

УДК: 616.155.194-053.2

## ТРАНЗИТОРНАЯ ЭРИТРОБЛАСТОПЕНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР 39 СЛУЧАЕВ

© Л. Ю. Жукова<sup>1</sup>, А. В. Харчев<sup>1</sup>, О. Л. Колобова<sup>1</sup>, Н. Е. Соколова<sup>2</sup>, А. Н. Тарасенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУ здравоохранения «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

**Резюме.** Транзиторная эритробластопения детского возраста – приобретенная красноклеточная аплазия, характеризующаяся тяжелой арегенераторной анемией с редукцией пула эритроидных предшественников в костном мозге. Проанализировано 39 случаев первичной диагностики заболевания у детей в возрасте от 11 до 66 месяцев в период 2010–2013 гг. У 26 пациентов обнаружена тяжелая анемия со снижением уровня гемоглобина в среднем до 52 (28–69) г/л. Аргенераторный характер анемии выявлен у 29 больных, у 10 пациентов анемия была регенераторной. У всех больных исключались такие вирусные инфекции как парвовирусная инфекция В 19 и герпесвирусная инфекция человека путем обнаружения генетического материала вирусов в клетках крови и костного мозга. У всех пациентов получены отрицательные результаты обследования на парвовирус В 19. У 19 больных обнаружена ДНК различных герпесвирусов человека: HHV-6 у 11, CMV у 4, EBV у 2, HHV-1,2 у 1 пациента. Гемотрансфузационная терапия потребовалась 23 больным. Появление ретикулоцитоза в среднем отмечено к 10-му дню лечения. Нижняя граница нормы по уровню гемоглобина достигалась в пределах первых 3 недель терапии.

**Ключевые слова:** дети; транзиторная эритробластопения; вирусные инфекции; гемотрансфузионная терапия; количество ретикулоцитов.

## TRANSIENT ERYTROBLASTOPENIA OF CHILDHOOD: A REVIEW OF 39 CASES

© L. Yu. Zhukova<sup>1</sup>, A. V. Kharchev<sup>1</sup>, O. L. Kolobova<sup>1</sup>, N. E. Sokolova<sup>2</sup>, A. N. Tarasenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

<sup>2</sup>Children Hospital N 1, Saint Petersburg

**Abstract.** Transient erythroblastopenia of childhood is an acute form of anemia characterized by a transient red blood cell aplasia, of unknown case, in the bone marrow. 39 patients were seen in our paediatric department during the period 2010 to 2013. The ages varied from 11 to 66 months. 26 patients had severe anemia, the lowest mean haemoglobin values being 52 (28–69) g/l. The reticulocyte count was low in 29 patients, whereas 10 patients had reticulocytosis. No underlying hematologic diseases were found. All patients were tested for parvovirus B 19 infection, HHV-6, CMV, EBV, HHV-1,2 infections. No child showed B 19 DNA in serum or bone marrow collected at presentation. 19 patients showed HHV-6 (n = 11), CMV (n = 4), EBV (n = 2), HHV-1,2 (n = 1) DNA in serum or bone marrow collected at presentation. Apart from transfusion of red blood cell in 23 patients. Reticulocytosis, indicating beginning recovery, was observed after a mean interval of 10 days. All patients resolved within 3 weeks, without long-term sequelae.

**Key words:** transient erythroblastopenia of childhood; viral infections; transfusion of red blood cell; reticulocyte count.

Транзиторная эритробластопения детского возраста (ТЭД, код по МКБ-Х — D 60) — приобретенное заболевание из группы апластических анемий (приобретенных чистых красноклеточных аплазий), характеризующееся нормоцитарной нормохромной гипоарегенераторной анемией, нормобластическим типом кроветворения с редукцией или отсутствием пула эритроидных предшественников в костном мозге, возможным спонтанным выздоровлением [2, 20] и относящееся к орфанным заболеваниям (орфа номер ORPNA98871) [25].

ТЭД — доброкачественное заболевание, истинная распространенность которого неизвестна в связи с наличием большого количества недиагностированных случаев, обусловленных спонтанным выздоровлением пациентов [4, 26]. Заболевание чаще всего наблюдается у пациентов в возрасте 18–26 месяцев жизни, однако может возникать у младенцев младше 6 месяцев жизни и у детей старше 10 лет; соотношение мальчики: девочки составляет 1,4:1 [12, 18]. Большинство случаев ТЭД спорадические, также описаны семейные случаи патологии [23]. Установлено, что ТЭД ассоциируется с областью

хромосомы 19q13.2, но не вызывается мутациями в кодирующих последовательностях рибосомального белка S19 (RPS19) гена [11].

Этиология ТЭД неизвестна. Предполагается воздействие на костный мозг разнообразных вирусов, в том числе вирусов герпеса человека и парвовируса В 19 [21, 22], или иммунных механизмов, снижающих колониеобразующую способность костного мозга [14], кроме того, полагают, что заболевание может быть идиопатическим.

Клинически ТЭД характеризуется симптоматикой анемического синдрома: родители предъявляют жалобы на прогрессивно нарастающую бледность, вялость, снижение физической активности ребенка [6]. Кроме того, в литературе имеются единичные сообщения о возможном развитии у больных на высоте апластического криза неврологических нарушений: аффективно-респираторных приступов, транзиторных гемипарезов [5, 24]. При осмотре обычно выявляются бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, шумы в сердце. Проявления геморрагического и пролиферативного синдромов, врожденные аномалии развития отсутствуют [16]. В исходной гемограмме у большинства больных обнаруживается тяжелая анемия со снижением уровня гемоглобина до 30–70 г/л и количеством ретикулоцитов менее 0,1%. У некоторых больных анемия может сочетаться с нейтропенией и повышением уровня тромбоцитов более  $400 \times 10^9/\text{л}$  [4].

Для подтверждения диагноза ТЭД и исключения заболеваний с неблагоприятным прогнозом больным выполняется аспирационная биопсия костного мозга [10]. Показано, что у детей с анемиями неясного генеза по результатам морфологического исследования костного мозга чаще всего диагностируется именно ТЭД [8].

Полагают, что большинство больных ТЭД даже с тяжелой анемией выздоравливают самостоятельно в течение первых 1–2 месяцев от дебюта заболевания, в связи с чем необходимость в терапии отсутствует. В то же время у ряда пациентов выздоровление может наступить и в течение 12 месяцев от начала заболевания [9]. В связи с этим пациентам с анемией тяжелой степени с выраженным проявлением гемической гипоксии, нестабильной гемодинамикой, транзиторными неврологическими нарушениями проводится заместительная гемотрансфузионная терапия. Полагают, что кортикостероидная терапия или лечение препаратами эритропоэтина, как правило, не требуются [13].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-анамnestические особенности дебюта, лабораторные характеристики заболева-

ния и оценить эффективность проводимой терапии у больных ТЭД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 39 случаев первичной диагностики ТЭД у детей в возрасте от 11 месяцев до 5 лет 6 месяцев жизни, находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделении общей гематологии детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в период 2010–13 гг., включая анамнез, сроки госпитализации, клинико-лабораторные характеристики заболевания.

*Диагноз ТЭД у всех больных установлен на основании следующих общепринятых диагностических критерий [16]:*

1. Наличие нормоцитарной нормохромной анемии.
2. Ретикулоцитопения.
3. Нормоклеточный костный мозг с уменьшением количества эритроидных предшественников.
4. Средний возраст к моменту постановки диагноза 18–26 месяцев жизни (с пределами колебаний от 6 месяцев до 5 лет 6 месяцев).

*Лабораторное обследование больных включало:*

1. Клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе с определением эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), количества тромбоцитов, количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, ручным подсчетом количества ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов. Оценка параметров гемограммы осуществлялась с помощью нормативных показателей, разработанных для автоматического гематологического анализатора [1, 3].
2. Морфологическое исследование костного мозга (исследование мазков костного мозга, аспирированного из трех анатомически различных точек).
3. Биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов.
4. Лабораторные показатели, характеризующие статус железа (определение сывороточного железа и общая железосвязывающая способность сыворотки калориметрическим тестом с феррозином и вычислением расчетного показателя — коэффициента насыщения трансферрина железом; определение сывороточного ферритина методом иммуноанализа) — по показаниям.
5. Определение концентрации цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови методом иммуноанализа — по показаниям.
6. Проба Кумбса (прямая и непрямая).
7. Определение группы крови и резус-фактора.

Для уточнения причины ТЭД и с дифференциально-диагностической целью выполнялись следующие исследования:

- Сбор анамнеза с обязательным уточнением сроков выявления анемии и возраста начала клинических проявлений, особенностей представленных в медицинской документации гемограмм с составлением гематологического листа, характера перенесенных и имеющихся заболеваний, наличия анемии у родственников.
- Оценка основных антропометрических показателей (метод центильных таблиц, метод сигмальных таблиц), скрининговая оценка состояния питания (индекс Кетле II).
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.
- Маркерная диагностика с определением специфических антител в сыворотке крови, включаяющих НВ<sub>s</sub>-антigen вируса гепатита В, антитела суммарные классов IgM и IgG к вирусу гепатита C, антитела класса IgM к вирусу простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, антитела класса IgG к вирусу простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, антитела класса IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, антитела класса IgG к нуклеарному антигену вируса Эпштейна–Барр, антитела класса IgG к раннему антигену вируса Эпштейна–Барр, антитела класса IgM к цитомегаловирусу, антитела класса IgM к цитомегаловирусу, антитела класса IgG к цитомегаловирусу.
- Маркерная диагностика ПЦР-технологиями с определением в цельной крови и аспирате костного мозга ДНК вируса простого герпеса человека 1-го и 2-го типов, ДНК вируса Эпштейна–Барр, ДНК цитомегаловируса, ДНК герпесвируса 6 типа, ДНК парвовируса B 19.
- Маркерная диагностика ПЦР-технологиями с определением в кале РНК ротавирусов, РНК энтеровирусов, РНК астрорибовирусов, РНК норовирусов.

вирусов, ДНК адено-вирусов, ДНК диарогенных *E. coli*, ДНК *Salmonella spp*, ДНК *Shigella spp* (по показаниям).

- Определение уровня фетального гемоглобина (по показаниям).
- Другие исследования (по показаниям).
- Консультации специалистов (по показаниям).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 39 больных с ТЭД, из них 23 (59%) мальчика и 16 (41%) девочек, соотношение мальчики : девочки составило 1,44 : 1.

Возраст детей к моменту госпитализации составлял от 11 месяцев до 66 месяцев, средний возраст 26,8 месяцев жизни. Распределение обследованных больных по возрасту представлено в таблице 1.

Наиболее часто госпитализировались дети в возрасте 18–26 месяцев — 19 (49%, средний возраст 22,9 месяца), редко ТЭД выявлялась у детей в возрасте 3–5,5 лет — 4 (8%, по одному пациенту в возрасте 3 лет 2 месяцев, 3 лет 6 месяцев, 4 лет 9 месяцев и 5 лет 6 месяцев жизни), в возрасте от 6 до 11 месяцев среди наших пациентов был только один (2%, 11 месяцев) ребенок. Средний койко-день у обследованных больных составил  $16,5 \pm 1,7$  дней (при минимальном 3 дня, максимальном 43 дня).

Наиболее часто обследованные нами пациенты экстренно направлялись в стационар педиатрами детских поликлиник с диагнозом «Анемия неясной этиологии» ( $n=30$ , 76%), «Системное заболевание крови?» ( $n=4$ , 10%). Пять (15%) детей переведены из различных стационаров города, в которых на фоне лечения соматической или хирургической патологии (острый бронхит, острые пневмония, обострение атопического дерматита, гипогаммаглобулинемия, врожденная полная расщелина неба) и выявили анемию.

При анализе преморбидного фона факторы, предшествующие возникновению анемии, выяв-

Таблица 1

Распределение обследованных больных ТЭД по возрасту

Возраст обследованных больных	Абсолютное количество больных <i>n</i>	% от общего числа больных	Средний возраст, мес, $M \pm m$
6–12 мес	1	2	11
12–18 мес	7	18	$14,4 \pm 2,07$
18–26 мес	19	49	$23,2 \pm 2,29$
26–36 мес	9	23	$32,4 \pm 2,74$
37–66 мес	4	8	$50,25 \pm 12,76$
Всего больных	39	100	$26,8 \pm 19,86$

лялись у 31 (79 %) ребенка. Установлено, что наиболее часто анемия обнаруживалась после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции с фебрильной лихорадкой ( $n=21$ , 54 %), реже после вакцинации с использованием Приорикса, Пентаксима, ОПВ, ( $n=5$ , 13 %), герпетической инфекции человека (герпес лабиалис, назалис и ветряная оспа,  $n=2$ , 5 %), острой кишечной инфекции ( $n=2$ , 5 %), инфекционной эритемы ( $n=1$ , 2 %). У 8 (21 %) больных отсутствовала анамнестическая связь с возможным триггерным фактором ТЭД, анемия выявлялась либо в плановом анализе крови при оформлении в детское учреждение, либо анализ крови выполнялся в связи с появлением у родителей жалоб на изменения в состоянии детей. Наиболее частый выявленный нами временной интервал от момента воздействия предполагаемого триггерного фактора до обнаружения анемии составлял 21 день ( $n=17$ , 44 %), реже 7–14 дней ( $n=9$ , 23 %) и 4–12 недель ( $n=9$ , 23 %). У 4 (10 %) детей давность существования анемии до госпитализации осталась невыясненной.

Из особенностей анамнеза жизни пациентов с ТЭД установлено, что у 28 (72 %) матерей отмечались неблагоприятные особенности течения беременности, такие как гестоз с развитием фетоплацентарной недостаточности ( $n=11$ , 28 %), неоднократная угроза прерывания ( $n=10$ , 26 %), обострение хронических заболеваний (урогенитальных инфекций, пиелонефрита, ( $n=9$ , 23 %), анемия ( $n=8$ , 20 %), беременность на фоне В23 с проведением АРВТ ( $n=2$ , 4 %). Доношенными родились 34 (87 %) ребенка, у всех весоростовые показатели при рождении соответствовали сроку гестации, недоношенными — 5 (13 %) детей, все с задержкой внутриутробного развития. В группы диспансерного наблюдения входило 18 (46 %) больных, из них 11 (28 %) наблюдались аллергологом с проявлениями пищевой аллергии в виде атопического дерматита, гастроинтестинальной аллергии с развитием сенсибилизации к белку коровьего молока, глютену, облигатным аллергенам; 3 (7 %) детей наблюдались инфекционистом (мальчик в возрасте 5,5 лет с диагнозом В23 IV А стадия, хронический гепатит С, девочка 14 месяцев жизни с диагнозом Р75, получавшая АРВТ, и девочка 26 месяцев жизни как реконвалесцент инфекционного мононуклеоза цитомегаловирусной этиологии); 2 (4 %) наблюдались кардиологом по поводу ВПС: коарктация аорты, состояние после радикальной коррекции и МАС: ДХЛЖ; 2 (4 %) — гематологом с диагнозами железодефицитная анемия, доброкачественная нейтропения детского возраста; 1 (2 %) челюстно-

лицевым хирургом по поводу врожденной полной расщелины неба.

При поступлении в стационар у родителей всех пациентов отмечались жалобы, обусловленные гемической гипоксией: бледность ( $n=33$ , 85 %), слабость, вялость, утомляемость ( $n=17$ , 44 %), снижение аппетита ( $n=6$ , 15 %), раздражительность, негативизм, капризность ( $n=5$ , 13 %), субфебрилитет ( $n=6$ , 15 %), сонливость ( $n=3$ , 7,5 %). Еще у 4 (10 %) больных отмечались неврологические жалобы: аффективно-респираторные приступы (мальчик в возрасте 21 месяца и девочка в возрасте 24 месяцев), синкопальные состояния (мальчик в возрасте 5 лет 6 месяцев), слабость правой руки в дистальном отделе, опущение правого угла рта (девочка в возрасте 20 месяцев).

