при лечении злокачественных новообразований				
Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов, эстрогены	Диэтилстильбэстрол	< 5	Иммунный	С
Противоопухолевые, ингибиторы протеинкиназ	Иматиниб	< 5	Иммунный	С
Противоопухолевые, алкилирующие средства	Карбоплатин	< 5	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Кладрибин	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С

Противоопухолевые, алкилирующие средства	Мелфалан	1 (1967 г.)	Иммунный	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Метотрексат	< 5	Иммунный	С
Противоопухолевые, алкилирующие средства	Оксалиплатин	≥ 10	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Противоопухолевые средства растительного происхождения	Тенипозид	1 (1982 г.)	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Флударабил	Неизвестно	Иммунный, образование аутоантител	С
Противоопухолевые, антиметаболиты	Флуороурацил	< 5	Иммунный, образование иммунных комплексов	С
Противоопухолевые, алкилирующие средства	Цисплатин	< 10	Неиммунологическая абсорбция белка на эритроцитах	С
Прочие				
Детоксицирующие средства, включая антитоды	Метилтиониния хлорид	Неизвестно	Неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С
Детоксицирующие средства, включая антитоды	Расбуриказ [45, 46]	Неизвестно	Неиммунный, о окислительное повреждение эритроцитов	С
Фибринолитики	Стрептокиназа	1 (1989 г.)	Иммунный	С
Урологический анальгетик	Феназопиридин [46, 47]	Неизвестно	Иммунный / неиммунный, окислительное повреждение эритроцитов	С

Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛС – лекарственное средство, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Уровни доказанности [2]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований «случай – контроль» и (или) постмаркетинговых исследований; С – описания клинических случаев или их серии.

Распространенность

Как и при других ЛИ анемиях, установить причинно-следственную связь между приемом ЛС и возникновением ГА может быть затруднительно, поэтому точная частота развития ЛИГА неизвестна, но приблизительно – это один случай на 1,0–1,2 млн пациентов [49, 4]. Смертность от ЛИГА составляет около 4% [50].

Патофизиологические механизмы

Механизмы возникновения ЛИГА подразделяются на иммунные и метаболические (неиммунные) [51, 52]. Среди иммунных механизмов выделяют четыре основных варианта.

Первый механизм связан с формированием гаптен [53]. Для того чтобы обладать иммуногенными свойствами, поступающий во внутреннюю среду организма чужеродный агент должен иметь молекулярную массу свыше 1000 кДа, а в идеале – более 10000 кДа [4]. ЛС имеют молекулярную массу менее 1000 кДа и могут выступать в роли гаптен – неполных антигенов, которым для приобретения иммуногенности необходимо связаться с более крупной молекулой-переносчиком [4]. Чаще всего такой молекулой являются собственные белки организма. Впоследствии после связывания гаптена с переносчиком возможно образование антител как непосредственно к ЛС и (или) его фрагменту (гаптену), так и к белку-переносчику и (или) его отдельным частям [4]. ЛИГА, ассоциированная с формированием гаптена, возникает при повторном введении причинного ЛС, когда синтезированные при первичном контакте

антитела образуют комплексы с гаптенами, фиксируются на мембране эритроцитов, активируя систему комплемента, и тем самым обуславливают разрушение эритроцитов [3, 54]. С этим типом иммунной реакции связан, например, прием производных пенициллина и цефалоспоринов в высоких дозах. Из группы цефалоспоринов наиболее часто с развитием ГА по механизму гаптенизации связано применение цефотетана и цефтриаксона [55]. Возникновение гемолиза может наступить в течение недели после начала приема препарата, и после его отмены для исчезновения данной нежелательной лекарственной реакции может потребоваться несколько недель. К другим ЛС, прием которых ассоциирован с возникновением данного типа ЛИГА, относятся миноциклин и стрептомицин [56].

Второй вариант развития иммунной ЛИГА связан с формированием иммунных комплексов и в литературе часто именуется механизмом по типу «невинного наблюдателя» (англ. innocent bystander) [51, 57]. В этом варианте ЛС связывается с антителом (чаще с IgM), образуя иммунный комплекс, который фиксируется на мембране эритроцита, активирует систему комплемента и вызывает внутрисосудистый гемолиз [4]. После активации комплемента образованный иммунный комплекс может покидать поврежденный эритроцит и транслоцироваться на следующий, аналогичным образом приводя к его лизису. Именно эритроциты при этом типе реакции выступают в качестве «невинных наблюдателей» [3]. Для реализации данного механизма достаточно даже крайне небольшого количества ЛС. Прямая проба Кумбса дает положительный результат при использовании антикомплемментарной сыворотки, а после прекращения приема препарата и его выведения из организма результат прямой пробы Кумбса будет отрицательный [51, 57]. Одним из осложнений этого типа ГА является острый внутрисосудистый гемолиз, при котором могут наблюдаться гемоглобинурия и острая почечная недостаточность. С данным механизмом формирования иммунной ЛИГА ассоциирован прием хинина и некоторых ЛС группы сульфаниламидов.

Третий вариант иммунного механизма развития ЛИГА опосредован образованием истинных аутоантител к эритроцитам [51, 57]. Первым известным препаратом, ассоциированным с образованием истинных аутоантител, атакующих эритроциты и вызывающих их гемолиз, стал антигипертензивный препарат центрального действия метилдопа [42]. Хотя механизм метилдопа-ассоциированного гемолиза до конца не изучен, существуют две гипотезы [51, 57]. В первой из них постулируется, что метилдопа, связываясь с незрелыми эритроцитами, изменяет структуру их антигенных детерминант, тем самым стимулируя образование антиэритроцитарных аутоантител. Другая гипотеза предполагает воздействие метилдопы и ее метаболитов на состояние иммунной системы и нарушение иммунной толерантности. У 10–20 % пациентов, принимающих метилдопу, наблюдается положительная проба Кумбса, однако гемолиз возникает менее чем у 1 % больных [41, 58]. Другими ЛС, способными индуцировать образование истинных аутоантител к эритроцитам и впоследствии их гемолиз, являются противоопухолевые препараты из группы антиметаболитов кладрибин и флударабин [2].

Четвертым вариантом иммунного механизма возникновения ЛИГА является неиммунологическая абсорбция белка на мембранах эритроцитов [51, 57]. В ходе него под влиянием ЛС происходит модификация структуры мембраны эритроцитов с присоединением к ней новых белковых фрагментов, на фоне чего на мембране становится возможной фиксация антител, в ряде случаев инициирующих лизис эритроцитов. При этом типе ЛИГА проба Кумбса будет положительной [4, 59]. Такой вариант ЛИГА может развиваться при применении, например, ингибиторов β -лактамаз, цисплатина и оксалиплатина [51, 57].

Что касается метаболического механизма патогенеза ЛИГА, то здесь одним из вариантов может служить гемолиз, связанный с оксидативным повреждением эритроцитов [51, 57]. Такой вариант гемолиза может развиваться при применении таких ЛС, как, например, антималярийный препарат примахин, а также под воздействием веществ с ароматической структурой и наличием amino-, нитро- или гидроксильных групп [52]. В такой ситуации происходит изменение структуры гемоглобина с образованием его дериватов зеленой и коричневой окраски, в том числе метгемоглобина, а также нерастворимых гранул внутри эритроцитов, именуемых тельцами Хайнца [52].

Факторами, предрасполагающими к возникновению лекарственно-индуцированного гемолиза, ассоциированного с оксидативным повреждением, являются длительная циркуляция в кровотоке эритроцитов (стареющие эритроциты), а также дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), который может представлять собой самостоятельное наследственное генетически детерминированное заболевание либо быть следствием нарушений в работе других ферментов – никотинамидадениндинуклеотидфосфатазы, метгемоглобинредуктазы и глутатионпероксидазы [52]. Г6ФД – важнейший фермент гексозомонофосфатного пути,

необходимый для восстановления никотинамидадениндинуклеотида, который, в свою очередь, необходим для поддержания глутатиона в восстановленном состоянии [57]. Восстановленный глутатион служит важнейшим фактором защиты клеток от окислительного стресса и в эритроцитах является субстратом для глутатионпероксидазы, элиминирующей из них пероксид, тем самым препятствуя окислительному повреждению [57]. В отсутствие восстановленного глутатиона ЛС с окислительным потенциалом могут вести к окислению сульфгидрильных групп гемоглобина и вызывать гемолиз.

К ЛС, которые способны вызывать гемолиз, ассоциированный с окислительным повреждением у пациентов с дефицитом Г6ФД, относятся, например, дапсон, глибендамид, метиленовый синий, налидиксовая кислота, ниридазол, нитрофурантоин, фенилгидразин, примахин и сульфонамиды [52].

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Симптомы ЛИГА, так же, как и ГА, вследствие других причин включают усталость, недомогание, бледность и желтушность кожи и склер, одышку [60], причем симптомы ЛИГА могут сохраняться до 7–10 дней, а иногда даже месяцы или годы после прекращения приема препарата [2].

Прямая проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест) применима для выявления антител на эритроцитах или в сыворотке и является основным средством диагностики ЛИГА [57]. Прямая проба Кумбса представляет с собой реакцию между эритроцитами пациента и антиглобулиновой или антикомплемментарной сывороткой. Если на эритроцитах пациента есть антитела или составляющие комплемента, то антитела, содержащиеся в антиглобулиновой сыворотке, будут взаимодействовать с антителами на эритроцитах пациента, вызывая агглютинацию. При возникновении агглютинации проба Кумбса считается положительной. Непрямая проба Кумбса позволяет выявить антитела в сыворотке крови пациента. При исследовании проводится объединение сыворотки пациента с нормальными эритроцитами, после чего их используют в прямой пробе Кумбса. Так идентифицируют антитела, которые прикрепилась к нормальным эритроцитам [61].

Очень важным в диагностике лекарственно-индуцированного характера ГА является временная связь между приемом препарата-индуктора и развитием симптомов ГА. Для определения причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием ЛИГА так же, как и в случае других ЛИ симптомов, синдромов и заболеваний, рекомендуется использовать шкалу Наранжо [62]. При опросе пациента следует применять специальные алгоритмы сбора фармакологического анамнеза [63].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими причинами ГА [2]: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, талассемия, наследственный сфероцитоз, серповидно-клеточная анемия, малярия и другие инфекционные заболевания, имплантация клапанов сердца, реакция отторжения трансплантата.

Факторы риска развития ЛИГА окончательно не установлены. Наиболее распространенным наследственным фактором риска развития ЛИГА является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [2].

Лечение

Стратегия лечения ЛИГА зависит от тяжести заболевания. Однако во всех случаях лечение должно быть начато с выявления и отмены ЛС-индуктора [2]. Тяжесть ЛИ иммунной ГА определяется скоростью гемолиза. Для ГА, вызванной ЛС по механизму образования гаптена и аутоиммунному механизму, характерны более медленное начало и в большинстве случаев легкая и средняя степень тяжести ГИ [57]. При развитии тяжелой ГА может потребоваться проведение гемодиализа. Лечение глюкокортикостероидами может быть эффективно в случае возникновения аутоиммунной ГА [61]. Реже используются моноклональные антитела к CD 20 (ритуксимаб) и иммуноглобулин. В 2017 году были опубликованы национальные рекомендации Британского общества гематологии (British Society for Haematology), посвященные лечению ЛИ и вторичной аутоиммунной ГА. Согласно этим рекомендациям в случае развития ЛИГА эксперты рекомендуют:

- отменить ЛС, предположительно связанное с развитием гемолитической реакции (уровень доказанности 1А);
- при подозрении на возникновение ЛИГА незамедлительно связаться с лабораторией иммуногематологии для проведения дообследования (уровень доказанности 1С).

В рекомендациях постулируется, что положительное влияние глюкокортикостероидов на течение ГА в настоящее время не доказано, поэтому решение о начале терапии глюкокортикостероидами должно основываться на тяжести гемолиза и вероятности причинно-следственной связи ГА с приемом ЛС (уровень доказанности 2С) [3].

Профилактика

Сложность профилактики ЛИГА обусловлена редкостью возникновения данного заболевания и его непредсказуемостью. Скрининг дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы является основной превентивной стратегией для пациентов, которым необходимо начать лечение ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИГА. Рекомендуется по возможности избегать назначения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием неиммунной ЛИГА по механизму окисления (например, сульфаниламиды, нитрофураны, примахин, метформин и др.) [60]. При необходимости назначения ЛС, связанных с высоким риском развития ЛИГА, рекомендован контроль общего анализа крови и непрямого билирубина в динамике. В таких случаях пациенты должны быть осведомлены о симптомах ГА и инструктированы о необходимости немедленно поставить об этом в известность лечащего врача. Случай возникновения ЛИГА должен быть зафиксирован в истории болезни, а пациент предупрежден о риске возникновения повторного эпизода ЛИГА при приеме данного препарата и препаратов, прием которых ассоциирован с повышенным риском ее развития [2].

Заключение

Проведенный анализ показал, что ЛИГА встречается редко, тем не менее возможны и тяжелые случаи развития нежелательной реакции, в том числе с летальным исходом. Для обеспечения адекватной профилактики и раннего выявления ЛИГА необходимо повышать информированность практикующих врачей о мерах профилактики и особенностях ведения таких больных.

Список литературы / References

1. Qahtani S.A. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (6): 5501–5512.
2. Tisdale J. E., Miller D. A. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
3. Quentin A. H., Robert S., Edwin M., John D. G., Drew P. and Anita H. on behalf of the British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*; 2017; 177(2): 208–220. <https://doi.org/10.1111/bjh.14654>
4. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010; 24 (4–5): 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.06.004>.
5. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11 (4): 635–642. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.678832>
6. Jollow D. J., Bradshaw T. P., McMillan D. C. Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug Metab Rev.* 1995; 27 (1–2): 107–124. <https://doi.org/10.3109/03602539509029818>.
7. Lewis C. R., Manoharan A. Pure red cell hypoplasia secondary to isoniazid. *Postgrad Med J.* 1987; 63 (738): 309–310. <https://doi.org/10.1136/pgmj.63.738.309>
8. Oh Y. R., Carr-Lopez S.M., Probasco J.M., Crawley P. G. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. 2003; 37 (7–8): 1010–1013. <https://doi.org/10.1345/aph.1C.525>.
9. Johnson S.T., Fueger J.T., Gottschall J.L. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia – a new paradigm. *Transfusion.* 2007; 47 (4): 697–702. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01173.x>.
10. Gehrs B. C., Friedberg R. C. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002; 69 (4): 258–271. <https://doi.org/10.1002/ajh.10062>.
11. Neunert C. E., Paranjape G. S., Cameron S., Rogers Z.R. Intravascular hemolysis following low dose daily rifampin. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51 (6): 821–823. <https://doi.org/10.1002/pbc.21709>
12. de Leeuw N., Shapiro L., Lowenstein L. Drug-induced hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1963; 58: 592–607. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-58-4-592>.
13. Arndt P. A., Garratty G., Wolf C. E., Rivera M. Haemolytic anaemia and renal failure associated with antibodies to trimethoprim and Transfus Med. 2011; 21 (3): 194–198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2010.01061.x>.
14. Taraszewski R., Harvey R., Rosman P. Death from drug-induced hemolytic anemia. *Postgrad Med.* 1989; 85 (7): 79–84. <https://doi.org/10.1080/00325481.1989.11700719>
15. Ibrahim I.H., Sallam S.M., Omar H., Rizk M. Oxidative hemolysis of erythrocytes induced by various vitamins. *Int J Biomed Sci.* 2006; 2 (3): 295–298.
16. Danielson D. A., Douglas S. W., Herzog P. et al. Drug-induced blood disorders. *JAMA.* 1984; 252 (23): 3257–3260. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350230017024>
17. Cerynik D.L., Lee G. C., Fayssoux R., Amin N.H. Case report: cefazolin-induced hemolytic anemia. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 459: 260–262. <https://doi.org/10.1097/blo.0b013e31803d3aad>
18. Moake J., Butler C.F., Hewell G.M. et al. Hemolysis induced by cefazolin and cephalothin in a patient with penicillin sensitivity. *Transfusion.* 1978; 18 (3): 369–373. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1978.18378205151.x>.
19. Shulman I.A., Arndt P.A., McGehee W., Garratty G. Cefotaxime induced immune hemolytic anemia due to antibodies reacting in vitro by more than one mechanism. *Transfusion.* 1990; 30 (3): 263–266. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1990.30390194351.x>.
20. Moes G. S., MacPherson B.R. Cefotetan-induced hemolytic anemia: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124 (9): 1344–1346. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2000\)124<1344:CIHA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2000)124<1344:CIHA>2.0.CO;2)
21. Chenoweth C. E., Judd W. J., Steiner E.A., Kaufmann C. A. Cefotetan-induced immune hemolytic anemia. *Clin Infect Dis.* 1992; 15 (5): 863–865. <https://doi.org/10.1093/cid/15.5.863>.
22. Franchini M., Piccoli P. L., Gandini G. et al. Clinical and laboratory study of an episode of cefotetan-induced severe hemolytic anemia. *Hematology.* 2004; 9 (1): 65–69. <https://doi.org/10.1080/10245330310001638956>.
23. Stroncek D., Procter J.L., Johnson J. Drug-induced hemolysis: cefotetan-dependent hemolytic anemia mimicking an acute intravascular immune transfusion reaction. *Am J Hematol.* 2000; 64 (1): 67–70. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8652\(200005\)64:1<67: AID-AJH12>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(200005)64:1<67: AID-AJH12>3.0.CO;2-Z)
24. Endoh T., Yagihashi A., Sasaku M., Watanabe N. Cefizoxime-induced hemolysis due to immune complexes: case report and determination of the epitope responsible for immune complex-mediated hemolysis. *Transfusion.* 1999; 39 (3): 306–309. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39399219289.x>.

25. Longo F., Hastier P., Buckley M. J. et al. Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93 (5): 836–837. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.239.a.x>.
26. Lim S., Alam M. G. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis and autoimmune hemolytic anemia. *Ren Fail.* 2003; 25 (4): 647–651. <https://doi.org/10.1081/jdi-120022557>.
27. Del Vasto F., Pinta M. F., Marchese L. et al. Drug-induced immune hemolytic anemia in an 18-month-old patient. Responsible agent: erythromycin. *Pediatr Med Chir.* 1990; 12: 275–276.
28. Sykia A., Gigi E., Sinakos E. et al. Severe autoimmune hemolytic anemia complicated with liver decompensation and invasive aspergillosis in a patient with chronic hepatitis C during treatment with peg-interferon- α and ribavirin. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009; 18 (1): 118–119.
29. Itoh Y., Okanoue T. Ribavirin-induced hemolytic anemia in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2004; 39 (7): 704–705. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1391-0>.
30. Mary J. Y., Guiguet M., Baumelou E. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. French Cooperative Group for the Epidemiological Study of the Aplastic Anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996; 57 (S60): 35–41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1996.tb01643.x>.
31. Kramer M. R., Levene C., Hershko C. Severe reversible autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with diclofenac therapy. *Scand J Haematol.* 1986; 36 (1): 118–120. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1986.tb02662.x>.
32. Guidry J. B., Ogburn C. L. Jr., Griffin F. M. Jr. Fatal autoimmune hemolytic anemia assorted with ibuprofen. *JAMA.* 1979; 242 (1): 68–69.
33. Kornberg A., Rachmilewitz E. A. Aplastic anemia after prolonged ingestion of indomethacin. *Acta Haematol.* 1982; 67 (2): 136–138. <https://doi.org/10.1159/000207041>.
34. Angeles M. I., Reid M. E., Yacob U. A. et al. Sulindac-induced immune hemolytic anemia. *Transfusion.* 1994; 34 (3): 255–258. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1994.34394196626.x>.
35. Cunha P. D., Lord R. S., Johnson S. T. et al. Immune hemolytic anemia caused by sensitivity to a metabolite of etodolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Transfusion.* 2000; 40 (6): 663–668. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2000.40060663.x>.
36. Sklar G. E. Hemolysis as a potential complication of acetaminophen overdose in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pharmacotherapy.* 2002; 22 (5): 656–658. <https://doi.org/10.1592/phco.22.8.656.33216>.
37. Sobotka J. L., Alexander B., Cook B. L. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *Diap.* 1990; 24 (12): 1214–1219. <https://doi.org/10.1177/106002809002401214>.
38. Moore N. C., Lerer B., Meyendorff E., Gershon S. Three cases of carbamazepine toxicity. *A Sobm J Psychiatry.* 1985; 142 (8): 974–975. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.8.974>.
39. Blackburn S. C., Oliart A. D., Garcia Rodriguez L. A., Perez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy.* 1998; 18 (6): 1277–1283.
40. Trimble M. A., Sketch M. H. Jr, Mehta R. H. Hemolytic anemia: a rare but potentially serious adverse effect of captopril. *Herz.* 2007; 32 (1): 62–64. <https://doi.org/10.1007/s00059-007-2956-5>.
41. Carstairs K. C., Breckenridge A., Dollery C. T., Worledge S. M. Incidence of a positive direct coombs test in patient on alpha-methyl dopa. *Lancet.* 1966; 2 (7455): 133–135. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92422-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92422-6).
42. Dacie S. J. The immune hemolytic anaemias: a century of exciting progress in understanding. *Br J Haematol.* 2001; 114 (4): 770–785. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02945.x>.
43. Aymard J. P., Aymard B., Netter P. et al. Haematological adverse effects of histamine H2-receptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988; 3 (6): 430–448. <https://doi.org/10.1007/BF03259895>.
44. Kirkiz S., Yarali N., Arman Bilir O., Tunc B. Metformin-induced hemolytic anemia. *Med Princ Pract.* 2014; 23 (2): 183–185. <https://doi.org/10.1159/000356149>.
45. Hrisinko M. A., Chen Y. H., Rasburicase-induced Heinz body hemolytic anemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015; 126 (6): 826. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648576>.
46. Nguyen A. P., Ness G. L. Hemolytic ane administration: a review of published reports. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19 (4): 310–316. <https://doi.org/10.5863/1151-6776-19.4.310>.
47. Chang L. C., Kuo C. W., Chau T., Lin S. H. Phenazopyridine-induced hemolytic anemia in advanced kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62 (12): 2464–2466. <https://doi.org/10.1111/jgs.13161>.
