

© Коллектив авторов, 2021
DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-100-103

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА

Е.А. Бурцева, И.В. Снежко, Г.Ю. Нагорная, Ю.В. Шатохин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Наследственный сфероцитоз (НС) — наследственная гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования. Течение НС варьирует по клиническим проявлениям от бессимптомного до тяжёлого с массивным гемолизом — гемолитическим кризом. Умеренно выраженный гемолиз при НС труден для диагностики, так как у пациентов может быть нормальный гемоглобин и содержание билирубина в сыворотке крови в пределах возрастной нормы. Диагностика заболевания, особенно у пожилых пациентов, представляет определенные трудности, так как НС, как правило, ассоциируют с молодым возрастом пациентов. Важная роль принадлежит знанию семейного анамнеза и комплексному обследованию пациентов, позволяющим исключить другие причины гемолиза. Приводится клиническое наблюдение НС, впервые диагностированной у пациента пожилого возраста.

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, клиническое наблюдение, гемолиз, анемия, спленомегалия, желтуха, семейный анамнез

Для цитирования: Бурцева Е.А., Снежко И.В., Нагорная Г.Ю., Шатохин Ю.В. Клиническое наблюдение наследственного сфероцитоза у пожилого пациента. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):100-103. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-100-103

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru

A CLINICAL OBSERVATION OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS IN AN ELDERLY PATIENT

Е.А. Burtseva, I.V. Snezhko, G.Yu. Nagornaya, Yu.V. Shatokhin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Hereditary spherocytosis (NS) is hereditary hemolytic anemia due to a defect in the erythrocyte membrane, leading to a characteristic change in the shape of erythrocytes (spherocytes), which is heterogeneous in terms of the severity of clinical manifestations, defects in membrane proteins and the type of inheritance. The clinical course of NS varies in severity from asymptomatic to severe with massive hemolysis. Moderate NS is difficult to diagnose, since patients may have normal hemoglobin and serum bilirubin levels within the age range. Diagnosis of the disease in elderly patients presents certain difficulties, since NS, as a rule, is associated with the young age of patients. An important role belongs to the knowledge of the family history and a comprehensive examination, which makes it possible to exclude other causes of hemolysis. A clinical observation of NS in an elderly patient is presented.

Keywords: hereditary spherocytosis, a clinical observation, hemolysis, anaemia, jaundice, splenomegaly, the family history

For citation: Burtseva E.A., Snezhko I.V., Nagornaya G.Yu., Shatokhin Yu.V. A clinical observation of hereditary spherocytosis in an elderly patient. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):100-103. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-100-103

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru

Гемолитические анемии с преимущественным разрушением эритроцитов в селезёнке характеризуются укорочением продолжительности жизни эритроцитов за счёт интенсивного и избыточного их разрушения в селезёнке, приводящего к значимому повышению уровня непрямого били-

рубина в крови. Для установления диагноза в первую очередь необходимо выявить и подтвердить наличие гемолиза на основании клинических признаков, таких как желтушность кожи и склер глаз, потемнение мочи, гепатоспленомегалия, и лабораторных признаков гемолиза (гипербилиру-

бинемия в крови и повышение уробилина в моче, ретикулоцитоз и гиперплазия костного мозга с расширением эритроидного ростка кроветворения, связанные с компенсаторной гиперпродукцией эритроцитов) [1].

Гемолитические анемии можно разделить на две основные группы — наследственные (врождённые) и приобретённые. Все наследственные гемолитические анемии подразделяются на следующие группы: мембранопатии эритроцитов (обусловлены дефектами в структуре мембран клеток — микросфероцитоз, овалоцитоз, акантоцитоз и т.д.), энзимопатии (связанные с нехваткой какого-либо внутриклеточного эритроцитарного фермента: дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и т.д.) и гемоглобинопатии (нарушения структуры гемоглобина: серповидно-клеточная анемия, талассемия и т.д.) [2].

