https://doi.org/10.15690/rpj.v2i2.2338

Check for updates

И.В. Фисюн[1, 2], Т.А. Кузнецова[1]

[1] Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Медицинский институт, Орел, Российская Федерация
[2] Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой, Орел, Российская Федерация

Заболеваемость и распространенность редких форм анемии у детей в Орловской области

Автор, ответственный за переписку:
Фисюн Иван Владимирович, врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии БУЗ Орловской обл. «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой», аспирант кафедры хирургических дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»
Адрес: 302028, Орел, ул. Октябрьская, д. 4, **e-mail:** fisyn@mail.ru

Актуальность. *Анемией страдает треть населения мира. Проблематике анемии посвящено множество научных публикаций, при этом в связи с трудностями при оценке недостаточно раскрыты частные вопросы заболеваемости и распространенности у детей редких форм анемии (РФА) и железодефицитной анемии (ЖДА) тяжелой степени.* ***Цель исследования*** *— изучение заболеваемости и распространенности тяжелой ЖДА и РФА среди детей Орловской области.* ***Материалы и методы.*** *На базе единственного в Орловской области детского отделения гематологии проведено когортное эпидемиологическое исследование первичных заболеваний системы крови у детей в возрасте от 5 дней до 18 лет. Включение новых пациентов и фиксация событий (излечение, смерть, рецидив, потеря для наблюдения) осуществлялись проспективно. На основании полученных данных проведен расчет показателей заболеваемости и распространенности. Срок катамнестического наблюдения составил 1–5 лет.* ***Результаты.*** *За 5 лет зарегистрировано 175 новых случаев заболеваний крови, из которых анализу подлежали 160, в том числе 28 случаев тяжелой ЖДА и 27 случаев РФА. Средний показатель заболеваемости тяжелой ЖДА оказался практически равным распространенности и составил 4,1 (стандартное отклонение (SD) = 1,5), РФА — 4,0 (SD = 2,1) на 100 000 детского населения. Средний показатель заболеваемости наследственным сфероцитозом составил 1,48 (SD = 1,38), В12-дефицитной анемией (В12-ДА) — 0,74 (SD = 0,90), приобретенной апластической анемией (АА) — 0,59 (SD = 0,81), бета-талассемией — 0,45 (SD = 0,66), аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) — 0,44 (SD = 0,66), врожденными АА — 0,30 (SD = 0,66) на 100 000 детского населения.* ***Заключение.*** *Заболеваемость и распространенность тяжелой ЖДА и РФА среди детей Орловской области сопоставима с данными мировой литературы. Показатель заболеваемости детей В12-ДА рассчитан впервые.*

Ключевые слова: *дети, заболеваемость, распространенность, железодефицитная анемия, наследственный сфероцитоз, апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, талассемия, аутоиммунная гемолитическая анемия*

Для цитирования: Фисюн И.В., Кузнецова Т.А. Заболеваемость и распространенность редких форм анемии у детей в Орловской области. *Российский педиатрический журнал.* 2021;2(2):88–98. doi: 10.15690/rpj.v2i2.2338

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ (2011), различные формы анемии определяются у трети всего населения мира, при этом чаще всего страдают дети и женщины репродуктивного возраста. Анемия как коморбидное состояние ассоциирована с повышенной заболеваемостью и смертностью, приводит к значительному нарушению когнитивного и поведенческого развития детей [1–3].

Особого внимания заслуживают железодефицитные анемии (ЖДА) тяжелой степени и редкие формы анемии (РФА), требующие срочного проведения дифференциальной диагностики в стационарных условиях для выбора оптимальной тактики терапии.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует единая система учета детей, страдающих различными формами анемии, в этой связи истинная заболеваемость и распространенность данной патологии и, в частности, ЖДА как самой частой формы анемии изучена недостаточно. Информация из основной статистической формы учета заболеваемости Министерства Здравоохранения Российской Федерации (форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебно-профилактического учреждения») не дифференцирована на общепринятые в российской педиатрии возрастные категории; отражает только заболеваемость по группам нозологий, при этом не учитывает частоту конкретных заболеваний, в том числе различных форм анемии у детей. Отсутствие точных статистических данных неблагоприятно сказывается на планировании лечения, профилактики и реабилитации детского населения, в том числе рациональном обеспечении фармпрепаратами и медицинскими расходными материалами [4].

Более детальное изучение эпидемиологических особенностей анемии является необходимым условием для создания оптимальной программы контроля заболева-

емости и рационального планирования объемов медицинской помощи, а также создания адекватных рекомендаций по диагностике и терапии всех типов анемии для педиатров первичного звена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение заболеваемости и распространенности тяжелой ЖДА и РФА в Орловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное эпидемиологическое исследование госпитальных случаев впервые выявленных заболеваний системы крови.

Условия выполнения работы

Исследование выполнено на базе лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) Орловской области III уровня, оказывающего централизованную помощь детскому населению по профилям «гематология» и «детская онкология» в стационарных и амбулаторных условиях — БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр помощи матерям и детям имени З.И. Круглой» (НКМЦ им. З.И. Круглой). Набор случаев в исследование осуществлялся проспективно сплошным методом в течение полных 5 лет с 2015 по 2020 г. Включению подлежали все первичные больные, госпитализированные в отделение детской онкологии и гематологии с заболеванием крови как самостоятельной патологией. После выписки из стационара все дети наблюдались в катамнезе амбулаторно в том же ЛПУ; обследование проводилось для всех пациентов в декретированные сроки в соответствии с существующими клиническими рекомендациями в зависимости от нозологии [5].

При ЖДА и В12-дефицитной анемии (В12-ДА) дети наблюдались ежемесячно до полного выздоровления; при тяжелых незлокачественных заболеваниях (ТНЗ) и злокачественных новообразованиях крови (ЗНО) — по показаниям, но не реже 1 раза в год на протяжении всего периода исследования.

Данные о пациентах регистрировались непосредственно после получения в электронной таблице-регистре формата Microsoft Excel. Помимо паспортных данных, фиксировались сведения о возникновении и развитии первых симптомов заболевания, дате установления диагноза, проводимом лечении, сроках госпитализации, дате выздоровления для излечимых заболеваний, дате последней явки, дате смерти и др.; о факторах риска формирования заболевания (возраст, пол, наследственность, территория проживания, социально-бытовые условия, массо-ростовые показатели, характер питания, частота инфекционных заболеваний, коморбидный фон); а также о предварительном и верифицированном диагнозах.

Один раз в год проводилась ревизия полученного регистра для оценки размера выборки, статистического анализа и исправления возможных ошибок. Вносились данные об исходах, динамике клинического статуса пациентов, их потере для наблюдения или об изменении диагноза в процессе катамнестического наблюдения. Итого по состоянию на 1 апреля каждого года из 5 лет наблюдения определены 5 точек контроля исследования.

Участники исследования

За период исследования регистрации подлежали все пациенты с впервые выявленными заболеваниями крови, в том числе ЗНО, требующие госпитализации.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 5 дней до 17 лет 11 мес 29 дней;
- наличие заболевания крови как самостоятельной нозологии, требующей диагностики и/или лечения в условиях круглосуточного стационара;

Ivan V. Fisyun[1, 2], Tatyana A. Kuznetsova[1]

[1] Orel State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute, Orel, Russian Federation
[2] Kruglaya Scientific-clinical multidisciplinary center for medical care for mothers and children, Orel, Russian Federation

Incidence and Prevalence of Rare Forms of Anemia in Children of Orel Region

Background. *Anemia affects one third of the world's population. Many scientific publications are devoted to anemia. Side issues of morbidity and prevalence of rare forms of anemia (RFA) and severe iron deficiency anemia (IDA) in children are not sufficiently covered due to difficulties with its assessment.* ***Objective.*** *The aim of the study is to study incidence and prevalence of severe IDA and RFA among children of Orel.* ***Materials and methods.*** *Cohort epidemiological study of primary blood system diseases in children aged from 5 days to 18 years was conducted based on the only children's department of hematology in Orel region. Inclusion of new patients and event fixation (recovery, death, relapse, loss for observation) were performed prospectively. According to the obtained data, incidence and prevalence rates were calculated. Follow-up duration was 1–5 years.* ***Results.*** *175 novel cases of blood diseases were recorded over 5 years. 160 were subject for analysis, including 28 cases of severe IDA and 27 cases of RFA. The mean incidence rate of severe IDA was almost equal to its prevalence and was 4.1 (standard deviation (SD) = 1.5), RFA — 4.0 (SD = 2.1) per 100,000 of children population. Mean incidence rate of hereditary spherocytosis was 1.48 (SD = 2.1), megaloblastic anemia (V12-DA) — 0.74 (SD = 0.90) acquired aplastic anemia (AA) — 0.59 (SD = 0.81), beta-thalassemia — 0.45 (SD = 0.66), autoimmune hemolytic anemia (AIHA) — 0.44 (SD = 0.66), congenital AA — 0.30 (SD = 066) per 100,000 of children population.* ***Conclusion.*** *The incidence and prevalence of severe IDA and RFA among children of Orel region is comparable to the world literature data. The incidence rate of children with megaloblastic anemia was calculated for the first time.*

Keywords: *children, incidence prevalence, iron deficiency anemia, hereditary spherocytosis, aplastic anemia, megaloblastic anemia, thalassemia, autoimmune hemolytic anemia*

For citation: Fisyun Ivan V., Kuznetsova Tatyana A. Incidence and Prevalence of Rare Forms of Anemia in Children of Orel Region. *Rossijskij pediatriecskij zurnal — Russian Pediatric Journal*. 2021;2(2):88–98. doi: 10.15690/rpj.v2i2.2338

- постоянное проживание на территории Орловской области;
- первая в жизни госпитализация по поводу заболевания крови;
- информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью, подписанное законным представителем ребенка или самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- невозможность наблюдения в катамнезе (для расчета распространенности);
- сомнения в достоверности диагноза.

Под общей когортой понималась группа пациентов с первичными заболеваниями крови, включенных в исследование, наблюдаемая в течение всего периода терапии до момента выздоровления, смерти или окончания исследования. В ходе исследования из общей когорты отдельно выделялись когорты пациентов, страдающих различными формами анемии с целью наблюдения, а также расчета заболеваемости и распространенности.

Для подтверждения заболевания крови применялся весь необходимый спектр клинико-лабораторных и инструментальных исследований — в зависимости от типа патологии и с учетом существующих стандартов и клинических рекомендаций [5].

В случае наличия анемии как самостоятельного заболевания регистрировались клинические проявления анемического и других ассоциированных с анемией синдромов (цвет кожных покровов и слизистых оболочек, дистрофия придатков кожи, извращение вкуса, частота пульса и дыхания, толерантность к физическим нагрузкам, неврологические нарушения). Для выявления коморбидных состояний при необходимости использовались дополнительные лабораторно-инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопия, исследование осадка мочи, кал на скрытую кровь, ректороманоскопия, колоноскопия, рентгенография органов грудной клетки.

При подозрении на анемию для установления диагноза использовались критерии ВОЗ (2008): снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л в возрасте 6 мес — 4 лет 11 мес, менее 115 г/л в возрасте 5 лет — 11 лет 11 мес и менее 120 г/л в возрасте старше 12 лет [6]. Показанием для госпитализации являлись тяжелая степень анемии (уровень гемоглобина менее 70 г/л), подозрение на редкую форму анемии, трудности дифференциальной диагностики, а также неблагоприятный коморбидный фон и/или неблагополучный социальный статус.

Помимо общего анализа крови, выполненного на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония) с ручным контролем лейкоформулы и ретикулоцитов, на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония) исследовались наиболее важные для дифференциальной диагностики анемии биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, альбумин, билирубин и его фракции, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ), мочевина, креатинин, ферритин и пр.).

Для исключения анемии воспаления уровень ферритина как острофазового белка сопоставлялся с уровнем СРБ. Наличие типичных клинико-лабораторных признаков ЖДА (сидеропенический синдром, микроцитарная гипохромная анемия) в сочетании с нормальным или повышенным уровнем ферритина и высоким уровнем СРБ расценивались как анемия воспаления. После поиска и санации воспалительных очагов проводилась повторная оценка уровня гемоглобина и ферритина; при подтверждении низкого уровня ферритина данные случаи относились к группе ЖДА.

Подтверждающие диагностические тесты для РФА выполнялись как в частных клинических лабораториях области, так и в лабораториях Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва) и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова). Для дифференциальной диагностики гемолитической анемии проводились прямой и непрямой антиглобулиновые тесты, электрофорез фракций гемоглобина; для макроцитарных анемий — оценка миелограммы, уровня витамина B12, фолиевой кислоты и гомоцистеина в плазме крови; для апластической анемии (АА) — оценка миелограммы, морфологическое исследование трепанобиоптатов подвздошных костей, выполнялись цитогенетические исследования костного мозга, определение длины теломер, величины клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии на клетках крови (патологической клеточной популяции среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов с дефектом комплемент-регулирующих белков на поверхности клеточной мембраны, который приводит к их избыточному комплемент-опосредованному разрушению), тест с диэпоксибутаном (ДЭБ-тест), высокопродуктивное секвенирование генома (NGS-панель); при подозрении на бета-талассемию — секвенирование гена *HBB* (гена, кодирующего бета-цепь молекулы гемоглобина А, — в случае мутации гена и потери одной или двух бета-цепей формируется малая или большая форма бета-талассемии).

С целью минимизации риска диагностических ошибок проводилось наблюдение пациентов в катамнезе. В зависимости от типа нозологии с целью подтверждения текущего статуса по заболеванию, помимо клинического обследования и общего анализа крови, выполнялись различные специальные лабораторно-инструментальные исследования (для ЖДА — уровень ферритина; для гемолитических форм анемии — уровень маркеров гемолиза в сыворотке крови, УЗИ органов брюшной полости для оценки состояния селезенки, желчного пузыря и пр.).

Переменные

Для всех впервые диагностированных заболеваний крови исследование было ограничено временными интервалами начала и окончания (01.04.2015 — 31.03.2020), то есть первая точка контроля пришлась на 01.04.2016, последняя — на 01.04.2020.

В ходе проведения исследования, помимо некорректируемых предикторов развития заболеваний крови, таких как пол, возраст, территория проживания, регистрировались и независимые переменные, отражающие конкретные изменения клинического статуса пациента с течением времени.

Таким образом, для фиксации старта и окончания наблюдения определены начальные и конечные точки исследования (табл. 1).

Начальные точки и конечные точки (исходы) фиксировались в регистре непрерывно, а анализировались ежегодно в 5 точках контроля по состоянию на 1 апреля каждого года исследования. По завершении сроков катамнестического наблюдения пациенты с результа-

Таблица 1. Словарь независимых переменных для определения начальных и конечных точек
Table 1. Dictionary of independent variables for defining initial and end points

Точки исследования	Обозначение переменной	Определение переменной
Начальные	Новый случай	Случай заболевания крови, когда диагноз установлен впервые в жизни
Конечные	Лечение продолжено	Случай, включенный ранее как новый, но больной не завершил лечение на момент ежегодной точки контроля
	Излечение	Случай полного выздоровления по результатам контрольного обследования и наблюдения в катамнезе
	Лечение завершено	Случай, когда лечение завершено, но пациент не может считаться полностью излеченным до окончания сроков катамнестического наблюдения (ЗНО и ТНЗ крови после успешного лечения)
	Успешное лечение	Сумма случаев с результатом «излечение» и «лечение завершено»
	Рецидив	Случай возвращения симптомов заболевания после результата «успешное лечение»
	Смерть	Случай смерти пациента по любой из причин до начала, во время проведения или после успешного лечения
	Потеря для последующего наблюдения	Случай потери для наблюдения пациента до момента его излечения или окончания исследования

том «излечение» исключались из дальнейшего анализа и наблюдения.

Завершившими исследование и подлежащими анализу считались случаи, состоящие в регистре на 01.04.2020 с исходом «успешное лечение», «продолжает лечение» или «смерть».

Пациенты с ЗНО и ТНЗ крови после завершения терапии / трансплантации костного мозга фактически считались здоровыми и относились к завершившим исследование, продолжали учитываться до 5 лет с момента выздоровления, но в дальнейший анализ не включались.

Источники данных

Для анализа эпидемиологических характеристик анемии из полученного регистра взяты случаи впервые выявленной анемии как самостоятельного заболевания.

Ошибки смещения

Из окончательного анализа исключены все случаи анемии у детей до 29 дней жизни, анемии недоношенных и ЖДА легкой и средней степени тяжести как не подлежащие адекватной эпидемиологической оценке (дети с анемией недоношенных находятся в основном в родовспомогательных учреждениях области; дети с ЖДА, за исключением анемии тяжелой степени, как правило, наблюдаются амбулаторно, т.е. выборка для эпидемиологического исследования недостоверна).

В случае возникновения сомнений в достоверности диагноза на любом этапе наблюдения проводились телемедицинские консультации с НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачёва.

При неявке детей с ЗНО и ТНЗ крови на катамнестическое обследование в течение 1 года для предотвращения потери пациентов для наблюдения в ежегодных контрольных точках проводился опрос законных представителей пациентов по телефону для актуализации статуса с рекомендацией явки на контрольный осмотр. При неявке до следующей контрольной точки пациент исключался из дальнейшего расчета моментной распространенности.

Количественные переменные

Пациенты распределялись по возрастным группам в соответствии с социальным принципом классификации детского возраста, наиболее часто используемым в Российской Федерации: 29 дней – 1 год; от 1 года до 3 лет; от 3 до 7 лет; от 7 до 11 лет для девочек и от 7 до 12 лет для мальчиков соответственно; от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней и от 13 до 17 лет 11 мес 29 дней [7].

Для оценки распространенности в зависимости от территории проживания случаи группировались с учетом фактического места жительства ребенка (город, село).

Статистические методы

Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

Количественные переменные с нормальным распределением величин описаны в формате *M* (SD), где *M* — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение.

Количественные величины, не соответствующие нормальному распределению, представлены в формате *Me* (A; B), где *Me* — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили).

Для изучаемых форм анемии ежегодно проводился расчет следующих статистических показателей на 100 000 населения соответствующего возраста.

Заболеваемость (Incidence) — ежегодная и средняя за 5 лет.

Распространенность кумулятивная (Cumulative Prevalence; Pc) за 1–5 лет.

Для объективизации оценки числа пациентов, находящихся под наблюдением в текущем году, введен дополнительный модифицированный расчетный показатель.

Распространенность моментная ежегодная (Point Prevalence; Pp) рассчитывалась как отношение числа всех случаев заболевания на момент контрольной точки (1 апреля каждого года наблюдения) к численности населения соответствующего возраста на данной территории в текущем году по формуле:

$$Pp = (A \times 100\,000) / N,$$

где *Pp* — моментная распространенность; *A** — число всех случаев заболевания на текущий период времени; *N* — численность детского населения Орловской области на момент анализа (фактически равна численности детского населения в текущем году).

Примечание. <*> — A = «новый случай» + «лечение продолжено» + «рецидив» – «смерть» – «успешное лечение» – «потеря для последующего наблюдения» за период между двумя точками контроля.

В связи с редкостью изучаемой патологии в исследовании приведены только результаты описательной статистики. Сравнительная статистическая оценка данных не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Всего критериям включения в исследование соответствовали и были включены 175 пациентов с впервые выявленными заболеваниями крови, в том числе 44 пациента в 2015 г., 27 — в 2016 г., 39 — в 2017 г., 32 — в 2018 г. и 33 — в 2019 г.

Из числа включенных полностью завершил исследование 171 пациент (97,7%). За время исследования потеряны для наблюдения (lost to follow-up) 4 пациента (3 пациента с подтвержденной острой иммунной тромбоцитопенией не явились на осмотр после выписки из стационара, 1 пациент с острым миелолейкозом после верификации диагноза переехал в другой регион). Данные случаи были использованы для расчета заболеваемости, но исключались в соответствующих точках контроля при расчете моментной распространенности.

В каждой контрольной точке при расчете заболеваемости и распространенности исключались случаи часто встречающихся видов анемии, в том числе анемии недоношенных (n = 11), ЖДА легкой и средней степени тяжести (n = 4), анемии воспаления (n = 0) как не подлежащие адекватной статистической оценке (см. Материалы и методы).

Всего для расчета заболеваемости из общей когорты (n = 175) отобрано 160 случаев (исключены 15 случаев часто встречающихся видов анемии) (табл. 2). Для расчета распространенности отобрано 156 случаев (из общей когорты исключены 15 случаев частых видов анемии, а также 4 пациента, потерянные для наблюдения).

Случаев изменения диагноза, установленного на момент регистрации, в процессе наблюдения не было.

Всего в ежегодных точках контроля выполнено 443 оценки переменных (новый случай, излечение, лечение продолжено, лечение завершено, успешное лечение, рецидив, смерть, потеря для последующего наблюдения). На момент окончания исследования (последняя точка контроля — 01.04.2020) успешное лечение зафиксировано у 94 пациентов; исключены из анализа 15 пациентов (см. выше); смерть наступила у 4 пациентов; лечение продолжено у 58 пациентов; потеряны для последующего наблюдения 4 пациента; рецидивов не зафиксировано.

Описательные данные

Место анемии в структуре заболеваний крови (см. рисунок)

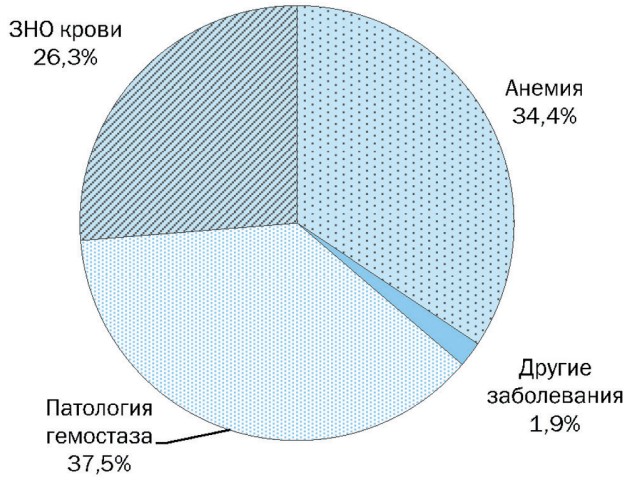
Среди всех вновь выявленных случаев заболевания крови (n = 160), требующих стационарного лече-

Таблица 2. Случаи заболеваний крови, включенные в исследование и подлежащие анализу (n = 160)
Table 2. Cases of blood diseases included to the study and prepared for analysis (n = 160)

Нозология	Число переменных в точке контроля *I* — новые случаи, включенные в прошедшем году *P* — случаи, находящиеся под наблюдением в точке контроля									
	2016		2017		2018		2019		2020	
	I	***P***	***I***	***P***	***I***	***P***	***I***	***P***	***I***	***P***
Острый лимфобластный лейкоз	3	3	3	6	7	9	5	12	3	9
Острый миелобластный лейкоз	1	1	3	2	2	4	–	1	–	–
Лимфома Ходжкина	1	1	1	1	3	4	2	2	–	–
Неходжкинские лимфомы	2	–	1	–	3	2	–	–	1	1
Хронический миелолейкоз	–	–	–	–	–	–	1	1	–	1
Гемофилия А	–	–	1	1	1	2	–	2	1	3
Гемофилия В	1	1	–	1	1	2	–	2	–	2
Тромбоцитопатия	–	–	–	–	–	–	1	1	–	1
Иммунная тромбоцитопения	14	13	8	12	10	12	7	11	15	14
ЖДА	7	6	5	4	3	4	5	5	8	7
В12-ДА	–	–	1	1	–	–	3	2	1	1
Наследственный сфероцитоз	4	4	1	5	1	6	4	10	–	10
АИГА	2	2	1	1	–	–	–	–	–	–
Бета-талассемия	2	2	–	2	–	2	–	2	1	3
Миелодиспластический синдром	–	–	–	–	1	–	1	–	–	–
Приобретенная АА	–	–	–	–	–	–	2	2	2	4
Врожденная АА	–	–	–	–	2	1	-	1	-	1
Другие	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1
Всего	37	33	25	36	34	48	31	54	33	58

Примечание. ЖДА — железодефицитная анемия; В12-ДА — В12-дефицитная анемия; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; АА — апластическая анемия.
Note. IDA (ЖДА) — iron deficiency anemia; MA (B12-ДА) — megaloblastic anemia; AIHA (АИГА) — autoimmune hemolytic anemia; AA (АА) — aplastic anemia.

Рисунок. Доля анемии в структуре всех вновь выявленных заболеваний крови (n = 160)
Fig. Anemia in the structure of all novel blood diseases (n = 160)



ния, лидирующее место занимала патология гемостаза (свертывающей системы крови) (n = 60), в том числе иммунная тромбоцитопения (n = 54), различные коагулопатии (n = 5) и наследственные тромбоцитопатии (n = 1). Тяжелые ЖДА и РФА в совокупности заняли второе место в структуре госпитальных случаев (n = 55). На третьем месте оказались ЗНО крови (n = 42), в основном острый лимфобластный лейкоз (n = 21), острый миелоидный лейкоз (n = 6); лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы (n = 7); в единичном случае — хронический миелоидный лейкоз (n = 1). Другие заболевания системы крови выявлялись редко — встретились 2 пациента с миелодиспластическим синдромом и 1 ребенок с TAR-синдромом (тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей).

Заболеваемость детей тяжелыми железодефицитными и редкими у детей формами анемии

Заболеваемость тяжелыми ЖДА и РФА колебалась год от года и составила в среднем 8,1 (SD = 2,9) на 100 000 детского населения (табл. 3).

Заболеваемость ЖДА тяжелой степени у детей в Орловской области составила 4,14 на 100 000 детского населения (SD = 1,45; *Me* — 3,7 (3,7; 5,2). Критериями установления диагноза ЖДА явились снижение уровня гемоглобина в сочетании со снижением уровня ферритина ниже нормы для данного возраста [1]. При этом уровень гемоглобина на момент установления диагноза соответствовал 61,5 г/л (SD = 14,2), число эритроцитов — 3,9 млн/мкл (SD = 1,0), уровень ферритина — 4,6 нг/мл (SD = 2,9), уровень СРБ — 2,0 мг/л (SD = 1,8).

Средняя ежегодная заболеваемость РФА (Icp) составила 4,0 (SD = 2,1) на 100 000 детского населения, при этом преобладал наследственный сфероцитоз. Значительно ниже оказалась заболеваемость В12-ДА, АА, аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) и бета-талассемией (табл. 4).

Другие РФА в течение 5 лет исследования в Орловской области не встретились.

Распространенность тяжелых железодефицитных и редких у детей форм анемии

Структура анемии по показателю 5-летней кумулятивной распространенности полностью совпала со структурой анемии по показателю средней заболеваемости. Среди госпитальных форм анемии наиболее распространенной оказалась тяжелая ЖДА. В структуре РФА — наследственный сфероцитоз (табл. 5).

Показатель ежегодной моментной распространенности (*Pp*) в случае ЖДА, В12-ДА и АИГА колебался и оказался практически равным показателю заболеваемости в соответствующий год наблюдения. При врожденной АА показатель моментной распространенности не соответствовал заболеваемости, а для наследственного сфероцитоза, бета-талассемии и приобретенной АА с течением времени он увеличивался за счет накопления новых случаев (см. табл. 5).

Выполнена оценка числа случаев тяжелой ЖДА и различных РФА в зависимости от территории проживания (город/село). Новые случаи заболеваний подсчитаны в абсолютных величинах, однако достоверное статистическое сравнение частоты встречаемости провести невозможно в связи с редкостью патологии и, соответственно, малым числом наблюдений (табл. 6).

Возрастные особенности манифестации анемии

В ходе исследования установлено, что анемии дебютировали у детей в любом возрасте.

Дефицитные анемии (ЖДА и В12-ДА) в основном выявлялись в периоде раннего детства и старшем школьном возрасте и практически не встречались в первом периоде детства. Более половины (53,5%) всех случаев ЖДА пришлись на грудной возраст и период раннего детства, более трети — на старший школьный возраст (35,7%). Наименьшее число случаев ЖДА зарегистрировано у детей в возрасте от 3 до 12 лет (10,8%). В12-ДА

Таблица 3. Заболеваемость детей тяжелыми железодефицитными и редкими формами анемии (n = 55)
Table 3. Incidence of children with severe iron deficiency anemia and rare forms of anemia (n = 55)

Год	Абсолютное число тяжелых ЖДА и РФА	Численность детского населения в Орловской области в данном году [8]	Заболеваемость на 100 000 детского населения		
			ЖДА	РФА	Все формы
2015	15	133 576	5,2	6,0	11,2
2016	8	134 925	3,7	2,2	5,9
2017	6	135 925	2,2	2,2	4,4
2018	14	136 164	3,7	6,6	10,3
2019	12	135 572	5,9	3,0	8,9
2015–2019	55	135 232 (SD = 1036)	4,1 (SD = 1,5)	4,0 (SD = 2,1)	8,1 (SD = 2,9)

Примечание. ЖДА — железодефицитная анемия; РФА — редкие формы анемии.
Note. IDA (ЖДА) — iron deficiency anemia; RFA (РФА) — rare forms of anemia.

Таблица 4. Средняя ежегодная заболеваемость детей редкими формами анемии в 2015–2019 гг. (*n* = 27)
Table 4. Mean annual incidence of children with rare forms of anemia in 2015–2019 (*n* = 27)

Тип нозологии	Средняя ежегодная заболеваемость на 100 000 детского населения
Наследственный сфероцитоз	1,48 (SD = 1,38)
В12-ДА	0,74 (SD = 0,90)
Приобретенная АА	0,59 (SD = 0,81)
АИГА	0,44 (SD = 0,66)
Врожденная АА	0,30 (SD = 0,66)
Общая заболеваемость РФА	4,00 (SD = 2,10)

Примечание. В12-ДА — В12-дефицитная анемия; АА — апластическая анемия; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия.
Note. MA (B12-ДА) — megaloblastic anemia; AA (АА) — aplastic anemia; AIHA (АИГА) — autoimmune hemolytic anemia.

диагностировались только у детей до 3 лет (80%) и в старшем школьном возрасте (20%). Следует отметить, что во всех возрастах выявлено одинаковое количество случаев наследственного сфероцитоза (табл. 7).

Примечательно, что, в отличие от дефицитных форм анемии, пик манифестации остальных форм анемии пришелся на второй период детства. До 7 лет не зарегистрировано случаев манифестации у детей АИГА, как и приобретенной АА, в то время как все конгенитальные АА у детей дебютировали до 3 лет. Все случаи бета-талассемии были впервые верифицированы в первом и втором периодах детства после длительной безуспешной терапии препаратами железа, ошибочно расцененные первоначально в условиях педиатрического участка как ЖДА (см. табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевые результаты исследования

Определена доля тяжелых ЖДА и РФА в структуре первичных заболеваний крови. Проанализирована структура анемии как самостоятельного заболевания.

Таблица 5. Распространенность тяжелых железодефицитных и редких у детей форм анемии среди детей (*n* = 55)
Table 5. Prevalence of severe iron deficiency anemia and rare forms of anemia among children (*n* = 55)

Тип нозологии	Годы					Средняя моментная распространенность (*Pp*, ср.)	5-летняя кумулятивная распространенность на 01.04.2020 (*Pc*)
	2015	2016	2017	2018	2019		
ЖДА	5,19	3,68	2,22	3,69	5,94	3,85 (SD = 0,98)	20,7
В12-ДА	–	0,74	–	2,21	0,74	0,59 (SD = 0,62)	3,7
Наследственный сфероцитоз	2,96	3,68	4,44	7,38	7,43	5,18 (SD = 2,10)	7,4
АИГА	1,48	0,74	–	–	–	0,44 (SD = 0,66)	2,2
Бета-талассемия	1,48	1,48	1,48	1,48	2,23	1,63 (SD = 0,34)	2,2
Приобретенные АА	–	–	–	1,48	2,97	0,89 (SD = 1,33)	3,0
Врожденные АА	–	–	1,48	0,74	0,74	0,59 (SD = 0,62)	1,5
Общая распространенность для всех случаев	11,2	10,3	9,62	16,97	20,1	13,20 (SD = 4,40)	40,70

Примечание. ЖДА — железодефицитная анемия; В12-ДА — В12-дефицитная анемия; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; АА — апластическая анемия.
Note. IDA (ЖДА) — iron deficiency anemia; MA (B12-ДА) — megaloblastic anemia; AIHA (АИГА) — autoimmune hemolytic anemia; AA (АА) — aplastic anemia.

Таблица 6. Число новых случаев разных форм анемии в зависимости от места проживания детей в 2015–2019 гг.
Table 6. Number of new cases of different forms of anemia according to the children residence place in 2015–2019

Вид анемии	Количество случаев анемии за 5 лет (в зависимости от места проживания пациентов)		Долевое соотношение кумулятивной новых случаев анемии (в зависимости от места проживания пациентов)*
	Город	Село	Город : село
ЖДА	10	18	1 : 3,3
В12-ДА	4	1	1 : 0,5
Наследственный сфероцитоз	7	3	1 : 0,9
АИГА	3	0	1 : 0
Бета-талассемия	2	1	1 : 1
АА	4	2	1 : 1
Всего	30	25	1: 1,7

Примечание. <*> — средняя ежегодная численность городского и сельского населения Орловской области в 2015–2019 гг.: в городе — 90745, в селе — 44695 (долевое соотношение составило 2 : 1). ЖДА — железодефицитная анемия; В12-ДА — В12-дефицитная анемия; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; АА — апластическая анемия.
Note. <*> — mean annual population in urban and rural areas of Orel region in 2015–2019 yy.: urban — 90745, rural — 44695 (equity proportion was 2 : 1). IDA (ЖДА) — iron deficiency anemia; MA (B12-ДА) — megaloblastic anemia; AIHA (АИГА) — autoimmune hemolytic anemia; AA (АА) — aplastic anemia.

Таблица 7. Структура анемии у детей в возрастном аспекте (*n* = 55)
Table 7. Structure of anemia in children according to the age (*n* = 55)

Тип нозологии	Грудной возраст, раннее детство и первый период детства (29 дней – 7 лет) *n* = 28		Второй период детства и старший школьный возраст (7–17 лет 11 мес 29 дней) *n* = 27	
	абс.	%	абс.	%
Тяжелые ЖДА	16	57,1	12	44,4
РФА, из них:	12	42,9	15	55,6
наследственный сфероцитоз	5	17,9	5	18,6
В12-ДА	4	14,3	1	3,7
приобретенные АА	0	0	4	14,8
бета-талассемия	1	3,6	2	7,4
АИГА	0	0	3	11,1
врожденные АА	2	7,1	0	0

Примечание. ЖДА — железодефицитная анемия; РФА — редкие формы анемии; В12-ДА — В12-дефицитная анемия; АА — апластическая анемия; АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия.
Note. IDA (ЖДА) — iron deficiency anemia; RFA (РФА) — rare forms of anemia; MA (В12-ДА) — megaloblastic anemia; AA (АА) — aplastic anemia; AIHA (АИГА) — autoimmune hemolytic anemia.

Рассчитана истинная заболеваемость и распространенность различных форм анемии у детей в зависимости от возраста и места проживания (город/село).

Ограничения исследования

Заболеваемость и распространенность являются ключевыми показателями для рационального планирования медицинской помощи населению, а также для формирования диагностической настороженности у врачей первичного звена.

К сожалению, в отечественной и зарубежной литературе такие понятия, как заболеваемость и распространенность, зачастую взаимно подменяются или отождествляются, не отражая при этом истинные частотные характеристики хронических неинфекционных заболеваний и, в частности, заболеваний крови. В отечественной литературе за последние 10 лет оригинальных исследований, посвященных изучению заболеваемости и распространенности анемии, не найдено.

Эпидемиологические отчеты, используемые в Российской Федерации и большинстве стран мира, в основном содержат информацию, необходимую для экономического планирования, и при этом недостаточно информативны для использования в клинической практике [4, 9–11].

В нашей стране оценка моментной распространенности редких заболеваний крови у детей практически невозможна, так как требует проведения дорогостоящих крупномасштабных поперечных исследований с одновременным обследованием не менее 10 000 детей [12–14]. Показатель кумулятивной распространенности, который можно рассчитать по сумме новых случаев заболевания, не отражает истинной частоты встречаемости, так как не учитывает случаи смерти пациентов, излечения и потери для наблюдения [13].

Отсутствие возможности оценивать моментную распространенность редких заболеваний крови рутинным способом привело к необходимости модификации расчета данного показателя, в связи с чем рассчитывалась ежегодная моментная распространенность путем одномоментной оценки числа пациентов с верифицированным диагнозом, находящихся под наблюдением на начало соответствующего года исследования. Это позволило в некоторой степени преодолеть ограничения исследования и способствовало более точному определению истинной заболеваемости и распространенности анемии.

Интерпретация результатов

По результатам проведенного исследования тяжелые ЖДА и РФА в сумме составили 34,4% от всех заболеваний крови и явились второй по частоте причиной госпитализации после иммунной тромбоцитопении в профильное отделение гематологии ЛПУ III уровня.

Суммарно средняя заболеваемость тяжелыми ЖДА и РФА составила 8,1 (SD = 2,9) на 100 000 детского населения. Аналогичных данных для сравнения по Российской Федерации в литературе не встретилось

Заболеваемость и распространенность тяжелой железодефицитной анемии

Установлено, что истинная заболеваемость ЖДА тяжелой степени совпала с моментной распространенностью и составила в среднем 4,14 (SD = 1,45) на 100 000 детского населения в год (0,41%). Совпадение показателей заболеваемости и распространенности в случае ЖДА обусловлено тем, что лечение данного заболевания обычно занимает не более 1 года. То есть практически все пациенты, заболевшие в начале года, к концу текущего года исследования полностью излечиваются и, следовательно, не учитываются при расчете ежегодной моментной распространенности. В доступной отечественной и зарубежной литературе данные, свидетельствующие о тождественности показателя заболеваемости и распространенности ЖДА тяжелой степени, отсутствуют.

В группе высокого риска развития ЖДА оказались дети в возрасте до 3 лет (практически половина всех случаев) и старше 12 лет, что соответствует данным ряда крупномасштабных исследований ВОЗ (2011) (см. табл. 7) [1–3].

Поиск известных факторов риска развития ЖДА среди изучаемой когорты пациентов показал, что у 10 из 15 детей (66,7%), страдающих тяжелой ЖДА в возрасте до 3 лет, основой рациона было цельное молоко [15]. При этом у жителей села приверженность избыточному употреблению цельного коровьего/козьего молока оказалась значительно выше по сравнению с жителями города (88,9% сельских против 33,3% городских детей соответственно). Других известных факторов, предрасполагающих к развитию ЖДА, в том числе связанных с хронической кровопотерей, в возрастной группе до 3 лет не выявлено. У детей старше 3 лет (n = 13) ЖДА вне зависимости от места проживания встретилась с одинаковой частотой. Наиболее постоянными факторами риска

формирования железодефицита, выявленными в этой возрастной группе, оказались избыточное употребление листового чая (76,9% всех случаев), хронический гастродуоденит (38,4% всех случаев), хроническая кровопотеря (в том числе менструальные кровопотери — 30,8%) и лишь в единичных случаях — недостаток мясной пищи в рационе (7,7% всех случаев). При этом более половины пациентов (8 из 13 детей) имели сочетание нескольких факторов риска развития ЖДА.

Заболеваемость и распространенность редких у детей форм анемии

При изучении РФА установлено преобладание наследственного сфероцитоза, средняя ежегодная заболеваемость которым оказалась сопоставима с заболеваемостью в Китае и странах Европы [16, 17]. В отечественной литературе оригинальных исследований, посвященных эпидемиологии наследственного сфероцитоза, за последние 10 лет не встретилось. В более раннем исследовании, проведенном в Республике Бурятии в 1997–2004 гг., приводится показатель заболеваемости наследственным сфероцитозом 0,21 на 100 000 детского населения, что в 7 раз ниже аналогичного показателя по Орловской области и в мире. По нашему мнению, этот факт объясним не столько этническими различиями, сколько несовершенством статистического учета [18].

Ежегодная моментная распространенность наследственного сфероцитоза увеличивалась с течением времени за счет накопления пациентов «под наблюдением» и в среднем составила 5,18 (SD = 2,10) на 100 000 детского населения, что объясняется отсутствием радикальных методов лечения заболевания наряду с хорошей выживаемостью пациентов (см. табл. 5). Наследственный сфероцитоз оказался одинаково распространен как в городской, так и в сельской местности, при этом впервые выявлялся у детей всех возрастных групп в связи с разной степенью выраженности клинических проявлений.

Пик выявления других РФА наблюдался в возрасте от 7 до 12 лет, когда клиническая и лабораторная симптоматика становилась более четко очерченной и позволяла без значительных трудностей заподозрить и верифицировать диагноз.

Средняя ежегодная заболеваемость бета-талассемией оказалась в 2 раза ниже, чем в мировой популяции и Европе. Встретились только малосимптомные формы заболевания, протекавшие под маской ЖДА, рефрактерной к терапии препаратами железа, у детей в возрасте старше 7 лет. Более низкая частота встречаемости и отсутствие больших форм талассемии может свидетельствовать о редкости мутантного генотипа среди населения Орловской области [19, 20].

Средняя ежегодная заболеваемость приобретенной АА за 5 лет исследования составила 0,59 (SD = 0,66) на 100 000 детского населения. Все случаи приобретенной АА верифицированы в возрасте старше 7 лет, что обусловлено типичностью возрастного дебюта всех аутоиммунных заболеваний крови у детей и соответствует данным зарубежных авторов [19, 20].

При анализе источников литературы установлено отсутствие опубликованных оригинальных исследований заболеваемости и распространенности для приобретенной АА в Российской Федерации за последние 10 лет (табл. 8).

По полученным в ходе исследования данным, показатель заболеваемости для приобретенной АА в Орловской области оказался значительно выше (в 3–4 раза), чем в большинстве регионов Российской Федерации и странах Европы [23, 24, 26]. В то же время показатель заболеваемости АА оказался сопоставим с таковым в Приморском крае и странах Юго-Восточной Азии [22, 25, 27].

По нашему мнению, выявленные различия обусловлены целым рядом причин, в частности, меньшей длительностью собственного наблюдения, особенностями дизайна исследования (проспективное исследование), а также значительным улучшением уровня диагностики приобретенной АА за последние годы, как в России, так и в других развитых странах.

Показатель средней ежегодной моментной распространенности для приобретенной АА оказался выше показателя заболеваемости и составил 0,89 (SD = 1,33) на 100 000 детского населения. Различий в распространенности в зависимости от территории проживания не выявлено, сравнимых данных в литературе не встретилось.

Ввиду чрезвычайной редкости и разнообразия типов врожденной АА обобщенные сведения о заболеваемости и распространенности всех врожденных форм АА в литературе отсутствуют. Следует отметить, что данные о врожденных АА, полученные в настоящем исследовании, не являются репрезентативными ввиду малого числа пациентов и могут быть использованы только при условии включения наших случаев в более крупные многоцентровые исследования.

Средняя ежегодная заболеваемость АИГА в Орловской области оказалась в 2 раза ниже общепопуляционной [28]. Ежегодная моментная распространенность совпала с показателем заболеваемости, так как во всех случаях заболевание протекало в острой форме и раз-

Таблица 8. Заболеваемость приобретенной апластической анемией в Орловской области в сравнении с данными литературы
Table 8. Morbidity of acquired aplastic anemia in Orel region in comparison with literature data

Автор, тип исследования	Страна, регион	Период исследования	Возраст пациентов	Средняя ежегодная заболеваемость на 100 000 населения соответствующего возраста
Собственные данные, проспективное	Орловская область, РФ	2015–2019	0–17 лет	0,59
Цыренова Н.В. [18], ретроспективное	Бурятия, РФ	1997–2004	0–17 лет	0,28
Рогов А.В. [21], ретроспективное	Ставропольский край, РФ	1991–2000	0–17 лет	0,26
Бескровная О.Л. [22], ретроспективное	Приморский край, РФ	1992–2004	0–17 лет	0,42
Кугейко Т.Б., Быданов О.И. [23], ретроспективное	Белоруссия	1990–2015	0–17 лет	0,23
Montane E. et al. [24], ретроспективное	Испания	1980–2003	все возраста	0,23
Jeong D.C. et al. [25], ретроспективное	Юго-Восточная Азия	1995–2010	0–17 лет	0,52

решилось в течение первого года наблюдения. Не было зарегистрировано ни одного случая заболевания у детей младше 7 лет. Все случаи АИГА развились на фоне избыточного применения жаропонижающих препаратов, причем в основном у городских детей, что, предположительно, отражает бóльшую приверженность городского населения агрессивной медикаментозной терапии лихорадки.

Средняя ежегодная заболеваемость В12-ДА в Орловской области совпала со средним показателем ежегодной моментной распространенности. Несмотря на то, что по результатам проведенного исследования В12-ДА оказалась второй по распространенности РФА после наследственного сфероцитоза среди РФА, заболеваемость детей В12-ДА рассчитана и представлена впервые. Так, в литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные изучению распространенности дефицита витамина В12 у детей, но не В12-ДА. При этом исследования дефицита витамина В12 у детей, как правило, проводились в странах с традиционно вегетарианским питанием населения, таких как Индия. По данным индийских исследователей (2018), среди подростков в возрасте 11–17 лет к формированию дефицита витамина В12 более предрасположены жители сельской местности, лица мужского пола, а также страдающие ожирением [29]. В отечественной и западной литературе подобные публикации не встретились.

За 5 лет в Орловской области зарегистрировано всего 5 случаев В12-ДА у детей, из которых 4 случая — в возрасте до 3 лет, 1 — у подростка 13 лет. Проведен детальный анализ анамнеза этих пациентов. Из 4 детей раннего возраста 1 ребенок (6 мес) был рожден и получал грудное вскармливание от матери с атрофическим гастритом и в этой связи вторичным дефицитом витамина В12; 2 ребенка (1,5 и 2 года) воспитывались в семьях вегетарианцев; 1 ребенок из села находился на вскармливании преимущественно козьим молоком; у 1 подростка 13 лет диагностирован атрофический гастрит. В проведенном исследовании, в отличие от работы индийских авторов, В12-ДА чаще регистрировалась у городских детей по сравнению с сельскими. На наш взгляд, это несоответствие обусловлено различиями представленных возрастных групп.

Подводя итог обсуждения результатов, необходимо констатировать значительные методологические и экономические проблемы проведения эпидемиологических исследований хронических неинфекционных заболеваний, в частности, заболеваний крови, а также малое число оригинальных исследовательских работ как в российской, так и в мировой литературе, посвященных этой проблематике.

Проспективное наблюдательное исследование, проведенное в Орловской области, показало, что тяжелая ЖДА и РФА оказались по частоте встречаемости сопоставимы с орфанными заболеваниями, а показатель заболеваемости В12-ДА у детей рассчитан впервые.

Для форм анемии с хорошим потенциалом радикального излечения (ЖДА, В12-ДА, АИГА) расчет ежегодной моментной распространенности оказался нецелесообразным, так как совпал с показателем ежегодной заболеваемости.

Расчет показателя кумулятивной распространенности для редкой патологии крови, с одной стороны, является излишним в случае известного уровня ежегодной заболеваемости, с другой — неприемлемым для объективной оценки истинной распространенности, так как не учитывает случаи смерти, излечения и потери пациентов для наблюдения, что соответствует мнению зарубежных экспертов в области эпидемиологии [9–11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный в ходе данного пилотного исследования опыт в изучении заболеваемости и распространенности редкой у детей патологии крови в Орловской области может быть использован при планировании аналогичных исследований в других регионах Российской Федерации, при расчете потребности в медикаментозном и кадровом обеспечении детских гематологических стационаров, а также при разработке алгоритмов диагностики заболеваний крови для педиатров первичного звена.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Фисюн — предоставление материала исследования, анализ полученных данных, анализ научного материала, написание текста рукописи, подготовка списка литературы.

Т.А. Кузнецова — научная редакция статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ivan V. Fisyun — provision of study material, analysis of obtained data, analysis of scientific material, writing of the manuscript, reference preparation.

Tatyana A. Kuznetsova — scientific editing of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCINF SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.В. Фисюн
https://orcid.org/0000-0001-9050-7822
Т.А. Кузнецова
https://orcid.org/0000-0002-1438-5103

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. World Health Organization; 2011. 6 p. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839. Accessed on August 4, 2017.
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427–451. Erratum in Lancet. 2013;382(9890):396. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X
3. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9556):145–157. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60076-2
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А. и др. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования) // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2012. — № 5. — С. 21–26. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Modestov AA, et al. The morbidity of children population in Russia: the outcomes of comprehensive medical statistical study. *Health Care of the Russian Federation*. 2012;(5):21–26. (In Russ).]
5. Румянцев А.Г. *Детская гематология*: клинические рекомендации / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 656 с. [Rumyantsev AG. *Detskaya*

gematologiya: Clinical guidelines. Rumyantsev AG, Maschana AA, Zhukovskaya EV. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 656 p. (In Russ).]
6. WHO. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia*. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, et al. World Health Organization; 2008. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894. Accessed on May 27, 2021.
7. Ваганов П.Д., Яновская Э.Ю., Манджиева Э.Т. Периоды детского возраста // *Российский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 24. — № 4. — С. 185–190. [Vaganov PD, Yanovskaya EYu, Mandzhieva ET. Periods of childhood. *Russian Medical Journal*. 2018;24(4):185–190. (In Russ).] doi: 10.18821/0869-2106-2018-24-4-185-190
8. *Орловская область в цифрах. 2010, 2015–2018*: краткий статистический сборник / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Орловской области. — Орел; 2019. — 211 с. [*Orlovskaya oblast' v tsifrakh. 2010, 2015–2018*: Brief statistical compilation. Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Oryol Region. Oryol; 2019. 211 p. (In Russ).]
9. Auvin S, Irwin J, Abi-Aad P, Battersby A. The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. *Value Health*. 2018;21(5):501–507. doi:10.1016/j.jval.2018.03.002
10. Leadley RM, Lang S, Misso K, et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:173. doi:10.1186/s13023-014-0173-x
11. *Committee for Orphan Medicinal Products Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation*. EMA/COMP/436/01 Rev. 1. 8 p. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003773.pdf. Accessed on May 29, 2021.
12. *Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения* / под ред. Л.П. Зуевой. — СПб.; 2004. — 19 с. [*Epidemiologicheskoe nablyudenie: printsipy organizatsii i metody provedeniya*. Zueva LP, ed. St. Petersburg; 2004. 19 p. (In Russ).]
13. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of Epidemiology in Public Health Practice: An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. 3rd ed. Atlanta, Ga, USA: CDC; Lesson 3, Section 2: Morbidity Frequency Measures, 2006. Available online: https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/index.html. Accessed on May 29, 2021.
14. Федеральный закон №323-ФЗ «*Об основах охраны здоровья граждан в РФ*» от 21 ноября 2011 г. с изменениями от 25 июня 2012 г. Ст. 44 «*Медицинская помощь гражданам, страдающим редкими (орфанными) заболеваниями*». [Federal Law N 323-ФЗ "*Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v RF*" dated November 21, 2011, as amended on June 25, 2012. Art. 44 "*Meditsinskaya pomoshch' grazhdanam, stradayushchim redkimi (orfannymi) zabolevaniyami*". (In Russ).]
15. Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М. и др. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие // *Медицинский совет*. — 2015. — № 6. — С. 62–66. [Rumyantsev AG, Zakharova IN, Chernov VM, et al. Prevalence of iron deficiency related conditions and the contributing factors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(6):62–66. (In Russ).]
16. Wang C, Cui Y, Li Y, et al. A systematic review of hereditary spherocytosis reported in Chinese biomedical journals from 1978 to 2013 and estimation of the prevalence of the disease using a disease model. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4(2):76–81. doi: 10.5582/irdr.2015.01002
17. Christensen RD, Yaish HM. Chapter 6. Nonimmune Neonatal Hemolytic Anemia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment. In: *Hematology, Immunology and Genetics*. Ohls RK, Maheshwari A, Christensen RD, eds. 3rd ed.). Elsevier; 2019. pp. 65–74. doi: 10.1016/B978-0-323-54400-9.00006-0
18. Цыренова Н.В. *Заболеваемость и распространенность неопухолевых заболеваний крови у детей Республики Бурятия:* автореф. дис. … канд. мед. наук. — М.; 2007. [Tsyrenova NV. *Zabolevaemost' i rasprostranennost' neopukholevykh zabolevanii krovi u detei Respubliki Buryatiya*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ).]
19. Weatherall DJ. The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):165–175. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.008
20. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11
21. Рогов А.В. *Клинико-эпидемиологические особенности острых лейкозов и апластических анемий у детей Ставропольского края:* автореф. дис. … канд. мед. наук. — Ставрополь; 2003. [Rogov AV. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti ostrykh leikozov i aplasticheskikh anemii u detei Stavropol'skogo kraya*. [abstract of dissertation]. Stavropol; 2003. (In Russ).]
22. Бескровная О.Л. *Клинико-эпидемиологическая характеристика апластических и гемолитических анемий у детей и подростков Приморского края*: автореф. дис. … канд. мед. наук. Владивосток; 2004. [Beskrovnaya OL. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika aplasticheskikh i gemoliticheskikh anemii u detei i podrostkov Primorskogo kraya*. [abstract of dissertation]. Vladivostok; 2004. (In Russ).]
23. Кугейко Т.Б., Быданов О.И.. Приобретенная апластическая анемия у детей в Республике Беларусь: эпидемиология и этиология // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 29–36. [Kugeiko TB, Budanov OI. Acquired aplastic anemia in children in Republic of Belarus: epidemiology and etiology. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(1):29–36. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-29-36
24. Montane E, Ibanez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica*. 2008;93(4):518–523. doi: 10.3324/haematol.12020
25. Jeong DC, Chung NG, Kang HJ, et al. Epidemiology and clinical long-term outcome of childhood aplastic anemia in Korea for 15 years: retrospective study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology (KSPHO). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(3):172–178. doi: 10.1097/MPH.0b013e31820826a8
26. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1311–1336. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.011
27. Ahmed P, Chaudhry QUN, Satti TM, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematology*. 2020;25(1):48–54. doi: 10.1080/16078454.2019.1711344
28. Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12). doi: 10.1002/pbc.26683.
29. Chakraborty S, Chopra M, Mani K, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in healthy Indian school-going adolescents from rural and urban localities and its relationship with various anthropometric indices: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(4):513–522. doi:10.1111/jhn.12541

Статья поступила: 30.04.2021, ***принята к печати:*** 20.06.2021
The article was submitted 30/04/2021, ***accepted for publication*** 20/06/2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Фисюн Иван Владимирович [***Fisyun Ivan Vladimirovich***]; **адрес:** Российская Федерация, 302028, г. Орел, ул. Октябрьская, д. 4 [**address:** 4 Oktyabrskaya Str., Orel, Russian Federation, 302028]; **телефон:** +7 (910) 260-15-13; **e-mail:** fisyn@mail.ru

Кузнецова Татьяна Анатольевна, д.м.н., проф. [***Kuznetsova Tatyana Anatolyevna***, Full Professor, M.D., PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 302028, г. Орел, ул. Октябрьская, д. 25 [**address:** 25 Oktyabrskaya Str., Orel, Russian Federation, 302028]; **телефон:** +7 (910) 205-84-03 ; **e-mail:** vradi@inbox.ru