



Желчнокаменная болезнь у пациента с наследственным сфероцитозом

Шкляев А. Е.^{1,2}, Зайцева В. В.¹, Бессонов А. Г.², Дударев В. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, 426034, Россия)

² Бюджетное учреждение здравоохранения «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения», (Воткинское шоссе, 57, г. Ижевск, Россия)

Для цитирования: Шкляев А. Е., Зайцева В. В., Бессонов А. Г., Дударев В. М. Желчнокаменная болезнь у пациента с наследственным сфероцитозом. 2023; 218(10): 229–233. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-229-233

✉ Для переписки:

Шкляев Алексей

Евгеньевич

shklyaevalseksey@

gmail.com

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, ректор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Зайцева Валентина Васильевна, студентка 6 курса лечебного факультета

Бессонов Алексей Геннадьевич, к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением

Дударев Валерий Михайлович, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с наследственной гемолитической анемией и развившейся на её фоне желчнокаменной болезнью. Продемонстрированы данные ультразвуковых исследований органов брюшной полости, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, динамика лабораторных показателей. Пациенту проведена спленэктомия с холецистэктомией, представлены данные послеоперационного периода. Целью статьи стало изучить на примере настоящего клинического случая особенности течения наследственного сфероцитоза, осложненного желчнокаменной болезнью, у взрослого пациента; оценить целесообразность представленного варианта тактики ведения пациентов с данной патологией. Показано, что на современном этапе, несмотря на динамичный темп развития, фармакология не предлагает эффективной терапии, и спленэктомия остается практически единственным методом лечения наследственного сфероцитоза. Удаление селезенки ликвидирует внутриселезеночный гемолиз и, следовательно, корректирует анемию. Нередко, при развитии желчнокаменной болезни в результате гемолиза, спленэктомия выполняется в сочетании с холецистэктомией.

Ключевые слова: спленэктомия, наследственный сфероцитоз, гемолитическая анемия, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия

EDN: IVASHX



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-229-233>

Cholelithiasis in a patient with hereditary spherocytosis

Alexey E. Shklyayev^{1,2}, Valentina V. Zaitseva¹, Alexey G. Bessonov², Valeriy M. Dudarev¹¹ Izhevsk State Medical Academy, (281, st. Kommunarov, Izhevsk, 426034, Russia)² First republican Clinical Hospital, (57, Votkinskoe highway, Izhevsk, 426039, Russia)

For citation: Shklyayev Alexey E., Zaitseva Valentina V., Bessonov Alexey G., Dudarev Valeriy M. Cholelithiasis in a patient with hereditary spherocytosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 229–233. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-229-233

✉ *Corresponding author:*

Alexey E. Shklyayev
shklyayevaleksey@gmail.com

Alexey E. Shklyayev, DM, PhD, Professor, Rector of medical academy, Professor of the Department of Faculty Therapy with the course of endocrinology and hematology; ORCID: 0000-0003-2281-1333, Researcher ID: T-6517-2017, Scopus Author ID: 57220992865

Valentina V. Zaitseva, 6th year student of the General Medicine Department

Alexey G. Bessonov, PhD, Head of the Gastroenterology Department, First Republican Clinical Hospital

Valeriy M. Dudarev, assistant of the Department of Faculty Therapy with course of endocrinology and hematology

Summary

The article presents a clinical observation of a patient with hereditary hemolytic anemia and cholelithiasis that developed from it. The record of ultrasound of the abdominal, magnetic resonance cholangiopancreatography, and the movement of laboratory parameters are demonstrated. The patient underwent splenectomy with cholecystectomy, the information of the postoperative period are presented. The purpose of the article was to study, using the example of this clinical case, the features of the course of hereditary spherocytosis complicated by cholelithiasis in an adult patient; to assess the feasibility of the presented variant of the tactics of managing patients with this pathology. It is shown that at the present stage, despite the dynamic pace of development, pharmacology does not offer effective therapy, and splenectomy remains the only method for treating hereditary spherocytosis. Removal of the spleen eliminates intrasplenic hemolysis and therefore corrects the anemia. With the development of gallstone disease as a result of hemolysis, splenectomy is performed in combination with cholecystectomy.

Keywords: splenectomy, hereditary spherocytosis, hemolytic anemia, cholelithiasis, cholecystectomy

Наследственный сфероцитоз (НС) — это гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие врожденной патологии белков мембраны эритроцитов. В результате дефекта повышается её проницаемость для ионов натрия, что приводит к морфологической аномалии — набуханию эритроцитов, отщеплению в селезенке части поверхности клеток и, как следствие, укорочению продолжительности их жизни со 120 до 12–14 дней [1, 6]. Дефектные белки провоцируют утрату стабильности мембраны эритроцита и его трансформацию в сфероцит, неспособный к изменению формы при прохождении через синусы красной пульпы селезенки. В результате в периферической крови появляются шаровидные эритроциты, которые разрушаясь, ведут к развитию анемии. Такая анемия встречается с частотой 1:2000–1:5000 и диагностируется в любом возрасте, чаще в детском, но при спокойном или бессимптомном течении может обнаружиться у молодых и взрослых людей [2].

Клинике сфероцитоза, дебютировавшего в детстве, особенно с тяжелым течением, свойственны типичные внешние признаки, такие как башенная форма черепа, седловидный нос, измененное расположение зубов, высокое небо, микрофтальм [3]. Во взрослом возрасте это характерная триада: анемия, желтуха и спленомегалия. Симптомы

классически имеют тенденцию к преходящему течению с периодами ремиссии и обострений в виде кризов. Анемия и желтуха обусловлены распадом эритроцитов и непрямой гипербилирубинемией. Спленомегалия сохраняется постоянно, при этом селезенка может продолжать увеличиваться в ходе инфекционных заболеваний в результате усиления интенсивности гемолиза [2].

В случаях с классической клиникой и типичной картиной лабораторных и инструментальных данных постановка диагноза трудностей не вызывает. Подозревать НС позволяет обнаружение микросфероцитов в мазке крови, большое количество ретикулоцитов и гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. Однако при отсутствии сфероцитов и ретикулоцитов полностью исключить диагноз НС с бессимптомным течением нельзя, особенно у взрослых пациентов [4, 5]. Важная роль принадлежит знанию семейного анамнеза и комплексному обследованию пациентов, позволяющему исключить другие причины гемолиза, например, аутоиммунную гемолитическую анемию.

На данный момент не существует фармакотерапии, способной стабилизировать мембрану эритроцитов, замедлить гемолиз или облегчить симптомы. Единственным методом лечения НС является

радикальная спленэктомия, хоть и не устраняющая дефект морфологии эритроцитов, но обеспечивающая клиническое выздоровление [6]. Оптимальный возраст для проведения операции — 5–6 лет, однако, допустимо её проведение и во взрослом возрасте [7]. Показания к спленэктомии при НС определяются тяжелой формой заболевания у детей до 3-х лет, средне-тяжелой формой, высокой билирубинемией и значительным ретикулоцитозом для предотвращения развития желчнокаменной болезни в возрасте 6–12 лет и легкой формой, если камни в желчном пузыре уже выявлены.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), наряду с гемолитическими и апластическими кризами, являясь одним из осложнений, характерных для НС. Большинство камней в желчном пузыре образуется из холестерина, но при ряде состояний, включая гемолитические анемии, распространены пигментные камни, появление которых связано с повышенным уровнем неконъюгированного билирубина в сыворотке крови. Несмотря на относительно небольшой размер по сравнению с холестериновыми,

пигментные камни с такой же вероятностью вызывают механическую желтуху [6]. Обычно дебют ЖКБ у пациентов с НС наблюдается в возрасте 2–4 лет. С возрастом частота встречаемости камнеобразования увеличивается, к 18 годам затрагивая около половины пациентов [2]. Независимо от того, что только около 30% пациентов с бессимптомной ЖКБ нуждаются в хирургическом вмешательстве, гемолитические анемии являются предикторами более серьезного течения заболевания и зачастую требуют профилактической холецистэктомии [5].

