

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН
«Об» 2014

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ
ДЕФИЦИТОМ В₁₂**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Демихов Валерий Григорьевич — д-р мед. наук, проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

-Скобин Владимир Борисович — канд. мед. наук, научный сотрудник Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Журина Ольга Николаевна — канд. мед. наук, научный сотрудник Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

Диагностика и лечение анемии, обусловленной дефицитом В₁₂

МКБ-10: рубрикой D51

Анемия, обусловленная дефицитом В12

Код по МКБ-10: D51

Этиология и патогенез

Основные причины развития В12-дефицитной анемии:

- строгая вегетарианская диета;
- врожденный дефицит внутреннего фактора Кастла;
- глистная инвазия;
- гастрэктомия;
- болезни тонкого кишечника;
- резекция кишечника;
- синдром слепой кишки;
- синдром Иммерслунд—Гресбека;
- инаследственный дефицит транскобаламина II

Цианкобаламин (витамин В12) является кофактором метилтрансферазной каталитической реакции, осуществляющей ресинтез метионина и одновременно регенерацию 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидро-фолат и 5,10-метилентетрагидрофолат.

При недостаточности фолатов и (или) цианкобаламина нарушается процесс включения уридина в дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) развивающихся гемопоэтических клеток и образования тимидина, что обуславливает фрагментацию ДНК (блокирование ее синтеза и нарушение клеточного деления). При этом возникает мегалобластоз, происходит накопление больших форм лейкоцитов и тромбоцитов, их раннее внутри костномозговое разрушение и укорочение жизни циркулирующих клеток крови. В результате гемопоэз оказывается неэффективным, развивается анемия, сочетающаяся с тромбоцитопенией и лейкопенией.

Кроме того, цианкобаламин является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция необходима

для метаболизма миелина в нервной системе, в связи с чем при дефиците цианкобаламина наряду с мегалобластной анемией отмечается поражение нервной системы, в то время как при недостаточности фолатов наблюдается только развитие мегалобластной анемии.

Цианкобаламин содержится в пищевых продуктах животного происхождения — печени, почках, яйцах, молоке. Запасы его в организме взрослого человека (главным образом в печени) велики — около 5 мг, и если учесть, что суточная потеря витамина составляет 5 мкг, то полное истощение запасов при отсутствии поступления (нарушение всасывания, при вегетарианской диете) наступает только через 3 года.

Цианкобаламин в желудке связывается (на фоне кислой реакции среды) с внутренним фактором гликопротеином, продуцируемым париетальными клетками желудка, или другими связывающими белками R-факторами, присутствующими в слюне и желудочном соке. Эти комплексы предохраняют цианкобаламин от разрушения при транспорте по ЖКТ. В тонкой кишке при щелочном значении pH под влиянием протеиназ панкреатического сока цианкобаламин отщепляется от R-протеинов и соединяется с внутренним фактором. В подвздошной кишке комплекс внутреннего фактора с цианкобаламином связывается со специфическими рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, освобождение цианкобаламина из клеток кишечного эпителия и транспорт к тканям происходит с помощью особых белков плазмы крови транскобаламинов.

Так как в организме имеется значительный запас витаминов B12 и фолатов, для развития анемии требуется время. Однако существует ряд причин, которые могут привести к развитию острой мегалобластной анемии:

- длительный наркоз закисью азота;
- тяжелые заболевания с массивными трансфузиями, диализом, полным парентеральным питанием, прием антагонистов фолатов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для В12-дефицитной анемии характерна триада:

- поражение крови;
- поражение ЖКТ;
- поражение нервной системы.

Анемия проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, одышкой, сердцебиением. В результате повышенного разрушения эритроидных клеток (неэффективный эритропоэз) развивается умеренная желтуха за счет непрямого билирубина. Поражение ЖКТ проявляется анорексией, глосситом, «лакированным» языком. Выявляется снижение желудочной секреции, атрофический гастрит. В результате поражения периферической нервной системы (фуникулярный миелоз) появляются атаксия, парестезии, гипорефлексия, рефлекс Бабинского, в тяжелых случаях клонус и кома. У детей раннего возраста развиваются гипотрофия, отставание в росте, раздражительность, хроническая диарея, склонность к инфекциям.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В периферической крови при В12-дефицитной анемии выявляются следующие изменения:

- MCV увеличивается до 95—110 фл при легкой и умеренной анемии, до 110-150 фл при более тяжелой анемии. У большинства пациентов MCV нарастает в течение нескольких месяцев при отсутствии анемии и других клинических симптомов. Нарастание MCV на 5 фл от первоначального уровня дает основание заподозрить мегалобластную анемию и провести дальнейшие исследования. MCV >120 фл, как правило, является следствием мегалобластной анемии и исключает другие макроцитарные анемии. MCV может оставаться нормальным при сочетании с ЖДА, талассемией, анемией при хронических заболеваниях; показатель количества эритроцитов может быть очень низким. Степень анемии не коррелирует с выраженностью неврологической симптоматики, которая часто предшествует гематологическим нарушениям;

- RDW обычно значительно увеличен;
- MCH увеличен (33—38 пг) при умеренной анемии и достигает 56 пг при тяжелой анемии;
- MCHC остается в пределах нормы;

- снижен уровень ретикулоцитов (менее 0,5%); количество тромбоцитов; лейкоцитов;
- отмечается выраженный анизо и пойкилоцитоз: характерны макрооциты (обычно встречаются только при мегалобластной анемии, как исключение при миелодисплазии), шизоциты, полихроматофилия, кольца Кебота, тельца Жолли, нормобласты.

Ранним признаком развития мегалобластного кроветворения является наличие гиперсегментации нейтрофилов (обнаружение более 5% нейтрофилов с 5 сегментами или любое количество нейтрофилов с 6 и более сегментами подтверждает диагноз).

В костном мозге имеются признаки эритроидной гиперплазии с мегалобластными изменениями; нарушения имеются во всех клеточных линиях, отмечаются признаки неэффективного эритропоэза. При сопутствующем дефиците железа мегалобластные изменения в эритроидном ростке могут быть замаскированы, но изменения в гранулоцитарном ростке сохраняются.

При биохимическом исследовании крови выявляются значительное увеличение уровня ЛДГ (преимущественно 1 и 2 фракции), снижение щелочной фосфатазы. В результате внутрикостномозгового гемолиза повышается уровень непрямого билирубина. Сывороточное железо и ферритин, а также костномозговое железо почти всегда увеличены.

Специфические тесты

Уровень витамина В₁₂ в сыворотке снижен. Норма 100—250 пг/мл. Повышенный уровень метилмалоновой кислоты (норма 70—279 нмоль/л) и гомоцистеина (норма 5—15 мкмоль/л).

Положительный терапевтический тест: коррекция самочувствия, а также гематологических, биохимических показателей на фоне лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз проводят в группе заболеваний, протекающих с признаками мегалобластности или макроцитозом:

- фолиеводефицитная анемия;
- анемии с мегалобластным типом кроветворения: врожденная оротата-цидурия, синдром Леша—Найена (Lesch-Nyhan),

тиаминзависимая мегалобластная анемия, врожденная дизэритропоэтическая анемия, рефрактерная мегалобластная анемия, эритролейкемия;

- заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, заболевания печени, гипотиреоз, сидеробластные анемии.

ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В 12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Витамин В12 назначается в дозе 5 мг/кг в день детям в возрасте до одного года, 100—200 мкг в день детям после года, 200—400 мкг в день подросткам. Курс лечения составляет 4 нед, Поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 мес, затем последующие 6 мес препарат вводится 2 раза в месяц. При невозможности устранить причину развития анемии противорецидивные курсы лечения витамином В12 проводятся ежегодно, на один курс 10—15 инъекций.

Как правило, пациенты не нуждаются в переливании эритроцитной массы. Показания к переливанию эритроцитной массы возникают при снижении уровня гемоглобина ниже 50 г/л, тяжелых инфекциях, сердечно-сосудистых нарушениях.

У отдельных пациентов на фоне лечения витамином В12 и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей крови и требует стандартного лечения препаратами железа.

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ ВИТАМИНА В12

Уровень гемоглобина и эритроцитов начинает увеличиваться через 2 нед и нормализуется между 4 и 6 нед лечения в зависимости от выраженности дефицита. Уровень гемоглобина нарастает медленнее, могут развиваться гипохромия и микроцитоз эритроцитов.

Содержание ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2—4-й день и становится максимальным на 8—9-й день, к 14-му дню нормализуется.

Одновременно повышается количество лейкоцитов и тромбоцитов. Гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется до 10—14-го дня от начала лечения.

В костном мозге мегалобласты исчезают в течение 24—48 ч от дачи препарата, изменения в морфологии ядер гранулоцитов сохраняются еще несколько дней. В биохимическом анализе увеличиваются уровни мочевой кислоты и холестерина (максимум на пике ретикулоцитоза); уровни билирубина, ЛДГ, ЩФ нормализуются. Уменьшается уровень сывороточного железа.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В В12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Первичная профилактика заключается в рациональном питании, своевременной диагностике и лечении глистных инвазий, назначении витамина В12 при состояниях, ведущих к развитию его дефицита (например, после резекции кишечника, субтотальной резекции желудка).

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Проводится в течение 2 лет.