



Самойленко И.Г.¹, Долинский В.В.¹, Карпович М.В.¹, Павлов Е.Н.¹, Ткаченко Е.В.²

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

²КМУ «Детское территориальное медицинское объединение», г. Краматорск, Украина

Клинический случай гемолитической анемии в сочетании с вторичным хроническим пиелонефритом и внутриклеточной инфекцией у ребенка 7 лет

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:396-400. DOI: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104233

Резюме. В статье описан случай ранее не диагностированной гемолитической анемии у пациентки 7 лет, постановку правильного диагноза затрудняло наличие сопутствующих заболеваний. В результате обследования были выявлены: наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского — Шоффара, вторичный хронический обструктивный пиелонефрит и хроническая персистирующая внутриклеточная микст-инфекция.

Ключевые слова: гемолитическая анемия; вторичный хронический пиелонефрит; внутриклеточная инфекция; дети

Гемолитические анемии — группа заболеваний, которые характеризуются снижением времени жизни эритроцитов вследствие их ускоренного разрушения, вызванного мембрано- и ферментопатиями красных кровяных телец, нарушением синтеза глобина или же внешними факторами (интоксикация, аутоиммунные процессы) [1].

Основными клиническими проявлениями гемолитических анемий являются бледность и желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, потемнение мочи, увеличение печени и/или селезенки. При лабораторной диагностике определяются повышение концентрации билирубина, усиление эритропоэза и катаболизма гемоглобина [2]. Для дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных аутоиммунных гемолитических анемий применяется проба Кумбса. Из всех гемолитических анемий в Европе наиболее распространен наследственный сфероцитоз, который встречается в соотношении 1 : 2000 новорожденных [3].

Болезнь Минковского — Шоффара — это наследственная микросфероцитарная гемолитиче-

ская анемия, которая возникает в результате мутации, ведущей к дефекту мембраны эритроцитов [4]. Впервые она была описана немецким терапевтом Минковским в 1900 г., дополнена в 1907 г. французским доктором Шоффаром.

Основная форма микросфероцитарной гемолитической анемии наследуется по аутосомно-доминантному типу. Все больные являются гетерозиготными по мутировавшему гену, что позволяет предположить несовместимость гомозиготной мутации с жизнью. Тем не менее около 25 % впервые выявленных больных не демонстрируют доминантный тип наследования, возможно, в связи с новой мутацией. Гемолитическая анемия Минковского — Шоффара с рецессивным типом наследования протекает более тяжело [5].

В основе нарушений при микросфероцитозе лежит пониженное содержание в мембране эритроцитов актомиозиноподобного белка спектрина и изменение его структуры, а также повышение проницаемости мембраны для ионов натрия. Нарушение структуры мембраны и гипергидратация эритроцитов приводят к изменению формы клеток

на сферическую. Сфероциты менее пластичны, вследствие чего они повреждаются при прохождении через селезенку, теряют часть своей мембраны и превращаются в микросфероциты. Механическая устойчивость и осмотическая резистентность микросфероцитов в разы ниже, чем у нормальных эритроцитов, что приводит к значительному сокращению времени жизни клеток, элиминации их макрофагами селезенки и массивному гемолизу при наличии повреждающих факторов [6].

Клинические проявления анемии Минковско-го — Шоффара могут варьировать от бессимптомного течения до фульминантной, однако чаще всего заболевание имеет волнообразное течение. Периоды относительного благополучия с неярко выраженной желтушностью кожи чередуются с гемолитическими кризами, основными проявлениями которых являются анемия, иктеричность кожных покровов и увеличение селезенки. Массивный гемолиз может вызвать лихорадку и болезненность селезенки из-за перерастяжения ее капсулы [5]. Как отмечают Е.В. Ширданина и З.С. Гордеева, течение наследственного микросфероцитоза может дополнительно осложняться мегалобластным кризом, холециститом и холелитиазом [7].

Основные лабораторные признаки наследственного сфероцитоза по данным Gus Gonzalez и Н.П. Чеснокова с соавторами [5, 6]:

- умеренная или среднетяжелая анемия;
- ретикулоцитоз;
- сфероциты в периферической крови;
- гипербилирубинемия;
- снижение осмотической резистентности эритроцитов *in vitro*.

Терапия при гемолитическом кризе симптоматическая и включает в себя ликвидацию анемии, гипоксии и гипербилирубинемии. Радикальным, патогенетически обоснованным методом лечения наследственного сфероцитоза является спленэктомия, оптимальная в возрасте 4–5 лет [7]. Устранение повреждающих факторов в результате спленэктомии не влияет на образование собственно сфероцитов, однако препятствует возникновению последующих кризов, умеренно увеличивает осмотическую резистентность эритроцитов и улучшает качество жизни пациентов [8]. Показаниями к удалению органа являются частые и/или тяжело протекающие гемолитические кризы, значительная гипербилирубинемия даже в межприступный период, а также постоянная боль в правом подреберье [7]. Лечащему врачу следует учитывать, что тотальная спленэктомия повышает риск инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами, такими как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, поэтому больным с выполненной спленэктомией

рекомендуется проведение вакцинации и своевременной антибиотикопрофилактики [5, 9].

Сочетание двух и более заболеваний у одного ребенка всегда являлось интересным и, одновременно, сложным для диагностики, терапии, ведения такого пациента. Необходимо учесть, что пиелонефрит — это неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), канальцев и интерстиция. Данная патология относится к тубулоинтерстициальным нефритам [10].

О вторично-хроническом обструктивном пиелонефрите говорят, когда воспалительные изменения в интерстиции и ЧЛС длятся более 6 месяцев и возникают на фоне обструкции мочевыводящих путей и препятствия току мочи [11]. Причиной обструкции в детском возрасте часто бывают врожденные аномалии развития почек: полное и неполное удвоение почек и мочеточников, подковообразная почка, дистопия почки, гипоплазия почек, рефлюксирующий мегауретер.

К ведущим клиническим признакам вторичного хронического обструктивного пиелонефрита относятся лихорадка, болевой синдром и дизурические явления при присоединении цистита. В общем анализе мочи обнаруживаются лейкоцитурия и бактериурия, а в общем анализе крови — преимущественно нейтрофильный лейкоцитоз, анемия и повышенная скорость оседания эритроцитов [12]. Основными направлениями лечения вторично-хронического обструктивного пиелонефрита, согласно протоколам лечения, является применение антибактериальной терапии и уроантисептиков, устранение причин нарушения пассажа мочи и укрепление иммунной системы больных [12].

Персистирующие внутриклеточные инфекции (ПВКИ) — группа инфекционных заболеваний, вызванных внутриклеточными инфектами (бактериями и вирусами), способными длительное время сохраняться в организме инфицированного человека без клинических проявлений, с периодическими обострениями в виде активной фазы заболевания под воздействием провоцирующих факторов. Наиболее часто ПВКИ у детей вызывают герпесвирусы, вирус Эпштейна — Барр и цитомегаловирус [13].

Воздействуя на иммунную систему и длительно сохраняясь внутри пораженных клеток, возбудитель малочувствителен к проводимой противовирусной терапии. Лабораторная идентификация вирусов вне фазы репликации также затруднительна, что создает трудности как диагностики, так и лечения ПВКИ.

С высокой частотой заражение ребенка внутриклеточными инфекциями происходит еще

в утробе матери. При этом современные исследования отмечают связь между ранним внутриутробным заражением ПВКИ и последующими врожденными аномалиями развития у ребенка. По-видимому, воздействуя на ДНК клетки-хозяина, внутриклеточные инфекции нарушают работу клеток и приводят к развитию эмбриопатий [14]. Для диагностики ПВКИ используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологические методы. Для лечения применяют как специфические противовирусные, так и общеукрепляющие препараты.

В клинической практике мы наблюдали случай наследственного сфероцитоза в сочетании с вторичным хроническим пиелонефритом и хронической ПВКИ у девочки 7 лет. Пациентка М., 2009 года рождения, поступила в педиатрическое отделение КМУ ДТМО г. Краматорска с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, общую утомляемость и слабость, боль в нижних конечностях.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от I беременности, которая протекала с осложнениями. Пациентка росла и развивалась согласно возрасту. Часто болела острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и пневмониями. Аллергологический анамнез неотягощен. На первом году жизни у ребенка диагностировано полное удвоение левой почки и мочеточника (у отца пациентки имеет место такая же врожденная патология, диагностированная после рождения дочери), рефлюксирующий мегауретер нижней половины удвоенной почки слева, в связи с чем была проведена геминефруретерэктомия слева. Однако, несмотря на оперативное вмешательство в раннем детском возрасте, у девочки развился вторично-хронический пиелонефрит. По причине частых анемий пациентка ранее наблюдалась в гематологическом отделении, однако диагноз гемолитической анемии подтвержден не был.

До поступления в стационар КМУ ДТМО пациентка лечилась амбулаторно, без улучшения. Непосредственно накануне поступления состояние девочки ухудшилось, температура тела повысилась до 40 °С, появилась выраженная желтушность кожных покровов.

При объективном осмотре состояние ребенка средней тяжести. Температура тела 37,8 °С. Сознание ясное. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы субиктеричны, сухие на ощупь. Слизистые оболочки бледные, влажные, чистые. Пальпируются единичные, до 2,0–2,5 см подмышечные лимфоузлы, безболезненные, мягкоэластичной консистенции, не спаянные между собой и окружающими тканями. Перкуторно над

легкими ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, частота дыхания 25 в 1 минуту. Частота сердечных сокращений 108 ударов в 1 минуту. Артериальное давление 100/60 мм рт.ст. При аускультации сердца тоны ритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке и в V точке. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, умеренно болезненный по ходу мочеточников и в надлобковой области. По левому фланку живота послеоперационный рубец длиной до 12 см. Печень на 2,5 см выступает из-под края реберной дуги. Нижний полюс селезенки пальпируется на 2 см ниже реберной дуги. Симптом Пастернацкого слабopоложительный с обеих сторон. Периферические отеки отсутствуют.

Учитывая жалобы и данные объективного обследования, больной были назначены общеклинические анализы и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Увеличение печени, селезенки и лимфоузлов, врожденная аномалия развития почек, частые ОРВИ и пневмонии в анамнезе позволили нам предположить наличие ПВКИ у пациентки. Было рекомендовано проведение серологической диагностики и ПЦР на герпесвирусы, вирус Эпштейна — Барр и цитомегаловирус.

В общем анализе крови определялась анемия (эр. — 3,23 Т/л; Hb — 103 г/л), микросфероцитоз (микросфероциты — 1/2 поля зрения), ретикулоцитоз (9 % ретикулоцитов). Общий анализ мочи показал лейкоцитурию (лейкоциты — все поле зрения) и бактериурию. При биохимическом анализе крови определена гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина (билирубин общий — 40,38 мкмоль/л, прямой — 7,08 мкмоль/л, непрямой — 33,3 мкмоль/л). Результаты УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства подтвердили данные объективного осмотра: печень и селезенка увеличены, левая почка деформирована с эксцентричным расположением чашечно-лоханочной системы. Серологическими методами было установлено наличие антител IgG к вирусу Эпштейна — Барр и цитомегаловирусу. С помощью ПЦР была выявлена ДНК вируса герпеса 6-го типа.

С учетом данных объективного осмотра и результатов лабораторных и инструментальных исследований нами был поставлен предварительный диагноз «наследственный сфероцитоз». Для подтверждения диагноза был назначен тест на осмотическую резистентность эритроцитов. В результате теста выявлено выраженное снижение осмотической резистентности (min 0,75% NaCl, max 0,45% NaCl). Для дифференциальной диагностики с аутоиммунными гемолитическими анемиями была проведена проба Кумбса. Проба отрицательна.

Полученные результаты позволили установить окончательный диагноз: наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия Минковского — Шоффара, гемолитический криз. Хроническая персистирующая микст-инфекция (CMV, вирус Эпштейна — Барр, HHV 6-го типа). Вторично-хронический пиелонефрит.

В качестве терапии пациентке были назначены антибиотики (браксон внутривенно капельно, цефикс *per os*), пробиотик, внутривенные инфузии (0,9% раствор натрия хлорида, реосорбилакт, 5% раствор глюкозы), противовирусные препараты. Состояние пациентки улучшилось, и она была направлена для дальнейшего урологического обследования и лечения в ОДКБ г. Днепра, где ей провели цистоскопию, катетеризацию левого мочеточника и удаление гнойной культи добавочного мочеточника как источника потенциальных рецидивов пиелонефрита. Послеоперационный период протекал гладко. Температура тела нормализовалась на 3-й день после операции. Моча санирована на 8-е сутки после оперативного вмешательства.

Таким образом, данный клинический случай показывает, что наличие сопутствующих заболеваний, в частности ПВКИ в сочетании с пиелонефритом, может значительно затруднять постановку диагноза гемолитической анемии. Бледность кожи и слизистых рассматривают в качестве симптома пиелонефрита, а иктеричность — как проявление поражения печени при внутриклеточной инфекции. В результате более детального обследования и специфических лабораторных исследований не проводится, а пациент длительно остается без адекватного лечения, что значительно ухудшает прогноз и качество его жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Smetanina NS. *Nasledstvennye gemoliticheskie anemii [Hereditary hemolytic anemia]. In: Rumiantsev AG, Samochatova EV, editors. Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam [Practical*

guidance on childhood diseases]. Vol. 4, Gematologija/onkologija detskogo vozrasta [Hematology/oncology of childhood]. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M, 2004. pp. 164-96. (In Russian).

2. Mitsura EF, Volkova LI. *Hereditary hemolytic anemia in children: principles of diagnosis and treatment (lecture). Problemy zdorov'ja i jekologii. 2013;2(36):25-9.*

3. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. *Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008;372:1411-26. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61588-3.*

4. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. *General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. Br J Haematol. 2012;156:37-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.*

5. Gus Gonzalez, author. Besa EC, editor. *Hereditary Spherocytosis. Medscape. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/206107-overview>*

6. Chesnokova NP, Morrison VV, Nevvazhai TA. *Hemolytic anemia. Classification, mechanisms of development and hematological characteristics of congenital and hereditary hemolytic anemia. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;6:162-7. (In Russian).*

7. Shirdanina EV, Gordeeva ZS. *Hereditary microspherocytosis (Minkowski — Schoffar disease). Practical medicine. 2010;6(45):145. (In Russian).*

8. Bondarenko EM, Kupaeva VA. *Clinical case of combination of hereditary spherocytosis and Gilbert syndrome. Vestnik molodogo uchenogo. 2015;4:51. (In Russian).*

9. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, et al. *Review of Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. British Journal of Haematology. 2011;155(3):308-17. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08843.x.*

10. Malkoch AV, Kovalenko AA. *Pyelonephritis. In: Tabolin VA, Kokolina VF, Rumiantsev AG, editors. Nephrology of childhood a practical guide to childhood diseases. Vol. 6. Moscow: Medpraktika; 2005. pp. 250-82. (In Russian).*

11. Vozianov AF, Maidannik VG, Bidnyi VG, Bagdasarova IV. *Fundamentals of childhood nephrology. Kyiv: Kniga Plus; 2002. pp. 22-100. (In Russian).*

12. Malkoch AV, GavriloVA VA, Iurasova Iu B. *Pyelonephritis in children: classification, course, diagnosis and treatment. Lechashhij vrach. 2006;7(06). (In Russian).*

13. Yulish EI, Yaroshenko SYa. *Persistent herpes virus infection and their role in the incidence of children from the group frequently and chronically ill children. Zdorov'ye Rebenka. 2013;7(50):145-50. (In Russian). doi: 10.22141/2224-0551.7.50.2013.84923.*

14. Yulish EI, Nagornaia NV. *Chronic intracellular infections and cardiovascular pathology. Zdorov'ye Rebenka. 2007;2(5). (In Russian).*

Получено 16.05.2017 ■

Самойленко І.Г.¹, Долинський В.В.¹, Карпович М.В.¹, Павлов Є.М.¹, Ткаченко О.В.²

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

²КМУ «Дитяче територіальне медичне об'єднання», м. Краматорськ, Україна

Клінічний випадок гемолітичної анемії в поєднанні з вторинно-хронічним піелонефритом і внутрішньоклітинною інфекцією у дитини 7 років

Резюме. У статті описаний випадок гемолітичної анемії, що попередньо не була діагностована у пацієнтки 7 років, постановку правильного діагнозу якої ускладнювала наявність супутніх захворювань. У результаті ретельного обстеження у дівчинки були виявлені спадкова микросферо-

цитарна гемолітична анемія Минковского — Шоффара, вторинний хронічний обструктивний піелонефрит і хронічна персистоюча внутрішньоклітинна микст-інфекція.

Ключові слова: гемолітична анемія; вторинний хронічний піелонефрит; внутрішньоклітинна інфекція; діти

I.G. Samoylenko¹, V.V. Dolinsky¹, M.V. Karpovich¹, E.N. Pavlov¹, E.V. Tkachenko²

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²Municipal Medical Institution Pediatric Territorial Medical Association, Kramatorsk, Ukraine

Clinical case of hemolytic anemia combined with secondary chronic pyelonephritis and intracellular infection in a 7-year-old child

Abstract. Hemolytic anemias are group of diseases that are characterized by decreased lifetime of erythrocytes due to their accelerated destruction caused by membrane and enzymopathies of red blood cells, defects in globin synthesis or external factors such as intoxications and autoimmune processes. The most common hemolytic anemia in Europe is hereditary spherocytosis, which occurs in a ratio of 1 : 2000. Hereditary spherocytosis (Minkowski — Chauffard disease) is hereditary microspherocytic hemolytic anemia, which occurs as a result of mutation, leading to the erythrocyte membrane defect. Clinical manifestations of Minkowski — Chauffard anemia may vary from asymptomatic to fulminant hemolytic anemia, but commonly this disease has a undulant course. In our clinical practice, we observed hereditary spherocytosis combined with secondary chronic pyelonephritis and chronic persistent intracellular infection in a 7-year-old girl. The patient complained of high fever, general fatigue and weakness, and pain in the lower extremities. Complete doubling of the left kidney and urethra was diagnosed in a patient (her father has the same congenital

pathology, which was diagnosed after the birth of his daughter) and refluxing megaureter of the lower half of left doubled kidney in the first year of her life. The girl underwent heminephro-ureterectomy on the left. Despite the surgical intervention, a secondary chronic pyelonephritis developed. Due to frequent anemia, patient was previously observed in the hematological department, but diagnosis of hemolytic anemia was not confirmed. Our clinical case shows that presence of concomitant diseases, especially chronic intracellular infection combined with pyelonephritis, can significantly complicate hemolytic anemia. Pale skin and mucous membranes are considered as a symptom of pyelonephritis, and ictericity is considered as a manifestation of liver damage with intracellular infection. As a result, more detailed examination and specific laboratory tests are not performed, and patient remains without adequate treatment for a long time, which significantly worsens his prognosis and quality of life.

Keywords: hemolytic anemia; secondary chronic pyelonephritis; intracellular infection; children