

Information about the authors

E. S. Osotova* - Postgraduate student

Y.A. Trunova - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

osotova.catherine@yandex.ru

УДК 616-0532:616.155.

ОПИСАНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ ТЯЖЕЛОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НА ФОНЕ МУТАЦИИ В ГЕНАХ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12 У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА

Патанина Наталья Сергеевна¹, Харламцева Наталья Халиловна¹, Хасанова Илюза Сарваровна^{1,2}, Плотникова Инга Альбертовна¹

¹Кафедра детских болезней лечебно-профилактического университета

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Детская городская больница №8»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Мегалобластная анемия – группа приобретенных и наследственных заболеваний, которая характеризуется нарушением синтеза ДНК вследствие дефицита витамина В12 и/или фолиевой кислоты. В детском возрасте встречается крайне редко. **Цель исследования** – определить этиопатогенез тяжелой анемии у недоношенного ребенка, ассоциированной с нарушением обмена витамина В12 и дефицитом железа, описать клинический случай, соотнести результаты с опубликованными данными. **Материал и методы.** Анализ первичной медицинской документации недоношенного ребенка с тяжелой анемией сочетанного генеза, теоретическая обработка научной литературы по теме нарушений фолатного цикла при мутации в генах *MTHFR* и *MTRR*. **Результаты.** Представлено описание клинического случая, на основании литературных данных предложена схема патогенеза тяжелой железодефицитной анемии на фоне мутации в генах фолатного цикла и дефицита витамина В12 у мальчика 5 месяцев, родившегося на сроке 33 недель, разработана терапевтическая стратегия. **Выводы.** У детей первого года жизни недостаточность витамина В12 может быть ассоциирована с приобретенным дефицитом или с врожденными нарушениями метаболизма кобаламина. Комбинацией недоношенности в анамнезе конкретного пациента с генетически обусловленным дефицитом витамина В12 обусловлена нетипичная для мегалобластной анемии морфология эритроцитов.

Ключевые слова: В12 дефицитная анемия, мегалобластная анемия, дети, недоношенность, полиморфизм *MTHFR*, *MTRR*.

DESCRIPTION OF A RARE CASE OF SEVERE IRON DEFICIENCY ANEMIA WITH MUTATION IN FOLATE CYCLE GENES AND VITAMIN B12 DEFICIENCY IN A PREMATURE INFANT

Patanina Natalia Sergeevna¹, Kharlamtseva Natalia Khalilovna¹, Khasanova Ilyuza Sarvarovna^{1,2}, Plotnikova Inga Albertovna¹

¹Department of Children's Diseases

Ural State Medical University

²Children's City Hospital No. 8

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Megaloblastic anemia is a group of acquired and hereditary diseases characterized by impaired DNA synthesis due to deficiency of vitamin B12 and/or folic acid. It is extremely rare in childhood. **The aim of the study** was to determine the etiopathogenesis of severe anemia in a premature baby associated with impaired vitamin B12 metabolism and iron deficiency, to describe a clinical case, and to compare the results with published data. **Material and Methods.** Analysis of primary medical documentation of a premature baby with severe anemia of combined genesis, the theoretical processing of scientific literature on folate cycle disorders with mutations in the *MTHFR* and *MTRR* genes. **Results.** A description of a clinical case is presented, based on literary data, a pathogenesis scheme for severe iron deficiency anemia against the background of mutations in the folate cycle genes and vitamin B12 deficiency in a 5-month-old boy born at 33 weeks is proposed, a therapeutic strategy is developed. **Conclusions.** In children of the first year of life, vitamin B12 deficiency may be associated with acquired deficiency or with congenital disorders of cobalamin metabolism. The

combination of prematurity in the anamnesis of a particular patient with genetically determined vitamin B12 deficiency causes erythrocyte morphology that is atypical for megaloblastic anemia.

