

## ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А С РАЗВИТИЕМ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

М.А. Пономарева<sup>1</sup>, Л.Г. Горячева<sup>2</sup>, Э.Г. Бойченко<sup>3</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>,  
Д.К. Васильева<sup>1</sup>, Н.А. Ефремова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

### Viral Hepatitis A-associated with an aplastic anemia at a child 5 years old (clinical observation)

M.A. Ponomareva<sup>1</sup>, L.G. Goryacheva<sup>2</sup>, E.G. Boychenko<sup>3</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>,  
D.K. Vasilyeva<sup>1</sup>, N.A. Efremova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Children Infection Diseases FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Children's State Hospital № 1, Saint-Petersburg

Апластические анемии (АА) — гетерогенная группа заболеваний системы крови, основу которых составляет уменьшение продукции клеток костного мозга, чаще трех клеточных линий (эритро-, лейко- и тромбоцитопозза). Этиологическая структура данного заболевания в настоящее время достаточно изучена [1]. Среди прочих причин начало апластической анемии может быть связано с инфекционным заболеванием вирусной этиологии (вирусом иммунодефицита человека, парвовирусом, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр). Доказана этиологическая роль в развитии апластической анемии вирусов гепатитов А, В, С (Hibbs J.R. et al., 1992; Pol S. et al., 1990; Gruber A. et al., 1993). Документированный острый вирусный гепатит предшествует развитию аплазии кроветворения в 2–5% случаев апластической анемии в странах Европы и Северной Америки (May J.Y. et al. 1990), на Востоке — значительно чаще — от 4 до 10% и больше (Young N.S. et al., 1986). Согласно данным РосНИИ детской гематологии и иммунологии, гепатит-ассоциированные апластические анемии составили 10% от всех приобретенных апластических анемий.

Гепатит-ассоциированная апластическая анемия (ГААА) — заболевание, которое развивается в течение первых 6 месяцев у больного, перенесшего острый вирусный гепатит. Механизм развития ГААА является следствием активации иммунной системы, происходящей в ответ на вирусную инфекцию и приводящей к развитию аплазии костного мозга [2]. Среди пациентов, наблюдавшихся в РосНИИ детской гематологии и иммунологии за пятилетний период, наиболее часто ГААА раз-

вивалась у пациентов мужского пола в возрасте 5–17 лет. Временной интервал дебюта аплазии от момента начала гепатита колебался у разных пациентов от 2 до 20 недель. Достоверной корреляции среди известных вирусов в качестве этиологической причины ГААА получено не было. Предшествующий гепатит у 75% пациентов протекал тяжело, среди особенностей течения обращало на себя внимание отсутствие положительного эффекта от использования глюкокортикостероидов, у части больных имело место волнообразное течение заболевания.

Современная терапия АА включает следующий алгоритм. Патогенетическим методом лечения АА у молодых лиц с тяжелыми формами заболевания считается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора, которая должна быть выполнена в максимально ранние сроки [3–7]. При отсутствии подходящего донора проводится комплексная иммуносупрессивная терапия [8–10].

Приводим клиническое наблюдение случая ГААА в результате перенесенного острого вирусного гепатита А.

Больная П., 5 лет, была переведена в НИИ детских инфекций 24.03.08 из Областной инфекционной больницы г. Калининграда, где лечилась в течение двух месяцев с диагнозом «Острый гепатит, холестатическая форма».

**Из анамнеза:** Ребенок от вторых родов, физиологически протекавшей беременности. Мать длительно лечилась по поводу привычного невынашивания беременности, анемии. Ребенок редко

болеющий. Привита согласно календарю. Наследственность неотягощена.

В начале января девочка переносила острую респираторную инфекцию (лихорадка в течение 3 дней до фебрильных цифр, катаральный синдром), получала амбулаторное лечение. Затем отмечалась слабость, снижение аппетита, 29.01.08 появилась желтушность склер, потемнение мочи, осветленный стул, периодические боли в животе, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар с диагнозом «Вирусный гепатит». При обследовании: маркеры вирусных гепатитов В и С – отриц., HAV IgM – двукратно отриц., HAV IgG от 30.01.08 – отриц., от 06.02.08 – полож. Исключены иерсиниоз, псевдотуберкулез, вирусы группы герпеса, лептоспироз, токсоплазмоз. С поступления отмечалась выраженная слабость, желтуха, синдром цитолиза – АлАТ до 3387,0 ед/л, гипербилирубинемия имела волнообразное течение (максимальный уровень билирубина – 427,0 мкмоль/л за счет прямой фракции). В клинической картине отмечалась выраженная слабость. На рентгенограмме органов грудной клетки диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. Проводилась антибактериальная, инфузионная терапия в течение 2 месяцев. В качестве патогенетической терапии пациентка получала гептрал, урсосан. В середине марта был проведен 2-недельный курс глюкокортикостероидов (ГКС). В связи с отсутствием эффекта от терапии на 78-е сутки заболевания девочка переведена в НИИ детских инфекций (НИИДИ).

При первичном осмотре в НИИДИ: состояние по заболеванию тяжелое, самочувствие относительно удовлетворительное. Отмечалась выраженная застойная желтуха, без кожного зуда, кожные покровы и слизистые с зеленоватым оттенком. Тоны сердца звучные, ритмичные, легкий систолический шум на верхушке, тахикардия до 110 в мин. Дыхание везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Печень плотная с ровным острым краем, выступающим из-под реберной дуги на 3,0–4,0 см, селезенка не пальпировалась. Стул регулярный, пестрый. Диурез достаточный, моча насыщенная.

В дальнейшем ежедневно стали регистрироваться подъемы температуры тела до 37,5–37,8°С во второй половине дня в течение 3–4 часов, которые купировались самостоятельно.

При лабораторном обследовании: клинический анализ крови от 25.03.08 – без особенностей (табл. 1). Общий анализ мочи, копрограмма – без патологии. В биохимическом анализе отмечалась тенденция к снижению гипербилирубинемии и цитолитической активности, умеренный холестаза (рис. 1, 2). В протеинограмме обращала внимание умеренная  $\alpha$ 2-глобулинемия. Показатели гемостаза – в пределах возрастной нормы. В ходе вирусологического обследования установлено дальнейшее нарастание титра HAV IgG до 1,735 о.е. и отсутствие маркеров других вирусов: HBV, HCV, CMV, ВЭБ, HSV 1,2 типа методом ПЦР и ИФА. Исключено аутоиммунное поражение печени, нарушение обмена меди.

Таблица 1

Динамика показателей гемограммы до проведения и на фоне иммуносупрессивной терапии

Показатель	Дата исследования																
	25.03.08	09.04.08	14.04.08	15.04.08	22.04.08	02.05.08	10.05.08	13.05.08	17.05.08	02.06.08	10.06.08	16.06.08	23.06.08	01.07.08	10.07.08	16.07.08	22.09.09
Нв, г/л	153	123	82	85	71	95	81	101	82	97	69	94	81	68	98	98	110
Ег, 10 <sup>12</sup> /л	5,7	4,9	3,2	3,2	2,4	3,1	2,6	–	–	–	–	–	2,7	–	–	–	3,9
Ret, %	–	–	–	–	8	–	4	2	–	–	–	–	11	32	17	28	–
Тг, 10 <sup>9</sup> /л	181	90	78	10	88	40	20	43	10	10	10	30	20	20	40	86	351
L, 10 <sup>9</sup> /л	9,3	2,3	2,3	3,2	1,1	0,6	0,6	0,5	0,2	1,0	1,6	4,8	3,6	3,6	3,3	4,6	7,4
Миел, %	–	–	–	0	–	–	0	1	–	–	–	0	0	–	–	0	–
п/я, %	–	–	–	0	–	–	2	5	–	–	–	27	3	–	–	3	–
с/я, %	–	–	–	34	–	–	16	17	–	–	–	42	38	–	–	46	–
Мон., %	–	–	–	12	–	–	2	3	–	–	–	14	32	–	–	13	–
Лимф., %	–	–	–	48	–	–	80	71	–	–	–	16	27	–	–	38	–
Терапия	НИИДИ			ДГБ № 1, до терапии					ДГБ № 1, на фоне иммуносупрессивной терапии								

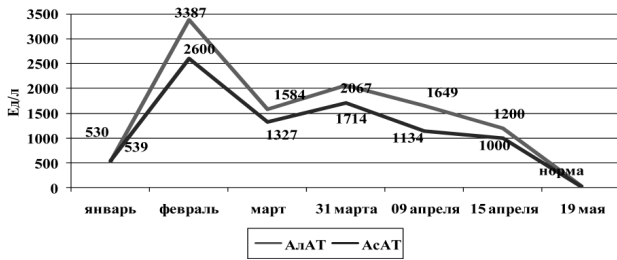


Рис. 1. Динамика уровня трансаминаз

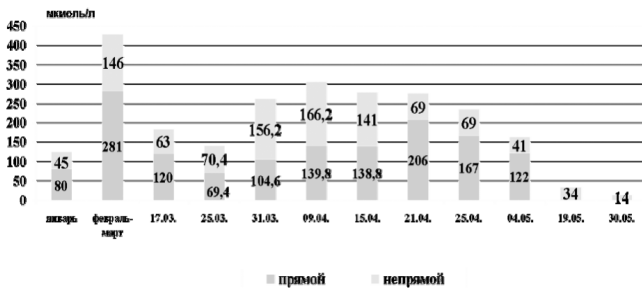


Рис. 2. Динамика уровня билирубина

#### Данные инструментального обследования:

*УЗИ органов брюшной полости:* гепатомегалия с диффузным изменением паренхимы печени, признаки холецистита (увеличение в размерах желчного пузыря за счет отека и утолщения его стенок до 5,5 мм), две добавочные доли селезенки.

*ЭКГ, УЗИ сердца, рентгенограмма органов грудной клетки* — без патологии.

*ФГДС* — поверхностный гастрит, язва луковицы 12-перстной кишки.

03.04.08 была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, по результатам которой нельзя было исключить формирование перихолецистического абсцесса, однако на магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена картина холецистохолангита, данных за абсцесс нет (рис. 3).

Полученные клиничко-лабораторные и инструментальные данные свидетельствовали о затяжном течении вирусного гепатита А, холестатической формы, осложненным развитием холецистита, холецистохолангита на фоне течения поверхностного гастрита и язвы луковицы 12-перстной кишки. Особенности данного заболевания: длительность более 2 месяцев, развитие выраженного синдрома цитолиза и холестаза, формирование осложнений в виде холецистита и холецистохолангита, не характерные для пациентов данной возрастной группы. Кроме того, было зарегистрировано умеренное нарастание  $\alpha$ -фетопротеина, однако убедительных данных за онкопатологию получено не было.

Девочка получала антибактериальную терапию (метрогил, амоксиклав), гепатопротекторы (гептрал, урсосальк), омепразол, де-нол.

09.04.08 (на 97-е сутки от начала заболевания), присоединился геморрагический синдром. В периферической крови отмечалась тромбоцитопения, лейкопения (см. табл. 1). Больная была неоднократно консультирована с гематологами ДГБ № 1 в связи с подозрением на развитие апластической анемии. Параллельно с прогрессированием геморрагического синдрома, наблюдалось и умеренное кратковременное нарастание уровня печеночных трансаминаз, билирубина (см. рис. 1, 2).

15.04.08 выполнена диагностическая пункция костного мозга. По данным *миелограммы*, костный мозг (КМ) аплазирован, количество бластов не увеличено, миелоидный росток представлен небольшим количеством переходных клеток миелоидного ряда, в клетках — умеренная токсическая зернистость. Эритроидный росток представлен полихроматофильными нормоцитами, мегакариоциты не обнаружены. При исследовании мазков встречались небольшие стромальные участки, бедные клеточными элементами, представленные ретикулярными клетками, макрофагами, единичными нейтрофилами и лимфоцитами. Данные результаты свидетельствовали о резком сужении всех ростков кроветворения, что подтверждало диагноз приобретенной апластической анемии (рис. 4).

Для дальнейшего специфического лечения 16.04.08 пациентка переведена в отделение онкогематологии ДГБ № 1. На основании первичного комплексного обследования установлен диагноз тяжелой приобретенной ГААА: панцитопения в гемограмме (лейкоциты —  $0,5 \times 10^9 / \text{л}$ , ANC <  $200 / \mu\text{л}$ , тромбоциты —  $43 \times 10^9 / \text{л}$ ), аплазия КМ по результатам миелограммы, резкое снижение колониеобразующей способности (КОС) костного мозга (гипопластический тип роста в клеточной культуре), в трепанобиоптате активный костный мозг составлял 3 — 5%.

В связи с отсутствием совместимого сиблинга с 13.05.08 начата иммуносупрессивная терапия по протоколу NORHO-99 (АТГАМ 40 мг/кг/сут. № 5, метипред 1 мг/кг/сут. № 14, нейпоген 5 мкг/кг/день в течение 6 недель, циклоспорин 5 мг/кг/день постоянно). При контрольном обследовании на 43-й день от начала лечения отмечена положительная динамика по миелограмме и КОС.

С 24.07.08 девочка наблюдается амбулаторно, вначале в Санкт-Петербурге, затем — по месту жительства в г. Калининграде, продолжается ежедневный прием циклоспорина А под контролем его концентрации в сыворотке крови. В динамике наблюдения в анализе крови имела место анемия легкой степени (Hb — 103 — 110 г/л), остальные показатели

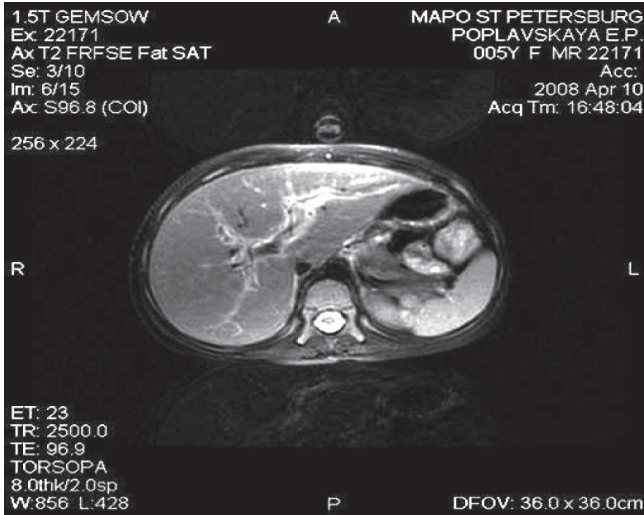


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (признаки холецистохолангита)

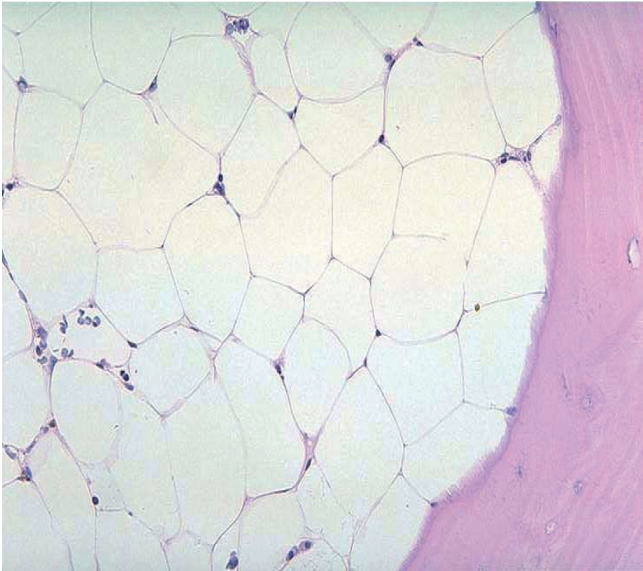


Рис. 4. Картина трепанобиопсии костного мозга (до лечения)

гемограммы в пределах возрастной нормы. В биохимических анализах, на фоне продолжающегося лечения циклоспорином, периодически отмечалось повышение уровня мочевины до 10,0 ммоль/л при нормальном показателе креатинина.

При контрольном обследовании в марте 2009 г. отмечена дальнейшая положительная динамика со стороны показателей костномозгового кроветворения: в миелограмме тенденция к восстановлению ядерности костного мозга, по результатам трепанобиопсии, активный КМ составляет 40%, при исследовании КОС имеет место нормализация уровня колоний миелоидного ряда, но сохраняется значительное снижение числа колониобра-

зующих единиц, характеризующих эритроидный росток. Принято решение о продлении иммуносупрессивной терапии на 6 мес.

Через 6 мес. (22.09.2009) проведено очередное комплексное обследование: *Клинический анализ крови*: Hb – 110 г/л, Эр. –  $3,86 \times 10^{12}$ /л, Тг –  $351 \times 10^9$ /л, L –  $7,4 \times 10^9$ /л, Rt – 19%0, с/я – 34%, эоз. – 3%, баз – 1%, мон. – 8%, лимф. – 54%, СОЭ – 20 мм/ч. *Биохимический анализ крови*: белок – 68,0 г/л, билирубин – 15,0 мкмоль/л, АЛАТ – 13,0 ед/л, АсАТ – 24 ед/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, креатинин – 0,053 ммоль/л, сахар – 4,3 г/л, К – 4,9 ммоль/л, Na – 141,0 ммоль/л. *Миелограмма*: КМ всех пунктатов нормоклеточный. Миелоидный росток сохранен, представлен всеми переходными формами, внутри ростка – без особенностей. Эритроидный росток на нижней границе нормы, представлен нормобластическим типом кроветворения. Мегакариоцитарный росток сохранен. *КОС*: в культуре клеток костного мозга отмечается незначительное снижение числа колониобразующих единиц, характеризующих эритроидный росток кроветворения. Количество колоний миелоидного ряда соответствует значению физиологической нормы. *Цитогенетическое исследование костного мозга* [анализ 20 метафаз]: 46,XX. *Трепанобиопсия*: активный костный мозг составляет 80–90%. Представлены все ростки кроветворения. Заключение: данных за гипоплазию кроветворения нет.

По совокупности данных проведенного обследования у ребенка была диагностирована полная нормализация костномозгового кроветворения, которая сохраняется до настоящего времени.

#### Литература

1. Locasciulli, A. Acquired aplastic anemia in children: incidence, prognosis and treatment options / A. Locasciulli // Paediatr. Drugs. – 2002. – № 4(11). – P. 761–766.
2. Novichkova, G.A. Clinico-laboratory variants of the course and results of therapy of hepatitis-associated aplastic anemias in children / G.A. Novichkova [et al.] // Ter. Arkh. – 2007. – № 79(7). – P. 57–61.
3. Locasciulli, A. Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT SAA Working Party / A. Locasciulli [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 1990. – № 6. – P. 211–217.
4. Vacipalupo, A. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – the European group for blood and marrow transplantation experience / A. Vacipalupo [et al.] // Semin. Hematol. – 2000. – № 37. – P. 69–80.
5. Gluckman, E. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome / E. Gluckman [et al.] // Blood. – 1992. – № 79. – P. 269–275.

6. Doney, K. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy / K. Doney [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1997. — № 126. — P. 107–115.

7. Fouladi, M. Improved survival in severe acquired aplastic anemia of childhood / M. Fouladi [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 2000. — № 26(11). — P. 1149–1156.

8. Leonard, E.M. Cyclosporin therapy of aplastic anemia, congenital and acquired red cell aplasia / E.M. Leonard [et al.] // Br. J. Haematol. — 1989. — № 72. — P. 278–284.

9. Gluckman, E. Multicenter randomized study comparing cyclosporin A alone and antithymocyte globulin with prednisone for the treatment of severe aplastic anemia / E. Gluckman [et al.] // Blood. — 1992. — № 79. — P. 2540–2546.

10. Führer, M. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival / M. Führer [et al.] // Blood. — 2005. — № 106(6). — P. 2102–2104.

---

*Авторский коллектив:*

*Пономарева Марина Александровна* — к.м.н., ст. н. с. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» (до июля 2009 г.);

*Горячева Лариса Георгиевна* — д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»; тел., факс: 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru;

*Бойченко Эльмира Газмановна* — к.м.н., заведующая отделением гематологии Детской городской больницы № 1; тел.: 8(812)735-49-81, e-mail: child@dgb.spb.ru ;

*Лобзин Юрий Владимирович* — директор ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор; тел.: 8(812)234-60-04, факс: (812)234-96-91, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Васильева Дарья Константиновна* — очный аспирант отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Ефремова Наталья Александровна* — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru.