

Dysfunction of the autonomic nervous system in the pathogenesis of septic critical conditions (review). / Kiryachkov Y.U., Bosenko S.A., Muslimov B.G. [et al.] // Modern technologies of medicine. 2020;4:106-118. doi: 10.17691/stm2020.12.4.12.

6. Клинические рекомендации лечения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / Коновалов А.Н., Крылов В.В., Лихтерман Б.Б. [и др.] // Ассоциация нейрохирургов России. VI Съезд нейрохирургов России. Новосибирск 20.06.2012. Москва. 2012; - 31 с.

Clinical recommendations for the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms / Kononov A.N., Krylov V.V., Lichterman B.B. [et al.] // Association of Neurosurgeons of Russia. VI Congress of Neurosurgeons of Russia. Novosibirsk 20.06.2012. M. 2012; - 31 p.

7. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: Медицина; 2007. 1591 с.

Pokrovsky V.I. Encyclopedic Dictionary of Medical Terms. M.: Medicine; 2007. 1591 p.

8. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М.: Лаборатория знаний. 2011. В 2 т.

Schmidt R.F., Lang F., Heckmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. M.: Laboratory of Knowledge. 2011. 2 v.

9. Эндокринология по Вильямсу. Нейро-эндокринология / Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. [и др.] // ГЭОТАР-Медиа; М.2019. 472 с.

Endocrinology according to Williams. Neuroendocrinology. / Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. [et al.] // GEOTAR-Media; M.2019. 472 p.

10. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism / Walsh J.P., Shiels L., Mun Lim E.E. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249.

11. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action // Cambridge: Cambridge University Press. 2011:359-384. doi: 10.1017/CBO9780511781933.025.

12. Effect of $\alpha 7$ nAChR mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation / Qian Y.S., Zhao Q.Y., Zhang S.J. [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018; 98(11):855-859. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.013.

13. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness / Mebis L., Palletta D., Debaveye Y. [et al.] // Eur J Endocrinol. 2009;161:243-50. doi: 10.1530/eje-09-0290.

14. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM) / Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B. [et al.] // Crit Care Med. 2017;45(12):2078-2088. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737.

15. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / Connolly Jr.S.E., Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R. [et al.] // J Stroke. 2012;43:1711-1737. doi: 10.1161/str.0b013e3182587839.

16. Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness // Compr Physiol. 2017;8(1):283-298. doi: 10.1002/cphy.c170022.

17. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodothyronine / Slawik M., Klawitter B., Meiser E. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4115-4122. doi: 10.1210/jc.2007-0297.

Е.Ф. Аргунова, С.А. Николаева, С.А. Кондратьева,
О.В. Ядреева, Н.Н. Протопопова, В.Б. Егорова,
А.С. Лукашевич

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ У ПОДРОСТКА В СОЧЕТАНИИ С COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.31

УДК 616.155.194.5-053.2:616.9(571.56)

Представлен клинический случай впервые выявленной мегалобластной анемии в сочетании с интеркуррентным заболеванием COVID-19 у девочки подростка 15 лет из Республики Саха (Якутия). На фоне угнетенного гемопоэза новая коронавирусная инфекция протекала у девочки тяжело, с развитием осложнений в виде внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии и двустороннего экссудативного плеврита, что потребовало наблюдения и лечения в условиях стационара. Проведенная стандартная терапия мегалобластной анемии и пневмонии, вызванной COVID-19, позволила добиться клинико-лабораторного улучшения пациентки и восстановления функции красного костного мозга.

Ключевые слова: мегалобластная анемия, В-12 дефицитная анемия, фолиево-дефицитная анемия, COVID-19, пневмония.

This article presents a clinical case of newly diagnosed megaloblastic anemia in a 15-year-old teenager girl from the Republic of Sakha (Yakutia), in combination with intercurrent disease COVID-19. The new coronavirus infection occurred rapidly on the background of suppressed hematopoiesis, with the development of complications in the form of community-acquired bilateral severe polysegmental pneumonia and bilateral exudative pleurisy, which required observation and treatment in a hospital. The performed standard complex therapy for megaloblastic anemia and pneumonia caused by COVID-19 made it possible to achieve clinical and laboratory improvement in the patient and restore the function of the red bone marrow.

Keywords: megaloblastic anemia, cobalamin deficiency, folic acid deficiency, COVID-19, pneumonia.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **АРГУНОВА Елена Филипповна** – к.м.н., доцент, eargunova@mail.ru, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, **ЛУКАШЕВИЧ Алина Станиславовна** – ординатор. Педиатрический центр РБ № 1-НЦМ МЗ РС(Я): **НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна** – детский онколог, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отделением, **ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна** – врач-гематолог, **ПРОТОПОВА Надежда Николаевна** – врач-гематолог.

Введение. Мегалобластная анемия (МА) охватывает гетерогенную группу анемий, характеризующихся наличием крупных предшественников эритроцитов в костном мозге, называемых мегалобластами [2]. Мегалобластная анемия распространена повсеместно, вне зависимости от пола и возраста.

Это состояние связано с нарушени-

ем синтеза ДНК, который тормозит деление ядра. Созревание цитоплазмы клетки нарушается в меньшей степени, так как зависит, в основном, от синтеза РНК и белка. Это приводит к асинхронному созреванию между ядром и цитоплазмой эритробластов, что объясняет большие размеры мегалобластов [2]. Основными диагностическими

критериями мегалобластной анемии являются выявление макроцитарной, гипорегенераторной анемии, тромбоцитопении, снижение уровня витамина В12 и фолиевой кислоты сыворотки крови, в мазке периферической крови можно обнаружить тельца Жолли и кольца Кебота, гранулоцитарную гиперсегментацию.

Основной причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина В12 (цианокобаламин) и фолиевой кислоты. Фолиевая кислота содержится в таких продуктах, как зеленые овощи, фрукты, мясо и печень. Суточная потребность для детей составляет: для новорожденных - 65 мкг, дети до года - 85 мкг, от 1 до 3 лет - до 300 мкг, с 4 до 8 лет - до 400 мкг, от 13 лет - 18 лет - 400-500 мкг [2]. Основными источниками кобаламина/витамина В12 являются мясо, рыба, яйца и молочные продукты. Суточная потребность для детей составляет: 0,3 до 1,4 мкг/сут [2]. Дефицит витамина В12 может быть обусловлен отказом от потребления продуктов животного происхождения, что в настоящее время является актуальной проблемой среди детей и подростков. Наиболее опасно развитие дефицита витамина В12 у новорожденных детей и в младенчестве, так как высок риск развития необратимых осложнений, в том числе задержка физического и психомоторного развития, но это можно предотвратить путем предупреждения дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты во время беременности [4].

Хотя безопасная и эффективная терапия доступна, а лечение анемии является простым, поставить диагноз может быть чрезвычайно сложно из-за множества разнообразных клинических проявлений, часто сосуществующих заболеваний и ограничений, доступных в настоящее время диагностических тестов [3]. Мегалобластная анемия чаще всего выявляется при выполнении рутинных лабораторных исследований, так как анемия развивается постепенно, и симптомы присутствуют только у больных с тяжелой анемией [2].

В связи с этим хотим поделиться собственным клиническим наблюдением.

Клинический случай: пациентка А., 15 лет, поступила в онкологическое отделение Педиатрического центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины (ПДЦ РБ №1-НЦМ) им. М.Е. Николаева 17.01.22 г.

Из анамнеза жизни: девочка от четвертой беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести матери. Роды естественные, при сроке 39 недель. Масса тела при рождении 3600 г, длина тела 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вскармливание до 1-го года — естественное. Росла и развивалась по возрасту. Вакцинация проводилась по национальному календарю профилактических прививок. Наследственность по материнской и отцовской линии отягощена заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, COVID-19. Аллергологический анамнез: на вакцину «Гриппол» в виде сыпи. Перенесенных операций, травм не было.

Из анамнеза заболевания: с осени 2022 г. девочку стали беспокоить носовые кровотечения, которые участились зимой, родители заметили бледность кожных покровов, ребенок часто жаловался на повышенную утомляемость.

В начале декабря 2021 г. девочка заболела ОРВИ, с подъемом температуры тела до 39,3°C, появилась боль в горле, общая слабость. Участковый педиатр назначил противовирусное и симптоматическое лечение. На фоне проведенной терапии отмечалось улучшение состояния.

В начале января 2022 г. снова повысилась температура тела до 39-40 °C, сухой кашель. Родители самостоятельно снижали температуру парацетамолом. 07.01.22 дежурным педиатром было рекомендовано лечение антибактериальными препаратами, взят мазок из зева и носа на диагностику COVID-19. От 08.01.2022г. ПЦР - результат положительный. 10.01.22. участковым педиатром назначен азитромицин. 13.01.22. состояние ребенка ухудшилось, усилился кашель, появилась одышка. Девочка была экстренно госпитализирована в инфекционное отделение ЦРБ.

По результатам обследования: в гемограмме отмечалась выраженная трехростковая аплазия, макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени (гемоглобин 27 г/л, MCV 112 фл, MCH 39,1 пг), тромбоцитопения $29 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения $0,9 \times 10^9/\text{л}$, ускоренное СОЭ 79 мм/час. В биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия, повышение активности трансаминаз, ЛДГ, уровня билирубина за счет непрямой фракции воспалительная реакция (общий белок – 54,4 г/л; общий билирубин – 166,2 мкмоль/л; АЛТ – 277 Ед/л; АСТ – 153 Ед/л; ЛДГ

– 1605,34 Ед/л, СРБ – 74 г/л). По результатам коагулограммы выявлялась гипокоагуляция, ПТИ 58,6%; МНО – 1,7; АЧТВ – 42 сек. На РКТ органов грудной клетки легких: Полисегментарная пневмония, высокая вероятность COVID-19, КТ-2 (48%).

Ребенок получил лечение: цефтриаксон 2 г/сут, 4 процедуры гемотрансфузии отмытыми эритроцитами, двукратное переливание свежесаморазмороженной плазмы.

17.01.22 г. повторное исследование ПЦР на COVID-19: результат отрицательный. Ребенок был доставлен санавиацией в ПДЦ НЦМ-РБ №1, где был проведен консилиум и по экстренным показаниям ребенок прошел лечение в отделении анестезиологии реанимации и интенсивной терапии. По стабилизации состояния пациентка была переведена в детское онкологическое отделение.

При поступлении: Рост 163 см, масса тела 58,5 кг. Телосложение нормостеническое. Объективно состояние тяжелое, обусловленное анемическим синдромом. Ребенок в сознании, контактен, вялая. Температура тела 36 °C. Кожные покровы очень бледные, с желтушным оттенком, сухие, на руках и ногах геморрагическая сыпь и в местах инъекций на локтевых сгибах. Видимые слизистые бледные, чистые. Зев спокоен. В левом носовом ходу турунда, установлена для остановки носового кровотечения. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное ослабленное, по всем полям выслушиваются влажные средне- и мелкопузырчатые хрипы. ЧДД – 28/мин. Сатурация – 95%. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС – 85 уд./мин. АД 119/66 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул не было 2 дня. Мочевыделение свободное, безболезненное. Моча насыщенно-желтого цвета.

Параклинически: в гемограмме от 17.01.22г: лейкопения – 1,7 тыс/мкл, макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени (эритроциты – 1,7 млн/мкл, Hb – 53 г/л, MCV 96,9 фл, MCH 34,8 пг), тромбоцитопения – 12 тыс/мкл, ретикулоциты – 1%, СОЭ – 68 мм/ч. Биохимический анализ крови от 17.01.22г.: общий белок – 43,8 г/л; альбумин – 27,7 г/л; общий билирубин – 34,8 мкмоль/л; билирубин прямой – 12,7 мкмоль/л; АЛТ – 67,5 Ед/л; АСТ – 43,9 Ед/л; ЛДГ – 928,8 Ед/л. В коагулограмме от 18.01.22 г: ПТИ – 13,6 сек; МНО – 1,2; АЧТВ – 39,7 сек; фибриноген – 5,99 г/л. Низкое содержание в

сыворотке крови фолиевой кислоты – 0,6 нг/мл (N 3,10-20,50), витамина B12 – 8,8 пмоль/л (N 20,60 – 196,70) от 18.01.22 г.

Для установления диагноза, а также для дифференциальной диагностики была проведена костно-мозговая пункция. В миелограмме усиление пролиферации эритроидного ростка с нарушением созревания с признаками мегалобластности, т.е. морфологическая картина соответствовала мегалобластной анемии.

РКТ органов грудной клетки от 17.01.22 г.: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной плевропневмонии, средний риск COVID-19, КТ-2. Двухсторонний плевральный выпот. УЗИ плевральных полостей от 19.01.22 г.: Свободная жидкость в плевральных полостях: справа в объеме 64 см³, слева – 78 см³.

С целью выявления патологии желудочно-кишечного тракта пациентке были проведены ХЕЛИК-тест – отрицательный, эзофагогастродуоденоскопия – поверхностный гастрит, дуоденит. Взята биопсия - *Helicobacter pylori* не выявлены.

Фрагменты слизистой желудка без патологии, ДПК, соотношение длин ворсинок и крипт ~2-2,5:1. Энтероциты высокие. Количество МЭЛ 10 на 100 энтероцитов. Собственная пластинка с инфильтрацией лимфоцитами, плазмócитами, единичными гранулоцитами.

УЗИ органов брюшной полости: визуализируется гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Одной из частых причин дефицита витамина B12 является глистная инвазия, дифиллоботриоз, частая патология в нашем регионе. Яйца гельминтов, паразиты в кале девочки не обнаружены.

По результатам обследования выставлен клинический диагноз: Мегалобластная анемия, тяжелой степени тяжести (B12, фолиоводефицитная). Сопутствующие заболевания: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусно-бактериальная, тяжелой степени. ДН2. Двухсторонний экссудативный плеврит. Состояние после COVID19 от 08.01.22 г. КТ2.

Проведено лечение: антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия. С патогенетической целью назначено: Цианокобаламин (Витамин B12) в дозировке 400 мкг в сут парентерально, фолиевая кислота 15 мг в сутки перорально [1]. Проводилась гемотрансфузионная терапия компонентами крови: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору, аппаратная тромбовзвесь.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния и нормализация показателей крови. Клинически девочка стала активнее, стабилизировалось общее состояние, бледность и желтушность кожных покровов уменьшились. По результатам РКТ органов грудной клетки в сравнении с исследованием от 18.01.2022 г. положительная динамика, КТ-1, объем поражения 15%, регресс выпота в обеих плевральных полостях. В связи с положительной динамикой на 15-е сутки девочка была выписана с рекомендациями: диспансерное наблюдение в течение двух лет у педиатра по месту жительства; включить в рацион питания продукты, богатые содержанием фолатов, витамина B12; продолжить медикаментозное лечение цианокобаломин и фолиевой кислотой [1]; контроль общего и биохимического анализов крови.

Заключение. В описанном нами случае гиперхромная, гипорегенераторная, макроцитарная анемия сочеталась с повышением активности трансаминаз, отмечались выраженная трехростковая аплазия, пролиферация эритроидного ростка с нарушением созревания с признаками мегалобластности, снижение уровня витамина B12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Из данных анамнеза девочки была установлена вероятная причина заболевания: неполноценное, нерациональное питание, с исключением продуктов животного происхождения. На фоне привычного питания, образа жизни девочки, анемический синдром развивался медленно. Ухудшение состояния было постепенным, первые признаки анемии у девочки были еще осенью 2022 г., только инфекционное интеркуррентное заболе-

вание заставило обратиться к врачу. В связи с выявленной трехростковой аплазией, мегалобластной анемией у ребенка проведена дифференциальная диагностика с другими видами анемий, с апластической, аутоиммунной панцитопенией, болезнью Маркиафави-Микели, острым лейкозом. Сочетание в клинической картине выраженного анемического синдрома, абдоминальных болей и диспепсических расстройств, иктеричности кожи и склер требует целенаправленного диагностического поиска для исключения онкопатологии органов брюшной полости, что и было проведено в данном клиническом случае. Вероятные причины дефицита витамина B12, глистная инвазия, патология со стороны желудочно-кишечного тракта, синдром мальабсорбции (целиакия) у ребенка были исключены.

Ранняя диагностика мегалобластной анемии, своевременное начало лечения и адекватное диспансерное наблюдение после ликвидации анемии обеспечивают благоприятный исход заболевания и позволяют избежать развития необратимых осложнений.

Литература

1. Комиссаренко И.А. Внутренние болезни на догоспитальном этапе. Анемический синдром: Мат-лы науч.-практич. конф. студентов, ординаторов и молодых ученых. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2020. С 66.
2. Komissarenko I.A. Internal diseases at the pre-hospital stage. Anemic syndrome: Materials of the scientific-practical conference of students, residents and young scientists. M.: Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia, 2020. P-66.
3. Hariz A., Bhattacharya P.T. Megaloblastic Anemia// StatPearls Publishing. 2022-2023 Dec-Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/> (date of application: 02.04.2023).
3. Oo TH. Diagnostic difficulties in pernicious anemia// Discov Med. 2019 Nov-Dec; 28(155): P 247-253. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053765/> (date of application: 02.04.2023).
4. The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels/ Sayar EH, Orhaner BB, Sayar E [et al.] // Turk Pediatri Ars. 2020. 55(2). P. 139-148. doi: 10.14744/Turk-PediatriArs.2020.14042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684759/>