Keywords: B12 deficiency anemia, megaloblastic anemia, children, prematurity, *MTHFR*, *MTRR* polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы процент выживаемости новорожденных с низким гестационным возрастом неуклонно растет [1,2]. Однако эти дети составляют группу высокого риска по заболеваемости и смертности. Анемия является одной из многих проблем, которые достигают недоношенных детей в первые месяцы жизни. Она характеризуется этиопатогенетической неоднородностью механизмов [3]. Чаще всего причиной являются пониженный синтез эритропоэтина, укорочение жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А и неблагоприятные факторы анте- и постнатального периода. К наиболее часто встречающимся факторам относят: низкая продукция эритропоэтина, дефицит железа, дефицит витамина Е, реже – дефицит фолатов. При недостатке фолиевой кислоты и витамина В12, который активно участвует в ее обменах, кроветворение из нормобластического становится мегалобластическим. Вследствие чего эритропоэз становится неэффективным.

Мегалобластная анемия – это группа заболеваний, характерным признаком которых является наличие в костном мозге мегалобластов. Мегалобласты – это предшественники эритроцитов, отличающиеся крупными размерами и наличием неконденсированного хроматина, вследствие нарушения синтеза ДНК. Мегалобласты разрушаются в костном мозге, а их меньшая часть превращается в мегалоциты и макроциты. Их срок жизни в 2-3 раза меньше, чем у нормального эритроцита [4]. Частой причиной развития анемии является недостаточность витамина В12 (цианокобаламина). Также может повлиять присоединение дефицита железа и фолиевой кислоты. Эти витамины активно участвуют в синтезе нуклеиновых кислот в интенсивно делящихся клетках. Выделяют приобретенную и наследственную В12-дефицитную анемию.

Витамин В12 и его метаболиты играют важную роль в организме человека: метилкобаламин участвует в активации фолиевой кислоты до тетрагидрофолата, обеспечивая таким образом синтез пуриновых и пиримидиновых оснований; метилкобаламин необходим для метилирования гомоцистеина в метионин, недостаток которого приводит к повышению риска атеросклероза; 5-дезоксаденозилкобаламин участвует в регуляции обмена липидов. При его недостатке из метилмалоновой кислоты не образуется янтарная, что приводит к нарушению синтеза жирных кислот и миелина.

У недоношенных детей анемия приобретает особо тяжелое течение и может привести к серьезным последствиям.

Цель исследования – определить этиопатогенез тяжелой анемии у недоношенного ребенка, ассоциированной с нарушением обмена витамина В12 и дефицитом железа, описать клинический случай, соотнести результаты с опубликованными данными.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ первичной медицинской документации недоношенного ребенка с тяжелой анемией сочетанного генеза, на базе стационара ГАУЗ СО ДГБ №8 г. Екатеринбурга. Проанализированы данные амбулаторной карты, истории болезни, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Теоретическая обработка научной литературы по теме этиопатогенеза анемий у недоношенных детей и нарушений фолатного цикла при мутации в генах *MTHFR* и *MTRR*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент А., мальчик, 5 месяцев находился на лечении в детской городской больнице №8 с 04.04.2023 по 18.04.2023 по поводу железодефицитной и В12-дефицитной анемии. При опросе матери было установлено, что ребенок родился недоношенным в 33 недели, роды оперативные, оценка по шкале Апгар 7-8: рост 41 см, вес 1700 г, окружность головы 32 см,

окружность груди 27 см. Беременность протекала с осложнениями в виде тяжелой преэклампсии, гестационного сахарного диабета и хронической артериальной гипертензии. Наследственность отягощена – у матери и бабушки по материнской линии диагностирована железодефицитная анемия легкой степени. Мать ребенка отмечала пятно синего на переносице ребенка, по интернет-ресурсу узнала о возможных причинах этого симптома у детей и по собственной инициативе провела генетическое исследование ребенка.

При общем осмотре отмечается бледность кожи и слизистых. На переносице отмечается расширение подкожной вены. При аускультации сердца отмечается тахикардия – ЧСС 160 уд/мин, шумов нет. При пальпации передней брюшной стенки: живот мягкий, печень выступает на 2 см, мягкая, селезенка не пальпируется.

