

Главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России
Президент Национального общества детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению фолиеводефицитных анемий
у детей



Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г., Морщакова В.Ф.

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание

- 1 Область применения
- 2 Нормативные ссылки
- 3 Общие положения
 - 3.1 Ответственные исполнители.
 - 3.2 Этиология ФДА
 - 3.3 Клиническая картина
 - 3.4 Аспекты лабораторной диагностики ЖДА.
 - 3.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
 - 3.6. Причины декомпенсации хронической анемии:
 - 3.7 Влияние анемии на качество жизни детей.
- 4.1 Модель пациента 1.
- 5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола
- 6 Мониторирование протокола
 - 6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола
 - 6.2 Принципы рандомизации
 - 6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений
 - 6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол
 - 6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга
 - 6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола
 - 6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества
 - 6.8 Сравнение результатов
 - 6.9 Порядок формирования отчета
- Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) диагностики и лечения фолиеводефицитной анемии (ФДА) (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при риске развития анемического синдрома у пациентов с данным заболеванием.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения).

Общие положения.

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесённых в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учёта данного изменения. Если ссылочный стандарт отменён без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

Общие положения

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение фолиеводефицитной анемии» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и последующей терапии

пациентов с ФДА.

- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;

- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034.

3.1 Ответственные исполнители:

-Демихов Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор, 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

-Морщакова Елена Федоровна д.м.н., профессор

- 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

Рецензирование и обсуждение содержания клинических рекомендаций проходило на сайте НОДГО, национальных форумах, конференциях и съездах.

3.2 Этиология ФДА.

В этиологии фолиеводефицитной анемии играют роль следующие факторы:

- недоношенность ;
- малый вес при рождении ;
- вскармливание козьим молоком;

- инфекционно - воспалительные заболевания;
- энтерит ;

Изолированный дефицит фолиевой кислоты встречается редко, как правило, он сочетается с дефицитом железа, белка и других витаминов. Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках. Запасы фолатов составляют 5-10 мг, минимальная суточная потребность - 50 мкг. Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей.

3.3 Клиническая картина

Общие признаки, являющиеся следствием гипоксии тканей: бледность, тахикардия, одышка, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость. Поскольку при фолиеводефицитной анемии в костном мозге происходит неэффективный эритропоэз и за счет этого повышенное разрушение гемоглобинсодержащих клеток, в крови повышается уровень непрямого билирубина и появляется легкая желтушность склер и кожи. При тяжелых формах может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия). Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики фолиеводефицитной анемии и гемолитической анемии. Лабораторное обследование позволяет провести надежную дифференциальную диагностику этих форм анемии. По лабораторным признакам фолиеводефицитная анемия почти совпадает с В12 -дефицитной анемией. Различия заключаются в разном уровне витамина В12 и фолиевой кислоты в крови. Кроме того, для фолиеводефицитной анемии в отличие от В12 - дефицитной анемии, не характерны признаки поражения нервной системы. Следует помнить, что изолированный дефицит витамина В12 в детском возрасте встречается редко и является обычно осложнением глистной инвазии широким лентецом или наследственных нарушений обмена. Фолиеводефицитная анемия крайне редко наблюдается в чистом виде. Как правило, дефицит фолиевой кислоты сочетается с дефицитом железа, так как эти состояния развиваются вследствие действия единых этиопатогенетических факторов. При этом и клинические проявления, и лабораторные характеристики анемии зависят от соотношения выраженности дефицита железа и фолата. Учитывая, что при ЖДА и при фолиеводефицитной анемии наблюдаются разнонаправленные сдвиги в показателях обмен железа и эритроцитарных индексах, лабораторные тесты

при смешанной форме анемии становятся малоинформативными. В данной ситуации решающее значение имеет анамнез и клиника анемии. Необходимо отметить, что при сочетанном дефиците назначение фолиевой кислоты без препаратов железа приведет к неполному восстановлению гемоглобина и к проявлению типичных лабораторных признаков дефицита железа. И наоборот, если начать лечение с препаратов железа, проявятся признаки дефицита фолиевой кислоты.

3.4. Аспекты лабораторной диагностики ЖДА:

Для фолиеводефицитной анемии характерны:

- гиперхромия, макроцитоз *
- низкий уровень ретикулоцитов **
- высокий уровень сывороточного железа
- высокий уровень ферритина
- умеренное повышение непрямого билирубина
- низкий уровень фолиевой кислоты (норма более 3 нг/ мл)
- нормальный уровень витамина В12 в крови
- картина мегалобластического кроветворения в костном мозге***

* При сочетании дефицита железа и фолиевой кислоты могут наблюдаться сочетания лабораторных признаков, что приводит к неопределенной картине и затруднению диагностики; в этом случае надо ориентироваться на клинические симптомы и анамнез.

** Высокий ретикулоцитоз может являться признаком продолжающегося кровотечения, гемолиза, а также наблюдается при фолиеводефицитной анемии через неделю после назначения фолиевой кислоты.

*** Характерные признаки мегалобластического кроветворения исчезают через несколько часов после приема фолиевой кислоты.

3.5 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

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

- витамин В12 дефицитная анемия;
- анемии с мегалобластным типом кроветворения: врожденная оротатацидурия, синдром Леша-Найена (Lesch-Nyhan), тиамин-зависимая мегалобластная анемия, врожденная, дизэритропоэтическая анемия, эритролейкемия ;
- заболевания, протекающие с макроцитозом, но без признаков мегалобластности – апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, заболевания печени, гипотиреоз, сидеробластные анемии.

3.6. Причины декомпенсации хронической анемии

- повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;
- дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии

Ранние признаки декомпенсации:

- затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);
- усиленное использование мышц живота для дыхания;
- раздувание крыльев носа.

Признаки острой декомпенсации:

- форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);
- изменение психического состояния;
- ослабление периферического пульса;
- застойная сердечная недостаточность;
- гепатомегалия;
- плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).

Ребенок с этими клиническими признаками срочно нуждается в терапии, так как имеется высокий риск смерти из-за недостаточной кислородтранспортной способности.

3.7 Влияние анемии на качество жизни детей

На клиническом уровне связь между анемией и утомляемостью считается обоснованной. У взрослых доказано прямое влияние уровня гемоглобина на утомляемость и другие параметры качества жизни. У детей, особенно младшего возраста, оценка качества жизни связана с техническими сложностями, так как требует заполнения анкетных опросников самими детьми и их родителями.

4.1 Модель пациента 1.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Фолиеводефицитная анемия
Стадия заболевания	
Фаза заболевания	
Осложнения	
Код по МКБ-10 [1]	D52

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Наличие дефицита фолиевой кислоты и анемии.

4.1.2 Требования к профилактике стационарной

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для профилактики в стационаре представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Профилактика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A01.12.001	Сбор анамнеза и жалоб	1	1
A11.01.002	Подкожное введение лекарств и растворов	1	-
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	3

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
А11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1

4.1.3 Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Не предусмотрены.

4.1.4 Требования к лекарственной помощи амбулаторной и стационарной

Детям первого года жизни фолиевая кислота назначается в дозе 0,25 - 0,5 мг/ кг в сутки в течение месяца. В более старшем возрасте суточная доза составляет 1 – 5 мг/ сутки. Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае доз у следует увеличить до 5 -15 мг/ сутки. Поддерживающее лечение: для новорождённых - 0.1 мг/сут, для детей до 4 лет - 0.3 мг/сут, для детей старше 4 лет и взрослых - 0.4 мг.

Контроль результатов лечения

Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов , тромбоцитов, гематокрита - на 7-10 день от начала лечения. Наличие ретикулоцитарной реакции является важным признаком правильности лечения.

Контроль показателей крови 1 раз в неделю . Нормализация уровня Hb происходит через 4 - 6 недель от начала лечения, что является важным подтверждением правильности диагноза и лечения .

4.1.5 Диспансерное наблюдение и профилактика:

Диспансерное наблюдение проводится с учетом устранения причин дефицита фолиевой кислоты (основного заболевания, неправильного питания).

Первичная профилактика

Фолиевая кислота в дозе 1 -2 мг / сутки назначается недоношенным детям, детям с низкой массой тела при рождении, детям ,страдающим хроническими воспалительными заболеваниями, заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции .

4.1.6 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставлен ия	Кратност ь выполнен ия
--------	-----------------	----------------------------	---------------------------------

A13.31.0 01	При тяжелой анемии – помощь при питании, осуществлении личной гигиены.	0,2	1
----------------	--	-----	---

4.1.7 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

При тяжелой анемии – помощь при питании, осуществлении личной гигиены.

4.1.8 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

4.1.9 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента:

Фолиевая кислота 1 мг, таблетки

Фолиевая кислота 5 мг, таблетки

Уровень доказательности А.

Сила рекомендаций А.

5. Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

6. Мониторирование протокола

В настоящем протоколе мониторирование не предусмотрено.

6.2 Принципы рандомизации.

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют согласно стандартной процедуре.

6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Не предусмотрено.

6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга

Не предусмотрено.

6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества.

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.8 Сравнение результатов

Не предусмотрено.

6.9 Порядок формирования отчета

Не предусмотрено.

Приложение А (справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения да иного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. – 656
2. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol.* 2006 Jul. 134(2):125-136.
3. Duma A, Cartmill C, Blood J, Sharma A, Kharasch ED, Nagele P. The hematological effects of nitrous oxide anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg.* 2015 Jun. 120 (6):1325-1330.
4. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun. 29(2 Suppl):S101-11; discussion S112-115.
5. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitas M, Kuku I, Kaya E, Bayraktar N, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract.* 2008. 17(2):131-135.
6. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians?. *Nutr Rev.* 2013 Feb. 71(2):110-117.
7. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008 May. 66(5):250-255.
8. Ozkale M, Sipahi T. Hematologic and Bone Marrow Changes in Children with Protein-Energy Malnutrition. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Aug 29.
9. Dugué B, Ismail E, Sequeira F, Thakkar J, Gräsbeck R. Urinary excretion of intrinsic factor and the receptor for its cobalamin complex in Gräsbeck-Imerslund patients: the disease may have subsets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Aug. 29(2):227-230.

10. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol*. 2013. 113:1799-1810.
11. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2014 May. 37 (3):461-473.