Наследственный микросфероцитоз впервые был описан в 1900 г. немецким терапевтом Оскаром Минковским, а в последующем более подробно — французским терапевтом Анатоном Шоффаром. Распространённость данного заболевания составляет 1 случай на 5000 населения, наиболее часто встречается у жителей Северной Европы. Врождённая микросфероцитарная гемолитическая анемия представляет собой семейное заболевание, наследуемое преимущественно по аутосомно-доминантному типу. В основе заболевания лежит генетический дефект белка мембраны эритроцитов, в результате чего повышается её проницаемость для ионов натрия, что приводит к набуханию эритроцитов, нарушению способности эритроцитов деформироваться, отщеплению части их поверхности макрофагами селезенки, что приводит к значительному укорочению продолжительности жизни и избыточному разрушению зрелых эритроцитов. Клиническая картина этой патологии характеризуется проявлениями гемолитического синдрома: желтухой, спленомегалией, анемией.

Уровень гипербилирубинемии у больных сфероцитозом зависит от тяжести заболевания и периода исследования больного. Вне гемолитических кризов содержание свободного или непрямого билирубина может колебаться от нормальных цифр до 57 – 76 ммоль/л, а в период криза оно сильно повышается и достигает уровня 200 – 300 ммоль/л. Степень гипербилирубинемии связана не только с интенсивностью распада эритроцитов, но и со скоростью образования билирубина-диглюкуронида из свободного билирубина в печёночных клетках. При нормальном функциональном состоянии печени и сравнительно небольшом увеличении распада эритроцитов содержание билирубина у больных сфероцитозом вне криза может быть нормальным. Естественно,

что уровень и тип билирубина изменяются при осложнении сфероцитоза обтурационной желтухой, связанной с желчнокаменной болезнью, которая развивается вследствие избытка билирубина, увеличивающего вязкость желчи. При этом начинает превалировать фракция связанного (прямого) билирубина над непрямой (несвязанным). В этих случаях содержание билирубина повышается иногда до гигантских цифр. Как правило, в моче у больных сфероцитозом билирубин не обнаруживается, но при обтурации желчных путей конкрементами бывает билирубинурия. Содержание уробилина в моче, как и при других формах гемолитической анемии, может быть повышенным. Однако у ряда больных реакция на уробилин может оказаться отрицательной, так как его содержание в моче зависит в первую очередь от функционального состояния печени. Нормальная печень в состоянии освободить плазму от значительного количества уробилина [3].

Выраженность анемического синдрома может быть различной; часто наблюдается умеренное снижение гемоглобина в крови. При клинически компенсированном гемолизе активной терапии обычно не требуется. В случае тяжёлого течения эффективна спленэктомия. Длительно протекающий гемолиз приводит к дефициту витаминов, участвующих в эритропоэзе, в первую очередь фолатов; назначается заместительная терапия препаратами фолиевой кислоты, а при признаках дефицита витамина В₁₂, железа – цианокобаламин и препараты железа [1].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент В., 64 года, обратился к гематологу клиники Ростовского государственного медицинского университета 8 февраля 2021 г. по рекомендации хирургов, у которых наблюдался с диагнозом «Желчнокаменная болезнь, хронический калькулёзный холецистит, осложнённый холедохолитиазом, механической желтухой, вторичным смешанным гепатитом». Больному планировалось выполнение холецистэктомии.

На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на периодические боли в правом подреберье и эпигастриальной области, желтушность кожи и видимых слизистых. Со слов больного, заболел в конце января 2021 г., когда появились жалобы на тошноту, рвоту, выраженный болевой синдром в правом подреберье и подложечной области.

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости (от 27.01.2021), имели место желчнокаменная болезнь, хронический калькулёзный холецистит в стадии обострения; начальные проявления билиарной гипертензии; МР-признаки дополнительного включения в дистальных отделах холедоха; диффузные изменения паренхимы печени; единичные образования в печени (необходимо дифференцировать

кисты и гемангиомы); спленомегалия (размеры не указаны). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) от 3.02.2021, размеры селезёнки составили 155 × 50 мм. Уровень общего билирубина в крови от 28.01.2021 г. (за 10 дней до консультации гематолога) составил 242,9 мкмоль/л.

04.02.2021 пациенту была выполнена эндоскопическая гастроуденоскопия, ретроградная панкреатохолангиография, эндоскопическая папиллотомия, литоэкстракция. На фоне проведённого вмешательства самочувствие пациента улучшилось: уменьшились боли в правом подреберье, полностью регрессировали тошнота и рвота. Однако, по данным лабораторных показателей от 5.02.2021, уменьшения гипербилирубинемии не было зафиксировано; общий билирубин составил 246 мкмоль/л, преимущественно за счёт непрямой фракции (226 мкмоль/л).

По данным общего анализа крови от 5.02.2021 г., отмечалась анемия лёгкой степени тяжести (гемоглобин 96 г/л, эритроциты $2,66 \times 10^{12}/л$), остальные показатели общего анализа крови соответствовали нормальным значениям: лейкоциты $4,25 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула — норма, СОЭ — 3 мм/час, тромбоциты — $180 \times 10^9/л$.

При опросе пациента гематологом удалось выяснить, что желтушность кожи и слизистых он отмечает последние 30 лет. Такая же клиническая картина, со слов больного, была у его матери и родного брата. При изучении медицинской документации (по данным общего анализа крови в динамике за последние несколько лет) периодически фиксировалась анемия лёгкой степени; по данным биохимического исследования в течение последних лет - повышение уровня билирубина до 100 – 200 мкмоль/л преимущественно за счёт непрямой фракции. Уровень ретикулоцитов не определялся; за консультацией гематолога пациент не обращался.

При объективном осмотре обращали на себя внимание интенсивная иктеричность кожи и слизистых оболочек; умеренная спленомегалия (+3 см ниже реберной дуги); положительные пузырьные симптомы (Ортнера, Мерфи); симптом Щёткина-Блюмберга — отрицательный. В остальном соматический статус — без значимой патологии.

Учитывая данные лабораторной диагностики (анемия, гипербилирубинемия), данные объективного осмотра (иктеричность кожных покровов и видимых слизистых, спленомегалия), был поставлен предварительный диагноз «Гемолитическая анемия».

При дообследовании было выявлено повышение количества ретикулоцитов до 68%; сохраняющаяся анемия лёгкой степени (гемоглобин 101 г/л, эритроциты $2,84 \times 10^{12}/л$); анизоцитоз; повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 541 Ед/л; сохраняющаяся гипербилирубинемия

(170,5 мкмоль/л), преимущественно за счёт непрямой фракции. По данным общего клинического анализа мочи - цвет тёмно-янтарный, увеличено содержание уробилиногена (>8 мг/100 мл) и билирубина (2,0 мг/100 мл).

Совокупность вышеперечисленных данных подтверждала предполагаемый диагноз гемолитической анемии. Учитывая семейный анамнез, было высказано предположение о наследственной гемолитической анемии.

Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии выполнена прямая проба Кумбса, двукратно (10.02 и 19.02.2021), так как встречается ложноотрицательный результат проб на высоте гемолиза. Прямая проба Кумбса была отрицательной.

Учитывая наличие у пациента Кумбс-негативной гемолитической анемии, повышение уровня ЛДГ, для исключения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) было выполнено иммунофенотипирование клеток периферической крови на наличие клон ПНГ. В результате указанного иммунологического исследования среди эритроцитов и лейкоцитов (гранулоцитов и моноцитов) клон ПНГ не выявлен.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза¹, диагностическими критериями НС являются клинические данные (анемия, желтуха и спленомегалия) и признаки гемолиза (повышение билирубина, ЛДГ и ретикулоцитоз) при наличии семейного анамнеза. На основании данных семейного анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований (анемия, желтуха, спленомегалия, ретикулоцитоз, повышение ЛДГ) был сформулирован предположительный диагноз — «Наследственная гемолитическая анемия с внутриклеточным механизмом гемолиза — наследственный микросфероцитоз».

В качестве подтверждающих тестов из доступных в клинике было использовано определение осмотической резистентности эритроцитов и эритроцитометрия. Осмотическая резистентность эритроцитов составила: минимальная — 0.46% NaCl (нормальные значения 0,48 – 0,46); максимальная — 0.3% NaCl (0,34 - 0,32). Согласно клиническим рекомендациям, для НС в типичных случаях характерна сниженная осмотическая резистентность эритроцитов; однако в 10 – 20% может встречаться нормальная осмотическая резистентность, и это не исключает диагноз НС. Кроме того, осмотическая резистентность может быть нормальной при сочетании с дефицитом железа, обтурационной желтухой, при увеличении количества ретикулоцитов. Учитывая, что у пациента наблюдались указанные явления, полученный

¹ Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза. [Электронный ресурс] <http://nodgo.org>

результат нормальной осмотической резистентности не исключал диагноз НС.

Более информативной в данном случае оказалась эритроцитометрия: средний диаметр эритроцитов составил 7,02 мкм (в норме составляет от 7,6 мкм), а индекс сферичности — 3,05 (в норме более 3,5). Снижение этих показателей, согласно клиническим рекомендациям, подтверждает диагноз НС.

Специфической медикаментозной терапии данной патологии не существует. Больному были проведены: дезинтоксикационная терапия; внутривенные инфузии цианкобаламина и прием фолиевой кислоты (5 мг в сутки); коррекция сопутствующей патологии (по поводу обострения хронического холецистита по согласованию с хирургами были назначены антибиотики и спазмолитики).

На фоне проведенной медикаментозной терапии состояние пациента значительно улучшилось: практически полностью регрессировала иктеричность кожи и слизистых; по данным лабораторных показателей от 1.03.2021, было достигнуто снижение уровня билирубина до 31,9 мкмоль/л, ЛДГ — до 240 Ед/л; в общем анализе крови уровень гемоглобина повысился до 115 г/л, эритроцитов — до $3,66 \times 10^{12}$ /л, а содержание ретикулоцитов снизилось до 5%, что в совокупности свидетельствовало о значительном уменьшении интенсивности гемолиза.

По данным семейного анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований (анемия, желтуха, спленомегалия) на момент обращения, результатов дообследования (ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, микроцитоз по данным эритроцитометрии) выставлен клинический диагноз «Наследственная гемолитическая анемия, наследственный микросфероцитоз, лёгкая степень тяжести». Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии; в последующем хирургами ему была выполнена эндоскопическая холецистэктомия.

Примечательным в данном случае является поздняя диагностика наследственной патологии у этого пациента. Диагноз микросфероцитарной гемолитической анемии не был распознан у его матери и брата. Со слов больного, указанные его родственники умерли от желтухи (мать в возрасте 52 лет, брат — в возрасте 42 лет). По данным литературы, в большинстве случаев НС диагностируется в детском и подростковом возрасте, однако умеренно выраженный сфероцитоз труден для диагностики, и диагноз может быть установлен и во взрослом возрасте, даже на седьмом-девятом десятилетии жизни, потому что НС не всегда рассматривается как причина образования камней в желчном пузыре и спленомегалии. По мнению А.И. Воробьева, во всех случаях желтухи с увеличением размеров селезёнки необходимо тщательное обследование больного независимо от содержания гемоглобина в крови [3].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под ред. О.А. Рукавицина. М.: Литтерра, 2021.
2. Рукавицын О.А. (ред.) *Гематология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. *Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3*. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед; 2005.

Информация об авторах

Бурцева Елизавета Алексеевна, врач гематологического отделения клиники, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3115-5991; e-mail: liziuk_burtseva@mail.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Нагорная Галина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2074-777X; e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Information about the authors

Elizaveta A. Burtseva, a doctor of hematology section in clinic of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3115-5991; e-mail: liziuk_burtseva@mail.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of hematology and transfusiology (with course of laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Galina Yu. Nagornaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of hematology and transfusiology (with course of laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2074-777X; e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Yuriy V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of hematology and transfusiology (with course of laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Получено / Received: 27.04.2021

Принято к печати / Accepted: 20.05.2021