

Витамин-В12-дефицитная анемия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D51.0, D51.1, D51.3, D51.8, D51.9, D53.1

Возрастная группа: Дети /взрослые

Год утверждения: **202**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга
"Национальное гематологическое общество"
Председатель, д.м.н. Е.Н. Паровичникова
- Российское общество детских гематологов и онкологов
Президент общества, д.м.н, профессор С.Р. Варфоломеева
- Российская ассоциация геронтологов и гериатров
Президент, д.м.н, профессор, член-корреспондент РАН О.Н. Ткачева
- Российское научное медицинское общество терапевтов
Президент, академик РАН, д.м.н., профессор А.И. Мартынов
- Федерация лабораторной медицины
Президент, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН А.М. Иванов
- Общество специалистов по нервно-мышечным болезням
Председатель, д.м.н., профессор С.С. Никитин

Оглавление

| | |
|---|----|
| Оглавление | 2 |
| Список сокращений..... | 4 |
| Термины и определения..... | 4 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) | 5 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 5 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 5 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 6 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем | 7 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 7 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 7 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 8 |
| 2.1 Жалобы и анамнез | 8 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 8 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования | 8 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования | 12 |
| 2.5 Иные диагностические исследования..... | 13 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения | 14 |
| 3.1 Консервативное лечение..... | 14 |
| 3.2 Диагностика на этапе лечения..... | 17 |
| 3.3 Иное лечение..... | 18 |
| 3.4 Диетическое лечебное питание | 18 |

| | |
|---|----|
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 18 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 19 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи | 19 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... | 19 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 20 |
| Список литературы..... | 22 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 26 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 28 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 29 |
| Приложение Б. Алгоритм действий врача | 30 |
| Приложение В. Информация для пациента | 30 |
| Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях | 31 |

Список сокращений

- В12** – витамин В12, цианокобаламин
МСV – средний объем эритроцитов
МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЭКГ – электрокардиограмма
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
УЗИ – ультразвуковое исследование
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
НТЖ – насыщение трансферрина железом
ММК – метилмалоновая кислота

Термины и определения

В12-дефицитная анемия – макроцитарная анемия, обусловленная дефицитом витамина В12, отличительными морфологическими признаками которой являются гиперхромия эритроцитов и мегалобластный эритропоэз; характерны также морфологические аномалии других ростков кроветворения в костном мозге, цитопении и гиперсегментация ядер нейтрофилов в крови, частое развитие психоневрологических симптомов (фуникулярный миелоз).

Кобаламин – биохимическое название витамина В12.

Внутренний фактор Кастла – белок, продуцирующийся париетальными клетками тела и дна желудка (открыт W.Castle в 1930), необходимый для всасывания витамина В12.

Кубулин - специфический белок-рецептор, необходимый для связывания комплекса витамина В12 с внутренним фактором Кастла, обеспечивающий поступление данного комплекса в стенку подвздошной кишки.

Метилмалоновая кислота (ММК) – субстрат для фермента метилмалонил-КоА, кофактором которого является витамин В12.

Фуникулярный миелоз - комплекс неврологических нарушений (парестезии, гипорефлексии, рефлекс Бабинского), характерный для дефицита витамина В12.

Ретикулоцитарный криз – повышение количества ретикулоцитов более, чем на 20-25% от исходного.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В12-дефицитная анемия (мегалобластная анемия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера), характеризуется прогрессирующей гиперхромной, макроцитарной анемией, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, мегалобластным эритропоэзом и морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге; в отличие от других анемий, В12-дефицитная анемия часто ассоциируется с развитием патологических психо-неврологических симптомов (фуникулярный миелоз) [1–4].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Дефицит витамина В12 приводит к нарушению синтеза тимидина и метаболизма жирных кислот, что, в свою очередь, имеет следствием нарушение синтеза ДНК, накопление токсичного для нервных клеток метаболита - метилмалоновой кислоты, и уменьшению содержания миелина в нервных волокнах. Клиническими проявлениями В12-дефицита служат многочисленные нарушения в кроветворной, нервной и эндокринной системе, атрофия слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и развитие характерной клиники фуникулярного миелоза.

Основная причина развития дефицита витамина В12 – нарушение его всасывания в кишечнике. Parietalные клетки тела и дна желудка секретируют белок, т.н. «внутренний фактор Кастла» (открыт W.Castle в 1930), необходимый для всасывания витамина В12 (кобаламин, «внешний фактор»). Образование стойкого комплекса «кобаламин - внутренний фактор Кастла» начинается в щелочной среде 12-перстной кишки, далее всасывание витамина В12 происходит в тонком кишечнике, в основном, в подвздошной кишке, где локализуется кубулин - специфический белок-рецептор для «внутреннего фактора». В процессе всасывания «комплекс» распадается, витамин В12 проникает через стенку тонкой кишки в кровоток, где связывается с транскобаламином, который доставляет его клеткам-потребителям, в том числе клеткам костного мозга и печени.

К нарушению всасывания витамина В12 могут приводить следующие патологические процессы:

- снижение продукции или отсутствие «внутреннего фактора Кастла» вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка;

- заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы);

- конкурентное поглощение (дивертикулез с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки);

- заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера-Эллисона),

- длительный прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонного насоса [группа A02BC по АТХ классификации], метформин** и др.) [5,6]

Алиментарный дефицит витамина В12 может развиваться у лиц, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты. Все вышеперечисленные факторы-риска развития дефицита кобаламина необходимо учитывать у пациентов, имеющих наследственные формы гемолитических анемий.

У детей основными причинами дефицита В12 являются:

- снижение поступления витамина В12 с питанием (у грудных детей, чьи матери имеют дефицит витамина В12 или соблюдают строгую вегетарианскую диету [2,7]

- снижение всасывания (дефицит внутреннего фактора Кастла, резекция желудка, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие врожденных болезней тонкого кишечника, резекции кишечника)

- повышенные потери цианокобаламина в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки)

- врожденные генетические дефекты, приводящие к нарушению транспорта витамина В12 [8–10]

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В12-дефицитная анемия является одной из самых распространенных анемий, частота выявления которой варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина В12 обнаруживают у одного из 50 человек, а после 70 лет - у каждого 15-ого. В соответствии с этим, в некоторых странах концентрацию витамина В12 в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации [8–12].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D51.0 Витамин-B12-дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора

D51.1 Витамин-B12-дефицитная анемия вследствие избирательного нарушения всасывания витамина B12 с протеинурией

D51.3 Другие витамин-B12-дефицитные анемии, связанные с питанием

D51.8 Другие витамин-B12-дефицитные анемии

D51.9 Витамин-B12-дефицитная анемия неуточненная

D53.1 Другие мегалобластные анемии, не классифицированные в других рубриках

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

B12-дефицитные анемии разделяют на:

- приобретенные
- наследственные (врожденные)

Среди приобретенных B12-дефицитных анемий выделяют первичную форму, обусловленную наличием аутоантител к внутреннему фактору Кастла (пернициозная анемия), и вторичные, ассоциированные с одним или несколькими факторами риска развития B12-дефицита, например, наличие врожденной гемолитической анемии и строгая веганская диета. Первичная форма, обусловленная аутоиммунным характером дефицита B12, зачастую осложняет течение аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1 типа. Наследственные формы B12-дефицита описаны у детей с врожденными генетическими дефектами, приводящими к нарушению транспорта витамина B12 [3,4,13–16].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные клинические проявления B12-дефицитной анемии включают постепенно нарастающую слабость, апатию, непереносимость физических нагрузок, сердцебиение, боли в сердце, диспепсические расстройства, а также - слабость в ногах и парестезии, мигрирующие боли, «онемение» конечностей и постепенную утрату чувствительности пальцев рук. Типичны - одутловатость лица и амимичность, бледно-желтушный цвет кожи, сглаженность сосочков языка («малиновый лаковый язык»). У молодых - часто раннее поседение волос. Нередко отмечается субфебрильная температура и увеличение размеров селезенки, которые зачастую приводят к диагностическим ошибкам. При отсутствии

своевременной диагностики и лечения В12-дефицита развиваются нарушение поверхностной и глубокой мышечной чувствительности, снижение слуха, зрения, арефлексия, в запущенных случаях - нарушение функции тазовых органов и выраженные когнитивные нарушения. В тяжелых случаях В12-дефицита доминирует поражение периферической нервной системы (фуникулярный миелоз): атаксия, гипорефлексия, появление патологических знаков - рефлекс Бабинского [1–4,17]

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза: клинико-гематологическая картина заболевания и наличие лабораторных критериев дефицита В12.

Для В12-дефицитной анемии характерно сочетание гематологических нарушений с патологией желудочно-кишечного тракта и наличием симптомов поражения нервной системы.

Несмотря на значительную вариабельность клинических проявлений дефицита кобаламина, комплексный анализ анамнестических данных и клинических симптомов позволяет предположить диагноз В12-дефицитной анемии и минимизирует выбор лабораторных исследований необходимых для верификации диагноза.

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел «Клиническая картина»

2.2 Физикальное обследование

См. раздел «Клиническая картина»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основными лабораторными критериями диагноза В12-дефицитной анемии являются:

- *В общем (клиническом) анализе крови:*
 - *гиперхромия, макроцитоз, анизопокилоцитоз;*
 - *гиперсегментация ядер нейтрофилов;*
 - *эритроцитопения и абсолютная ретикулоцитопения*
- *В анализе крови биохимическом общетерапевтическом:*
 - *высокая активность ЛДГ;*

- умеренное повышение свободного билирубина;
- низкий уровень витамина В12 в крови;
- нормальный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови;
- В пунктате костного мозга:
 - мегалобластический тип кроветворения;
 - наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

Дифференциальная диагностика В12-дефицитной анемии проводится с другими видами макроцитарных анемий, ассоциированных с:

- дефицитом фолиевой кислоты;
- дефицитом витамина В6;
- некоторыми формами латентного гемолиза, при которых макроцитоз обусловлен увеличенным содержанием ретикулоцитов в циркуляции;
- миелодиспластическими синдромами;
- апластической анемией.

- **Рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови, оценки гематокрита, исследования уровня эритроцитов в крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов у пациентов с анемическим синдромом с целью диагностики В12-дефицитной анемии [1,2,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при В12-дефицитной анемии в общем (клиническом) анализе крови выявляется макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина (MCH) в эритроцитах и выраженным анизо-пойкилоцитозом. МСНС остается в пределах референтных значений. Характерными изменениями в общем (клиническом) анализе крови являются базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота в эритроцитах, наличие овалоцитов и единичных нормобластов. Абсолютное число ретикулоцитов снижено, в то время как относительное их количество может быть нормальным или повышенным. При наличии технической возможности дополнительную информацию может предоставить определение ретикулоцитарных индексов: отмечается увеличение среднего объема ретикулоцитов (макроретикулоциты), среднего содержания гемоглобина в

ретикулоцитах и, зачастую, повышение фракции незрелых ретикулоцитов. Ранним признаком дефицита В12 является гиперсегментация ядер нейтрофилов, иногда нейтропения. Часто наблюдается умеренная тромбоцитопения, редко - глубокая, обычно без геморрагического синдрома [19, 20].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня глюкозы в крови), а также исследование уровня гомоцистеина в крови для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы и выявления характерных для дефицита витамина В12 лабораторных отклонений [1–4, 21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в анализе крови биохимическом общетерапевтическом отмечается характерное, резкое увеличение активности ЛДГ и гипербилирубинемия, в начальной стадии - неконъюгированная, при тяжелой степени анемии - за счёт обеих фракций.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию **выполнять** исследование сывороточных показателей обмена железа: исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ) для исключения полидефицитных состояний [1,2,21–23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при В12-дефицитной анемии показатели сывороточного железа и ферритина, как правило, высокие. Однако у пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита кобаламина и железа. В этих случаях типичная лабораторная картина В12-дефицитной анемии может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения*

патогенетической терапии. В подобных случаях возрастает диагностическая значимость клинической картины, анамнеза, а также других диагностических маркеров (ММК, голотранскобаламин) [1–4,21].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови [1–4,18,21,24,25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Содержание витамина В12 в сыворотке, как правило, существенно снижено. Фолаты сыворотки - в норме или повышены, но может встречаться и сочетание дефицита обоих витаминов.*

В случае нормального содержания В12 и фолатов в сыворотке крови целесообразно определение голотранскобаламина сыворотки (активный В12), содержание которого в случае В12-дефицита снижено.

- **Рекомендуется** пациентам с макроцитарной анемией умеренной-тяжелой степени тяжести, а также при развитии двух- или трехростковых цитопений проведение цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) с целью выявления характерных для дефицита витамина В12 нарушений гемопоэза и исключения других заболеваний системы крови [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *характерным диагностическим признаком В12-дефицитной анемии служит повышенная клеточность костного мозга и обилие мегалобластов, которые зачастую имеют причудливую форму ядра. Типичными морфологическими признаками являются также наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов (гранулоцитов), а также гиперсегментация ядер нейтрофилов.*

- **Рекомендуется** пациентам при госпитализации в связи с подозрением на В12-дефицитную анемию или по поводу диагностированной В12-дефицитной анемии определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в связи с высокой частотой ассоциации дефицита витамина В12 с ВИЧ-инфекцией [26–28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить скрининг дефицита витамина В12 (включает выполнение общего (клинического) анализа крови, оценку гематокрита, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови) у пациентов пожилого и старческого возраста с гериатрическими синдромами как фактора риска снижения функционального и когнитивного статуса [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: у пациентов с низким уровнем витамина В12 гериатрические синдромы, в том числе старческая астения [30], когнитивные расстройства [30] развиваются чаще, функциональное снижение отмечается на 60% чаще [29]. Также низкий уровень витамина В12 ассоциирован с низкой мышечной силой и мышечной массой [31], низкой минеральной плотностью кости [32].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Выявление В12-дефицитной анемии требует проведения стандартного комплекса инструментальных исследований для выяснения причины развития анемии. Для интерпретации исследований могут применяться технологии искусственного интеллекта (при наличии и адаптированности для диагностики при В-12-дефицитной анемии).

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением или с впервые установленным диагнозом В12-дефицитной анемии проведение следующих инструментальных исследований для выяснения причины анемии и/или диагностики сопутствующей патологии [33,34]:

- Эзофагастродуоденоскопия и видеоколоноскопия – для выявления патологии желудочно-кишечного тракта, как причины нарушения всасывания витамина В12, а также для исключения опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с пернициозной анемией [34–37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

○ Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (всем пациентам), ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез (для пациентов старше 18 лет) – для выявления характерных для дефицита витамина В12 изменений (в частности, умеренной гепатоспленомегалии как проявления эктрамедуллярного гемопоэза), а также для диагностики сопутствующей патологии, ассоциированной с дефицитом витамина В12 [1, 2, 38–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

○ Электрокардиография – для диагностики нарушений ритма сердца и внутрисердечной проводимости, ассоциированных с В12-дефицитной анемией [41, 42]

Для пациентов старше 18 лет - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Для пациентов до 18 лет - Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: патология щитовидной железы, в первую очередь, аутоиммунный тиреоидит, является пре- или коморбидным состоянием при В12-дефицитной анемии или латентном дефиците витамина В12, выявленном при определении концентрации В12 в сыворотке крови.

2.5 Другие диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением или с впервые установленным диагнозом В12-дефицитной анемии прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный для выявления и документации возможных неврологических нарушений, обусловленных дефицитом витамина В12 [1, 2, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при обследовании пожилых пациентов следует учитывать психоневрологические жалобы и когнитивные нарушения, которые могут предшествовать развитию анемического синдрома [17].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

*Суточная потребность в витамине В12 составляет 2,4 мкг. Большинство пациентов с дефицитом витамина В12, манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеют синдром мальабсорбции и требуют неотложного введения цианокобаламина** (витамина В12) парентерально. Отсутствие своевременной заместительной терапии может привести к развитию необратимой полиорганной недостаточности [43].*

- **Не рекомендуется** пациентам с подозрением на В12-дефицитную анемию начинать лечение цианокобаламином** до взятия крови для проведения лабораторных исследований необходимых для верификации дефицита витамина В12 [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: залогом правильной и своевременной диагностики В12-дефицитной анемии является исследование лабораторных параметров, необходимых для верификации дефицита кобаламина до назначения лечения цианокобаламином**, в том числе в составе поливитаминов в комбинации с минеральными веществами (группа А11АА по АТХ классификации), поливитаминов (группа А11В по АТХ классификации), витамина В1 в комбинации с витаминами В6 и/или В12 (группа А11ДВ по АТХ классификации), и комплекса витаминов группы В, включая комбинации со средствами (группа А11Е по АТХ классификации). Так как даже одна инъекция цианокобаламина** приводит к исчезновению диагностически значимых морфологических аномалий клеток эритроидного ряда.

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет при отсутствии признаков нарушения функции нервной системы проведение терапии цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 100-200 до 1000 мкг/сут через день до коррекции анемии, либо цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000 мкг/сутки, внутрь, ежедневно до коррекции анемии [3, 34, 44, 45]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет при наличии признаков нарушения функции нервной системы проведение терапии цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 400-500 до 1000 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 7 дней до коррекции анемии и регресса/уменьшения выраженности неврологических нарушений [3, 34, 44]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет после купирования цитопении и неврологических нарушений проведение поддерживающей терапии цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения (в дозе согласно инструкции к препарату, частота инъекций может варьировать от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц), либо цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000 мкг/сутки [3,34,44,45]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте до 18 лет при отсутствии признаков нарушения функции нервной системы проведение терапии цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 100-200 до 1000 мкг/сут (для детей в возрасте до 3-х лет доза препарата может быть снижена в соответствии с инструкцией) через день, либо #цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000-2000 мкг/сутки до коррекции анемии [3, 46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте до 18 лет при наличии признаков нарушения функции нервной системы проведение терапии цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 400-500 до 1000 мкг/сут (для детей в возрасте до 3-х лет

доза препарата может быть снижена в соответствии с инструкцией) в первую неделю ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 7 дней до коррекции анемии и регресса/уменьшения выраженности неврологических нарушений [3, 44]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте до 18 лет после купирования цитопении и неврологических нарушений проведение поддерживающей терапии цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения (в дозе согласно инструкции к препарату, частота инъекций может варьировать от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц), либо #цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000-2000 мкг/сутки [3, 44, 46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лишь небольшая часть (до 10%) введенного парентерально цианокобаламина** связывается с транскобаламином и усваивается клетками; излишки препарата выводятся с мочой [44]. При В12-дефицитной анемии суточная доза цианокобаламина** варьирует от 100-200 до 1000 мкг/сутки.

В случае развития лекарственного аллергического дерматита введение цианокобаламина** сочетают с глюкокортикоидами (группа Н02АВ по АТХ классификации) и антигистаминными средствами системного действия (группа R06А по АТХ классификации) [47,48]. При повторных введениях препарата удастся избежать развития нежелательных аллергических реакций путем уменьшения дозы цианокобаламина** до 100-200 мг/сутки, что не снижает эффективность терапии [1–4].

Длительность терапии цианокобаламином** определяется тяжестью В12-дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианокобаламином** продолжается еще 10-14 дней с целью создания «запасов» витамина В12 в печени [1–4].

Применение препаратов витамина В12 (цианокобаламина и его аналогов) в пероральной форме в дозе 1000 мкг/сутки показало сравнимую с парентеральными формами эффективность в повышении сывороточных показателей кобаламина, концентрации гемоглобина и регресса неврологических проявлений [4,45,49] . Препараты

витамина В12 (цианокобаламина и его аналогов) в пероральной форме обладают преимуществами: отсутствие во время лечения зависимости от медицинских работников, выполняющих инъекции; отсутствие осложнений, связанных с инъекциями, в том числе у пациентов, получающих антитромботические средства, что имеет особое значение для пациентов пожилого и старческого возраста.

3.2 Диагностика на этапе лечения

Рекомендуется пациентам с В12-дефицитной анемией проводить контроль эффективности лечения с помощью мониторинга клинических и лабораторных показателей. На этапе лечения необходимо исследование: общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита, исследование уровня эритроцитов в крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня гомоцистеина в крови [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: признаки улучшения состояния пациента в виде уменьшения анемических симптомов появляются после первых 3-5 инъекций цианокобаламина**. Повышение уровня гемоглобина достигается через 7-10 дней, восстановление других гематологических показателей - через 3-5 недель. Адекватность терапии можно оценить по нормализации показателя активности лактатдегидрогеназы в крови, развитию ретикулоцитарного криза на 5-7 дни лечения и изменениям ретикулоцитарных индексов, которые опережают развитие ретикулоцитарного криза. После начала терапии стремительно снижается средний объем и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, а фракция незрелых ретикулоцитов резко повышается, отражая эффективность терапии. По окончании курса лечения цианокобаламином** общий (клинический) анализ крови развернутый с учетом ретикулоцитов и, по возможности, ретикулоцитарных индексов необходимо контролировать каждые 3-4 месяца. Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить положительная динамика сывороточных показателей обмена железа (снижение или нормализация уровня ферритина в крови, уровня железа сыворотки крови) и, при возможности, гомоцистеина (нормализация показателя) [1–4].

3.3 Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с В12-дефицитной анемией с клиническими и лабораторными признаками гемической гипоксии проводить оксигенотерапию и выполнять гемотрансфузии по индивидуальным показаниям с целью уменьшения степени гипоксии и профилактики осложнений [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациенты с мегалобластной анемией всегда плохо адаптированы к анемии, поскольку метаболические нарушения касаются не только кроветворения, но и всех органов и систем, где проявляется клеточная дистрофия (вследствие нарушения синтеза ДНК). В соответствии с этим вопрос назначения заместительной терапии эритроцит-содержащими компонентами крови решается на индивидуальной основе. Пациенты пожилого и старческого возраста зачастую требуют проведения гемокомпонентной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина (до 75-85 г/л). У многих пациентов на фоне лечения цианокобаламином** и активизации эритропоэза может проявиться дефицит железа, который препятствует полной нормализации показателей красной крови и требует стандартного лечения препаратами железа [21].*

3.4 Диетическое лечебное питание

Организация диетического лечебного питания пациентов с витамин-В12-дефицитной анемией при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с действующими приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации, с учетом соматического статуса и коморбидности пациента, наличия и выраженности цитопении.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с В12-дефицитной анемией нет.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Диспансерное наблюдение проводится с учетом возможности устранения причины дефицита В12.

К группе риска развития В12-дефицитной анемии относятся пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника), с резекцией желудка и кишечника в анамнезе, находящиеся на программном гемодиализе, а также беременные женщины, соблюдающие вегетарианскую диету.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1) глубокая анемия с выраженными гипоксическими проявлениями и/или отсутствие адаптации к сниженному уровню гемоглобина (декомпенсация анемии).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) диспансерное обследование, в том числе при первичной диагностике В12-дефицитной анемии умеренной или тяжелой степени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) регресс симптомов декомпенсации анемии, окончание обследования с целью выявления причины развития дефицита витамина В12.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Возможные причины развития В12-дефицитной анемии

1. Нарушения всасывания витамина В12

Приобретенные формы дефицита витамина В12

Нарушение секреции гастромукопротеина (внутреннего фактора) в желудке:

- Атрофия париетальных клеток слизистой оболочкой желудка (атрофические гастриты)
- Антитела к париетальным клеткам слизистой оболочкой желудка
- Антитела к гастромукопротеину или к комплексу гастромукопротеин + витамин В12
- Органические поражения желудка и кишечника (опухоли, распространенный полипоз), состояние после резекции желудка или кишечника
- Органические болезни тонкого кишечника (спру, илеит, болезнь Крона)

Наследственные формы дефицита витамина В12

- Дефицит «внутреннего фактора»
- Болезнь Имерслунд – Гресбека
- Дефицит и аномалии транскобаламина II

II. Повышенный расход витамина В12

- Беременность
- Избыточная кишечная флора при дивертикулезе кишечника, инвазия широкого лентеца и другие паразитозы

III. Уменьшенное потребление витамина В12

- Не полноценное питание
- Отсутствие продуктов животного происхождения

При подозрении на В12-дефицитную анемию в детской практике следует:

- обратить внимание на возможные проявления синдрома мальабсорбции;
- подробно выяснить характер питания ребенка и родителей;
- в случае обследования грудных детей - выяснить характер питания матери до и во время беременности, а также в период кормления грудью.

Дети, в питании которых недостаточно витамина В12, с большой вероятностью имеют дефицит других витаминов и микроэлементов (в том числе фолиевой кислоты, железа). Таких детей необходимо ставить на диспансерный учет, получив результаты первичного обследования.

Прогноз В12-дефицитной анемии

Ранняя диагностика В12-дефицитной анемии, своевременное начало лечения и адекватное диспансерное наблюдение после ликвидации анемии, обеспечивают благоприятный прогноз заболевания вне зависимости от возраста пациента.

У пожилых пациентов с глубокой анемией прогноз может определяться наличием и характером сопутствующих, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний. Развитие клиники фуникулярного миелоза резко ухудшает прогноз.

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Оценка выполнения |
|----------|---|--------------------------|
| | | Да/Нет |
| 1. | Выполнены общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита, исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов в крови, определение среднего содержания и средней | Да/Нет |

| № | Критерии качества | Оценка выполнения |
|----|--|-------------------|
| | концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов у пациентов с В12-дефицитной анемии | |
| 2. | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня глюкозы в крови) пациентам с В12-дефицитной анемией | Да/Нет |
| 3. | Выполнено исследование сывороточных показателей обмена железа: исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), исследование уровня железа сыворотки крови и исследование насыщения трансферрина железом (НТЖ) пациентам с В12-дефицитной анемией | Да/Нет |
| 4. | Проведено определение концентрации витамина В12 (цианокобаламина) и фолиевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с В12-дефицитной анемией | Да/Нет |
| 5. | Проведена терапия цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 100-200 до 1000 мкг/сут через день до коррекции анемии, либо цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000 мкг/сутки, внутрь, ежедневно до коррекции анемии пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет при отсутствии признаков нарушения функции нервной системы | Да/Нет |
| 6. | Проведена терапия цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 400-500 до 1000 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 5-7 дней до коррекции анемии и регресса/уменьшения выраженности неврологических нарушений пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет при наличии признаков нарушения функции нервной системы | Да/Нет |
| 7. | Назначена поддерживающая терапия цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения (в дозе согласно инструкции к препарату, частота инъекций может варьировать от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц), либо цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000 мкг/сутки пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте старше 18 лет после купирования цитопении и неврологических нарушений | Да/Нет |

| № | Критерии качества | Оценка выполнения |
|----|---|-------------------|
| 8. | Проведена терапия цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 100-200 до 1000 мкг/сут (для детей в возрасте до 3-х лет доза препарата может быть снижена в соответствии с инструкцией) через день, либо #цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000-2000 мкг/сутки до коррекции анемии пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте до 18 лет при отсутствии признаков нарушения функции нервной системы | Да/Нет |
| 9. | Проведена терапия цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения в дозе от 400-500 до 1000 мкг/сут (для детей в возрасте до 3-х лет доза препарата может быть снижена в соответствии с инструкцией) в первую неделю ежедневно, далее – с интервалами между введениями до 7 дней до коррекции анемии и регресса/уменьшения выраженности неврологических нарушений пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте до 18 лет при наличии признаков нарушения функции нервной системы | Да/Нет |
| 10 | Назначена поддерживающая терапия цианокобаламином** (раствор для инъекций) путем внутривенного, подкожного или внутримышечного введения (в дозе согласно инструкции к препарату, частота инъекций может варьировать от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц), либо #цианокобаламином (таблетки, покрытые оболочкой) в дозе 1000-2000 мкг/сутки пациентам с установленным диагнозом В12-дефицитной анемии в возрасте до 18 лет после купирования анемии и неврологических нарушений | Да/Нет |
| 11 | На фоне лечения цианокобаламином** проведена оценка эффективности лечения путем выполнения общего (клинического) анализа крови, оценки гематокрита, исследования уровня эритроцитов в крови, исследования уровня ретикулоцитов в крови, определения среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определения размеров эритроцитов, исследования уровня общего билирубина в крови, исследования уровня свободного и связанного билирубина в крови, определения активности лактатдегидрогеназы в крови. | Да/Нет |

Список литературы

1. Воробьев АИ editor. Руководство по гематологии: в 3 т. М.: “Ньюдиамед”; 2005.
2. Детская гематология. Клинические рекомендации / ed. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 p.
3. Green R. et al. Vitamin B12 deficiency // Nat Rev Dis Primers. 2017.
4. Green R. 41. Folate, Cobalamin, and Megaloblastic Anemias // Williams Hematology, 8e. 2016.

5. Lam J.R. et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B 12 Deficiency // JAMA. 2013. Vol. 310, № 22. P. 2435.
6. Ahmed M.A., Muntingh G., Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy // BMC Pharmacol Toxicol. 2016. Vol. 17, № 1. P. 44.
7. Specker B.L. et al. Vitamin B-12: Low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants // American Journal of Clinical Nutrition. 1990. Vol. 52, № 6.
8. Borch K., Liedberg G. Prevalence and incidence of pernicious anemia. An evaluation for gastric screening // Scand J Gastroenterol. 1984.
9. Kocak R., Paydas S. Pernicious anemia in Turkey // Int J Hematol. 1992.
10. Stabler S.P., Allen R.H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem // Annual Review of Nutrition. 2004.
11. Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? 1-3 // American Journal of Clinical Nutrition. 2009.
12. Yildirim T. et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey // Arch Gerontol Geriatr. 2015.
13. Michael Whitehead V. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children // British Journal of Haematology. 2006. Vol. 134, № 2.
14. De Block C.E.M., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: A clinically oriented review // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008. Vol. 93, № 2.
15. Kozyraki R. et al. The human intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin: Molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region // Blood. 1998. Vol. 91, № 10.
16. Tanner S.M. et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene // Proc Natl Acad Sci U S A. 2005. Vol. 102, № 11.
17. Moore E. et al. Cognitive impairment and vitamin B12: A review // International Psychogeriatrics. 2012.
18. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // Br J Haematol. 2014.

19. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? // *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016.
20. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т. П.М.Е. Лабораторная диагностика анемий. Москва, Триада. 2009; 147 с. n.d.
21. Егорова М.О. Ц.Н.В., С.Е.А., К.Е.Н. Практические рекомендации по скрининговой лабораторной диагностике анемии // *Гематология и трансфузиология*. 2011. Vol. 56, № 5. P. 24–36.
22. Remacha A.F. et al. Combined cobalamin and iron deficiency anemia: A diagnostic approach using a model based on age and homocysteine assessment // *Ann Hematol*. 2013. Vol. 92, № 4.
23. Sayar E.H. et al. The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels // *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020. Vol. 55, № 2.
24. Snow C.F. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency // *Arch Intern Med*. 1999.
25. Yuen M.F., Lai C.L. HBsAg seroclearance in the natural history of chronic hepatitis B infection // *Current Hepatitis Reports*. 2006. Vol. 5, № 1.
26. Balt C.A. An investigation of the relationship between vitamin B12 deficiency and HIV infection. // *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2000. Vol. 11, № 1.
27. Ehrenpreis E.D. et al. Malabsorption and deficiency of vitamin B12 in HIV-infected patients with chronic diarrhea // *Dig Dis Sci*. 1994. Vol. 39, № 10.
28. Adhikari P. et al. Prevalence of Vitamin B12 and folic acid deficiency in HIV-positive patients and its association with neuropsychiatric symptoms and immunological response // *Indian J Sex Transm Dis*. 2016. Vol. 37, № 2.
29. Oberlin B.S. et al. Vitamin B12 deficiency in relation to functional disabilities // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, № 11.
30. Soh Y., Won C.W. Association between frailty and vitamin B12 in the older Korean population // *Medicine (United States)*. 2020. Vol. 99, № 43.
31. Bulut E.A. et al. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults // *Exp Gerontol*. 2017. Vol. 95.
32. Tucker K.L. et al. Low Plasma Vitamin B12 Is Associated With Lower BMD: The Framingham Osteoporosis Study // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005. Vol. 20, № 1.

33. Sobczyńska-Malefora A. et al. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency—clinical and laboratory pitfalls // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021. Vol. 58, № 6.
34. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency // *Blood*. 2008.
35. Murphy G. et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. Vol. 13, № 13.
36. Kokkola A. et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study // *Scand J Gastroenterol*. 1998. Vol. 33, № 1.
37. Siddiqui A.H. et al. Juvenile cobalamin deficiency in a 17-year-old child with autonomic dysfunction and skin changes // *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012. Vol. 34, № 2.
38. Lordi A. et al. Splenomegaly in a Patient with a History of Pernicious Anemia; the Potential Therapeutic Effects of B12 Therapy // *Case Rep Hematol*. 2022. Vol. 2022.
39. Collins A.B., Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 25, № 2.
40. ÖNER N., ÖZEK G. HEMATOLOGICAL FINDINGS IN CHILDREN WITH VITAMIN B12 DEFICIENCY // *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022. Vol. 29, № 1.
41. Yılmaz E. et al. The relationship between vitamin B12 levels and electrocardiographic ventricular repolarization markers // *Nutr Hosp*. 2022. Vol. 39, № 3.
42. Kayali S., Gökcebay D.G. Influence of vitamin b12 deficiency on autonomic nervous system activity in children // *Iran J Pediatr*. 2019. Vol. 29, № 5.
43. Toh B.-H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia // *Immunol Res*. 2017. Vol. 65, № 1. P. 326–330.
44. Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, № 2.
45. Vidal-Alaball J. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005.
46. Sezer R.G. et al. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children // *Hematology*. 2018. Vol. 23, № 9.
47. de Groot A.C. Systemic allergic dermatitis (systemic contact dermatitis) from pharmaceutical drugs: A review // *Contact Dermatitis*. 2022. Vol. 86, № 3.

48. Aquino M., Rosner G. Systemic Contact Dermatitis // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2019. Vol. 56, № 1.
49. Sanz-Cuesta T. et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: A pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12) // BMJ Open. 2020. Vol. 10, № 8.
50. Cortés Buelvas A. Anemia and transfusion of red blood cells // Colomb Med. Universidad del Valle, 2013. Vol. 44, № 4. P. 236–242.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены ассоциации содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"

1. Лукина Е.А., д.м.н., профессор, зав. отдела орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
2. Пономарев Р.В., к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
3. Латышев В.Д., заведующий дневным стационаром для пациентов с наследственными метаболическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
4. Цветаева Н.В., к.м.н., старший научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
5. Двирнык В.Н., к.м.н., зав. Централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Члены Российского общества детских гематологов и онкологов:

6. Румянцев А.Г. доктор медицинских наук, профессор, главный детский гематолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, член правления Союза педиатров России, академик РАМН.
7. Масчан А.А. д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

8. Демихов В. Г. — д.м.н., профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член НОДГО, член Европейской гематологической ассоциации (ЕНА).

9. Скобин В.Б., к.м.н., врач-гематолог Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член НОДГО.

10. Журина О.Н., к.м.н., зав. лабораторией Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член НОДГО

Члены Российского научного медицинского общества терапевтов РНМОТ:

11. Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

12. Малявин А.Г., д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Члены Федерации лабораторной медицины

13. Луговская С.А., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Члены Российской ассоциации геронтологов и гериатров

14. Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный гериатр Минздрава РФ, директор обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» в структуре ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» МЗ РФ

15. Котовская Ю.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» в структуре ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» МЗ РФ

16. Ховасова Н.О., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы, доцент, заведующая учебной частью обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» в структуре ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» МЗ РФ

Члены Общества специалистов по нервно-мышечным болезням

17. Супонева Н.А., д.м.н., невролог, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии», научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии», Учредитель, Ученый Секретарь Общества специалистов по нервно-мышечным болезням

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-Терапевты
2. Врачи-Педиатры
3. Врачи-Гематологи
4. Врачи-Неврологи
5. Врачи-Гастроэнтерологи
6. Врачи-Гериятры

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|------------|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|------------|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |

| | |
|---|--|
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|------------|---|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

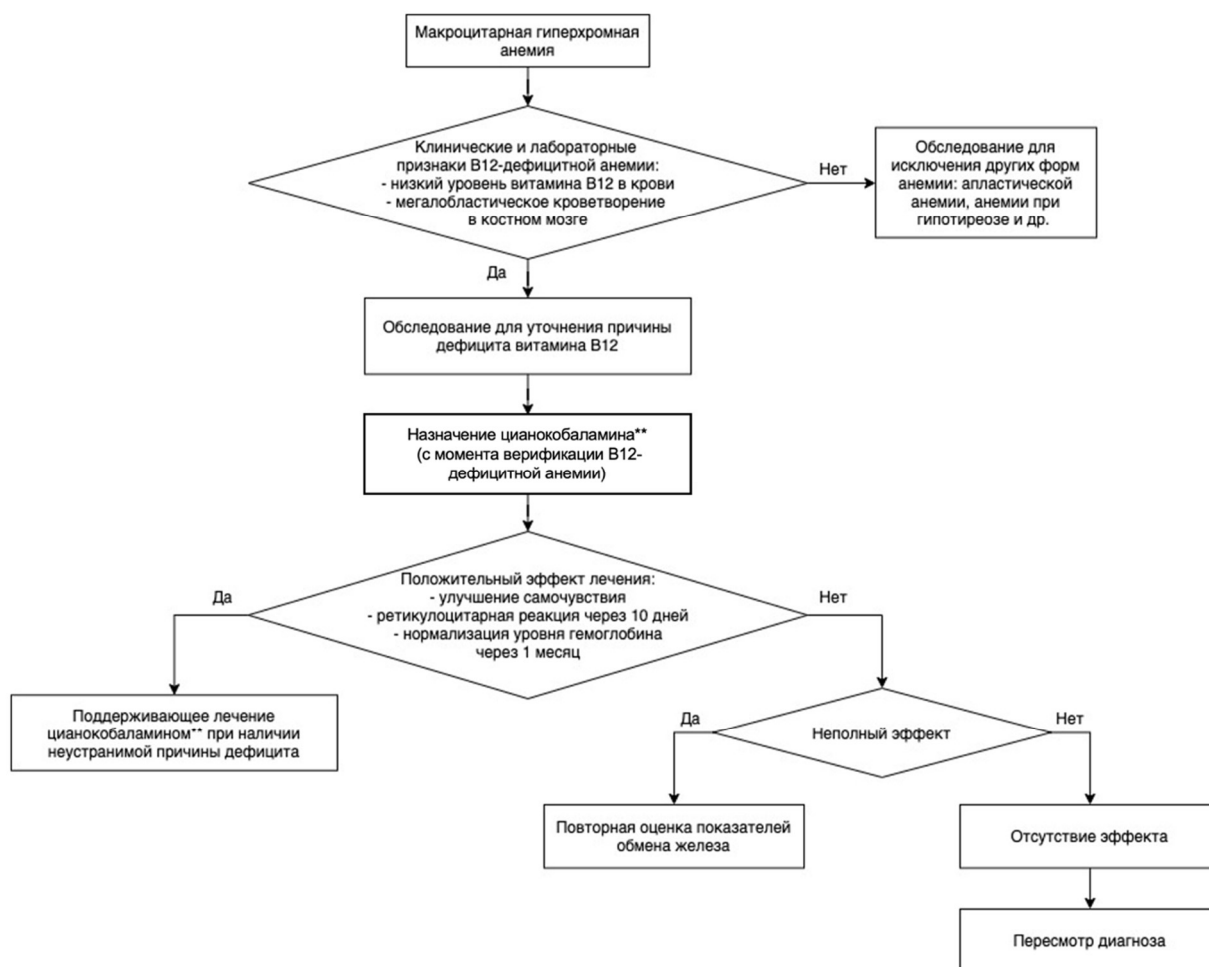
Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Нет.

Приложение Б. Алгоритм действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Нехватка витамина В12 может наблюдаться у взрослых и детей при редких заболеваниях: глистной инвазии широким лентецом, при редких врожденных заболеваниях, связанных с нарушением образования внутреннего фактора Кастла (белка, ответственного за перенос витамина В12 из пищи в кровь), а также иммунном заболевании, причиной которого является выработка антител к внутреннему фактору (пернициозная анемия). Причина может заключаться в неправильном питании, строгой вегетарианской диете, удалении желудка или части кишечника. Для уточнения причины всегда необходимо индивидуальное полноценное обследование, которое должно включать определение концентрации витамина В12 в крови. При нехватке в организме витамина В12 развивается анемия, потеря веса, бледность, хронический гастрит, воспаление языка (глоссит), появляются слабость в конечностях и другие неврологические нарушения, последние в большей мере свойственны людям пожилого и старческого возраста. В случаях упорного

ухудшения самочувствия, депрессии, снижения работоспособности, а у детей ухудшения успеваемости, отставания в развитии необходимо обратиться к врачу по месту жительства для проведения обследования. Очень важно сдать анализ крови. При своевременном распознавании В12-дефицитная анемия легко поддается лечению цианокобаламином. Через месяц после начала лечения уровень гемоглобина нормализуется. Если причину дефицита витамина В12 можно устранить (глисты, неправильное питание), поддерживающее лечение не проводится. Если причину устранить невозможно (сохраняется пониженное всасывание в кишечнике, нежелание отказаться от вегетарианской диеты, наличие антител к внутреннему фактору или его врожденная недостаточность), поддерживающее введение цианокобаламина в приемлемом для пациентов режиме проводится пожизненно. Самостоятельное использование препарата недопустимо. Назначается лечение врачом с учетом всех показаний и противопоказаний.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Нет.