В стационаре физикально у пациентов выявлены: бледность ( $n=39$ , 100 %), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии ( $n=25$ , 64 %), брадикардии ( $n=5$ , 13 %), грубого sistолического шума ( $n=13$ , 33 %), изменения со стороны нервной системы в виде негативизма, раздражительности, плаксивости ( $n=13$ , 33 %), сонливости ( $n=3$ , 7,5 %), правостороннего гемипареза ( $n=1$ , 2 %), гепатосplenомегалия ( $n=1$ , 2 %), шейная лимфаденопатия ( $n=1$ , 2 %). При оценке антропометрических показателей отклонения в физическом развитии выявлены у 14 (36 %) детей: низкое физическое развитие с формированием белково-энергетической недостаточности II степени у 3 (7 %), физическое развитие ниже среднего у 8 (21 %), выше среднего и высокое у 3 (7 %).

Все больные с неврологическими симптомами консультированы неврологом с проведением необходимых дополнительных исследований. Подтверждено, что аффективно-респираторные приступы и правосторонний гемипарез, обусловленный нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии, у данных детей были спровоцированы анемическим синдромом тяжелой степени на фоне основного гематологического заболевания.

Аргенераторная анемия тяжелой степени обнаружена у 26 (67 %), аргенераторная, регенераторная или гиперрегенераторная анемия средней тяжести у 13 (33 %) детей; у 25 (64 %) больных анемия была нормоцитарной нормохромной (MCV 75–87 фл, MCH 26,2–29,4 пг, MCHC 328–375 г/л) у 12 (56 %) макроцитарной нормо- или гиперхромной (MCV 92–98 фл, MCH 27,2–32,6 пг; MCHC 340–380 г/л), морфологически отмечались анизоцитоз, пойкилоцитоз, у некоторых больных макроцитоз эритроцитов. У 19 (49 %) больных выявлен

Таблица 2

Показатели гемограммы у детей с ТЭД в зависимости от тяжести анемии

Показатель	Анемия средней тяжести (n=13). Значения показателя			Анемия тяжелой степени (n=26). Значения показателя		
	Сред.	Мин.	Макс.	Сред.	Мин.	Макс.
Гемоглобин, г/л	77,2 ± 4,4	70	83	52,5 ± 12,4	28	69
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	2,89 ± 0,2	2,55	3,12	1,9 ± 0,56	0,75	2,76
Ретикулоциты, %	1,6 ± 4,0	0	14,5	0,05	0	0,1
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	409 ± 174	180	723	480 ± 132	239	688
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	7,0 ± 1,95	4,6	11,7	7,3 ± 1,95	4,2	11,8
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	2,1 ± 1,4	0,66	6,3	2,1 ± 1,1	0,84	4,9
Моноциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,7 ± 0,5	0,23	1,64	0,6 ± 0,3	0,24	1,3

тромбоцитоз, у 7 (18%) моноцитоз и у 4 (10%) нейтропения. Показатели гемограмм при поступлении представлены в таблице 2.

По показаниям для исключения специфических дефицитов у 27 (69%) больных определены показатели статуса железа, у 12 (31%) детей с макропцитарной гиперхромной анемией при поступлении определены концентрации цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Результаты представлены в таблице 3.

Из таблицы видно, что у 10 (26%) обследованных нами больных отмечалось снижение уровня сывороточного железа при нормальных показателях общей железосвязывающей способности сыворотки и нормальных или повышенных значениях сывороточного ферритина, что, наиболее вероятно, обусловлено депонированием железа у данных больных, когда при достаточных запасах железа в депо эритроидные клетки испытывают дефицит функционального железа. Дефицита цианокобаламина и фолиевой кислоты у больных не выявлено.

Ключевым в диагностике ТЭД являлось морфологическое исследование костного мозга (проведено у 35 обследованных пациентов), выполняемое с дифференциально-диагностической целью для исключения, прежде всего, системного заболевания крови и апластической анемии. По результатам аспирационной биопсии костного мозга диагноз ТЭД подтвержден у всех обследованных, после чего больных разделили на две группы: первую группу сформировали 29 (74%) детей, находившихся в состоянии апластического криза (отсутствие ретикулоцитов в периферической крови, резкое сужение эритроидного ростка — среднее содержание клеток 2,9 ± 0,97 %, минимальное значение 0,8 %, максимальное значение 8,0 %); во вторую группу вошли 10 (26%) больных «выходящих» из апластического криза (количество ретикулоцитов в периферической крови 1–14,5 %, достаточное количество эритроидных предшественников 21–26 %, n=2 или расширение эритроидного ростка до 38–58 %, n=8).

Таблица 3

Показатели обмена железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови у больных ТЭД

Показатель (референсные значения, единицы измерения)	Значение показателя ниже референсных значений (Сред./ Мин./ Макс.)	Значение показателя в пределах референсных значений (Сред./ Мин./ Макс.)	Значение показателя выше референсных значений (Сред./ Мин./ Макс.)
Сывороточное железо (12,5–33,6 мкМоль/л)	n=10 (7,95 ± 1,97/ 4,1/ 9,8)	n=14 (23,8 ± 7,17/ 13,0/ 33,5)	n=3 (40,3 ± 3,74/ 36,3/ 43,7)
Общая железосвязывающая способность сыворотки (до 69 мкМоль/л)	n=0	n=27 (48,5 ± 4,7/ 40,6/ 57,1)	n=0
Коэффициент насыщения трансферрина железом (17–55 %)	n=4 (11,45 ± 2,69/ 7,5/ 13,3)	n=15 (29,76 ± 11,58/ 16,3/ 53,8)	n=8 (76,06 ± 7,9/ 65,8/ 90,8)
Ферритин (10–160 нг/мл)	n=0	n=22 (90,2 ± 44,97/ 10,6/ 140,0)	n=7 (254,7 ± 59,6/ 174,1/ 352,9)
Цианокобаламин (191–663 пг/мл)	n=0	n=10 (451,0 ± 15,3/ 10,6/ 140,0)	n=2 (675,1 ± 2,7/ 197,0/ 677,0)
Фолиевая кислота (3,1–17,5 нг/мл)	n=0	n=8 (12,0 ± 3,4/ 6,88/ 15,37)	n=4 (19,4 ± 0,96/ 18,3/ 20,0)

С учетом вероятной вирусной этиологии ТЭД для уточнения спектра возможного вирусного поражения всем больным проведено вирусологическое обследование, включающее исследование крови и костного мозга. Ни у одного первично обследованного больного не обнаружено гепатитов В, С, ВИЧ, парвовирусной инфекции В 19. У 19 (49%) детей выявлена герпетическая инфекция: наличие ДНК герпесвируса человека 6-го типа в цельной крови и/или костном мозге ( $n=9$ ), наличие ДНК цитомегаловируса в цельной крови и/или костном мозге, у них же положительные Ig M к цитомегаловирусу ( $n=4$ ), наличие ДНК вируса Эпштейна–Барр в цельной крови и/или костном мозге при сомнительных результатах серологического исследования ( $n=3$ ), ассоциация ДНК вируса Эпштейна–Барр и герпесвируса человека 6-го типа в цельной крови и/или костном мозге ( $n=2$ ), наличие ДНК герпесвируса человека 1–2-го типа в цельной крови и/или костном мозге при серологическом подтверждении острой герпетической инфекции 1,2 типов ( $n=1$ ). Полученные нами результаты согласуются с приведенными в некоторых работах данными об отсутствии парвовируса В 19 у больных ТЭД, но противоречат представленным в тех же исследованиях сведениям об отсутствии генетического материала герпетических вирусов человека в клетках крови и костного мозга больных ТЭД [22]. Мы полагаем, что наличие у ряда обследованных нами пациентов генетического материала герпесвирусов, по результатам ПЦР-исследований, позволяет рассматривать различные типы герпесвирусов человека в качестве приоритетного триггерного фактора развития ТЭД. У 20 (51%) больных нами получены отрицательные результаты вирусологических исследований

ПЦР-технологиями и серологическими методами, а также отрицательные результаты всех других выполненных по индивидуальным показаниям исследований для уточнения причины ТЭД. В литературе сообщается о возможной причинно-следственной связи между эховирусом 11, ротавирусом, ветряной оспой, неонатальным гепатитом, целиакией и ТЭД, что с учетом анамнестических данных обследованных нами пациентов позволяет предполагать, что спектр возможных вирусных и соматических причин развития ТЭД значительно шире того, который традиционно рассматривается при обследовании больных в настоящее время [7, 15, 17, 19, 22]. У 5 из обследованных нами больных единственным указанным родителями фактором, предшествующим возникновению ТЭД, явилась вакцинация, после которой можно было бы предположить развитие иммуноопосредованной супрессии эритроидных предшественников в костном мозге. Однако в доступной нам литературе, мы не встретили сообщений подтверждающих данную гипотезу.

По тяжести состояния, обусловленной выраженностью гемической гипоксии, 23 (59%) пациентам проведена заместительная гемокомпонентная терапия (однократное введение ЭМОЛТ). Все дети получали витаминотерапию с использованием рибофлавина и пиридоксина.

Динамика содержания и прирост уровня гемоглобина у обследованных больных в зависимости от вида проводимой терапии представлены в таблице 4.

Из таблицы видно, что после проведенной заместительной гемокомпонентной терапии нормализация уровня гемоглобина в среднем достигалась через 72 часа, тогда как у больных, не получавших

Таблица 4

Динамика содержания и прирост уровня гемоглобина у больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии

Динамика содержания и прирост гемоглобина (г/л)	На фоне гемокомпонентной заместительной терапии $n=23$ . Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)	Без гемокомпонентной заместительной терапии $n=16$ . Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)
Содержание через 24 часа	$98,8 \pm 15,3 / 83 / 124$	Не определялось
Прирост через 24 часа	$47,0 \pm 11,5 / 30 / 69$	Не определялось
Содержание через 48 часов	$101,5 \pm 10,1 / 89 / 113$	Не определялось
Прирост через 48 часов	$40,0 \pm 12,2 / 25 / 51$	Не определялось
Содержание через 72 часа	$115,0 \pm 7,2 / 109 / 123$	Не определялось
Прирост через 72 часа	$60,6 \pm 19,0 / 42 / 80$	Не определялось
Содержание на 7-е сутки	$113,5 \pm 12,3 / 98 / 127$	$94,5 \pm 11,2 / 80 / 111$
Прирост на 7-е сутки	$55,1 \pm 14,1 / 36 / 72$	$18,5 \pm 15,45 / 2 / 47$
Содержание на 14-е сутки	$116,0 \pm 11,0 / 97 / 132$	$105,2 \pm 14,2 / 93 / 122$
Прирост на 14-е сутки	$64,2 \pm 11,2 / 48 / 79$	$29,6 \pm 13,95 / 16 / 48$
Содержание на 21-е сутки	$120,6 \pm 9,8 / 105 / 137$	Не определялось
Прирост на 21-е сутки	$66,0 \pm 12,6 / 47 / 93$	Не определялось

Таблица 5

Динамика количества ретикулоцитов у больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии

Динамика количества ретикулоцитов (%)	На фоне гемокомпонентной заместительной терапии n=23. Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)	Без гемокомпонентной заместительной терапии n=16. Значения показателя (Сред./ Мин./ Макс.)
Исходное содержание	0,05/ 0/ 0,1	1,6±4,0/ 0/ 14,5
Содержание через 24 часа	1,8±0,369/ 0/ 8,4	Не определялось
Содержание через 72 часа	5,88±0,673/ 0/ 14,0	Не определялось
Содержание на 7-е сутки	2,72±0,335/ 0/ 9,8	5,66±2,727/ 0,3/ 8,8
Содержание на 10-е сутки	5,51±3,029/ 1,1/ 10,4	Не определялось
Содержание на 14-е сутки	5,13±42,5/ 0,5/ 13,0	6,06±2,47/ 2,6/ 9,5
Содержание на 21-е сутки	4,74±35,2/ 1,3/ 10,6	Не определялось

Таблица 6

Сроки достижения максимального количества ретикулоцитов у больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии

Сроки достижения максимального количества ретикулоцитов (%)	На фоне гемокомпонентной заместительной терапии (n=23). Значения показателя n) (Сред./ Мин./ Макс.)	Без гемокомпонентной заместительной терапии (n=16). Значения показателя n) (Сред./ Мин./ Макс.)
Через 24 часа	1) 8,4/ 8,4/ 8,4	Не определялось
Через 72 часа	2) 13,75±0,35/ 13,5/ 14,0	Не определялось
На 7-е сутки	3) 7,0±2,96/ 3,9/ 9,8	6) 6,02±1,48/ 4,2/ 7,9
На 10-е сутки	7) 6,51±2,95/ 1,9/ 10,4	Не определялось
На 14-е сутки	6) 7,88±4,2/ 2,6/ 13,0	7) 6,06±2,47/ 2,6/ 28,0
На 21-е сутки	2) 8,85±2,47/ 7,1/ 10,6	1) 2,7/ 2,7/ 2,7
На 28-е сутки	2) 7,2±1,4/ 7,1/ 7,3	2) 3,75±2,1/ 3,6/ 3,9

гемотрансфузионную терапию, уровень гемоглобина приближался к нижней границе нормы только к 14-му дню лечения. Прирост уровня гемоглобина к 7-м и 14-м суткам лечения был выше у больных, получавших гемотрансфузионную терапию. Очевидно, что заместительная гемокомпонентная терапия позволяет быстро купировать проявления анемического синдрома и тем самым значительно улучшить качество жизни маленьких пациентов во время апластического криза.

Динамика количества ретикулоцитов в периферической крови и сроки достижения максимальных значений у обследованных больных ТЭД в зависимости от вида проводимой терапии представлены в таблицах 5 и 6.

Из таблицы 5 видно, что у единичных больных ТЭД (n=3) через 24–72 часа после гемотрансфузии не только отмечалось появление ретикулоцитов в периферической крови, но даже фиксировалась максимальные значения показателя за весь период наблюдения. В среднем у всех наблюдаемых нами больных с исходным количеством ретикулоцитов не более 0,1% после гемотрансфузии ретикулоцитоз появлялся к 10-м суткам наблюдения (5,51±3,029%) и достигал максимума у большинства больных (n=13) к 10-м или 14-м суткам наблю-

дения (6,51±2,95% и 7,88±4,2% соответственно). По данным литературы, после гемотрансфузионной терапии появление ретикулоцитоза отмечается в среднем через 11,8 дней [21]. У детей без гемотрансфузионной терапии с исходно отсутствовавшими ретикулоцитами (n=3) первые ретикулоциты в периферической крови появлялись к 7-м суткам и достигали максимума к 28-му дню (3,75±2,1%), у пациентов (n=13), исходно имевших тот или иной уровень ретикулоцитов, максимальное их содержание достигалось к 7-му (n=6, 6,02±1,48%) или 14-му (n=7, 6,06±2,47%) дням. В доступной нам литературе мы не нашли сведений о сроках появления ретикулоцитоза у детей, не получавших заместительную гемокомпонентную терапию.

В целом у всех пролеченных больных достижение нижней границы нормы по уровню гемоглобина и ретикулоцитоз достигалась в течение первых 3 недель наблюдения.

## ВЫВОДЫ

- Среди обследованных больных ТЭД преобладали мальчики (59%).
- Максимальное количество случаев ТЭД (49%) зафиксировано у больных в возрасте 18–26 месяцев.

3. Клинически тяжесть состояния пациентов определялась выраженностью анемического синдрома. Транзиторные неврологические нарушения на высоте апластического криза выявлены у 10% обследованных пациентов.
4. Апластический криз у 74% пациентов характеризовался арегенераторной анемией тяжелой степени, редукцией эритроидного ростка до 0,8–8,0%.
5. Роль герпесвирусной инфекции человека подтверждена в генезе развития ТЭД у 49% больных. Данных о связи между парвовирусом В 19 и ТЭД не получено.
6. Заместительная гемотрансфузиональная терапия позволяет быстро нивелировать проявления анемического синдрома у больных ТЭД и улучшить качество жизни пациентов во время апластического криза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С. и др. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2010; 4: 17–21.
2. Гематология/онкология детского возраста / под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой. М.: ИД Медпрактика-М; 2004; 231.
3. Маянский Н.А., Балабанов А.С., Копыльцова Е.А. и др. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011; 6: 5–10.
4. Akker M., Dror Y., Odame I. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (7): e288–294.
5. Chan G.C., Kanwar V.S., Wilimas J. Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of case and review of the literature. *J. Paediatr. Child. Health.* 1998; 34 (3): 299–301.
6. Cherrick I., Karayalcin G., Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. *Am.J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16 (4): 320–4.
7. Elian J.C., Frappaz D., Pozzetto B. et al. Transient erythroblastopenia of childhood presenting with echovirus 11 infection. *Acta Paediatr.* 1993; 82 (5): 492–4.
8. Farhi D.C., Luebbers E.L., Rosenthal N.S. Bone marrow biopsy findings in childhood anemia: prevalence of transient erythroblastopenia of childhood. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 222 (7): 638–41.
9. Gerrits G.P., van Oostrom C.G., de Vaan G.A., Bakkeren J.A. Transient erythroblastopenia of childhood. A review of 22 cases. *Eur. J. Pediatr.* 1984; 142 (4): 266–70.
10. Gussetis E.S., Peristeri G., Kitra V. et al. Clinical value of bone marrow cultures in childhood pure red cell aplasia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; 20 (2): 120–4.
11. Gustavsson P., Klar J., Mattson H. et al. Familial transient erythroblastopenia of childhood is associated with the chromosome 19q13.2 region but no caused by mutations in coding sequences of the ribosomal protein S19 (RPS19) gene. *Brit. J. Haematol.* 2002; 119: 261–4.
12. Huang L.X., Coppes M.J. Transient erythroblastopenia of childhood. 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/959644>.
13. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. et al. *Hematopathology*. Philadelphia: Saunders; 2010.
14. Koenig H.M., Lightsy A.L., Nelson D.P., Diamond L.K. Immune suppression of erythropoiesis in transient erythroblastopenia of childhood. *Blood.* 1979; 54: 742–6.
15. La Placa G., Arlati S., Verdura C., Andreotti M. Report of a case of celiac disease associated with transient erythroblastopenia in pediatric age. *Pediatr. Med. Chir.* 1998; 20 (2): 153–4.
16. Manual of pediatric hematology and oncology: 5th ed. / Ed. by Philip Lanzkowsky. Elsevier. 2011; 1027.
17. Matsunaga T., Kurosawa H., Tsuboi T. et al. Recurrent erythroblastopenia associated with varicella zoster virus in an infant. *Pediatr. Int.* 2003; 45 (3): 355–8.
18. Miller R., Berman B. Transient erythroblastopenia of childhood in infants <6 months of age. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16 (3): 246–8.
19. Moritake H., Hidaka F., Kamimura S. et al. Concomitant transient erythroblastopenia of childhood with neonatal hepatitis. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (1): 147–50.
20. Nelson Textbook of Pediatrics: 18th ed. / Ed. by R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton. Saunders; 2007; 3200.
21. Prassouli A., Paradakis V., Tsakris A. et al. Classic transient erythroblastopenia of childhood with human parvovirus B 19 genome detection in the blood and bone marrow. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27 (6): 333–6.
22. Skeppner G., Kreuger A., Elinder G. Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with reference to viral infections. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24 (4): 294–8.
23. Shaw J.I., Meeder R. Transient erythroblastopenia of childhood in siblings: case report and review of the

- literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 29 (9): 659–60.
24. Tam D.A., Rash F.C. Breath-holding spells in a patient with transient erythroblastopenia of childhood. *J. Pediatr.* 1997; 130 (4): 651–3.
  25. Transient erythroblastopenia of childhood: <http://www.orpha.net>.
  26. Zeller B. Transient erythroblastopenia in children. Severe anemia with good prognosis. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1997; 117 (22): 3201–4.
- REFERENCES**
1. Baranov A.A., Semikina E.L., Mel'nicuk O.S. i dr. Pokazateli retikulotsitarnykh indeksov u zdorovykh detey [Indicators reticulocyte index in healthy children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2010; 4: 17–21.
  2. Gematologiya/onkologiya detskogo vozrasta [Hematology/Oncology children's] / pod red. A.G. Rumyantseva, E.V. Samochatovoy. M.: ID Medpraktika-M; 2004; 231.
  3. Mayanskiy N.A., Balabanov A.S., Kopyl'tsova E.A. i dr. Referensnye intervaly leykotsitov i trombotsitov u detey, poluchennye s pomoshch'yu avtomaticheskogo gematologicheskogo analizatora [Reference intervals of leukocytes and platelets in children, obtained using automatic Hematology analyzer]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011; 6: 5–10.
  4. Akker M., Dror Y., Odame I. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr.* 2014; 103 (7): e288–294.
  5. Chan G.C., Kanwar V.S., Wilimas J. Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of case and review of the literature. *J. Paediatr. Child. Health.* 1998; 34 (3): 299–301.
  6. Cherrick I., Karayalcin G., Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16(4): 320–4.
  7. Elian J.C., Frappaz D., Pozzetto B. et al. Transient erythroblastopenia of childhood presenting with echovirus 11 infection. *Acta Paediatr.* 1993; 82 (5): 492–4.
  8. Farhi D.C., Luebbers E.L., Rosenthal N.S. Bone marrow biopsy findings in childhood anemia: prevalence of transient erythroblastopenia of childhood. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1998; 222 (7): 638–41.
  9. Gerrits G.P., van Oostrom C.G., de Vaan G.A., Bakkeren J.A. Transient erythroblastopenia of childhood. A review of 22 cases. *Eur. J. Pediatr.* 1984; 142 (4): 266–70.
  10. Gussetis E.S., Peristeri G., Kitra V. et al. Clinical value of bone marrow cultures in childhood pure red cell aplasia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; 20 (2): 120–4.
  11. Gustavsson P., Klar J., Mattson H. et al. Familial transient erythroblastopenia of childhood is associated with the chromosome 19q13.2 region but not caused by mutations in coding sequences of the ribosomal protein S19 (RPS19) gene. *Brit. J. Haematol.* 2002; 119: 261–4.
  12. Huang L.X., Coppes M.J. Transient erythroblastopenia of childhood. 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/959644>.
  13. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. et al. *Hematopathology.* Philadelphia: Saunders; 2010.
  14. Koenig H.M., Lightsy A.L., Nelson D.P., Diamond L.K. Immune suppression of erythropoiesis in transient erythroblastopenia of childhood. *Blood.* 1979; 54: 742–6.
  15. La Placa G., Arlati S., Verdura C., Andreotti M. Report of a case of celiac disease associated with transient erythroblastopenia in pediatric age. *Pediatr. Med. Chir.* 1998; 20 (2): 153–4.
  16. Manual of pediatric hematology and oncology: 5th ed. / Ed. by Philip Lanzkowsky. Elsevier. 2011; 1027.
  17. Matsunaga T., Kurosawa H., Tsuboi T. et al. Recurrent erythroblastopenia associated with varicella zoster virus in an infant. *Pediatr. Int.* 2003; 45 (3): 355–8.
  18. Miller R., Berman B. Transient erythroblastopenia of childhood in infants <6 months of age. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16 (3): 246–8.
  19. Moritake H., Hidaka F., Kamimura S. et al. Concomitant transient erythroblastopenia of childhood with neonatal hepatitis. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (1): 147–50.
  20. Nelson Textbook of Pediatrics: 18th ed. / Ed. by R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton. Saunders; 2007; 3200.
  21. Prassouli A., Paradakis V., Tsakris A. et al. Classic transient erythroblastopenia of childhood with human parvovirus B 19 genome detection in the blood and bone marrow. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27 (6): 333–6.
  22. Skeppner G., Kreuger A., Elinder G. Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of 10 patients with reference to viral infections. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24 (4): 294–8.
  23. Shaw J.I., Meeder R. Transient erythroblastopenia of childhood in siblings: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 29 (9): 659–60.
  24. Tam D.A., Rash F.C. Breath-holding spells in a patient with transient erythroblastopenia of childhood. *J. Pediatr.* 1997; 130 (4): 651–3.

25. Transient erythroblastopenia of childhood: <http://www.orpha.net>.
26. Zeller B. Transient erythroblastopenia in children. Severe anemia with good prognosis. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1997; 117 (22): 3201–4.

#### ◆ Информация об авторах

**Жукова Лариса Юрьевна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zukoval65@mail.ru.

**Хартчев Александр Витальевич** – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: doctorspb@yandex.ru.

**Колобова Оксана Леонидовна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: aksjutakolobova@rambler.ru.

**Соколова Наталья Евгеньевна** – врач-гематолог, заведующая отделением общей гематологии. Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга. 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14. E-mail: nasoge@mail.ru.

**Тарасенко Александра Николаевна** – врач-гематолог отделения общей гематологии. Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга. 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14. E-mail: tarasenko90@list.ru.

*Zhukova Larisa Yurievna* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zukoval65@mail.ru.

*Khartchev Alexander Vitalevich* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: doctorspb@yandex.ru.

*Kolobova Oksana Leonidovna* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: aksjutakolobova@rambler.ru.

*Sokolova Natalya Evgenyevna* – hematologist, Head of Department of Hematology. Saint Petersburg Children Hospital N 1. 14, Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia. E-mail: nasoge@mail.ru.

*Tarasenko Alexandra Nikolaevna* – hematologist, Department of Hematology. Saint Petersburg Children Hospital N 1. 14, Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia. E-mail: tarasenko90@list.ru.