48. Siddiqui M. A. Chronic severe hemolytic anemia from phenazopyridine. *Ann Intern Med.* 1995; 122 (2): 156–157. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00025>.
49. Petz L. D., Garratty G. Immune hemolytic anemias. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004. 624 p.
50. Gehrs B. C., Friedberg R. C. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002; 69 (4): 258–271. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.10062>.
51. Qahtani S. Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (6): 5501–5512.
52. Ferner R. E. Drug-induced haemolytic anaemia. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2012; 276 (1): 1063–1066. <https://dx.doi.org/10.1097/FAD.0b013e32835aa06d>.
53. Megee F., O'Sullivan H., McCann S. R. Megaloblastosis and low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med.* 1981; 95 (5): 657. https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-95-5-657_1.
54. Ackroyd J. F. The immunological basis of purpura due to drug hypersensitivity. *Proc R Soc Med.* 1962; 55 (1): 30–36. <https://doi.org/10.1177/00359157620500109>.
55. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11 (4): 635–642. DOI: 10.1517/14740338.2012.678832.
56. Thomas A. Autoimmune hemolytic anemias. In: Lee G. R., Faerster J., Lukens J. et al., eds. *Wintrobe's clinical hematology*, 10th ed. Baltimore, MD: Wilkins, 1999: 1233–1263.
57. Greene E. M., Hagemann T. M. Drug-Induced Hematologic Disorders. In: Di Piro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G. R., Wells B. G., Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. McGraw-Hill. 2017. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1861> Дата обращения 01.02.2021.
58. Aldomet (methyldopa) prescribing information. Canonsburg, PA: Mylan Pharmaceuticals Inc; 1998.
59. Garratty G., Petz L. D. Drug induced immune hemolytic anemia. *Am J Med* 1975; 58 (3): 398–407. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90606-3](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(75)90606-3).
60. Salama A., Mayer B. Diagnostic pitfalls of drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology* 2014; 30 (2): 80–84.
61. McKenzie S. B. Hemolytic anemias due to extrinsic factors. In: McKenzie SB, ed. *Textbook of Hematology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; pp. 245–274.
62. Naranjo C., Busto U., Sellers E., Sandor P., Ruiz I., Roberts E., Janecek E., Domecq C., Greenblatt D. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1981; 30 (2): 239–245. <https://dx.doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
63. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П. с соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека.* 2020; 6: 113–126.
- Sychev D. A., Ostroumova O. D., Pereverzev A. P. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka.* 2020; 27 (6): 113–126 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/farmateca.2020.6.113-126>

Статья поступила / Received 16.02.2021
Получена после рецензирования / Revised 26.02.2021
Принята в печать / Accepted 04.03.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Близнюк Светлана Александровна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда № 28².
E-mail: sabliznyuk@mail.ru. eLibrary SPIN: 6248-2198.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2619-1592>

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры¹. E-mail: ak_info@list.ru.
eLibrary SPIN: 9212-6010. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, зам. гл. врача по региональному сосудистому центру².
E-mail: bellis-06@mail.ru. eLibrary SPIN: 30926789

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы («Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»)

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Ostroumova Olga D.¹ E-mail: ostroumova.olga@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Bliznyuk Svetlana A.² E-mail: sabliznyuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2619-1592>

Kochetkov Alexey I.¹ E-mail: ak_info@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Komarova Anna G.² E-mail: bellis-06@mail.ru

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education

²City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin; Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О. Д., Близнюк С. А., Кочетков А. И., Комарова А. Г. Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия. *Медицинский алфавит.* 2021; (1): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>

For citation: Ostroumova O. D., Bliznyuk S. A., Kochetkov A. I., Komarova A. G. Drug-induced hemolytic anemia. *Medical alphabet.* 2021; (1): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>

