

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: КМН, Доцент Педанова Е.А.

Реферат

На тему: *«B12 дефицитная анемия у детей: тактика педиатра.»*

Выполнила:

врач-ординатор Газизулина М.С.

г. Красноярск, 2018год

Хорошо

21.12.18 Педанова

27.12.18

Е.А. Педанова
Педанова

Оглавление

1. Введение.....	3
2. Эпидемиология.....	5
3. Роль витамина В12 в организме. Этиологические факторы.....	5
4. Патогенез основных клинических проявлении, гематологическая характеристика.....	8
5. Клинические признаки.....	9
6. Дифференциальная диагностика.....	10
7. Лечение.....	11
8. Список литературы.....	12

ВВЕДЕНИЕ

Дефицитные анемии — группа анемий, происхождение которых связано с дефицитом железа, витаминов, микроэлементов или белка в процессе развития ребенка (внутриутробном, раннем детском и подростковом возрасте). Чрезвычайно высокая распространенность этих заболеваний связана, в основном, с периодом внутриутробного развития, здоровьем будущей матери, ее питанием и адекватной профилактикой во время беременности, организацией быта и питания ребенка на первом году жизни (вид вскармливания), а также с организацией быта, питания и сопутствующими заболеваниями в более старшем, особенно в подростковом возрасте. Эти анемии сопровождаются задержкой физического и нервно-психического развития детей уже на ранних этапах формирования, нарушением становления иммунной системы и других систем и органов растущего ребенка.

Своевременно диагностировать, провести адекватное лечение, организовать профилактику дефицитных анемий должен и педиатр, и врач общей практики.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Мегалобластные анемии – большая группа анемий врожденного и приобретенного характера, характеризующаяся изменением морфологии эритроцитов, нарушением синтеза ДНК и РНК в эритрокариоцитах, а также процессов их созревания. Характерной особенностью указанных анемий является возникновение мегалобластического типа кроветворения, при котором в костном мозге появляются мегалобласты с необычным расположением хроматина в ядре, асинхронной дифференцировкой ядра и цитоплазмы. Наиболее частыми причинами развития мегалобластных анемий являются нарушения метаболизма витамина B12.

Известно, что первое клиническое описание B12-дефицитной анемии (1849) приписывают Thomas Addison, который для ее обозначения употребил термин «идиопатическая анемия». Понятие «пернициозная анемия» впервые ввел А. Biermer, второй термин стал широко использоваться для обозначения данной патологии с последней четверти XIX в. Существуют две клинические формы B12-дефицитной анемии: относительно частый взрослый тип и редкий детский вариант, вероятно наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. Не выявлено четкой взаимосвязи между двумя этими формами анемии. Взрослые формы анемии довольно широко распространены в мире, чаще среди североευропейских народов. G. Richard Lee в главе, посвященной мегалобластным анемиям, в руководстве «Wintrobe's Clinical Hematology» приводит следующие данные о распространенности пернициозной анемии: заболеваемость в разных странах составляет от 9 до 17 новых случаев на 1 000 000 населения в год и от 0,13 до 0,2 % больных среди населения в целом. Отмечается увеличение частоты анемии в зависимости от возраста больных. Н. А. Алексеев в 2010 г. публикует следующие данные V. Herbert о распространенности пернициозной анемии: в возрасте от 6 мес. до одного года пернициозная анемия наблюдается у 1 ребенка на 1 млн детей; от 1 до 10 лет — у 1:10 000,

30–40 лет — у 1:5000 и в возрасте 60–70 лет — у одного на 200 жителей. Средний возраст больных с В12-дефицитной анемией к моменту установления диагноза составляет около 60 лет, начало заболевания до 30 лет является редкостью. Женщины болеют в 1,4–1,6 раза чаще мужчин.

РОЛЬ ВИТАМИНА В12 В ОРГАНИЗМЕ. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Прежде всего, необходимо остановиться на метаболической значимости витамина В12.

Витамин В12, относится к группе кобаламинов, содержится в пище животного происхождения: мясе, яйцах, сыре, молоке, печени, почках в комплексной связи с белком. Продукты растительного происхождения не содержат витамин В12. Витамин В12, содержащийся в пище, получил название внешнего фактора, впервые в чистом виде одновременно был выделен в 1948 г. в Великобритании и в США. Для обеспечения всасывания витамина В12, необходим так называемый внутренний фактор — термолабильный гликопротеин с молекулярной массой порядка 50000–60000, секретируемый париетальными клетками тела и дна желудка.

В процессе всасывания витамина В12 выделяют несколько стадий.

В желудке под действием соляной кислоты витамин В12 высвобождается из пищи и соединяется с R-белком слюны (транскобаламином I). После расщепления в 12-перстной кишке R-белка панкреатическими протеазами витамин В12 связывается с внутренним фактором (ВФ), вырабатываемым париетальными клетками желудка. Связь витамина В12 с ВФ стабилизируется в щелочной среде кишечника и становится устойчивой к действию протеолитических ферментов. Молекулы ВФ-В12 абсорбируются в подвздошной кишке с помощью специальных рецепторов в присутствии ионов кальция.

На следующем этапе включается механизм активного транспорта через кишечные клетки. В плазме крови витамин В12, связывается с

транспортными белками— транс-кобаламинами I, II, III, причем транскобаламин I — белок с электрофоретической подвижностью, свойственной α -глобулинам, имеет полупериод жизни 9–10 дней и нелегко обменивается с тканями. Между тем связанный с транскобаламином II витамин B12 имеет короткий полупериод жизни, причем транскобаламин II усиливает поглощение витамина B12 клетками различных органов и тканей, в частности эритроцитами. Транскобаламин II является основным транспортным белком для витамина B12, обеспечивая его доставку к костному мозгу.

Касаясь этиологических факторов развития B12-дефицитной анемии, необходимо отметить возможность или недостаточного поступления его в организм, или нарушения процесса его усвоения. Как известно, суточная потребность витамина B12, для новорожденных составляет 0,5 мкг, для детей в возрасте до 1 года — 1,5 мкг, для мужчин и женщин — 3 мкг, для беременных и кормящих женщин — около 4 мкг (А. Ленинджер, 1985). В связи с тем, что витамин B12 содержится в разнообразных продуктах, алиментарная недостаточность его встречается редко, при крайнем ограничении диеты, в которой отсутствуют молоко, яйца, масло, мясо и другие продукты животного происхождения. B12-дефицитные анемии алиментарного происхождения возникают у грудных детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых страдали пернициозной анемией. Таким образом, в большинстве случаев B12-дефицитные анемии обусловлены нарушением его всасывания. Принимая во внимание важную роль слизистой желудка в секреции внутреннего фактора, необходимо отметить важную роль в развитии B12-дефицитной анемии нарушений секреторной активности желудка врожденного или приобретенного характера. Наиболее частой причиной нарушения всасывания витамина B12 является атрофия слизистой желудка, при которой отсутствует секреция соляной кислоты, пепсина, внутреннего фактора. Причины развития атрофических процессов в слизистой желудка различны: они могут носить наследственный или

приобретенный характер. Описана анемия у детей старше 10 лет, характеризующаяся дефицитом внутреннего фактора, гистамин устойчивой ахлоргидрией, атрофией слизистой желудка и наличием антител к внутреннему фактору. Однако в отличие от анемии взрослых у данного контингента детей старше 10 лет отмечается большая частота эндокринных расстройств, проявляющихся идиопатическим гипопаратиреозом, гипотиреозом, болезнью Аддисона, недостаточностью яичников. По-видимому, эти сопутствующие нарушения обусловлены генетически детерминированной тенденцией к развитию аутоиммунных заболеваний. Во многих случаях развития В12-дефицитной анемии не удается установить ее наследственный характер. У многих больных так называемой пернициозной анемией в сыворотке крови обнаруживают антитела или против цитоплазмы париетальных клеток желудка, или против внутреннего фактора. Нарушение секреции внутреннего фактора может быть следствием воздействия на слизистую желудка различных токсических факторов экзогенной природы, а также субтотальной или тотальной резекции желудка. Нередко нарушения всасывания витамина В12 обусловлены заболеваниями кишечника также врожденного и приобретенного характера. Недостаточность всасывания витамина В12 в кишечнике отмечается после резекции терминального отдела подвздошной кишки, при тяжелом хроническом энтерите у лиц, перенесших резекцию тощей кишки, при целиакии, при тропической спру. Нарушение всасывания витамина В12, может быть связано с наличием слепой петли, анастомозов и свищей, появляющихся после оперативных вмешательств, что приводит к изменению бактериальной кишечной флоры, и, по-видимому, усилению конкурентного потребления витамина бактериями или интенсивному расщеплению в кишечнике комплекса витамин В12-внутренний фактор. Конкурентный расход витамина В12 отмечен при инвазии широким лентецом.

Таким образом, выше изложенное позволяет выделить следующие основные этиологические и патогенетические факторы развития В12-дефицитных анемий:

1. Алиментарный фактор (при резком ограничении диеты, включающей длительное использование лишь продуктов растительного происхождения; у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых страдают В12-дефицитной анемией).

2. Гастрогенный фактор (наследственная и приобретенная недостаточность внутреннего фактора — гастромукопротеина, обусловленная нарушением секреторной активности париетальных клеток желудка).

3. Энтерогенный фактор (недостаточность процессов всасывания в дистальном отделе подвздошной кишки врожденного и приобретенного характера).

4. Фактор недостаточности гематогенного транспорта врожденного и приобретенного характера.

ПАТОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИИ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Характерной особенностью В12-дефицитной анемии является возникновение мегалобластного типа кроветворения, когда нарушается синтез нуклеиновых кислот; созревание и дифференцировка ядра эритрокариоцитов отстают от созревания цитоплазматических структур, в частности гемоглобина. Одновременно нарушается дифференцировка и других клеток миелоидного ряда: мегакариобластов, миелобластов, содержание эритроцитов в периферической крови резко снижено, иногда до $0,7 \cdot 10^{12}$ /л, что обусловлено, с одной стороны, снижением осмотической резистентности мегалоцитов, укорочением их сроков циркуляции в периферической крови, а с другой стороны, возрастанием сроков дифференцировки клеток красной крови в костном мозге. Количественные изменения эритроцитов периферической крови при В12-дефицитной ане-

мии сочетаются с выраженными качественными сдвигами: анизоцитозом и пойкилоцитозом. Эритроциты имеют большие размеры— до 10– 12 мкм, нередко овальную форму без центрального просветления, в цитоплазме эритроцитов обнаруживаются остатки ядерного вещества (тельца Жолли) и нуклеолеммы (кольца Кебота), базофильная пунктация. Мегалоциты избыточно насыщены гемоглобином, в связи с чем, анемия носит гиперхромный характер. Цветовой показатель может превышать 1,1–1,2. Несмотря на высокий цветовой показатель, общее содержание гемоглобина в крови резко падает в связи с эритропенией. Анемия носит гипорегенераторный характер, содержание ретикулоцитов в крови, как правило, снижено. Нейтрофилы отличаются крупными размерами, нередко возникают гиперсегментоз, нейтропения, сдвиг лейкоцитарной формулы вправо, что свидетельствует о нарушении регенераторной активности костного мозга и в отношении элементов белой крови. Лейкопения в далеко зашедших случаях сочетается и с тромбоцитопенией. В связи с усилением гемолиза эритроцитов нередко увеличивается содержание непрямого билирубина в крови.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ В12 АНЕМИИ

Обусловлены нарушением функций кроветворного аппарата, пищеварительной и нервной системы.

Помимо комплекса неспецифических симптомов, обусловленных развитием анемии и гемической гипоксии (слабости, быстрой утомляемости, сердцебиения, одышки), у больных появляются признаки глоссита, стоматита, гастрита, желтушность склер, нередко увеличение селезенки, иногда печени. Развитие воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте может быть не только причиной, но и следствием В12-дефицитной анемии, в частности: при недостаточности одной из коферментных форм витамина В12 — метилкобаламина, нарушается синтез тетрагидрофолиевой кислоты, тимидинмонофосфата, ДНК, а, следовательно, подавляется

митотическая активность не только клеток костного мозга, но и слизисто-желудочно-кишечного тракта.

Поражение нервной системы у больных с В12-дефицитной анемией связано с недостаточностью другой коферментной формы витамина — 5-дезоксиаденозилкобаламина, что приводит к нарушению трансформации метилмалоновой кислоты в янтарную и избыточному ее накоплению. Метилмалоновая кислота в повышенных концентрациях обладает выраженным цитотоксическим, в частности нейротропным, действием. Поражения нервной системы при В12-дефицитной анемии характеризуются как фуникулярный миелоз, наиболее ранними признаками, которого являются парестезии, атаксия, гипорефлексия, появление патологических рефлексов, развитие клонуса и комы. Иногда у больных появляются психические нарушения, бред, галлюцинации.

Проявления витамина В12-дефицитной анемии могут встречаться при следующих врожденных и наследственных заболеваниях: метилмалоновая ацидурия (с недостаточным превращением витамина В12 в аденозилкобаламин), мегалобластическая анемия (с дефицитом транскобаламина), врожденное отсутствие внутреннего фактора Касла, врожденная мегалобластическая анемия (с нарушением всасывания витамина В12 в кишечнике), юношеская МА (с отсутствием внутреннего фактора Касла), синдром Иммерслунда-Гресбека (с отсутствием внутреннего фактора Касла)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводится с фолиево-дефицитной анемией. Дефицит фолиевой кислоты наблюдается обычно в более молодом возрасте, не сопровождается атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и неврологической симптоматикой.

Для исключения фолиево-дефицитной анемии проводится тест Шиллинга: вводят витамин В12 парентерально, который определяется в моче в минимальных количествах при В12-дефицитной анемии и в больших

количествах - при фолиево-дефицитной. Важно учитывать, что назначение больным с В12-дефицитной анемией фолиевой кислоты быстро способствует развитию фуникулярного миелоза.

Следует помнить, что симптоматическую мегалобластную анемию вызывают опухоли желудка, тонкой и слепой кишки, а также глистная инвазия (глистная В12-дефицитная анемия), что необходимо исключить при верификации диагноза.

Дифференцировать следует и с эритромиелозами (начальные формы проявления лейкоза), которые сопровождаются анемией, протекающей с повышенным содержанием в крови витамина В12 и резистентной к лечению цианкобаламином.

При проведении дифференциальной диагностики В12-дефицитной анемии необходимо установить ее причины.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечебная тактика при В12-дефицитной анемии состоит в назначении его препаратов — цианокобаламина или оксикобаламина.

Лечебная доза (доза насыщения) составляет 5 мкг/кг/сут у детей до года, 100–200 мкг в сутки — в возрасте после года, 200–400 мкг в сутки — в подростковом²² возрасте. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в день в течение 5–10 дней до получения ретикулоцитарного криза, а затем через день — до получения гематологической ремиссии. Продолжительность курса составляет 2–4 недели.

При наличии неврологической симптоматики витамин вводят в дозе 1000 мкг в сутки внутримышечно не менее 2 недель. Закрепляют терапию введением препарата в суточной дозе 1 раз в неделю в течение 2 месяцев, затем реже. Если причина развития анемии сохраняется, ежегодно проводится поддерживающая терапия профилактическими курсами витамина В12 в суточной дозе в течение 3 недель. На фоне лечения цианкобаламином возможно развитие дефицита железа и фолиевой кислоты, в связи с этим через 7–10 дней от начала лечения назначают фолиевую кислоту, препараты

железа назначают после снижения цветового показателя до 0,8. При наличии полидефицитной анемии (железо + В12) терапию начинают препаратами железа, а витамин В12 подключают с 3–4-й недели лечения. Следует иметь в виду, что при лечении тяжелой В12-дефицитной анемии может возникнуть гипокальциемия, гипофосфатемия и гиперурикемия в связи с резкой активизацией пролиферации. Гемотрансфузии используют только при гемодинамических расстройствах и коме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перекатова Т. Н., М. Н. Остроумова М. Н./ Еще раз о дефиците витамина В12. Реферат / Клиническая ОнкоГематология-2010, №1, том 2.
2. Моррисон В.В., Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н./ ЛЕКЦИЯ 4. Дизэритропоэтические анемии. Этиология и патогенез В12-дефицитной анемии, гематологическая характеристика./ Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований №6, 2015 год.
3. Щугарева Л. М., Соколова Н. Е., Емельяненко А. А., Политова Ю. Г./ Неврологические особенности В12-дефицитной анемии у детей./ Неврологический журнал, выпуск №1/ том 17/ 2012.
4. Чеснокова Н. П., Невважай Т. А., Моррисон В. В., Бизенкова М. Н./ Лекция №2. Анемии: классификация, общая характеристика, общая гематологическая характеристика сдвигов/ Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №6, 2015.