

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.155.194.5

*Е.Ф. Аргунова, С.А. Кондратьева,
О.В. Ядреева, Н.Н. Протопопова***МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ**

Аннотация. С 2003 по 2016 гг. через онкологическое отделение педиатрического центра (ПДЦ) ГАУ РС (Я) «РБ № 1-НЦМ» прошло 6 больных с диагнозом: мегалобластная анемия. Средний возраст детей составил 13 лет. В клинической картине преобладал выраженный анемический синдром. Со стороны желудочно-кишечного тракта были изменения воспалительного характера в виде эзофагита, гастрита, дуоденита. У одного мальчика выявлен атрофический гастрит. Изменения со стороны нервной системы, в виде онемения пальцев рук и ног, присутствовали только у одной девочки. В гемограмме пациентов отмечались макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения. У троих детей были определены уровень фолатов, у четверых – активность витамина В₁₂ в сыворотке крови, у двоих – уровень фолатов был ниже показателей нормы. Активность витамина В₁₂ оказалась низкой у всех обследованных. Двоим детям определили уровень фолатов эритроцитов, который также оказался ниже нормы. По данным обследования, у двоих пациентов констатирован сочетанный дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Причиной развития мегалобластной анемии явились недостаточное питание (отказ от продуктов животного происхождения), дифиллоботриоз, атрофический гастрит. У троих детей причина анемии осталась невыясненной.

При своевременном диагностировании и проведении адекватной терапии с учетом основной причины данное заболевание поддается лечению с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: мегалобластная анемия, дети, уровень фолатов, активность витамина В₁₂

АРГУНОВА Елена Филипповна – к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Адрес: 677008, г. Якутск, ул. Лонгинова 38, кв. 13. E-mail: eargunova@mail.ru. Тел.: 89142239850

ARGUNOVA Elena Filippovna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: eargunova@mail.ru

КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна – заведующая онкологическим отделением Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ № 1-НЦМ». Адрес: 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru. Тел.: 8(4112)39-56-43

KONDRAT'eva Sargylana Afanas'evna – Head, Oncology Department, Pediatric Center, Republic's Hospital 1 – National Center of Medicine. E-mail: gematologia@mail.ru

ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна – гематологонкологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ № 1-НЦМ». 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru. Тел.: 8(4112)39-56-43

IADREEVA Olga Valer'evna – hematologist, Oncology Department, Pediatric Center, Republic's Hospital 1 – National Center of Medicine. E-mail: gematologia@mail.ru

ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна – гематологонкологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ № 1-НЦМ». Адрес: 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru. Тел.: 8(4112)39-56-43

PROTOPONOVA Nadezhda Nikolaevna – hematologist, Oncology Department, Pediatric Center, Republic's Hospital 1 – National Center of Medicine. E-mail: gematologia@mail.ru

*E.F. Argunova, S.A. Kondrat'eva,
O.V. Iadreeva, N.N. Protopopova*

MEGALOBlastic ANEMIA IN CHILDREN

Abstract. In the period 2003-2016, 6 patients with a diagnosis of megaloblastic anemia passed through the Oncology Department of the Pediatric Center (PDT) of the Republic's Hospital 1– National Center of Medicine. The average age of children was 13 years. In the clinical picture, pronounced anemic syndrome prevailed. On the part of the gastrointestinal tract, inflammatory changes predominated, in the form of esophagitis, gastritis, duodenitis. One boy had atrophic gastritis. Changes in the nervous system, in the form of numbness of the fingers and toes, were present only in one girl. The patients' hemograms showed hyperchromic anemia of severe degree, leukopenia, and thrombocytopenia. In 3 children, the level of folate was determined; in 4 children – the activity of vitamin B₁₂ in serum; in 2 – the level of folate was lower than normal; with the activity of vitamin B₁₂ low in all the examined. Two children were assessed for the level of folate red blood cells, which also turned out to be below normal. According to the survey, a combination deficit of vitamin B₁₂ and folic acid was found in two patients.

The cause of megaloblastic anemia was insufficient nutrition (rejection of animal products), diphyllobothriasis, and atrophic gastritis. In three children, the cause of anemia remained unclear.

With timely diagnosis and adequate therapy, taking into account the underlying cause, this disease can be treated with a favorable prognosis.

Keywords: megaloblastic anemia, children, folate levels, vitamin B₁₂ activity

Введение

Мегалобластные анемии – группа наследственных и приобретенных анемий, связанных с нарушением синтеза ДНК вследствие дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. Важнейшим признаком этих анемий является мегалобластный эритропоэз в костном мозге: эритроидные клетки имеют больший, чем в норме, размер, нежную структуру ядерного хроматина и диссоциацию созревания ядра и цитоплазмы. В периферической крови выявляются макроциты и мегалоциты [1]. В среднем частота впервые выявленной В₁₂-дефицитной анемии составляет 10-20 случаев на 100 тыс. населения в год. Фолиеводефицитные анемии встречаются реже В₁₂-дефицитных [1]. Мегалобластная анемия у детей встречается редко, статистические данные о ее распространенности в детском возрасте отсутствуют. Для В₁₂-дефицитной анемии характерна триада: поражение крови, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. При фолиеводефицитной анемии отсутствует поражение нервной системы [2, 3].

Дефицит витамина В₁₂ может быть обусловлен недостаточным питанием, нарушенным всасыванием (дефицит внутреннего фактора, нарушенное освобождение витамина В₁₂ из комплекса с белком, заболевания желудочно-кишечного тракта, дифиллоботриоз) или нарушением метаболизма (врожденная ферментная патология, дефицит транскобаламина, воздействие закиси азота). Дефицит фолиевой кислоты наблюдается в педиатрической практике главным образом в 4 случаях: у недоношенных детей, при инфекциях, мальабсорбции и хроническом гемолизе. Комбинированный дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты бывает при глютеносенситивной энтеропатии, болезни Крона, спру [1, 2, 3, 4].

Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках. Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей. Цианкобаламин (вит. В₁₂) содержится в пищевых продуктах животного происхождения. Запасы данного витамина содержатся у человека в печени. Полное истощение запасов В₁₂ при отсутствии поступления его в организм наступает только через 3 года [2, 3].

Целью данного исследования явилось изучение клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, выявление причин, вызвавших мегалобластную анемию у детей.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 6 историй болезни детей от 8 до 17 лет, госпитализированных в онкологическое отделение педиатрического центра с диагнозом мегалобластная анемия (ПДЦ) ГАУ РС (Я) «РБ № 1-НЦМ» в период с 2003 по 2016 годы.

Результаты и обсуждение

Средний возраст детей (3 мальчика и 3 девочки), когда был выставлен диагноз *мегалобластная анемия*, составил 13 лет. У всех детей при поступлении были жалобы на слабость, вялость, головную боль и головокружение. Одна девочка жаловалась на онемение пальцев рук и ног, что характерно для B_{12} -дефицитной анемии. Состояние 5 детей при госпитализации расценено как тяжелое, 1 ребенка – как средней степени тяжести. У 5 из 6 больных отмечалось повышение температуры тела, средний показатель температуры тела – $37,8^{\circ}\text{C}$. При осмотре всех пациентов кожные покровы и видимые слизистые были очень бледные, у троих кожные покровы были иктеричные. У двоих детей отмечалась иктеричность склер, у одного ребенка был стоматит, у двоих детей – «лакированный язык». У троих пациентов выявлена гепатомегалия, печень выступала из подреберья на 1,5 см, селезенка не пальпировалась. Физиологические отправления были без особенностей.

Из анамнеза болезни стало известно, что один ребенок практически не употреблял продукты животного происхождения в течение многих лет.

В гемограмме у обследуемых отмечались макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени, средний уровень гемоглобина составил $49,8 \pm 10,4$ г/л (пределы колебаний от 34 до 69 г/л), MCV – $101,24 \pm 4,3$ фл (от 87,1 до 121,2), MCH – $31,7 \pm 2,1$ пг (от 26,8 до 34,3); снижение количества эритроцитов – $1,42 \pm 0,17 \times 10^{12}/\text{л}$ (от 1,01 до $2,01 \times 10^{12}/\text{л}$); снижение гематокрита – 15,1 % (от 10,4 до 21,5 %); лейкопения – $2,44 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ (от 1,43 до $3,6 \times 10^9/\text{л}$); тромбоцитопения – $94,8 \pm 22,5 \times 10^9/\text{л}$ (от 37 до $150 \times 10^9/\text{л}$).

В миелограмме у 4 больных были изменения, характерные для мегалобластной анемии: пунктат костного мозга клеточный, бластные клетки до 2 %, миелоидный росток сохранен; увеличение размеров миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, гиперсегментация нейтрофилов; эритроидный росток гиперплазирован, мегалобластический тип кроветворения; преобладали промегаглобласты и базофильные мегалобласты; признаки дизэритропоэза: двуядерные клетки, межъядерные хроматиновые мостики, тельца Жолли; ядра мегалобластов имели нежно-сетчатую структуру, в цитоплазме ранняя гемоглобинизация; в ядрах клеток – дегенеративные изменения, митозы; мегакариоцитарный росток сохранен. У девочки 8 лет в миелограмме отмечалось усиление пролиферации элементов эритропоэза с признаками мегалобластности и выраженными признаками дисгрануло-, эритромегакариоцитопоэза. У мальчика 16 лет в миелограмме и трепанобиоптате была картина диспоэза двух ростков кроветворения, мегакариоцитарного и эритроцитарного, признаки миелофиброза I степени.

В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня билирубина за счет не прямой фракции и выраженное повышение ЛДГ, что свидетельствует о гемолизе эритроцитов. Уровень билирубина составил в среднем $29,18 \pm 7,9$ мкмоль/л, ЛДГ – $2336,36 \pm 641,4$ Ед/л.

У троих детей были определены уровень фолатов, у четверых – активность витамина B_{12} в сыворотке крови. Из них удвоих – уровень фолатов был ниже показателей нормы (0,3 и 2,1 нг/мл при норме от 3,1 до 20,5 нг/мл). Активность витамина B_{12} оказалась низкой у всех обследованных, составила в среднем $7,4 \pm 1,4$ пмоль/л при норме от 20,6 до 196,7 пмоль/л. Двоим детям определили уровень фолатов эритроцитов, у девочки 14 лет этот показатель составил 58,87 нг/мл, у мальчика 17 лет – 0,0 нг/мл при норме 126–651 нг/мл.

При УЗИ внутренних органов у двоих детей обнаружили увеличение размеров печени, у четверых – увеличение размеров селезенки. Пятерым пациентам была проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) со взятием биопсии у двоих, в основном выявлены изменения со стороны верхних отделов пищеварительного тракта воспалительного характера, такие, как катаральный дистальный эзофагит – у одного, застойная гастродуоденопатия – у троих, дуоденит – у одного, активный гастрит выраженный – у двоих детей. В биоптате слизистой желудка обнаружены *Helicobacter pylori*. У одного мальчика 17 лет гистологически подтвержден хронический атрофический гастрит.

У всех детей исследовали кал на яйца глист не менее 3 раз. В ходе обследования только у одной девочки 14 лет были выявлены яйца широкого лентеца, притом яйца паразита были обнаружены при повторной ее госпитализации, у двоих найдены цисты лямблий. Необходимо

отметить, что 3 детей жили на берегу реки Лена, один мальчик жил в Алдане, одна девочка – на берегу реки Томпо (с. Тополиное Томпонского района), один мальчик – в оленеводческом стаде Эвено-Бытантайском улусе. Двое детей отрицали употребление рыбы.

Мальчику из Эвено-Бытантайского улуса диагноз *мегалобластная анемия* был поставлен при повторной госпитализации с разницей в 6 лет. При первой госпитализации в возрасте 9 лет была макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени (Hb 49 г/л, эр $1,2 \times 10^{12}/л$, цветной показатель 1,2, лейкоциты $2,2 \times 10^9/л$), протеинурия до 0,66 г/л, оксалурия, но указанный диагноз не был установлен. Лечили ребенка по месту жительства и в онкогематологическом отделении педиатрического центра «РБ № 1-НЦМ» с диагнозом *железододефицитная анемия*, получил гемотрансфузию, витамин В₁₂, феррум лек внутримышечно, фолиевую кислоту в течение 10 дней. При повторной госпитализации в возрасте 15 лет, кроме макроцитарной гиперхромной анемии тяжелой степени (Hb – 34 г/л, эр $1,01 \times 10^{12}/л$, MCV 102,8 фл, MCH 33,4 пг, лейкоциты $2,0 \times 10^9/л$, тромбоциты $53 \times 10^9/л$), у мальчика также была протеинурия до 1,66 г/л в сутки, цилиндрурия (гиалиновые цилиндры 1-3-2 в поле зрения), фосфатурия, соли мочевой кислоты, оксалурия. Установлен сопутствующий диагноз: острый тубулоинтерстициальный нефрит, дисметаболическая нефропатия. Сочетание мегалобластной анемии с протеинурией характерно для наследственного нарушения транспорта кобаламина рецепторами энтероцитов подвздошной кишки, синдрома Иммерслунд-Гресбека [4].

Мальчик 16 лет с диагнозом *апластическая анемия* был направлен в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, где был установлен диагноз В₁₂-дефицитная анемия (фолаты 5,7 нг/мл, вит В12 <10,0 пг/мл).

В отделении онкологии все дети получили лечение: гемотрансфузию, лечение витамином В₁₂ по схеме, 5 больным параллельно была назначена фолиевая кислота. Все пациенты ответили на терапию и выписались с улучшением. Девочке с дифиллоботриозом была проведена дегельминтизация празиквантелом.

Заключение

Мегалобластная анемия у детей встречается редко. За 14 лет наблюдения через онкологическое отделение ПДЦ прошло всего 6 больных. В основном болеют дети школьного, подросткового возраста. В клинической картине заболевших детей преобладал выраженный анемический синдром. Со стороны желудочно-кишечного тракта были изменения воспалительного характера, в виде эзофагита, гастрита, дуоденита. У одного мальчика выявлен атрофический гастрит. Изменения со стороны нервной системы в виде онемения пальцев рук и ног присутствовали только у одной девочки. В гемограмме у всех пациентов была панцитопения (макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения), в связи с чем возникла необходимость дифференциальной диагностики с апластической анемией. В свою очередь, при панцитопении необходимо определить уровень фолатов и витамина В₁₂ в сыворотке крови, а также уровень фолатов в эритроцитах. По данным обследования, у двоих пациентов констатирован сочетанный дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Причиной развития мегалобластной анемии явились недостаточное питание (отказ от продуктов животного происхождения), дифиллоботриоз, атрофический гастрит. К сожалению, не у всех детей выяснена причина анемии. Таких больных, согласно клиническим рекомендациям, необходимо очень тщательно обследовать для выявления причины мегалобластной анемии [2, 3]. В первую очередь, должны быть исключены глистная инвазия, дифиллоботриоз, далее патология желудочно-кишечного тракта. Без устранения причины заболевания анемия в дальнейшем может рецидивировать.

При своевременном диагностировании и проведении адекватной терапии с учетом основной причины данное заболевание поддается лечению с благоприятным прогнозом.

Литература

1. Богданов, А.Н., Мазуров, В.И. Мегалобластные анемии / А.Н. Богданов, В.И. Мазуров // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 82–86.

2. Демихов, В.Г. Анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты / В.Г. Демихов, Е.В. Демихова, В.Б. Скобин // Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 41-44.
3. Демихов, В.Г. Анемия, обусловленная дефицитом B_{12} / В.Г. Демихов, В.Б. Скобин, О.Н. Журина // Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 41-44.
4. Сметанина, Н.С. Мегалобластные анемии / Н.С. Сметанина // Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста / Под общ. ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. Т. 4. – С. 144–163.

References

1. Bogdanov, A.N., Mazurov, V.I. Megaloblastnyeanemii / A.N. Bogdanov, V.I. Mazurov // VestnikSankt-Peterburgskojmedicinskojiakademii posle diplomnogo obrazovaniya. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 82-86.
2. Demikhov, V.G. Anemiyia, obuslovlennaya deficitom folievoji kisloty / V.G. Demihov, E.V. Demikhova, V.B. Skobin // Klinicheskie rekomendacii. Detskayia gematologiyia / Pod red. A.G. Rummyantsceva, A.A. Maschana, E.V. Zhukovskoi. – М.: GEHOTAR-Media, 2015. – С. 41-44.
3. Demikhov, V.G. Anemiyia, obuslovlennaya deficitom V_{12} / V.G. Demikhov, V.B. Skobin, O.N. Zhhurina // Klinicheskie rekomendatscii. Detskayia gematologiyia / Pod red. A.G. Rummyantsceva, A.A. Maschana, E.V. Zhukovskoi. – М.: GEHOTAR-Media, 2015. – С. 41-44.
4. Smetanina, N.S. Megaloblastnye anemii / N.S. Smetanina // Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyiam. Gematologiyia/onkologiyia detskogo vozrasta / Pod obshch. red. V.F. Kokolinoji, A.G. Rummyantsceva. – М.: MEDPRAKTIKA-M, 2004. Т. 4. – С. 144-163.