При оценке физического и нервно-психического развития отмечается отставание в последнем на 1 эпикризный срок по отношению к сроку гестации при рождении. В 5 месяцев: масса - 6900 г (3 центильный коридор), рост - 63 см (3 центильный коридор), окружность головы - 44 см (4 центильный коридор), окружность грудной клетки - 42 см (3 центильный коридор). Гулит с 3 месяцев, голову держит слабо, переворачивается на бок, комплекс оживления имеется, взгляд фиксирует, с живота на спину не переворачивается.

При лабораторном исследовании периферической крови отмечается снижение гемоглобина (60 г/л) соответствует анемии тяжелой степени. Количество эритроцитов в норме, микроцитоз и, анизоцитоз при нормальной концентрации гемоглобина в эритроците. Биохимический анализ крови – резкое снижение железа и повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, снижение насыщения трансферрина железом. Общий анализ мочи – в пределах нормы (удельный вес - 1005, белка нет, лейкоциты - 0-1 в поле зрения). При дополнительном исследовании на содержание витамина В12 выявлен его недостаток – 173,8 пг/мл. Однако уровень фолиевой кислоты повышен (таблица 1).

ЭКГ – синусовая тахикардия 162 в 1 минуту.

Таблица 1.

Показатели периферической крови, биохимии крови, цианокобаламина, фолиевой кислоты, обмена железа

| Показатель | Результат | референс | | Показатель | Результат | референс | |
|-------------------------|-----------|-----------|---|---------------------------|-----------|-------------|---|
| WBC 10 ⁹ /л | 11,05 | 6-15,5 | N | Вит В12 пг/мл | 173,8 | 197,0-771,0 | ↓ |
| RBC 10 ¹² /л | 4,39 | 3,3-5,3 | N | фолиевая к-та нмоль/л | 45,76 | 7-39,7 | ↑ |
| HGB г/л | 60 | 110-140 | ↓ | билирубин общ. мкмоль/л | 9,38 | <21 | N |
| MCV фл | 48,4 | 71-94 | ↓ | АСТ ед/л | 38,5 | 0-58 | N |
| MCHC г/л | 284 | 280-380 | N | белок | 59,8 | 44-76 | N |
| RDW-CV % | 26,3 | 11,6-14,8 | ↑ | железо сыворотки мкмоль/л | 2,58 | >12,5 | ↓ |
| RDW-SD фл | 50,1 | 37-54 | N | КНТ | 2,56 | >17 | ↓ |
| PLT 10 ⁹ /л | 395 | 150-400 | N | ОЖСС мкмоль/л | 100,59 | 69 | ↑ |
| PDW фл | 14,4 | 10-20 | N | | | | |
| MPV фл | 8,6 | 9,4-12,4 | ↓ | | | | |
| NE% | 13 | 28-48 | ↓ | | | | |
| LYM % | 80 | 33-55 | ↑ | | | | |
| MON % | 6 | 3-10 | N | | | | |
| EOS % | 1 | 1-7 | N | | | | |
| BA% | 0 | 0-1,2 | N | | | | |
| СОЭ | 4 | 2-15 | N | | | | |
| NE 10 ⁹ /л | 1,38 | 2,0-7,0 | ↓ | | | | |
| LYM10 ⁹ /л | 8,89 | 0,8-4,0 | ↑ | | | | |
| MON 10 ⁹ /л | 0,69 | 0,12-1,2 | N | | | | |

| | | | | | | |
|------------------------|------|-----------|---|--|--|--|
| EOS 10 ⁹ /л | 0,09 | 0,02-0,5 | N | | | |
| BA10 ⁹ /л | 0 | 0,00-0,10 | N | | | |

По результатам генетического исследования на мутации в генах фолатного цикла *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* выявлены мутации: 1298 A>C в гене *MTHFR*; 2756 A>G в гене *MTR4*; 66 A>G в гене *MTRR* – GG, при генотип AA (нормальный генотип), в результате чего можно заподозрить генетическую природу развития дефицита В12 (Рис. 1 и Рис. 2).

По результатам анамнестических данных и данных обследования выставлен предположительный диагноз: железодефицитная анемия тяжелой степени, В12-дефицитная анемия.

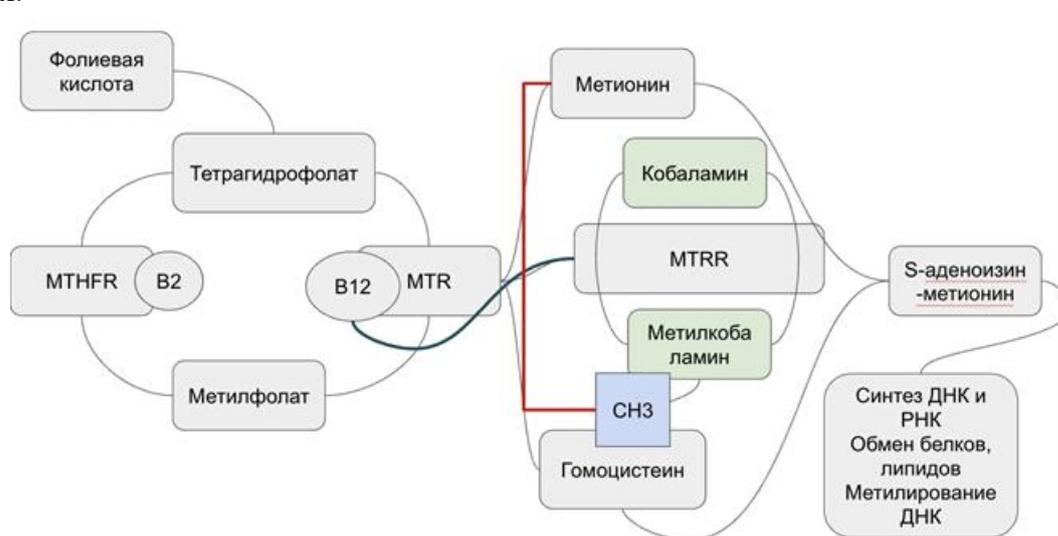


Рис. 1. Фолатный цикл в норме

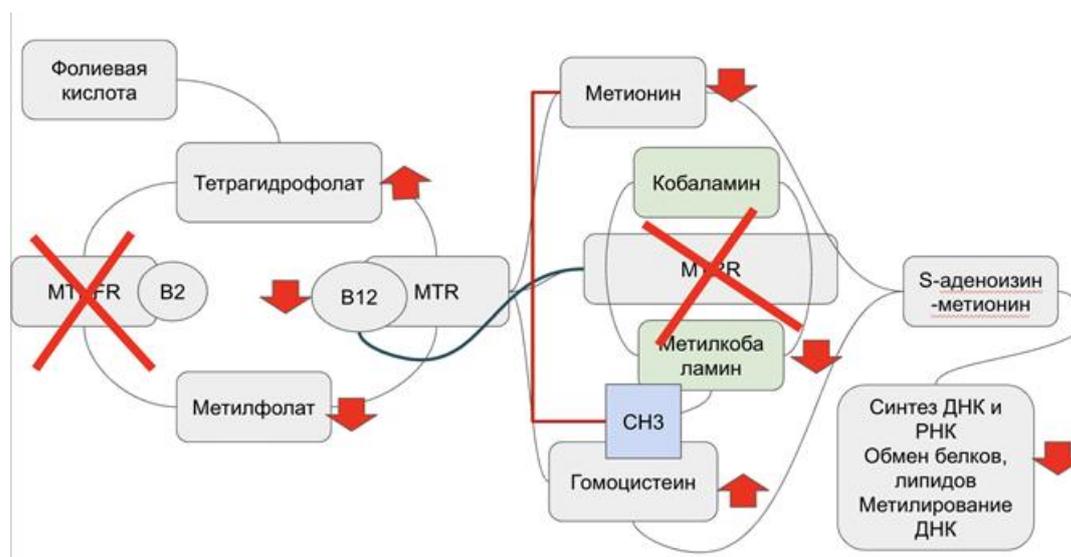


Рис. 2 Фолатный цикл при мутации в генах *MTHFR* и *MTRR*

Предложены следующие схемы лечения:

Лечение В12-дефицитной анемии: препараты цианокобаламина в расчете 5 мкг/кг в сутки, при весе в 6,9 кг - в сутки по 34,5 мкг парентерально (внутримышечно), контроль уровня гемоглобина в крови через неделю. Пиридоксин 20 мг/сут парентерально. Курс лечения 4 недели.

Лечение железодефицитной анемии: препараты железа парентерально. Введение железа (III) гидроксида сахарозного комплекса путем инфузии. Общий дефицит железа с учетом депо у ребенка = $6,9 \text{ кг} \cdot (130-60) \cdot 0,24 + 15 \cdot 12$ (депонированное железо) = 295 мг.

Количество ампул для введения = общий дефицит железа/100 мг (3 ампулы). Суточная доза препарата не должна превышать 3-5 мг/кг/сутки.

Для дальнейшего наблюдения рекомендована консультация невролога после нормализации общесоматического состояния и лабораторных показателей, каждые полгода необходимо проводить ОАК с исследованием морфологии эритроцитов, ОАМ, биохимию крови (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки), уровень кобаламина в крови. По результатам генетического анализа на мутации фолатного цикла показана консультация врача-генетика. Известно, что длительность В12-дефицитной анемии коррелирует с повышением гомоцистеина в крови, который оказывает значимое влияние на сердечно-сосудистую систему [5]. Поэтому рекомендовано исследовать его уровень.

Диспансерное наблюдение у педиатра и гематолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай описывает В12-дефицитную анемию и тяжелую железodefицитную анемию у ребенка на фоне недоношенности и мутации основных генов фолатного цикла. Недоношенные дети составляют 70% от общего количества новорожденных с анемией, однако данных о частоте встречаемости В12-дефицитной анемии в России в данной категории нет, поскольку это считается крайне редким явлением.

Основной причиной присоединения В12-дефицитной анемии является мутация в генах фолатного цикла. Опасность мутаций в генах МТНFR, МTR, МTRR заключается в высоком риске развития неврологических расстройств, тромбофилии и гомоцистинурии. Повышение уровня гомоцистеина увеличивает вероятность атеросклероза и тромбоза. Также нарушение обмена фолатов может приводить к подавлению метилирования ДНК из-за чего гены становятся неактивными [7].

В 2023 году в России был расширен перечень наследственных и врожденных заболеваний для выявления с помощью неонатального скрининга. В него был добавлен анализ на гомоцистинурию — заболевание вызванное, нарушением обмена незаменимой аминокислоты метионина - благодаря чему с первых дней жизни ребенка можно определить генетическую мутацию, как в нашем клиническом случае, и не допустить тяжелого развития болезни.

ВЫВОДЫ

У детей первого года жизни недостаточность витамина В12 может быть ассоциирована с приобретенным дефицитом или с врожденными нарушениями метаболизма кобаламина. Комбинацией недоношенности в анамнезе конкретного пациента с генетически обусловленным дефицитом витамина В12 обусловлена нетипичная для мегалобластной анемии морфология эритроцитов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мегалобластные анемии у детей / Е.Ф. Аргунова, С.А. Кондратьева, О.В. Ядреева, Н.Н. Протопопова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2018. - Т. 12, №3. - С. 12-16.
2. Приобретенные и наследственные мегалобластные анемии. Часть 1 общая характеристика мегалобластных анемий. В12-дефицитные анемии и наследственные нарушения транспорта и обмена кобаламина / Л.В. Батуревич, А.А. Гусина, Т.С. Дальнова [и др.] // Медицинские новости. - 2022. - Т. 328, №1. - С. 6-11.
3. Дефицит кобаламина у детей первого года жизни: причины и клинические особенности / Л.Ю. Жукова, О.Л. Колобова, А.Н. Тарасенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, №4. - С.208-209.
4. Витамин В12-дефицитная анемия у детей грудного возраста: клиническая картина, современные методы диагностики и лечения / М.А. Луныкова, В.Г. Демихов, С.Н. Дронова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2019. - Т.18, №3. - С.70-77.
5. Содержание гомоцистеина плазмы и показателей центральной гемодинамики при витамин В12-дефицитной анемии / С.Н. Заика, В.Н. Котельников, В.А. Дубинкин, Б.И.Гельцер // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1 (часть 3) - С. 513-516.
6. Организация диспансерного наблюдения детей и подростков на педиатрическом участке: учебное пособие для студентов / под ред. М.Ю. Галактионовой. - Красноярск: тип. КрасГМУ, 2010. - 117 с.
7. Кириченко, Е.Н. Ген МТНFR // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. - 2019. - URL: <https://www.genokarta.ru/gene/MTNFR>. (Дата обращения: 17.12.2023). - Текст: электронный.

Сведения об авторах

Н.С. Патанина* – студент

Н.Х. Харламцева – студент

И.А. Плотникова – доцент, д.м.н.

И.С. Хасанова – ординатор

Information about the authors

N. S. Patanina – Student

N. Kh. Kharlamtseva – Student

I.S. Khasanova* – Postgraduate student

I.A. Plotnikova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

hasanovailyuza@yandex.ru

УДК 616.61-002.26

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ IgA-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Пахтусова Елена Сергеевна^{1,2}, Журавлева Наталья Сергеевна^{1,2}, Минеева Наталья Юрьевна²

¹Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Несмотря на то, что в детской практике IgA-нефропатия встречается реже (0,2 случая на 100000 населения) и имеет более благоприятное течение, чем во взрослой, с возрастом не исключается риск прогрессирования заболевания с нарушением функций почек, что делает изучение этой темы в педиатрии актуальным. **Цель исследования** - оценка клинических, иммунопатологических и морфологических изменений при IgA-нефропатии и их влияния на прогрессирование и тяжесть заболевания. **Материал и методы.** Методом сплошной выборки ретроспективно проанализировано 85 историй болезней пациентов, которым была проведена морфологическая верификация гломерулярной патологии. Все дети были обследованы на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» за период с 2021 по 2024 год. Критериями включения являлись пациенты с верифицированной IgA-нефропатией по результатам гистологического исследования нефробиоптатов; у наблюдаемой группы оценены данные выписных эпикризов за период от дебюта заболевания до момента биопсии почек. **Результаты.** Выявлено влияние клинических, иммунопатологических и морфологических изменений при IgA-нефропатии на прогрессирование и тяжесть заболевания. **Выводы.** Степень тяжести клинико-лабораторных нарушений и прогноз заболевания у детей во многом зависит от выраженности иммунопатологических и морфологических изменений, которые имеют четкую взаимосвязь друг с другом.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, дети, морфологическое исследование нефробиоптатов, иммунопатологические изменения

CLINICAL-LABORATORY AND MORPHOFUNCTIONAL INTERRELATIONS IN IgA NEPHROPATHY IN CHILDREN

Pakhtusova Elena Sergeevna^{1,2}, Zhuravleva Natalia Sergeevna^{1,2} Mineeva Natalia Yurievna²

¹Department of Hospital Pediatrics

Ural State Medical University

²State Healthcare Institution of the SOYUZ "Regional Children's Clinical Hospital"

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Despite the fact that IgA nephropathy is less common in pediatric practice (0.2 cases per 100,000 population) and has a more favorable course than in adults, with age, the risk of disease progression with impaired renal function is not excluded, which makes the study of this topic in pediatrics relevant. **The aim of the study** was to evaluate clinical, immunopathological and morphological changes in IgA nephropathy and their impact on the progression and severity of the disease. **Material and methods.** A total of 85 medical records of patients who underwent morphological verification of glomerular pathology were retrospectively analyzed using the continuous sampling method. All children were examined at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Regional Children's Clinical Hospital" for the period from 2021 to 2024. The inclusion criteria were patients with verified IgA nephropathy based on the results of histological examination of nephrobiopsy specimens; in the observed group, discharge summary data were assessed for the period from the onset of the disease to the moment of kidney biopsy. **Results.** The impact of clinical, immunopathological and morphological changes in IgA nephropathy on the progression and severity of the disease was revealed. **Conclusions.** The severity of clinical and laboratory abnormalities and the prognosis of the disease in children