

Тяжелые формы наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной цитомегаловирусной инфекцией

КОМАРОВА А. А.¹, САРКИСЯН Е. А.^{1,2}, ХОХЛОВА А. П.¹, ПОЛЯК Е. А.¹, ВЕРШИННИКОВА В. А.¹, БАЛТАЕВА К. Р.¹, КАНЦЕРОВА Д. Р.¹, МИРОНОВА В. А.¹, МАКАРОВА Л. М.², БЕЛАЯ А. Л.², АТАПИНА А. Е.², ЛЮБЕЗНОВА И. Г.²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — причина возникновения пороков развития, внутриутробной гибели плода, тяжелого генерализованного заболевания с летальным исходом, а также изменений со стороны гемопоэза. Пантропность ЦМВ и особенности иммунопатогенеза врожденной ЦМВИ инициируют аутоиммунные заболевания, декомпенсацию сочетанных патологий. Ниже приведены два случая тяжелого наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной ЦМВИ.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, ЦМВИ, наследственный сфероцитоз, болезнь Минковского-Шоффара, аутоиммунная гемолитическая анемия

Severe forms of hereditary spherocytosis in children with congenital active cytomegalovirus infection

Komarova A. A.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Khokhlova A. P.¹, Polyak E. A.¹, Vershinnikova V. A.¹, Baltayeva K. R.¹, Kantserova D. R.¹, Mironova V. A.¹, Makarova L. M.², Belaya A. L.², Atapina A. E.², Lyubeznova I. G.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the cause of fetal malformations, fetal death, severe generalized disease up to death, and changes in hematopoiesis. It should be noted that the pantropic effects of the virus and the peculiarities of the immunopathogenesis of congenital CMV infection are often the basis for the occurrence of autoimmune diseases. Also CMV can be the reason in decompensation of combined pathologies. Below are two cases of severe hereditary spherocytosis in children with congenital active CMV infection.

Keywords: Congenital cytomegalovirus infection, CMV infection, Hereditary spherocytosis, Minkowski Chaffard disease, Autoimmune hemolytic anemia

Для цитирования: Комарова А.А., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Поляк Е.А., Вершинникова В.А., Балтаева К.Р., Канцеров Д.Р., Миронова В.А., Макарова Л.М., Белая А.Л., Атапина А.Е., Любезнова И.Г. Тяжелые формы наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной цитомегаловирусной инфекцией. *Детские инфекции*. 2024; 23(1):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-55-61

For citation: Komarova A.A., Sarkisyan H.A., Khokhlova A.P., Polyak E.A., Vershinnikova V.A., Baltayeva K.R., Kantserova D.R., Mironova V.A., Makarova L.M., Belaya A.L., Atapina A.E., Lyubeznova I.G. Severe forms of hereditary spherocytosis in children with congenital active cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-55-61

Информация об авторах:

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; komarova.anna.09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9808-1931>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; nas.hokhlova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

Поляк Екатерина Андреевна (Polyak E.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; yumiko915325@icloud.com; <https://orcid.org/0009-0008-4732-4084>

Вершинникова Виктория Анатольевна (Vershinnikova V.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; vikankor@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-0591-2801>

Балтаева Камилла Рустамовна (Baltayeva K.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; baltayeva-kamila@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8013-9374>

Канцеров Дилана Риатовна (Kantserova D.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; dilanakantserova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5338-8729>

Миронова Вероника Андреевна (Mironova V.), студент 4 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; mironovaveronika9048@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0817-4959>

Макарова Людмила Михайловна (Makarova L.), заведующий 8-м инфекционным отделением для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; makarova.inf8@yandex.ru

Белая Анна Львовна (Belaya A.), врач неонатолог, 8 инфекционное отделение для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; annabelaia.dgkb9@mail.ru

Атапина Анастасия Евгеньевна (Atapina A.), врач педиатр, 9 инфекционное отделение, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; a2602@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5450-2677>

Любезнова Ирина Геннадьевна (Lyubeznova I.), заведующий 9-м инфекционным отделением, Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского; lyubeznovairina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7807-880X>

Наследственный сфероцитоз (НС, Hereditary spherocytosis, МКБ-10 D58.0) — наследственная гемолитическая анемия вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования. Измененная морфология и

более короткая продолжительность жизни эритроцитов при НС связана с дефицитом или дисфункцией одного из элементов цитоскелета, функцией которых является поддержание формы, устойчивость к деформации и эластичности эритроцита. Клиническое течение НС варьирует по степени тяжести от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом. Клинические проявления в типичных слу-

чаях — анемия, желтуха и спленомегалия различной степени выраженности. Иногда умеренно выраженный НС может сопровождаться другими заболеваниями, для которых характерна спленомегалия, например, инфекционный мононуклеоз, активная цитомегаловирусная инфекция, которые усиливают проявления НС и являются причинами хронического гемолиза [1].

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ, Congenital cytomegalovirus infection, МКБ-10 P35.1) — заболевание, развивающееся в результате антенатальной передачи возбудителя от матери к плоду. Это может произойти как при первичном заражении беременной, так и реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или же при встрече серопозитивной матери с другим штаммом цитомегаловируса (ЦМВ) [2, 3]. Вероятность передачи вируса плоду при первичном инфицировании возрастает по мере увеличения срока беременности (от 30% в I триместре к 72% в III триместре) [4]. ВЦМВИ занимает первое место среди TORCH-инфекций по формированию разнообразных пороков развития и встречается у 0,2–6,1% живорожденных [5, 6]. Заболевание отличается широким спектром клинических симптомов, однако чаще всего вирус тропен к гепатоцитам, клеткам костного мозга, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [2]. Анемия — одно из частых проявлений этой инфекции, но редко встречается упоминание ее тяжелого течения. ЦМВ чаще вызывает анемию гемолитического характера [7]. Иногда низкий уровень гемоглобина и высокая потребность в трансфузии у детей с ВЦМВИ могут быть связаны с сопутствующим наследственным дефектом строения эритроцитов [8].

В научной медицинской литературе недостаточно данных о течении ВЦМВИ у детей с генетически обусловленной патологией строения мембраны эритроцитов. В статье приведено описание двух клинических наблюдений: у детей имела место ранняя манифестация НС на фоне активной ВЦМВИ, которая осложнила течение заболевания. Получено информированное согласие законных представителей.

Клинический случай 1. Ребенок М. от 4 беременности, 3 родов на 35,6 неделе гестации. Акушерский анамнез отягощен: настоящая беременность 4-я (1 — замершая) протекала на фоне ОРВИ с 19–20 недели, анемии I степени с 25 недели. На ультразвуковом скрининге (УЗ-скрининг) на 24 неделе гестации у плода был выявлен асцит. На 28 неделе — ускорение линейного кровотока в средней мозговой артерии, неиммунная водянка плода. Было проведено внутриутробное переливание крови (ВПК). На 33 неделе, по данным УЗ-скрининга, выявлена гепатоспленомегалия плода, эхографические признаки анемии, что потребовало повторного проведения ВПК. Масса тела при рождении 2620 г, длина 48 см, окружность груди 29 см, окружность головы 33 см, оценен по шкале APGAR 2/3/5 баллов. Показатели физического развития соответствовали 50-му перцентилю по таблицам INTERGROWTH-21st. Тяжелая асфиксия в родах потребовала проведения реанимационных мероприятий в родильном зале и после стабилизации состояния перевода ребенка отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). При клиническом осмотре на 1 сутки жизни состояние тяжелое, кожные покровы иктеричные, гепатоспленомегалия, увеличение размеров живота, в лабораторных исследованиях отмечалась гипербилирубинемия (общий билирубин 164 мкмоль/л, непрямая фракция 158 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз (АЛТ 89 ЕД/л, АСТ 153 ЕД/л). Анемия (Hb 90 г/л), диагностированная с первых суток

жизни, потребовала проведения гемотрансфузий. Установлен диагноз: врожденная генерализованная инфекция вирусной этиологии в сочетании с неиммунной водянкой плода, хилоперитонеумом, неонатальным гепатитом, врожденной пневмонией и тяжелой гемолитической анемией.

Отмечалось нарастание симптомов полиорганной недостаточности: необходимость респираторной и кардиотонической поддержки, гепатоспленомегалия, желтуха, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин 256,8 мкмоль/л, прямой — 42 мкмоль/л), синдром цитолиза (АЛТ 96 ЕД/л, АСТ 159 ЕД/л), тромбоцитопения (59×10^9 /л), синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС). С целью дальнейшего обследования и лечения на 6 сутки жизни ребенок был переведен в ОРИТН многопрофильной детской больницы. Клиническое состояние ребенка, признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности потребовали проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в жестких режимах, массивной кардиотонической поддержки. Признаки цитолиза, неонатальной гипербилирубинемии за счет непрямой фракции, обусловили объем диагностических и лечебных мероприятий в ОРИТН, а в дальнейшем в отделении второго этапа выхаживания многопрофильной детской больницы.