Одновременное удаление селезенки и желчного пузыря не является инновацией в гематологии и хирургии, так как в случае пациентов с НС, консервативная терапия ЖКБ также оказывается неэффективна [8]. С появлением лапароскопической хирургии подход стал миниинвазивным, а накопленный опыт позволяет говорить о том, что после лапароскопической спленэктомии с холецистэктомией можно ожидать низкого уровня осложнений и стойкой коррекции гематологических нарушений [9].

Клиническое наблюдение

Пациент А., 27 лет, поступил в клинику 02.03.2023 с жалобами на ночные, не связанные с приемом пищи, боли в эпигастриальной области и правом подреберье до 8 баллов по ВАШ и желтуху, появляющуюся непосредственно после приступов болей. Также беспокоил многократный кашицеобразный стул, в том числе ночные эпизоды дефекации, периодическая тошнота, снижение массы тела на 13 кг за 2 месяца и общая слабость.

Из анамнеза известно, что первый эпизод болей был 14.01.2023, после чего пациент был консультирован гастроэнтерологом частной клиники, проведена ФГДС — гастродуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс 2 ст., по данным УЗИ — признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени по типу гепатита, желчный пузырь 3,5*9,5 с большим количеством мелкодисперсной эховзвеси и гиперэхогенных масс (Рисунок 1). Был выставлен диагноз — обострение хронического калькулезного холецистита с ДЖВП, сладж желчи, ЖКБ под вопросом, гепатит неуточненной этиологии. По поводу неэффективности назначенного амбулаторного лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты (250 мг 3 раза в день) и адеметионина (800 мг 1 раз в день № 5 внутривенно капельно, затем по 400 мг внутрь) был консультирован гастроэнтерологом

1 Республиканской клинической больницы и госпитализирован для определения дальнейшей тактики лечения.

Со слов пациента, в 2018 году ему был выставлен диагноз талассемия. Также с рождения отмечалось периодическое пожелтение кожных покровов, в детстве проводились многократные гемотрансфузии после каждого эпизода желтухи, после которых улучшалось общее самочувствие, исчезала желтуха. Однако в связи с недоступностью квалифицированной медицинской помощи, в детском возрасте диагноз выставлен не был. Помимо этого, известно, что у отца была проведена спленэктомия по поводу гемолитической анемии, у дочери пациента диагностирована болезнь Минковского-Шоффара.

Объективно при поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы иктеричные, отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота 16 в минуту. Язык влажный, обложен желтоватым налетом, больше на корне. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии, в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, по Курлову размеры 11*8*7 см. Желчный пузырь не пальпируется. В зоне Шоффара умеренная болезненность. Селезенка пальпируется.

На следующий после поступления в стационар день (03.03.23) у пациента появились острые боли в эпигастриальной и правой подреберной области, после чего усилилась желтуха, еще через день (04.03.23) отмечалось однократное повышение температуры до 38,3 °С. Вечером 05.03.23 снова появились жалобы на острую боль в эпигастрии, которая купировалась приемом мебеверина 200 мг, назначен контроль лабораторных показателей крови.

Было выполнено УЗИ (06.03.23) — признаки диффузных изменений печени с небольшим увеличением за счет левой доли, лимфаденопатии ворот печени, невоспалительного «отека» стенок и эховзвеси

Рисунок 1. УЗИ, увеличенный желчный пузырь с эховзвесью в просвете (указано стрелками).



Таблица 1.
Динамика лабораторных показателей крови.

Показатель	03.03	06.03	09.03	16.03	20.04
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,98	5,78	4,56	5,54	4,63
Эритроциты, *10 ¹² /л	3,2	3,2	3,51	5,4	4,43
Гемоглобин, г/л	106	104	112	123	147
МСV, фл	100,3	101,2	101,7	100,5	102,0
МСН, пг	33,1	32,4	31,9	33,7	30,8
МСНС, мг/дл	33	32	31,4	32,8	33,9
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	265	215	217	213,5	308
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	87,7	92,4	72,1	44,35	55
Аланинаминотрансфераза, ед/л	102,6	98,7	58,5	73,4	38
Билирубин общий, мкмоль/л	128,3	695	308	54,07	10,8
Билирубин прямой, мкмоль/л	44	593,7	140	14,01	3,3
Билирубин не прямой, мкмоль/л			168	40,06	7,5
Щелочная фосфатаза, ед/л	233,6	333,6	249	143,2	78
Гамма-глутамилтрансфераза, ед/мл	99	1000	145,9	57,1	15

Таблица 2.
Исследование диаметра эритроцитов в мазке крови (06.03.23).

Диаметр, мкм	Количество эритроцитов, %
5	14
6	52
7	10
8	16
9	8

Рисунок 2.
Интраоперационная лапароскопическая картина. Селезенка.



желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы, спленомегалии, тенденции к расширению холедоха. По данным МРХПГ (06.03.2023) признаки обострения калькулезного холецистита, деформации желчного пузыря, гепатоспленомегалии, дилатации воротной вены.

В анализах крови были выявлены анемия, холестатический, цитолитический синдромы (Таблица 1).

В отделении пациенту проводилась инфузионная терапия без явного клинико-лабораторного положительного ответа. Ежедневно применялись препараты адemetионин 800 мг, дротаверин 40 мг/2мл, фамотидин 20 мг/5 мл, 0,9% раствор натрия хлорида 500 мл, раствор Рингера 500 мл.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение находит подтверждение в общемировой тенденции на применение в качестве эффективного метода лечения наследственного сфероцитоза радикальной спленэктомии, останавливающей патологический гемолиз в селезенке. Уникальность настоящего

Для исключения аутоиммунной природы анемии была проведена прямая и непрямая проба Кумбса — результат отрицательный. Взят анализ на диаметр эритроцитов для решения вопроса о дальнейшей спленэктомии (06.03.23) — в мазке крови анизоцитоз с тенденцией к микроцитозу; часть представлена микросфероцитами (Таблица 2).

На консилиуме был рассмотрен вопрос о холецистэктомии. Консультация гематолога (07.03.23): данных, подтверждающих диагноз «талассемия», у пациента нет. На основании клинических, лабораторных данных и данных УЗИ выставлен диагноз: Микросфероцитарная анемия со спленомегалией. ЖКБ. Рекомендована спленэктомия с холецистэктомией, с диагнозом ЖКБ, обострение хронического холецистита, микросфероцитарная анемия со спленомегалией, хронический гепатит, пациент был переведен в хирургическое отделение.

13.03.23 была проведена операция в объеме: лапароскопическая холецистэктомия, лапароскопическая спленэктомия с извлечением резецированной селезенки через дополнительный разрез (Рисунок 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений, контрольный биохимический анализ крови: общий билирубин — 54,07 мкмоль/л (за счет прямого — 14,01 мкмоль/л, непрямого — 40,06 мкмоль/л), АЛТ — 73,4 ед/л, АСТ — 44,35 ед/л. В удовлетворительном состоянии 21.03.23 пациент выписан домой, в послеоперационный период рекомендована щадящая диета, прием панкреатина в дозе 25000 ЕД 3 раза в день, контроль лабораторных показателей, в том числе гемостаза, УЗИ органов брюшной полости через 1 месяц, наблюдение гастроэнтеролога, а также вакцинация против менингококковой, пневмококковой инфекции. Осмотрен через месяц — жалобы отсутствуют, признаков холестаза, анемии нет.

клинического случая в том, что несмотря относительно благоприятное течение симптоматически и на позднюю, вследствие этого, диагностику, заболевание тем не менее повлекло за собой осложнение и потребовало радикального оперативного вмешательства, поскольку проводимая

неоднократно консервативная терапия ни на одном этапе не давала длительного и полного ответа. На настоящий момент фармакология не позволяет осуществлять эффективную консервативную терапию наследственных гемолитических анемий, связанных с мембранопатиями, и наследственного сфероцитоза в частности. Ведущая роль в лечении отводится спленэктомии, выполнение которой при

осложнении сфероцитоза желчнокаменной болезнью, целесообразно одновременно с холецистэктомией. Своевременная диагностика желчнокаменной болезни и наследственной гемолитической анемии у пациента в данном клиническом наблюдении, а также в срок проведенное оперативное вмешательство позволили добиться благоприятного исхода.

Литература | References

- Rukavitsyn O. A. Anemia. Brief guide for practitioners of all specialties. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow. GEOTAR-Media, 2021. 352 p. (in Russ.)
Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей под ред. О. А. Рукавицына 2-е издание, переработанное и дополненное. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 352 с.
- Romanenko N. A. Hereditary hemolytic anemias. Membranopathy (lecture) part 1. *Bulletin of Hematology*. 2022. No.1. (in Russ.)
Романенко Н. А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (лекция) часть 1. Вестник гематологии. 2022. № 1.
- Lugovskaya S. A., Pochtar' M. E. *Gematologicheskii atlas*. Moscow. Triada Publ., 2004. (in Russ.)
Луговская С. А., Почтарь М. Е. Гематологический атлас. — М.: Триада, 2004.
- Asatryan T. T., Zenina M. N., Chernysh N. Yu., Gaykovaya L. B. Clinical and laboratory profile of hereditary spherocytosis. *Bulletin of the North-Western State Medical University. I. I. Mechnikov*. 2019;11(1):65–72. (in Russ.) doi: 10.17816/mechnikov201911165-72.
Асатрян Т. Т., Зенина М. Н., Черныш Н. Ю., Гайковская Л. Б. Клинико-лабораторный профиль наследственного сфероцитоза. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2019. — Т. 11. — № 1. — С. 65–72. doi: 10.17816/mechnikov201911165-72.
- Konca Qapan, Soker Murat, Taf Mehmet Ali, Ruken Yildirim. Hereditary Spherocytosis: Evaluation of 68 Children. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015; 31(1): 127–132. doi: 10.1007/s12288-014-0379-z.
- Starodubtseva M. N., Mitsura E. F., Chelnokova I. A., Kondrachuk A. N., Yegorenkov N. I. Structural diversity of erythrocytes in patients with hereditary spherocytosis. *Health and Ecology Issues*. 2018;(2):109–114. (In Russ.) doi: 10.51523/2708-6011.2018-15-2-22.
Стародубцева М. Н., Мицура Е. Ф., Челнокова И. А., Кондрачук А. Н., Егоренков Н. И. Структурное разнообразие эритроцитов пациентов с наследственным сфероцитозом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; (2):109–114. (In Russ.) doi: 10.51523/2708-6011.2018-15-2-22.
- Bordyugova O. V., Marchenko E. N., Yuldasheva S. A., Shevtsova E. I. Cholelithiasis in children with hereditary spherocytosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(11):31–35. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-31-35.
Бордюгова Е. В., Марченко Е. Н., Юлдашева С. А., Шевцова Е. И. Желчнокаменная болезнь у детей с наследственным сфероцитозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(11):31–35. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-31-35.
- Shklyayev A. E., Semenovych E. A., Maksimov K. V. Management of postprandial distress syndrome in a young patient with the course application of still mineral water “Uvinskaya”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 89–93. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93.
Шкляев А. Е., Семеновых Е. А., Максимов К. В. Коррекция постпрандиального дистресс-синдрома у молодой больной курсовым применением негазированной минеральной воды «Увинская». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;181(9): 89–93. doi:10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93.
- Shchebenkov M. V., Ryazantsev A. I. laparoscopic cholecystectomy and drainage of choledoch in obturated choledocholithiasis in a child 3 years old. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2020. Vol. 10. No. 3S. P. 201. (in Russ.)
Щебенков М. В., Рязанцев А. И. Лапароскопическая холецистэктомия и дренирование холедоха при обтурационном холедохолитиазе ребенка 3 лет // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2020. — Т. 10. — № 3S. — С. 201.