

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ**  
**ПРИ МЕГАЛОБЛАСНА АНЕМИЈА КАЈ ДЕЦАТА**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување на мегалобласната анемија кај децата преку практикување на медицина заснована на докази.

**Член 2**

Начинот на дијагностицирање и третман на мегалобласната анемија кај децата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување на мегалобласната анемија кај децата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8906/2  
30 ноември 2013 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## МЕГАЛОБЛАСНА АНЕМИЈА

МЗД Упатство  
18.6.2010

- Основни податоци
- Симптоми
- Знаци
- Причини за мегалобласна анемија
- Дијагностичка проценка
- Дополнителни испитувања
- Третман
- Поврзани извори

### ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Посомневајте се на мегалобласна анемија доколку пациентот има макроцитна анемија, тоест зголемен еритроцитен среден целуларен волумен (MCV).
- Утврдување на етиологијата на анемијата (вообичаено дефицит на витамин B<sub>12</sub> или фолати).
- Утврдете ја причината за витамински дефицит.
- Започнете специфичен третман и мониторирајте го одговорот на терапијата.

### СИМПТОМИ

- Во полесни случаи знаците и симптомите главно се поврзани со анемијата, но можни се и други цитопении (тромоцитопенија и леукопенија).
- Во напреднати случаи на пациентот може да има:
  - губиток во тежина
  - глоситис
  - иктерус
- Невролошките симптоми, асоцирани со дефицит на витамин B<sub>12</sub>, вклучуваат парестезии, мускулна слабост и психолошки симптоми како деменција и оштетување на меморијата. Овие симптоми можат дури и да им претходат на хематолошките симптоми и може да бидат иреверзибилни.

### ЗНАЦИ

- Мегалобласната анемија вообичаено е асоцирана со покачени вредности на MCV, односно макроцитоза.
  - Други причини за мегалобластоза вклучуваат зголемен број на ретикулоцити (акутно крвање или хемолиза), хронична хепатална болест, екцесивна алкохолна консумација, хипотиреоидизам и поретко апластична анемија или малигни хематолошки болести ( на пр. миелодиспластичен синдром).
- Мегалобласната анемија е вообичаено предизвикана од дефицит на витамин B<sub>12</sub> или фолати. Етиолошките истражувања вклучуваат:

- Утврдување на концентрацијата на витамин В<sub>12</sub> во плазма или серум (концентрацијата вообичаено е ниска кај мегалобласните анемии, но резултатите во референтни граници не ја исклучуваат можноста за дефицит на витамин В<sub>12</sub>).
- Утврдување на концентрацијата на фолати (мерењето на еритроцитните фолати се преферира, бидејќи подобро корелира со тежината на анемијата од плазма или од серумските концентрации на фолатите кои може и да се пониски поради диетални причини).
- Мегалобласната анемија е асоцирана со предвременно распаѓање на прекурзорите на црвената лоза во коскената срцевина што води до пораст на концентрацијата на плазма лактат дехидрогеназата и билирубинот и до намалување на концентрацијата на хаптоглобинот.

## ПРИЧИНИ ЗА МЕГАЛОБЛАСНА АНЕМИЈА

### Дефицит на витамин В<sub>12</sub>

- Дефицитот на витамин В<sub>12</sub> вообичаено се должи на малапсорпција. Основата на дефицитот ги опфаќа следниве состојби:
  - Класична пернициозна анемија (автоимуна болест) или атрофичен гастритис, што е асоцирано со *Helicobacter pylori* инфекција. Овие состојби се должат на дефицит на intrinsic faktor (IF), супстанција неопходна за апсорпција на витамин В<sub>12</sub>. Во отсуство на кисела средина, витаминот В<sub>12</sub> не се отпушта од протеините внесени со храната и со тоа е неможна апсорпцијата на протеин врзаниот витамин В<sub>12</sub> од гастроинтестиналниот тракт.
  - Болестите кои го афицираат терминалниот илеум, инхибирано врзување на комплексот IF и витамин В<sub>12</sub> за специфичниот рецептор.
- Ретки причини вклучуваат парцијална или тотална гастректомија, ресекција на терминалниот дел од илеумот и инфестација со тении (компетитивно со домаќинот го врзува витаминот В<sub>12</sub>).
- Стриктна вегетаријанска исхрана може да доведе до ниски вредности на концентрацијата на витаминот В<sub>12</sub>, но тоа многу ретко дава мегалобласна анемија.

### Дефицит на фолати

- Диетарен дефицит (чест кај алкохоличари)
- Зголемени потреби (бременост, прематуритет, хемолиза, канцер)
- Малапсорпција (целијачна болест)
- Зголемен губиток (некои болести на кожата и црниот дроб, дијализа)

### Лекови

- Антагонисти на фолна киселина: methotrexate, trimethoprim, triamterene во високи дози.
- Пурински аналози (антинеопластични, антивирусни и имуносупресивни лекови): aciclovir, azathioprine, mercaptopurine, tioguanine.
- Пиримидински аналози (антинеопластични и антиретровирусни лекови): azacytidine, fluorouracil, cytarabine, stavudine, zidovudine.
- Рибонуклеотидни редуктаза инхибитори (антинеопластични лекови): hydroxyurea.
- Антиепилептици: phenitoin, phenobarbital, primidone.
- Други лекови кои интерферираат со метаболизмот на фолатите: орални контрацептиви, glutethimide, cycloserine.
- Лекови кои интерферираат со метаболизмот на витамин В<sub>12</sub>: парааминосалицилна киселина, metformin, phenformin, colchicine, neomycin.

- Други: isoniazid, mefenamic acid, nitrofurantoin, pentamidine, phenacetin, pyrimethamine.

### ДИЈАГНОСТИЧКА ПРОЦЕНА

- Во најголем број случаи може да биде направена во примарната здравствена заштита:
  - Внимателно земена анамнеза фокусирана на исхраната, прехранбените навики и гастроинтестиналниот тракт.
  - Одредување на серумската концентрација на витамин В<sub>12</sub>, серумски фолати и фолати во еритроцитите. Испитување на коскената срцевина може да помогне и да ги забрза иследувањата.
  - Ако пациентот има витамински дефицит, мора да се открие основната причина.
  - Ако не се открие дефицит, мора да се направи пункција на коскената срцевина.

### ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНВЕСТИГАЦИИ

- **Изолиран дефицит на витамин В<sub>12</sub>**
- Серумска/плазма концентрација на витамин В<sub>12</sub> < 150 pmol/l, (150-250 pmol/l е несигурна зона и мора да бидат проверени референтните вредности на локалната лабораторија, врзаната плазма /серумска фолатна концентрација нормална или над долниот лимит на референтниот ранг и нивото на еритроцитни фолати нормално или под долниот лимит на референтните вредности.
- Треба да се разгледа потребата од гастроскопија со биопсија (атрофичен гастрит, инфекција со *Helicobacter pylori*).
- Фекалните паразити треба да се испитуваат двапати.
- Ако патогенезата на дефицит на витамин В<sub>12</sub> остане непозната, да се упати на специјалист за понатамошни иследувања во правец на малапсорптивни синдроми и да се евалуира пациентовиот витамин В<sub>12</sub> статус.
- Есеј за серумски холо-транскобаламин (ја детерминира концентрацијата на биоактивниот витамин В<sub>12</sub>) е поспецифичен од серумската/плазма витамин В<sub>12</sub> концентрација што ја одредува количината на витамин В<sub>12</sub> која им стои на располагање на клетките. Овој тест се очекува да го замени застарениот Schilling-ов тест.
  - Метаболните промени предизвикани од дефицит на витамин В<sub>12</sub> се карактеризираат со пораст на серумската концентрација на **метилмалонската киселина** и **хомоцистеинот**. Можно е овие супстанции да се користат во раната дијагноза на витаминот В<sub>12</sub> дефицит под предуслов бубрежната функција да е нормална. Концентрацијата на хомоцистеинот во плазмата расте не само кај витаминот В<sub>12</sub> дефицитот, туку и кај фолатниот и витаминот В<sub>6</sub> дефицитот како и кај некои специфични животни навики – на пример ексесивна консумација на кафе.
- **Изолиран дефицит на фолати**
  - Серумската/плазма концентрацијата на витаминот В<sub>12</sub> е нормална, а соодветниот еритроцитен фолат низок (и серумската/плазма концентрација на фолати ниска).
  - Ако диетата била инсуфициентна со фолати, на пациентот му е потребна нутритивна едукација.
  - Ако постојат индикации, треба да се мисли и на можноста за малапсорпција.
- **Нормални вредности на серумски витамин В<sub>12</sub>, серумски фолати и еритроцитни фолати**
  - Проверете дали пациентот користи некои лекови за кои се знае дека предизвикуваат мегалобласна анемија. Ако е можно, овие лекови да се укинат или да се заменат. Да се проверат вредностите на хемоглобинот и MCV по 1-2 месеци.

- **Комбиниран дефицит на фолати и на витамин B<sub>12</sub>**
  - Етиологијата на ваква кондиција треба да се проучи одделно ( види погоре).

### ТРЕТМАН

- Кај мегалоблсните анемии пациентите се добро адаптирани на многу ниски вредности на хемоглобинот (дури 40-60g/L). **Да се одбегнуваат трансфузии на крв и еритроцитни концентрати.** Ако трансфузијата е неопходна, дозата треба да се трансфундира во текот на 2-4 часа, со цел да се минимизира можноста за преоптоварување на циркулаторниот систем.
- Примероци крв за одредување на концентрацијата на витаминот треба да се земат пред трансфузијата.
- **Супституција со витамин B<sub>12</sub>** се започнува со интрамускулни инјекции од 1mg хидрокси-кобаламин на 1-2 дневни интервали во текот на 1-2 недели. Потоа дозата е 1mg секои 3 месеци хидрокси или цијанокобаламин.
  - Кај **невропатија** иницијалниот третман е поинтензивен: 1mg хидроксикобаламин се дава интрамускулно секоја втора недела до 6 месеци. **Супституцијата со фолати е контраиндицирана** (ја подобрува крвната слика, но ја влошува невропатијата).
  - Да се следи ефикасноста на лекот. Значаен пораст во ретикулоцитниот број би требало да се опсервира 5-7 дена по започнувањето на третманот. Добар одговор предиспонира поволен исход. MCV и концентрацијата на хемоглобинот се проверуваат по 1 и по 4 месеци. Затоа, концентрацијата на хемоглобинот и MCV се мониторираат повремено, со цел да се осигураме во перманентноста на ремисијата (особено ако има основа за сомнеж во соработката на пациентот, но нема потреба од проверка на концентрацијата на витаминот B<sub>12</sub> доколку пациентот сè уште се третира). За време на следењето треба да се има на ум дека пернициозната анемија е асоцирана со малку зголемен ризик за гастричен канцер.
  - Ако третманот е неефикасен, причината може да биде паралелен дефицит на железо (MCV се намалува, но анемијата и понатаму перзистира). Се одредуваат концентрацијата на феритинот и трансферинските рецептори и, доколку има потреба, се започнува терапија со железо.
  - Ако и тогаш нема одговор, да се испрати пациентот на консултација со хематолог.
- Орална терапија со витамин B<sub>12</sub> (2mg/24h) најверојатно е исто толку ефикасна колку и парентералната терапија (ннд-С).
- Дефицитот на фолати најчесто е предизвикан од дефицитарен внес и се дава совет за исхрана. Најчесто е доволна орална супституција (1mg/24h). Дури и малапсорпциите може да се третираат со орални дози од 5-10mg/24h (таблетките фолна киселина се од 5mg).
- Треба да се размислува и за ерадикациона терапија за *Helicobacter* тогаш кога има потреба.

### ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

5.2.2009

- Други интернет извори
- Литература

#### Други интернет извори

- Schick P. Megaloblastic anemia. eMedicine 1
- Conrad ME. Pernicious anemia. eMedicine 2

## Литература

- Gräsbeck R. Megaloblastic Anaemia (MA). Hematology 2005;10 Suppl 1():227-8. **PubMed**
- Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med 1997 Nov 13;337(20):1441-8. **PubMed**
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998 Aug 15;92(4):1191-8. **PubMed**
- Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev 2006 Nov;20(6):299-318. **PubMed**
- Andrès E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. J Fam Pract 2007 Jul;56(7):537-42. **PubMed**

Автори:

Овој извадок е креиран и ажуриран од Издавачкиот тим на ЕБМГ (EBMG Editorial Team), Article ID: rel00143 (015.024).

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Juhani Vilpo Article ID: ebm00318 (015.024) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 18.6.2010 [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање во 2015 година.**