При осмотре на 6 сутки жизни особого внимания заслуживали яркая иктеричность кожных покровов и выраженная гепатоспленомегалия: печень выступала из-под реберной дуги на 5 см, селезенка на 4 см. Обращали на себя внимание также стигмы дизэмбриогенеза: низко посаженные уши и короткая шея. По данным динамического ультразвукового исследования (УЗИ) размеры печени оставались увеличенными, структура умеренно нарушена, что в совокупности с синдромами цитолиза и холестаза указывало на неонатальный гепатит, обусловленный внутриутробной инфекцией, предположительно герпесвирусной этиологии. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ЦМВ в крови ($7,1 \times 10^5$ копий/мл) и слюне ($8,7 \times 10^5$ копий/мл) на третьей неделе жизни. Ребенку был назначен ганцикловир в дозе 12 мг/кг/сутки (по 6 мг/кг 2 раза/сутки) и специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин. На фоне лечения ганцикловиром у ребенка отмечалось снижение гемоглобина до 101,8 г/л и гематокрита до 31,8%. Учитывая возможное угнетающее воздействие ганцикловира на гемопоэз, произведена его замена на валганцикловир в дозе 32 мг/кг/сут.

Динамика диагностически значимых лабораторных показателей представлена в таблице 1.

По результатам проведенных исследований у ребенка выявлены гипорегенераторная анемия, тромбоцитопения, синдром цитолиза, гипербилирубинемия, гиперферритинемия, повышение белков острой фазы. По данным нейросонографии (НСГ), проведенной на 6 сутки жизни, выявлено повышение эхогенности перивентрикулярных зон, недостаточная дифференцировка рисунка борозд и извилин.

На протяжении нахождения ребенка в стационаре проводилось лечение, представленное в таблице 2.

Длительность терапии в условиях ОРИТН составила 1 месяц 23 дня. Несмотря на положительную динамику на фоне противовирусной терапии (снижение вирусной нагрузки, уровня IgG и IgM к *Cytomegalovirus*, табл. 1), наблюдалась частая потребность в проведении трансфузии ребенку эритроцитарной массы, что в сочетании со снижением осмотической резистентности эритроцитов и сдвигом кривой Прайс-Джонса влево обусловило проведение диагностического поиска в сторону наследственных гемолитических анемий. Впоследствии был диагностирован НС с

Таблица 1. Лабораторные показатели клинического и биохимического анализа крови динамике
Table 1. Laboratory indicators of clinical and biochemical analysis of blood dynamics

Клинический анализ крови									
Показатель/возраст	6 с.ж.	11 с.ж.	14 с.ж.	21 с.ж.	30 с.ж.	1 мес 25 сут	2 мес 8 сут	3 мес 15 сут	3 мес 23 сут
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,83	2,42	3,75	2,96	4,35	2,84	2,53	3,4	4,25
Гематокрит, %	32,9	21,5	31,3	23,8	34,7	23,4	21,9	29,4	35,7
Гемоглобин, г/л	112,5	67,3	98,5	76,1	111,0	77,0	68,0	93,4	121,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	74,0	19,7	19,9	45,9	33,3	55	66	152	142,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,34	16,1	9,62	13,07	8,34	4,32	10,35	6,71	11,55
Ретикулоциты, %	1,4	1,43	1,39	1,23	1,19	1,55	1,58	1,15	1,06
Биохимический анализ крови									
Показатель/возраст	5 с.ж.	11 с.ж.	25 с.ж.	1 мес 9 сут	1 мес 23 сут	2 мес 2 сут	2 мес 16 сут	3 мес 1 сут	3 мес 21 сут
Общий белок, г/л	46,9	43,0	54,4	51,8	51,0	55,2	55,6	54,3	54,9
Альбумин, г/л	29	29	31	32	29	35	38	38	38
АЛТ, Ед/л	87	58	116	215	127	87	232	363	180
АСТ, Ед/л	146	150	132	156	92	59	132	179	78
Мочевина ммоль/л	34,7	9,8	8,2	6,9	6,3	6,2	7,9	5,2	3,7
Креатинин, мкмоль/л	193	68,93	51,9	33,66	23,92	23,72	26,5	23,5	29,5
Билирубин общий, мкмоль/л	222,8	108,8	50,8	24,5	13,0	11,7	9,7	7,4	6,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	63,6	68,7	38,5	17,2	8,2	6,3	6,8	4,7	5,2
Билирубин непрямой, мкмоль/л	159,2	40,1	12,3	7,3	4,8	5,4	2,9	2,7	1,2
С-реактивный белок, мг/л	1,7	74,2	44,7	6,5	2,7	2,5	2,6	1,0	0,4
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	428	360	—	—	—	—	386	—	—
Щелочная фосфатаза, Ед/л	59	45	102	404	400	—	—	—	336
Холестерин, ммоль/л	—	2,14	—	—	3,46	—	3,30	—	2,57
	1 мес 2 сут	1 мес 16 сут	2 мес 2 сут	2 мес 16 сут	3 мес 15 сут	3 мес 21 сут			
Ферритин, нг/мл	2819,9	3190,4	2358,4	2294,0	2398,1	1799,0			
Исследования на Cytomegalovirus									
Показатель/возраст	18 с.ж.		29 с.ж.		2 мес 15 сут		3 мес 20 сут		
ДНК Cytomegalovirus в крови, копий/мл	7,1 x 10 ⁵		5,6 x 10 ⁵		4,3 x 10 ⁵		3,8 x 10 ⁵		
IgG к Cytomegalovirus, Ед/мл	95,8		67,3		34,6		26,6		
IgM к Cytomegalovirus, Ед/мл	6,37		6,11		5,61		3,74		

гетерозиготной мутацией гена *SPTA2*. Через 111 дней, в возрасте 3 месяцев 25 суток жизни, ребенок выписан из стационара в стабильно тяжелом состоянии. Длительность нахождения на 2-ом этапе выхаживания составила 1 месяц 28 дней. Масса тела при выписке 4678 г (+ 1758 г),

длина тела 51 см (+ 3 см), отмечалось отставание в физическом и психомоторном развитии.

В настоящий момент ребенок в возрасте 1 года имеет высокую трансфузионную зависимость, нуждается в регулярной госпитализации в гематологические отделения. Ге-

молитические кризы случаются раз в 1—1,5 месяца, требуют экстренной госпитализации и проведения гемотрансфузии. Сохраняется задержка в физическом и нервно-психическом развитии. Отмечаются признаки цирроза печени: по данным эластометрии, проведенной в возрасте 6 месяцев жизни, плотность ткани печени 15 кПа, что соответствует стадии F4 по шкале METAVIR. В дальнейшем ребенку потребуются трансплантация печени. Тяжесть заболевания усугубляется нарастающим гиперспленизмом — в будущем высока вероятность спленэктомии.

Клинический случай 2. Ребенок X. от 5 беременности 3 срочных родов матери с отягощенным акушерским анамнезом (1-я беременность — перинатальная гибель, 3-я — замершая, на 4-й выявлено течение ЦМВ-инфекции, с проведенной терапией в течении беременности, закончилась внутриутробной гибелью плода). Данная беременность протекала с подозрением на ЦМВИ (моноклеозоподобный синдром, повышение температуры тела, положительные IgG в начале беременности с не высокой avidностью на 16 неделе гестации). Масса тела ребенка при рождении 3200 г, длина 52 см, по шкале APGAR 8/9. Наследственность ребенка отягощена: дядя по материнской линии умер в возрасте 20 лет от желудочно-кишечного кровотечения на фоне цирроза печени, бабушка по материнской линии перенесла гепатит в легкой форме (анамнестические данные со слов родителей). На 10 день жизни методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне. Течение ВЦМВИ было расценено как субклиническая форма: на момент рождения клинически значимые признаки заболевания отсутствовали, как и изменения в гемограмме, биохимический профиль крови и инструментальные обследования без патологий. По данному инфекционному заболеванию лечение мать не получала. В таблице 3 приведены госпитализации ребенка в динамике до поступления в многопрофильную больницу.

Последующая госпитализация в возрасте 9 месяцев и 28 дней по причине стойкого фебрилитета (39,0°С) в течение четырех дней. При физикальном осмотре выявлена субиктеричность кожи и склер, печень и селезенка выступали из-под края реберной дуги на 2 см и 1,5 см соответственно, пальмарная эритема, расширение вен передней брюшной стенки, моча цвета заварки, стул был окрашен. Длина тела 76 см, масса 8,6 кг. По данным лабораторных исследований выявлен цитоллиз (АЛТ 4337 Ед/л, АСТ 2684 Ед/л, лактатдегидрогеназа 1952 Ел/л, гипербилирубинемия с нарастанием (общий билирубин от 136,8 до 396,0 мкмоль/л), лейкоцитоз (от 11,7 до 19,4 на 10⁹/л нейтрофильного характера, выраженная воспалительная активность (С-реактивный белок при поступлении 102,6 мг/л), тяжелая анемия — гемоглобин снижен до 57 г/л. По данным УЗИ органов брюшной полости, гепатоспленомегалия с диффузными изменениями в паренхиме печени, отек парпузырной клетчатки, утолщение стенок желчного пузыря, признаки портальной гипертензии. В возрасте 10 месяцев и 4 дней методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в слюне 5,00 × 10⁵ копий/мл, в крови — 3,50 × 10⁵ копий/мл. На фоне лечения в течение двух дней: пульс-терапия дексаметазоном 0,5 мг/кг по 4 мг, разведенного в 100 мл физиологического раствора в/в капельно 1 раз в сутки, фолиевой (по 1 мг 2 раза в сутки), урсодезоксихолиевой (250 мг) кислот, преднизолон (рег ос, по схеме: 6:00 по 2 таблетки (10 мг), 10:00 и 14:00 по 1 таблетке (5 мг), эзомепразол по 10 мг рег ос 1 раз в сутки, сохранялась потребность в гемотрансфузиях. Выявленные изменения (анемия 57,0 г/л, снижение осмотической резистентности эритроцитов, гиперретикулоцитоз, умеренная полихроматофилия и ани-

зоцитоз) требовали продолжать поиски причины гемолитических кризов. Была документирована мутация в гене *SPTB*. Таким образом был выставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия (НЦ), приобретенная аутоиммунная гемолитическая (трансфузионная изоиммунизация), цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

В возрасте 12 месяцев отмечены признаки желтушного синдрома и гепатоспленомегалия с нарастанием размеров (печень выступала из-под реберной дуги на 4 см, селезенка на 2 см).

Динамика диагностически значимых лабораторных показателей представлена за две госпитализации в таблице 4.

Нужно отметить, что при всех госпитализациях выявлялась ДНК ЦМВ в крови и слюне, нарастание антицитомегаловирусных антител: в 10 месяцев антитела к ЦМВ IgM 1,8 Ед/мл, IgG 180 Ед/мл, при последнем обращении в возрасте 1 года — IgM 2,31 Ед/мл, IgG > 250,0 Ед/мл. Отмечалось повышение трансаминаз (АЛТ до 942 Ед/л, АСТ до 913 Ед/л), и гипербилирубинемия (общий билирубин до 228,1 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции — 155,5 мкмоль/л). При выписке вирусная нагрузка уменьшилась (антитела к ЦМВ IgM 1,5 Ед/мл, IgG 200 Ед/мл, методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в слюне 3,05 × 10⁵ копий/мл, в крови — 2,15 × 10⁵ копий/мл), печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка — на 2 см. В возрасте 1 года масса тела ребенка 9200 г, длина тела — 80 см.

Обсуждение

ВЦМВИ у новорожденных может иметь яркую манифестацию уже с первых минут жизни, требовать серьезных реанимационных мероприятий с рождения, протекать в виде полиорганной недостаточности, или же иметь субклиническое течение с катаральными наблюдениями в амбулаторных условиях [2, 3, 9]. У ребенка из первого клинического наблюдения признаки TORCH-инфекции выявлялись еще до рождения и обусловили крайне тяжелое состояние в неонатальном периоде: ранняя анемия плода привела к неиммунной водянке плода и неоднократно требовалось проведение ВПК. Ранее начало заболевания у первого ребенка требовало широкого диагностического поиска. Ему проведен расширенный неонатальный скрининг [9]. Характерные изменения в биохимическом анализе крови у первого ребенка наблюдались с рождения: повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперферритинемия потребовали расширить диагностический поиск в сторону наследственных заболеваний обмена, наследственного гемосидероза, которые были исключены [10]. Состояние же второго ребенка, у матери которого отягощен анамнез по ЦМВИ, после рождения изначально было расценено как субклиническая форма ЦМВИ из-за отсутствия отклонений в клинических, биохимических и инструментальных показателях. В 6 месяцев жизни у ребенка манифестировал гепатит ЦМВ-этиологии ввиду наличия у ребенка АТ класса IgM и IgG к ЦМВ. Как и в первом случае, многократно потребовалось проведение гемотрансфузий. У обоих детей отмечалась выраженная анемия со снижением осмотической резистентности эритроцитов, что является характерным для гемолитических анемий из группы мембранопатий.

Анемия является одним из симптомов ВЦМВИ, но редко сообщается о ее тяжелом характере [7]. Данный факт обусловил диагностический поиск наследственных гемолитических анемий. В результате молекулярно-генетического исследования у первого ребенка была обнаружена мутация в гене *SPTA2*, а у второго — в гене *SPTB*. Мутации в

Таблица 2. Лечение, проведенное пациенту М. в стационаре
Table 2. Treatment provided to patient M. in the hospital

Направление терапии	Используемые препараты/методы
Дыхательная поддержка	ВЧ ИВЛ* 12.09—05.10, тИВЛ* 06.10—08.11, Неинвазивная вентиляция легких 09.11—14.11. 15.11, в возрасте 1 месяца 24 суток жизни респираторная поддержка прекращена
Антианемическая терапия	Эритроцитарная взвесь (22 дозы), Эритропоэтин, Фолиевая кислота
Инфузионная терапия и парентеральное питание	Декстроза, солевые растворы аминокислоты, жировые эмульсии, поливитамины
Антигеморрагическая терапия	Транексамовая кислота, Этамзилат, Викасол, Концентрат тромбоцитов, Ромиплостим
Антибактериальная, противогрибковая терапия (лечение врожденной пневмонии)	Меропенем, Линезолид, Пиперациллин/тазобактам, Полимиксин В, Амикацин, Цефтазидим/авибактам, Ванкомицин, Флуконазол, Амфотерицин В, Нистатин
Кардиотоническая поддержка	Добутамин; Допамин; Норадреналин
Терапия ВЦМВИ*	Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, ганцикловир (12 мг/кг/сут на протяжении 2 суток), валганцикловир (32 мг/кг/сут, продолжен после выписки)
Холеретическая терапия	Урсодезоксихолевая кислота
Энтеральное питание	Начато с 29 суток жизни, искусственная лечебная смесь с повышенным калоражем

* — ВЧ ИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких; тИВЛ — традиционная искусственная вентиляция легких; ВЦМВИ — врожденная цитомегаловирусная инфекция

Таблица 3. Предыдущие госпитализации пациента Х.
Table 3. Previous hospitalizations of the patient H

Возраст	Причина госпитализации	Проведенное лечение, результат госпитализации
3 мес.	Внебольничная пневмония, тяжелая анемия (гемоглобин 63 г/л)	Антибактериальная, жаропонижающая терапия и препараты железа — без эффекта
6 мес.	Желтуха, фебрилитет, рвота, диарея, анемия	Диагноз при выписке: врожденный вирусный гепатит ЦМВ этиологии. Выявлены положительные АТ класса IgM и IgG к ЦМВ.
7 мес.	Анемия тяжелой степени (гемоглобин 48 г/л), снижение аппетита, рвота, жидкий стул	Выявлены АТ класса IgM и IgG к ЦМВ, проводилась гемотрансфузия. Выписан по требованию родителей
8 мес.	Сохраняющаяся анемия тяжелой степени (гемоглобин 53 г/л)	Пульстерапия дексаметазоном, ВВИГ*, пероральная терапия преднизолоном. Положительная динамика, купирование желтухи, сокращение размеров печени и селезенки, снижения цитолитической активности и ретикулоцитоза. Выписан с диагнозом аутоиммунная гемолитическая анемия, непрерывнорецидивирующее течение
9 мес.	На проводимой терапии субфебрилитет (самостоятельно купировали антипиретиками), трехкратная рвота, ухудшение общего состояния, бледность, вялость. Анемия тяжелой степени (гемоглобин 46 г/л)	Гемотрансфузия эритроцитарной взвесью на 1-й и 2-й день госпитализации, пульстерапия дексаметазоном, ВВИГ*. Купирование гемолитического криза. Выписан на 6-й день госпитализации по требованию родителей

* ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин человеческий

этих генах приводят к НС, что и объясняет тяжелую анемию у детей [11, 12]. Ген *SPTA2* отвечает за синтез α -спектрина, а *SPTB* за синтез β -спектрина, связующих белков цитоскелета эритроцитов [13, 14, 15]. Анемия при НС имеет гиперрегенераторный характер, как и прослеживалось у ребенка из второго наблюдения, тогда как количество ретикулоцитов у первого ребенка было снижено [16]. Предполагаем, что данный факт связан с развитием острого повреждения почек в результате

асфиксии в родах, а также вследствие внутриутробной инфекции, что привело к недостаточной выработке эритропоэтина [17]. У второго ребенка прослеживалась зависимость гемолитических кризов, отклонения ферментов цитолиза и гипербилирубинемия ввиду течения не только наследственной гемолитической анемии НС, но и ВЦМВИ.

В лечении с использованием этиотропной терапии нуждался только первый ребенок с манифестной формой

Таблица 4. Лабораторные показатели клинического и биохимического анализа крови в динамике
Table 4. Laboratory parameters of general blood analysis and blood chemistry test over time

Клинический анализ крови								
Показатель/Возраст	9 мес. 28 дней	9 мес. 29 дней	9 мес. 30 дней	10 мес.	10 мес. 1 день	10 мес. 2 дня	1 год, 10 дней	1 год, 11 дней
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,22	2,05	1,69	1,65	3,10	3,04	2,90	2,67
Гематокрит, %	26,0	23,6	20,0	17,1	30,0	30,0	30,7	27,8
Гемоглобин, г/л	89,6	79,0	69,0	57,0	105,0	105,0	103,9	92
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	400,9	502,6	554,0	585,0	518,0	476,0	244,9	302,0
Лейкоциты 10 ⁹ /л	11,7	11,6	13,6	19,4	26,8	30,3	9,01	9,72
Ретикулоциты, %	5,00	5,30	5,56	5,80	6,00	6,35	5,40	5,75
Биохимический анализ крови								
Показатель/Возраст	9 мес. 28 дней	10 мес. 2 дня	10 мес. 4 дня	1 год, 10 дней	1 год, 11 дней			
Общий белок, г/л	48,9	65,2	51,8	51,0	55,2			
Альбумин, г/л	29	31	32	29	35			
АЛТ*, Ед/л	4337	2980	3960	942	87			
АСТ*, Ед/л	2684	1740	3103	913	59			
Мочевина, ммоль/л	2,7	8,2	6,9	0,9	6,2			
Креатинин, мкмоль/л	36,1	33,5	24,9	28,8	23,72			
Билирубин общий, мкмоль/л	136,8	167,5	312,2	156,5	228,1			
Билирубин прямой, мкмоль/л	103,2	110,8	202,2	114,8	155,5			
СРБ*, мг/л	102,6	57,6	62,0	28,9	39,7			
Ферритин, нг/мл	5585,0	—	—	—	2874,5			

*АЛТ — Аланинаминотрансфераза, АСТ — Аспаратаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок

ВЦМВИ [2, 3, 18]. Второму ребенку была назначена только патогенетическая терапия, лечение носило, в основном, симптоматический характер [2].

Исход ВЦМВИ зависит от степени поражения органов и систем новорожденного. Более чем у 40% детей с манифестной ВЦМВИ развиваются осложнения, задержка психомоторного и умственного развития [5]. В первом наблюдении уже с рождения наблюдалась тяжелая манифестная форма ВЦМВИ, что сопряжено с отдаленными последствиями и неблагоприятным прогнозом. По данным консультации невролога, результатам НСГ, у ребенка имеет место перинатальное поражение ЦНС. У второго ребенка прослеживалась субклиническая форма ВЦМВИ, однако состояние усугублялось не только течением инфекции, но и вынужденными частыми гемотрансфузиями. Результатом их явилась аутоиммунная гемолитическая анемия, осложняющая течение заболевания. Оба мальчика, помимо ВЦМВИ, имеют наследственный дефект строения эритроцитов, что значительно ухудшает качество жизни, а в дальнейшем, вероятно, потребует проведения спленэктомии [19].

Заключение

Цитомегаловирус часто имеет тропность к клеткам костного мозга и может быть причиной внутрисосудистого гемолиза. Однако, даже при манифестных формах с тяжелым течением не всегда развивается анемия, требующая проведения неоднократных гемотрансфузий [6]. Причина анемии в представленных случаях была связана не только с генетическим дефектом строения стенки эритроцитов, в рамках НС, но и с течением ВЦМВИ. Помимо этого, у второго ребенка вследствие частых трансфузий развилась аутоиммунная гемолитическая анемия. Таким образом, одновременное повышение трансаминаз, гипербилирубинемия, наличие гиперретикулоцитоза, смещение кривой Прайс-Джонса влево, краткосрочный эффект от трансфузионной терапии, частые гемолитические кризы должны направлять клиницистов к расширению диагностического поиска в сторону наследственных гемолитических анемий, которые, в свою очередь, осложняют течение ВЦМВИ, а в некоторых случаях определяют тяжесть состояния ребенка. Лапароскопическая перевязка сосудов селезенки после 5 лет жизни позволит избежать осложнений спленэктомии, которая часто проводится при НС [20].

Список литературы:

1. Федеральные Клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза у детей, Румянцев А.Г., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Кузьмина Ж.Б., Луговская С.А., Москва, 2014.
2. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», проект 2023.
3. Avery's diseases of the newborn, Eleventh edition. ISBN: 978-0-323-82823-9 Copyright © 2023— 2024 by Elsevier.
4. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011. DOI:10.1016/j.jcv.2011.07.005
5. Холоднова Н.В., Л.Н. Мазанкова, А.А. Вольтер, И.Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции.* 2019; 18(3):46–52. doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52
6. Kabani N., Ross S.A. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020. DOI:10.1093/infdis/jiz446
7. Salazar-Sanchez C., Llançari P., Novoa R.H., Ventura W. Severe fetal anaemia caused by congenital cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep.* 2021. DOI:10.1136/bcr-2021-244585
8. Forde D.G., Cope A., Stone B. Acute parvovirus B19 infection in identical twins unmasking previously unidentified hereditary spherocytosis. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI:10.1136/bcr-2013-202957
9. BNF for Children September 2019–2020, © BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, ISBN: 978 0 85711 354 2 ISBN: 978 0 85711 353 5 (NHS edition)
10. Приказ МЗ РФ от 21 апреля 2022 г. N 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
11. Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets.* 2011. DOI:10.2174/187152611797636721
12. Wu Y., Liao L., Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* DOI:10.1002/jcla.24034
13. Lin P.C., Chiou S.S., Lin C.Y., Wang S.C., Huang H.Y., Chang Y.S., et al. Whole-exome sequencing for the genetic diagnosis of congenital red blood cell membrane disorders in Taiwan. *Clin Chim Acta.* 2018. DOI:10.1016/j.cca.2018.10.020
14. Li S., Guo P., Mi L., Chai X., Xi K., Liu T., et al. A novel SPTB mutation causes hereditary spherocytosis via loss-of-function of β -spectrin. *Ann Hematol.* 2022. DOI:10.1007/s00277-022-04773-3
15. Zamora E.A., Schaefer C.A. Hereditary Spherocytosis, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30969619
16. Manciu S., Matei E., Trandafir B. Hereditary Spherocytosis — Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia (Bucur).* 2017. DOI:10.21614/chirurgia.112.2.110
17. Aoun M., Sleilaty G., Boueri C., Younes E., Gabriel K., Kahwaji R.M., et al. Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI): a pragmatic randomized clinical trial. *BMC Nephrol.* 2022. DOI:10.1186/s12882-022-02727-5
18. Puspita G., Widowati T., Triono A. Predictor of Liver Biochemistry Improvement in Patients with Cytomegalovirus Cholestasis after Ganciclovir Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022. DOI:10.5223/pghn.2022.25.1.70
19. Vecchio R., Cacciola E., Cacciola R.R., Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir.* 2018; 89:473–478.
20. Zhang J.S., Li L. Laparoscopic ligation of splenic vessels for the treatment of hereditary spherocytosis in children. *Pediatr Surg Int.* 2020. DOI:10.1007/s00383-020-04623-1

References:

1. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Hereditary Spherocytosis in Children, Romyantsev A.G., Maschan A.A., Smetanina N.S., Kuzminova Z.B., Lugovskaya S.A., Moscow, 2014. (In Russ.)
2. Clinical recommendations of the Russian Society of Neonatologists together with the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists: «Congenital cytomegalovirus infection», project 2023. (In Russ.)
3. Avery's diseases of the newborn, Eleventh edition. ISBN: 978-0-323-82823-9 Copyright © 2023— 2024 by Elsevier
4. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011. DOI:10.1016/j.jcv.2011.07.005
5. Kholodnova N.V., L.N. Mazankova, A.A. Volter, I.E. Turina. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2019; 18(3):46–52. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52
6. Kabani N., Ross S.A. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020. DOI:10.1093/infdis/jiz446
7. Salazar-Sanchez C., Llançari P., Novoa R.H., Ventura W. Severe fetal anaemia caused by congenital cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep.* 2021. DOI:10.1136/bcr-2021-244585
8. Forde D.G., Cope A., Stone B. Acute parvovirus B19 infection in identical twins unmasking previously unidentified hereditary spherocytosis. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI:10.1136/bcr-2013-202957
9. BNF for Children September 2019–2020, © BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, ISBN: 978 0 85711 354 2 ISBN: 978 0 85711 353 5 (NHS edition)
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 274n dated April 21, 2022 «On approval of the Procedure for providing medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases». (In Russ.)
11. Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets.* 2011. DOI:10.2174/187152611797636721
12. Wu Y., Liao L., Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* DOI:10.1002/jcla.24034
13. Lin P.C., Chiou S.S., Lin C.Y., Wang S.C., Huang H.Y., Chang Y.S., et al. Whole-exome sequencing for the genetic diagnosis of congenital red blood cell membrane disorders in Taiwan. *Clin Chim Acta.* 2018. DOI:10.1016/j.cca.2018.10.020
14. Li S., Guo P., Mi L., Chai X., Xi K., Liu T., et al. A novel SPTB mutation causes hereditary spherocytosis via loss-of-function of β -spectrin. *Ann Hematol.* 2022. DOI:10.1007/s00277-022-04773-3
15. Zamora E.A., Schaefer C.A. Hereditary Spherocytosis, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30969619
16. Manciu S., Matei E., Trandafir B. Hereditary Spherocytosis — Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia (Bucur).* 2017. DOI:10.21614/chirurgia.112.2.110
17. Aoun M., Sleilaty G., Boueri C., Younes E., Gabriel K., Kahwaji R.M., et al. Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI): a pragmatic randomized clinical trial. *BMC Nephrol.* 2022. DOI:10.1186/s12882-022-02727-5
18. Puspita G., Widowati T., Triono A. Predictor of Liver Biochemistry Improvement in Patients with Cytomegalovirus Cholestasis after Ganciclovir Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022. DOI:10.5223/pghn.2022.25.1.70
19. Vecchio R., Cacciola E., Cacciola R.R., Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir.* 2018; 89: 473–478.
20. Zhang J.S., Li L. Laparoscopic ligation of splenic vessels for the treatment of hereditary spherocytosis in children. *Pediatr Surg Int.* 2020. DOI:10.1007/s00383-020-04623-1

Статья поступила 20.10.23

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported