

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs05.05.271

УДК 616.1-053.2 616.1-053.2:577.4

Бешешко В. Г., Бруслєва К. М., Цєсткова Н. М.,
Гончар Л. О., Алексєєв О. Г.

ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИЙ АНАЛІЗ ФОРМУВАННЯ АНЕМІЙ У ДІТЕЙ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

katerina142@ukr.net

Мета дослідження – визначити основні причинно-наслідкові фактори в формуванні анемії у дітей України в залежності від морфометричних змін еритроцитів крові, показників обміну заліза, для формування групи ризику по онкогематологічним захворювань.

Обстежено 770 дітей: 724 з анеміями, та 46 з гострою лімфобластною лейкемією. Вивчали показники еритроцитарної ланки гемопоезу, морфометричні параметри еритроцитів, показники обміну заліза (сироваткове залізо, феритин, трансферин, коефіцієнт насичення трансферину залізом, гематокрит, вміст δ-амінолевулінової кислоти та копропорфірина в сечі, тиреотропний гормон гіпофіза в залежності від виду соматичної патології). Анемічні стани розподіляли з урахуванням середнього обсягу еритроцита (MCV) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), та діагностували відповідно до цього мікроцитарно-гіпохромну або нормоцитарно-нормохромну анемії.

Встановлено, що у дітей з нормоцитарно-нормохромною анемією число еритроцитів і гематокрит були нижче в порівнянні з пацієнтами з мікроцитарно-гіпохромною анемією, в той час як MCV, MCH, сироваткового заліза, сироватковий феритин і коефіцієнт насичення трансферину залізом – були вищими. Число ретикулоцитів в периферичній крові у всіх обстежених було нормативним. Тобто, анемічні стани у дітей відрізнялися між собою феррокінетичними показниками, зокрема з дефіцитом і без дефіциту заліза. З урахуванням віку дітей і причин розвитку анемії, у третини дівчаток пубертатного періоду з мікроцитарно-гіпохромною анемією спостерігалися меноррагії. У дітей до 6 років з нормоцитарно-нормохромною анемією частіше реєструвалися хвороби ЛОР-органів; у дітей старше 6 років – хвороби шлунково-кишкового тракту, гельмінтози та алергічні реакції в по-

рівнянні з пацієнтами з мікроцитарно-гіпохромною анемією.

На розвиток нормоцитарно-нормохромної анемії у дітей і процеси функціонування шлунково-кишкового тракту впливало медикаментозне лікування з приводу хронічної патології в організмі. У всіх дітей з анеміями мало місце нераціональне харчування. У 3,8% дітей з мікроцитарно-гіпохромною анемією діагностована порфірія. У 12,7% дітей з нормоцитарно-нормохромною анемією рівень тиреотропного гормону гіпофіза в сироватці крові був на верхній межі референтного значення (середнє $3,3 \pm 0,6$) мМО/л), що корелювало зі зниженим числом еритроцитів крові ($r = -0,65$) і підвищеними значеннями MCV ($r = 0,41$) і MCH ($r = 0,35$), і свідчить про зміни в еритроцитарній ланці гемопоезу, пов'язаними з початковими проявами гіпофункції щитоподібної залози. У 7,1% хлопчиків старшого віку з нормоцитарно-нормохромною анемією спостерігався надлишок заліза, що вимагає додаткового обстеження.

У хворих на гостру лімфобластну лейкемію діагностовано нормоцитарно-нормохромну анемію різного ступеня тяжкості. Рівень сироваткового феритину склав ($272,1 \pm 28,4$) нг/мл, і був достовірно вище, ніж у дітей з нормоцитарно-нормохромною анемією. У 12 з 46 хворих коефіцієнт насичення трансферину залізом був підвищений, і склав ($70,2 \pm 2,3$)%. Причому, чим вище був рівень сироваткового заліза і феритину, тим вище був коефіцієнт насичення трансферину залізом ($r_s = 0,5$; $r_s = 0,85$). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між коефіцієнтом насичення трансферину залізом та виживаністю хворих ($r_s = -0,45$) і більшою ймовірністю летального результату ($r_s = -0,46$). Діти з нормоцитарно-нормохромною анемією потребують поглибленого обстеження, і

складають групу ризику по розвитку мієлодиспластичного синдрому та лейкемій.

Ключові слова: діти, анемії, гострі лейкемії, еритроцити, обмін заліза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є частиною НДР «Вплив стромального мікрооточення та його ендокринної регуляції на кістковомозковий гемопоєз і стан кісткової тканини у дітей з гострими лейкеміями, які зазнають дії несприятливих факторів Чорнобильської аварії» № державної реєстрації 0115U002695.

Вступ. Анемія дотепер залишається важливою проблемою в педіатрії. Найбільш поширеними серед дітей є анемічні стани з дефіцитом заліза, однак у ряда пацієнтів не відмічається ефект від лікування препаратами заліза [1]. Описані предиктори розвитку дефіциту заліза в організмі дитини. Так, дефіцит заліза мають діти, які народилися передчасно, та близнюки. Майже у 50% дітей причинами виникнення залізодефіцитної анемії у ранньому віці є нераціональне годування та різні хвороби [2]. Анемія у матері має значний вплив на дефіцит заліза, фолієвої кислоти та Vit B12 у дитини [3].

Були виявлені зміни в еритроцитарній ланці гемопоєзу у дітей залежно від біотопу місцевості, де вони проживають [4]. В літературі є дані, що у 82% дітей без ознак анемії, починаючи з першого року школи, рівень феритину в сироватці крові нижчий нормативного [5]. Водночас добре відомо, що залізо необхідне для функціонування та розвитку мозку і когнітивного мислення дітей. Дведено, що анемія в дитинстві в подальшому негативно впливає на психічний, фізичний та соціальний розвиток людини [6]. Ряд дослідників схиляються до думки, що, крім залізодефіцитних, можливі інші потенційно небезпечні анемії з надлишком заліза в організмі, які впливають на дитячу захворюваність та смертність [7]. Розглядаються різні механізми змін ферокінетичних процесів в організмі, як при дефіциті заліза, так і його надлишку. Лише у 30-58% дітей анемії пов'язані з дефіцитом заліза, решта осіб з нормативним чи підвищеним вмістом заліза потребує поглибленого обстеження [8].

Мета дослідження – визначити основні причинно-наслідкові фактори у формуванні анемії у дітей України залежно від морфометричних змін еритроцитів крові, показників обміну заліза для формування групи ризику по онкогематологічним захворюванням.

Матеріал та методи дослідження. Представлені результати обстеження 770 дітей, жителів Київської, Житомирської та Чернігівської областей. З них: 724 дитини з анеміями, 46 – гострими лімфо-

бластними лейкеміями (ГЛЛ). Діти з ГЛЛ були обстежені на час встановлення діагнозу до призначення хіміотерапії.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Батьки або родичі пацієнтів підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Розподіл дітей за віком та патологією надано в **табл. 1**.

Таблиця 1 – Розподіл дітей з анеміями за віком та статтю

Групи дітей	Вік дітей (роки)			Всього
	< 6	6 – 12	>12	
МГА, n – 401	# 62 / 59	81 / 62	64 / 73	207 / 194
ННА, n – 323	49 / 48	71 / 52	44 / 59	164 / 159
ГЛЛ, n – 46	10 / 9	6 / 5	10 / 6	26 / 20
Всього, n – 770	121 / 116	158 / 119	118 / 138	397 / 373

Примітка: # - хлопчики/дівчата

Аналізували характер соматичної патології у дітей. Вивчались елементи еритроцитарної ланки гемопоєзу: кількість еритроцитів, гемоглобін (Hb), середній об'єм (MCV) та середній вміст гемоглобіна в еритроциті (MCH), гематокрит (Ht); показники обміну заліза: сироваткове залізо (СЗ), феритин (СФ), трансферин (ТРФ), коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТ). Морфологію клітин досліджували в мазках периферичної крові, забарвлених за Романовським-Гімзою. Кількісні показники елементів периферичної крові у дітей отримували на гемоаналізаторі Micro CC-18 (США). Біохімічні параметри досліджували на аналізаторі Humostar- 600 (Німеччина), рівень сироваткового феритину, тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) оцінювали за допомогою радіоімунного методу. За необхідності вивчали показники синтезу порфіринів (вміст δ-амінолевулінової кислоти в сечі – за методом Mauzerall (1975), копропорфірин в сечі визначали за методом Soulsby і Smith (1974).

Діагноз ГЛЛ встановлювали на підставі морфологічної оцінки бластних клітин кісткового мозку (ФАБ-класифікація), субпопуляційного складу імуннокомпетентних клітин та експресії поверхневого фенотипу. Дослідження проводили у відділенні радіаційної гематології дитячого віку ІКР (д-р мед.

наук, проф. К. М. Бруслова), та в лабораторії клінічної імунології ІКР (керівник відділу, акад. НАМН України, д-р мед. наук, проф. Д. А. Базика).

За анемію вважали стан, при якому у дітей до 6 років вміст Нв був нижчий за 110 г/л, для осіб старшого віку – нижчий за 120 г/л. Щодо решти показників, нами надані величини, визначені у практично здорових дітей: MCV – (87,4±2,3) фл., MCH – (28,1±2,1) пг., СЗ – (17,4±2,2) мкмоль/л, СФ – (39,6±4,2) нг/л, ТРф – (2,15±0,2) г/л, КНТ – (32,7±2,1)% [10].

Розподіл дітей з анеміями був проведений за рівнями MCV та MCH, на підставі чого діагностували мікроцитарно-гіпохромну (МГА) та нормоцитарно-нормохромну анемії (ННА).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням кореляційного аналізу: коефіцієнтів кореляції Спірмена та Ст'юдента, критерію Манна-Уїтні, використовувався пакет MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники еритроцитарної ланки гемопоезу та обміну заліза у дітей з МГА показали, що число еритроцитів, гематокрит знаходились в межах нормативних значень; MCV, MCH, СЗ, СФ і КНТ були достовірно нижчі нормативних ($p < 0,05$); ТРф знаходився на межі нормативного, і не залежав від віку дітей (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Показники еритроцитарної ланки крові та заліза у дітей з МГА (M±m)

Показник	Вік хлопчиків (роки)		Вік дівчат (роки)	
	< 6	6 – >12	< 6	6 – >12
Еритроц., Т/л	3,93±0,03*	4,31±0,05	4,03±0,03	4,22±0,1
Нв, г/л	100,2±2,1	105,1±1,2	100,8±2,0	104,0±1,7
Ht	0,34±0,01	0,35±0,01	0,34±0,02	0,36±0,01
MCH, пг	25,4±0,8	23,8±0,6	25,0±0,5	24,6±0,6
MCV, фл	78,7±2,3	75,3±1,7	77,7±2,0	78,3±1,4
СЗ, мкмоль/л	6,3±1,2	7,2±1,0	5,4±1,1	5,8±0,9
СФ, нг/л	14,0±4,1	12,1±2,2	10,3±1,4	14,0±2,0
ТРф, г/л	2,01±0,21	2,11±0,12	2,08±0,13	2,14±0,12
КНТ, %	13,6±1,1	15,2±1,4	14,1±1,5	14,9±1,3

Примітка: * - різниця показника між статтю дітей в межах віку ($p < 0,05$)

У дітей з ННА середні значення більшості показників еритроцитарної ланки крові та обміну заліза достовірно розрізнялись порівняно з пацієнтами з МГА ($p < 0,05$) (**табл. 3**). Так, число еритроцитів та Ht були у них нижчими, інші показники MCV, MCH, СЗ, СФ та КНТ – вищими ($p < 0,05$). Рівень ТРф знаходився на межі нормативного, і не залежав від віку дітей. Водночас такі показники периферичної крові та заліза у дітей як MCV, MCH, СЗ, СФ та КНТ відповідали величинам у

практично здорових дітей. Число ретикулоцитів в периферичній крові у всіх обстежених було нормативним, і становило від 0,2% до 0,4%, в середньому (0,32±0,02)%. Отримані нами дані свідчать про наявність у дітей анемічних станів з дефіцитом та без дефіциту заліза.

Таблиця 3 – Показники еритроцитарної ланки крові та заліза у дітей з ННА (M±m)

Показник	Вік хлопчиків (роки)		Вік дівчат (роки)	
	< 6	6 – >12	< 6	6 – >12
Еритроц., Т/л	3,59±0,05	3,67±0,02	3,57±0,03	3,65±0,05
Нв, г/л	102,6±1,7	105,3±1,3	101,6±1,8	105,4±1,3
Ht	0,29±0,02	0,31±0,02	0,30±0,01	0,32±0,01
MCH, пг	29,3±1,0	28,7±1,2	30,2±1,3	28,9±2,1
MCV, фл	85,7±1,4	88,4±2,1	86,6±1,8	89,2±1,6
СЗ, мкмоль/л	15,6±1,2	19,1±2,4	14,3±1,7	18,5±2,3
СФ, нг/л	34,0±3,2	40,1±2,8	35,5±2,2	41,5±3,3
ТРф, г/л	2,21±0,14	2,27±0,11	2,14±0,12	2,46±0,13
КНТ, %	30,3±2,4	32,1±1,6	34,8±2,2	32,0±1,6

Розподіл дітей з анеміями з урахуванням їх віку та етіологічного фактору виявив різні причини у їх розвитку. Так, у третини дівчат пубертатного віку з МГА спостерігались меноррагії. У дітей до 6 років з ННА частіше реєструвались хвороби ЛОР-органів; у старших за 6 років – хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ), гельмінтози та алергічні реакції, порівняно з пацієнтами, у яких діагностувались МГА ($p < 0,05$). Слід відмітити, що майже всі діти з ННА регулярно отримували лікування з приводу хронічних захворювань, що також може впливати на функціонування шлунково-кишкового тракту та процеси всмоктування заліза. Необхідно звернути увагу на те, що всі діти, незалежно від виду анемії, харчувались нераціонально.

У 15 дітей (3,8%) з МГА була діагностована порфірія. Характерним для цих дітей були низькі значення MCV (61,3±2,3) фл. та MCH (19,4±1,5) пг., а також наявність змін в порфіриновому обміні (підвищення в 3-3,5 рази вмісту δ-амінолевулінової кислоти та копропорфірину в сечі) (**табл. 4**).

У 41 (12,7%) дитини з ННА старших за 12 років (11 хлопчиків, 30 дівчат) рівень ТТГ в сироватці крові був на верхній межі референтного значення (середнє 3,3±0,6) мОд/л. Був встановлений зворотний кореляційний зв'язок між кількістю еритроцитів ($r = -0,65$), та прямий кореляційний зв'язок між MCV ($r = 0,41$) та MCH ($r = 0,35$). Тобто, число еритроцитів у крові хворих дітей знижується ($< 4,0$ Т/л), а підвищується MCV ($> 87,0$ фл) і MCH ($> 30,0$ пг), що свідчить про негативні зміни в еритроцитарній ланці гемопоезу, які пов'язані з початковими проявами гіпофункції щитоподібної залози (Патент на корисну модель №143381 від 27.07.2020).

У 23 (7,1%) хлопчиків старшого віку з ННА СЗ було на рівні (32,5±2,4) мкмоль/л СФ – в межах (245,5±15,6), що потребувало додаткового обстеження.

У хворих на ГЛЛ на час встановлення діагнозу діагностовано ННА різного ступеня важкості. Рівень гемоглобіну крові був від 46 до 107 г/л (середній (85,3±4,2) г/л, число еритроцитів – від 1,9 Т/л до 3,76 Т/л (середнє 2,86±0,15) Т/л, MCV та MCH були нормативним. Щодо обміну заліза у дітей з ГЛЛ, то СЗ у них складало (21,6±2,1) мкмоль/л. Рівень СФ становив (272,1±28,4) нг/мл, що вірогідно вище, ніж у дітей з ННА. Середні значення трансферину в сироватці крові знаходились в межах референтних величин (2,15±0,4) г/л, КНТ дорівнював (37,8±4,1)% і суттєво не відрізнявся порівняно з практично здоровими дітьми (32,7±2,1)%. Водночас, у 14 дітей з 46 хворих на ГЛЛ, рівень СФ був вищий за нормативний в 1,2-1,3 рази. У 12 з 46 хворих КНТ був підвищеним, і становив (70,2±2,3)%.

В результаті дослідження були встановлені наступні кореляційні зв'язки:

- прямий кореляційний зв'язок між КНТ та СФ ($r_s = 0,5$) і СЗ ($r_s = 0,85$), тобто, чим вищим був КНТ, тим вищими були рівні СФ та СЗ;
- зворотний кореляційний зв'язок між КНТ, виживаністю хворих на ГЛЛ ($r_s = -0,45$) та характером захворювання: чим вищий КНТ, тим меншою була виживаність (до 60 міс) хворих на ГЛЛ та більша вірогідність летального випадку ($r_s = -0,46$). Тобто, прогноз перебігу ГЛЛ у хворих залежить від показників обміну заліза, особливо СФ та КНТ.

Таким чином, сучасні дослідження показують, що зміни в регуляції обміну заліза та подальше накопичення його тісно пов'язано з появою та прогресом лейкемій. Зокрема, надлишок заліза сприяє розвитку лейкемії завдяки процесам *пероксидації ліпідів* та впливу реактивних форм кисню (РФК) на ДНК [9]. Тому вивчення метаболізму заліза може дати нові уявлення про механізми розвитку анемії у дітей, та для своєчасного формування груп підвищеного ризику по онкогематологічній патології та розробки профілактичних заходів.

Отримані дані свідчать, що діти та підлітки з ННА і хронічними інфекціями, зі змінами в обміні заліза потребують поглибленого обстеження, в тому числі лікаря ендокринолога, адекватної терапії, і становлять групу ризику по розвитку мієлодиспластичного синдрому та лейкемій.

Таблиця 4 – Основні причини розвитку анемії у дітей залежно від їх віку, патологічних станів та виду анемії (у відсотках)

Хвороби	Вік дітей (роки)					
	< 6		6 – 12		>12	
	МГА, n – 121	ННА, n – 97	МГА, n – 143	ННА, n – 123	МГА, n – 137	ННА, n – 103
ЛОП- органів	13,2*	27,8	18,9	30,9	18,2*	36,9
ШКТ	-	28,9	8,4*	23,5	10,2*	25,2
Гельмінтози	12,4	21,6	7,0*	18,7	7,3*	16,5
Алергічні реакції	17,4	16,5	11,2	12,2	7,3*	15,5
Меноррагії у дівчат	-	-	-	-	35,6#,*	16,9#
Нераціональне харчування	95,9	91,8	87,4	68,3	89,8	61,2
Порфірія	5,0	-	2,8	-	3,6	-

Примітки: * - різниця між показниками при МГА та ННА в межах вікової групи ($p < 0,05$); # - врахована кількість дівчат в групі

Висновки

1. Встановлені відмінності в еритроцитарній ланці гемопоезу та обміні заліза у дітей залежно від виду анемії. При МГА число еритроцитів та Ht були вищими, а MCV, MCH, СЗ, СФ та КНТ – нижчими порівняно з ННА, що свідчить про наявність анемічних станів з дефіцитом та без дефіциту заліза.
2. У дітей з ННА до 6 років частіше реєструвались хвороби ЛОП- органів; у старших за 6 років – хвороби ШКТ, гельмінтози та алергічні реакції порівняно з пацієнтами з МГА. У 3,8% при МГА були діагностовані порфірії. У 7,1% хлопчиків старшого віку з ННА СЗ та СФ були підвищеними - (32,5±2,4) мкмоль/л та (245,5±15,6) відповідно, що свідчить про зміни в обміні заліза та необхідність подальшого обстеження.
3. У 12,7% у дітей з ННА старших за 12 років рівень ТТГ в сироватці крові знаходився на верхній межі референтного значення (середнє 3,3±0,6) мОд/л, і це супроводжувалось зниженням числа еритроцитів в крові ($r = -0,65$) та підвищеними MCV ($r = 0,41$) та MCH ($r = 0,35$), що може бути обумовлено початковими проявами гіпофункції щитоподібної залози та змінами в регуляції гемопоеза, зокрема еритроїдній ланці.
4. У хворих на ГЛЛ діагностувались ННА різного ступеня важкості. Рівень СФ у них був вірогідно вищий, ніж у дітей з ННА, і становив (272,1±28,4) нг/мл. КНТ дорівнював (37,8±4,1)%, і суттєво не відрізнявся від практично здорових дітей (32,7±2,1)%, хоча у третини хворих він був значно підвищеним (70,2±2,3)%. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між КНТ, виживаністю хворих ($r_s = -0,45$) і характером захворювання: чим вищий КНТ, тим менша виживаність та більша вірогідність летального випадку ($r_s = -0,46$).

Перспективи подальших досліджень. Вплив негативних чинників довкілля, нераціональне харчування, хронічні хвороби, застосування медикаментозних препаратів призводять до негативних змін у стані еритроїдної ланки гемопоєзу і сприяють розвитку анемії. Діти з ННА, становлять групу підвищеного ризику по онкогематологічній патології та потребують подальших досліджень щодо вивчення механізмів нейроендокринної регуляції системи кровотворення.

References

1. Khan L. Anemia in childhood. *Pediatr Ann.* 2018; 47(2): 42-47. doi: 10.3928/19382359-20180129-01
2. Da Silva LLS, Fawzi WW, Cardoso MA. Factors associated with anemia in young children in Brazil. *PLoS One.* 2018; 13(9): 1-12. e0204504. doi: 10.1371/journal.pone.0204504
3. Zeeshan F, Bari A, Farhan S, Jabeen U, Rathore AW. Correlation between maternal and childhood VitB₁₂, folic acid and ferritin levels. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2017; 33(1): 162-166.
4. Bebeshko VH, Bruslova KM, Lubyanova IP, Tsvietkova NM, Kuznetsova OYe, Pushkareva TI, та in. Rezultaty obstezhennya ditey Kyivskoyi, Zhytomyrskoyi ta Chernihivskoyi oblastey z anemiyami ta leykemoyidnimi reaktsiyami z urakhuvannyam vplivu zabrudnennya dovkillya [The results of the survey of children in Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions with anemia and leukemoid reactions, taking into account the impact of environmental pollution]. *Suchasni. pediatriya.* 2009; 5: 124-128. [Ukrainian]
5. Ahmad MS, Farooq H, Maham SN, Qayyum Z, Waheed A, Nasir W. Frequency of anemia and iron deficiency among children starting first year of school life and their association with weight and height. *Anemia.* 2018 Apr; 2018: 8906258. doi: 10.1155/2018/8906258
6. Gebreweld A, Ali N, Ali R, Fisha T. Prevalence of anemia and its associated factors among children under five years of age attending at Gugufu health center, South Wollo, Northeast Ethiopia. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0218961. doi: 10.1371/journal.pone.0218961
7. Allali S, Brousse V, Sacri A, Chalumeau M, Montalembert M. Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. *Expert Review of Hematology.* 2017; 10(11): 1023-1028. doi: 10.1080/17474086.2017.1354696
8. Engle-Stone R, Aaron GJ, Huang J, Wirth JP, Namaste SM, Williams AM, et al. Predictors of anemia in pre-school children: biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(1): 402-415. doi: 10.3945/ajcn.116.142323
9. Wang F, Lv H, Zhao B, Zhou L, Wang S, Luo J, et al. Iron and leukemia: new insights for future treatments. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): 406. doi: 10.1186/s13046-019-1397-3
10. Bebeshko VH, Bruslova KM, Mochanova NYu, Evko OI, Kuznetsova OYe, Tsvietkova NM, та in. *Pokaznyky krovy u populyatsiyi ditey riznoho viku, Yaki prozhivayut u Kyivskiy, Zhitomirskiy ta Chernihivskiy oblastiakh Ukrainy* [Blood counts in the population of children of different ages living in Kyiv, Zhytomyr and Chernihiv regions of Ukraine]. Dovidnyk. K; 2000. 60 s. [Ukrainian]

УДК 616.1-053.2 616.1-053.2:577.4

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Бибешко В. Г., Бруслова Е. М., Цветкова Н. М., Гончар Л. А., Алексеев А. Г.

Резюме. Цель исследования – определить основные причинно-следственные факторы в формировании анемий у детей Украины в зависимости от морфометрических изменений эритроцитов крови, показателей обмена железа для формирования группы риска по онкогематологическим заболеваниям.

Обследовано 770 детей, из них 724 с анемиями, 46 - с острой лимфобластной лейкемией. Изучали показатели эритроцитарного звена гемопоэза, морфометрические параметры эритроцитов, показатели обмена железа (сывороточное железо, ферритин, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом, гематокрит, содержание δ-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче, тиреотропный гормон гипофиза в зависимости от вида соматической патологии). Анемические состояния распределяли с учетом среднего объема эритроцита (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), и диагностировали в соответствии с этим микроцитарно-гипохромную или нормоцитарно-нормохромную анемию.

Установлено, что у детей с нормоцитарно-нормохромной анемией число эритроцитов и гематокрит были ниже по сравнению с пациентами с микроцитарно-гипохромной анемией, в то время как MCV, MCH, сывороточное железо, сывороточный ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом – были более высокими. Число ретикулоцитов в периферической крови у всех обследованных было нормативным. То есть, анемические состояния у детей отличались между собой феррокинетикическими

показателям, в частности с дефицитом и без дефицита железа. С учетом возраста детей и причин развития анемии, то у трети девочек пубертатного периода с микроцитарно-гипохромной анемией наблюдались меноррагии. У детей до 6 лет с нормоцитарно-нормохромной анемией чаще регистрировались болезни ЛОР-органов; у старших 6 лет – болезни желудочно-кишечного тракта, гельминтозы и аллергические реакции по сравнению с пациентами с микроцитарно-гипохромной анемией. На развитие нормоцитарно-нормохромной анемии у детей и процессы функционирования желудочно-кишечного тракта влияло медикаментозное лечение по поводу хронической патологии в организме. У всех детей с анемиями имело место нерациональное питание. У 3,8% детей с микроцитарно-гипохромной анемией диагностирована порфирия. У 12,7% детей с нормоцитарно-нормохромной анемией уровень тиреотропного гормона гипофиза в сыворотке крови был на верхней границе референтного значения (среднее $3,3 \pm 0,6$) мЕд/л), что коррелировало с пониженным числом эритроцитов крови ($r = -0,65$) и повышенными значениями MCV ($r = 0,41$) и MCH ($r = 0,35$), и свидетельствует об изменениях в эритроцитарном звене гемопоэза, связанных с начальными проявлениями гипопункции щитовидной железы. У 7,1% мальчиков старшего возраста с нормоцитарно-нормохромной анемией наблюдался избыток железа, что требует дополнительного обследования.

У больных острой лимфобластной лейкемией диагностирована нормоцитарно-нормохромная анемия различной степени тяжести. Уровень сывороточного ферритина составил ($272,1 \pm 28,4$) нг/мл, и был достоверно выше, чем у детей с нормоцитарно-нормохромной анемией. У 12 из 46 больных коэффициент насыщения трансферрина железом был повышен, и составил ($70,2 \pm 2,3$)%. Причем, чем выше был уровень сывороточного железа и ферритина, тем выше был коэффициент насыщения трансферрина железом ($r_s = 0,5$; $r_s = 0,85$). Установлена обратная корреляционная связь между коэффициентом насыщения трансферрина железом, выживаемостью больных ($r_s = -0,45$) и большей вероятностью летального исхода ($r_s = -0,46$). Дети с нормоцитарно-нормохромной анемией требуют углубленного обследования и составляют группу риска по развитию миелодиспластического синдрома и лейкемий.

Ключевые слова: дети, анемии, острые лейкемии, эритроциты, обмен железа.

UDC 616.1-053.2 616.1-053.2:577.4

Causal-Investigative Analysis of the Formation of Anemia in Children

Bebeshko V. G., Bruslova K. M., Tsvietkova N. M.,

Gonchar L. O., Aleksiev O. G.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the main causal factors in the formation of anemia in children of Ukraine, depending on the morphometric changes in erythrocytes of blood, indicators of iron metabolism for the formation of a risk group for oncohematological diseases.*

Material and methods. 770 children were examined: 724 with anemia, 46 with acute lymphoblastic leukemia. We studied the parameters of the erythrocyte lineage of hematopoiesis, morphometric parameters of erythrocytes, indicators of iron metabolism (serum iron, ferritin, transferrin, the transferrin saturation with iron, hematocrit, the content of δ -aminolevulinic acid and coproporphyrin in urine, pituitary thyroid stimulating hormone depending on the type of somatic pathology. Anemic states were distributed taking into account the average erythrocyte volume and the average hemoglobin content in the erythrocyte, and dividing diagnoses microcytic-hypochromic or normocytic-normochromic anemia, respectively.

Results and discussion. The study showed that in children with normocytic-normochromic anemia, the number of erythrocytes and hematocrit were lower than in patients with microcytic-hypochromic anemia, while average erythrocyte volume, average hemoglobin content, serum iron, serum ferritin and transferrin saturation with iron were higher. The number of reticulocytes in the peripheral blood in all the examined subjects was standard. That is, the anemic conditions in children differed in ferrokinetic parameters, in particular, with and without iron deficiency.

Taking into account the age of the children and the reasons for the development of anemia, a third of the girls of puberty with microcytic-hypochromic anemia had menorrhagias. In children under 6 years of age with normocytic-normochromic anemia, diseases of the gastrointestinal tract were more often registered; in the older 6 years – gastrointestinal diseases, helminthiasis and allergic reactions compared with patients with microcytic-hypochromic anemia. The development of normocytic-normochromic anemia in children and the functioning of the gastrointestinal tract were influenced by drug treatment for chronic pathology in the body.

All children with anemia had an irrational diet. Porphyria was diagnosed in 3.8% of children with microcytic-hypochromic anemia. In 12.7% of children with normocytic-normochromic anemia, the serum thyroid stimulating hormone level was at the upper limit of the reference value (mean 3.3 ± 0.6) mU/L), which correlated

with a reduced number of erythrocytes in blood ($r = -0.65$) and increased values of average erythrocyte volume ($r = 0.41$) and average hemoglobin content ($r = 0.35$), and indicates changes in the erythrocyte lineage of hematopoiesis associated with the initial manifestations of thyroid hypofunction. An excess of iron was observed in 7.1% of older boys with normocytic-normochromic anemia, which requires additional examination. In patients with acute lymphoblastic leukemia were diagnosed with normocytic-normochromic anemia of varying severity. The serum ferritin level was (272.1 ± 28.4) ng/ml and was significantly higher than in children with normocytic-normochromic anemia. In 12 of 46 patients, transferrin saturation with iron was increased and amounted to (70.2 ± 2.3)%. Moreover, the higher the level of serum iron and serum ferritin, the higher was the transferrin saturation with iron ($r_s = 0.5$; $r_s = 0.85$). An inverse correlation was established between transferrin saturation with iron, patient survival ($r_s = -0.45$) and a higher probability of death ($r_s = -0.46$).

Conclusion. Children with normocytic-normochromic anemia require in-depth examination and constitute a risk group for the development of myelodysplastic syndrome and leukemia.

Keywords: children, anemia, acute leukemia, erythrocytes, iron metabolism.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування