

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-70-82>

Ошибки диагностики и лечение анемии, вызванной дефицитом витамина В₁₂

В.В. Черепанова¹, Г.В. Сиднев², Т.М. Коньшкина¹, В.И. Борисов¹, Н.Б. Моисеенко¹¹Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23;²ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 21 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; Россия, 603005 Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34а**Контакты:** Валентина Васильевна Черепанова cherepanova.v@inbox.ru

Настоящая работа выполнена в условиях реальной клинической практики. Представлены 5 клинических наблюдений анемии, вызванной дефицитом витамина В₁₂, которые демонстрируют трудности дифференциальной диагностики. Дифференциальная диагностика В₁₂-дефицитной анемии проводится с фолиеводефицитной анемией, гемолитической анемией, миелодиспластическим синдромом, острым лейкозом – эритромиелозом, апластической анемией, миелокарциноматозом, анемией при дефиците меди. Актуальность клинической проблемы определяется тем, что В₁₂-дефицитная анемия наиболее распространена, частота ее выявления варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина В₁₂ обнаруживают у 1 из 50 человек, после 70 лет – у каждого 15-го. В настоящее время все более частой причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина В₁₂, возникающий на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Этот дефицит приводит к широкому спектру различных нарушений, в первую очередь к неврологическим проявлениям, при этом существует недостаточная осведомленность клиницистов в области причин его возникновения, неспецифических признаков, методов диагностики и эффективной терапии.

Ключевые слова: В₁₂-дефицитная анемия, дифференциальная диагностика В₁₂-дефицитной анемии, лечение В₁₂-дефицитной анемии**Для цитирования:** Черепанова В.В., Сиднев Г.В., Коньшкина Т.М. и др. Ошибки диагностики и лечение анемии, вызванной дефицитом витамина В₁₂. Онкогематология 2024;19(1):70–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-70-82>

Diagnostic errors and treatment of anemia caused by vitamin В₁₂ deficiency

V.V. Cherepanova¹, G.V. Sidnev², T.M. Konyshkina¹, V.I. Borisov¹, N.B. Moiseenko¹¹Institute of Clinical Medicine, N.I. Lobachevsky National Research State University of Nizhny Novgorod; 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod 603022, Russia;²City polyclinic No. 21 of the Nizhny Novgorod district of Nizhny Novgorod; 34a Nesterova St., Nizhny Novgorod 603005, Russia**Contacts:** Valentina Vasil'evna Cherepanova cherepanova.v@inbox.ru

This work was carried out in real clinical practice. Five clinical observations of anemia caused by vitamin В₁₂ deficiency are presented, which demonstrate the difficulties of differential diagnosis. Differential diagnosis of В₁₂-deficiency anemia is carried out with folate deficiency anemia, hemolytic anemia, myelodysplastic syndrome, acute leukemia – erythromyelosis, aplastic anemia, myelocarcinomatosis, anemia due to copper deficiency. The relevance of the clinical problem is determined by the fact that В₁₂-deficiency anemia is one of the common anemias, the frequency of its detection varies in different age groups: after 60 years, vitamin В₁₂ deficiency is found in one in 50 people, after 70 years – in every 15th. Currently, an increasingly common cause of megaloblastic anemia is vitamin В₁₂ deficiency, which occurs while taking certain medications. Vitamin deficiency leads to a wide range of various disorders, primarily the occurrence of neurological manifestations, while there is insufficient awareness of clinicians about causes of its occurrence, nonspecific manifestations, diagnostic methods and effective therapy.

Keywords: В₁₂-deficiency anemia, differential diagnosis of В₁₂-deficiency anemia, treatment of В₁₂-deficiency anemia**For citation:** Cherepanova V.V., Sidnev G.V., Konyshkina T.M. et al. Diagnostic errors and treatment of anemia caused by vitamin В₁₂ deficiency. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):70–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-70-82>

Введение

B_{12} -дефицитная анемия (B_{12} -ДА) — макроцитарная анемия, отличительными морфологическими признаками которой являются гиперхромия эритроцитов и мегалобластный эритропоэз. Также характерны морфологические аномалии других ростков кроветворения в костном мозге (КМ), цитопении и гиперсегментация ядер нейтрофилов в крови, частое развитие психоневрологических симптомов (фуникулярный миелоз) [1]. Актуальность клинической проблемы определяется

тем, что B_{12} -ДА наиболее распространена, частота ее выявления варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина B_{12} обнаруживают у 1 из 50 человек, после 70 лет — у каждого 15-го. В соответствии с этим в некоторых странах концентрацию витамина B_{12} в сыворотке крови определяют у пожилых лиц в порядке диспансеризации [1, 2]. Причины дефицита витамина B_{12} представлены в табл. 1.

В настоящее время все более частой причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина B_{12}

Таблица 1. Причины дефицита витамина B_{12} [3]

Table 1. Causes of vitamin B_{12} deficiency [3]

Причина Cause	Патологическое состояние Pathological condition
Нарушение обработки витамина B_{12} в желудке Impaired processing of vitamin B_{12} in the stomach	Атрофический аутоиммунный гастрит (пернициозная анемия) Atrophic autoimmune gastritis (pernicious anemia)
	Синдром Шегрена Sjögren's syndrome
	Гастрит, в том числе ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i> Gastritis, including those associated with <i>Helicobacter pylori</i>
	Гастрэктомия (тотальная или частичная резекция желудка) Gastrectomy (total or partial resection of the stomach)
	Синдром Золлингера—Эллисона Zollinger–Ellison syndrome
Нарушение абсорбции в тонкой кишке Impaired absorption in the small bowel	Резекция подвздошной кишки или заболевания тонкой кишки (болезнь Крона, целиакия, тропическая спру) Resection of the ileum or small bowel disease (Crohn's disease, celiac disease, tropical sprue)
	Мальдигестия (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, гастринома) Maldigestion (chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency, gastrinoma)
	Инфекционные агенты (ленточные черви, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз) Infectious agents (tapeworms, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, giardiasis)
Алиментарный фактор Nutritional factor	Полное или частичное голодание Complete or partial fasting
	Вегетарианская (особенно веганская) диета Vegetarian (especially vegan) diet
	Алкоголизм Alcoholism
	Пожилый возраст Elderly age
Наследственные аномалии Hereditary anomalies	Дефект/дефицит внутреннего фактора Касла (синдром Имерслунд—Гресбека) Intrinsic factor Castle defect/deficiency (Imerslund–Gresbeck syndrome)
	Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла — ювенильная пернициозная анемия Congenital intrinsic factor Castle deficiency — juvenile pernicious anemia
	Мутация в гене <i>CGI</i> <i>CGI</i> gene mutation
	Дефицит транскобаламина Transcobalamin deficiency
Акушерские/гинекологические причины Obstetric/gynecological causes	Беременность Pregnancy
	Гормональная контрацепция и заместительная гормонотерапия Hormonal contraception and hormone replacement therapy

и фолиевой кислоты, возникающий на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Любое вмешательство в синтез пуринов и пиримидинов может привести к мегалобластозам [4]. Многие лекарства способствуют развитию атрофического гастрита, нарушают всасывание и обмен витамина В₁₂ (табл. 2).

Одним из ведущих этиологических факторов выступает нарушение высвобождения витамина В₁₂, связанного с транспортными белками пищи, вследствие гипо- или анацидного состояния, в том числе медика-

ментозно индуцированного (прием ингибиторов протонной помпы, блокаторов H2-гистаминовых рецепторов, антацидов) [1, 4], у больных после хирургических вмешательств на желудке. Показано, что риск развития В₁₂-дефицитного состояния прямо пропорционален дозировке и длительности приема ингибиторов протонной помпы и блокаторов H2-гистаминовых рецепторов, а после их отмены риск значительно снижается [3]. Отмечено также развитие дефицита витамина В₁₂ у больных, длительно принимающих метформин [5].

Таблица 2. Лекарственные средства, вызывающие развитие лекарственно-индуцированной мегалобластной анемии [4]
Table 2. Medicines causing the development of drug-induced megaloblastic anemia [4]

Класс/группа лекарственных средств Class/group of drugs	Препараты Drugs	Механизм действия Mechanism of action
Антибиотики и другие противомикробные синтетические средства широкого спектра действия Antibiotics and other broad-spectrum synthetic antimicrobial agents	Пенициллины, ампициллин Тетрациклины Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) Хлорамфеникол Эритромицин Нитрофурантоин Неомицин Penicillins, ampicillin Tetracyclines Co-trimoxazole (sulfamethoxazole + trimethoprim) Chloramphenicol Erythromycin Nitrofurantoin Neomycin	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Триметоприм Trimethoprim	Снижает абсорбцию витамина В ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
	Сульфизоксазол Сульфаметоксазол Sulfisoxazole Sulfamethoxazole	Влияют на синтез пиримидинов Affect pyrimidine synthesis
	Пентамидин Pentamidine	Неизвестен Unknown
Противомалярийные препараты Antimalarial drugs	Сульфадоксин + пириметамин Примахин Артемизинин + люмефантрин Хлорохин Хинин Sulfadoxine + pyrimethamine Primaquin Artemether + lumefantrine Chloroquine Quinine	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Пириметамин Pyrimethamine	Агонист фолиевой кислоты Folate agonist
Противоопухолевые препараты Antitumor drugs	Цитозин арабинозид Гемцитабин Капецитабин Гидроксимочевина 5-фторурацил Cytosine arabinoside Gemcitabine Capecitabine Hydroxyurea 5-fluorouracil	Влияют на метаболизм пиримидинов Affect pyrimidine metabolism

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Класс/группа лекарственных средств Class/group of drugs	Препараты Drugs	Механизм действия Mechanism of action
Противоопухолевые препараты Antitumor drugs	Пентостатин Флударабин Кладрибин Тиогуанин Pentostatin Fludarabine Cladribine Thioguanine	Влияют на синтез пуринов Affect purine synthesis
	Ралтитрексид Пеметрексед Прогуанил Raltitrexide Pemetrexed Proguanil	Агонисты фолатов Folate agonists
	Аминоптерин Aminopterin	Снижает абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Метотрексат Methotrexate	Влияет на метаболизм пиримидинов; агонист фолатов Affect pyrimidine metabolism; folate agonist
	Меркаптопурин Mercaptopurine	Влияет на синтез пуринов и метаболизм пиримидинов Affect purine synthesis and pyrimidine metabolism
	Сунитиниб Sunitinib	Снижает абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
	Циклофосфамид Цитарабин Винбластин Cyclophosphamide Cytarabine Vinblastine	Неизвестен Unknown
Антиконвульсанты (противосудорожные препараты) Anticonvulsants	Фенобарбитал Фенитоин Вальпроевая кислота Примидон Phenobarbital Phenytoin Valproic acid Primidon	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
Гормоны Hormones	Эстрогены Пероральные контрацептивы Estrogens Oral contraceptives	Снижают абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
Противовоспалительные препараты: препараты 5-аминосалициловой кислоты Anti-inflammatory drugs: 5-aminosalicylic acid preparations	Мезаламин (месалазин) Mesalamine (mesalazine)	Снижает абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
	Сульфасалазин (комбинированный препарат 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина) Sulfasalazine (a combination drug of 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine)	Неизвестен Unknown
Противотуберкулезные препараты Anti-tuberculosis drugs	Аминосалициловая кислота Aminosalicylic acid	Снижает абсорбцию фолатов и витамина B ₁₂ Reduce folate and vitamin B ₁₂ absorption
	Изониазид Циклосерин Isoniazid Cycloserine	Снижают абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption

Окончание табл. 2

End of table 2

Класс/группа лекарственных средств Class/group of drugs	Препараты Drugs	Механизм действия Mechanism of action
Иммунодепрессанты Immunosuppressants	Терифлуномид Лефлуномид Teriflunomide Leflunomide	Влияют на синтез пиримидинов Affect pyrimidine synthesis
	Азатиоприн Микофенолата мофетил Azathioprine Mycophenolate mofetil	Влияют на метаболизм пуринов Affect purine metabolism
	Метотрексат Methotrexate	Агонист фолиевой кислоты Folate agonist
Снотворные и седативные препараты Sleeping pills and sedatives	Глутетимид Glutethimide	Снижает абсорбцию фолатов Reduce folate absorption
Сахароснижающие препараты Antihyperglycemic drugs	Метформин Metformin	Снижает абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
Препараты, влияющие на обмен мочевой кислоты Drugs affecting uric acid metabolism	Колхицин Colchicine	Снижает абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
	Аллопуринол Allopurinol	Влияет на метаболизм пуринов Affect purine metabolism
Антисекреторные препараты Antisecretory drugs	H ₂ -блокаторы Ингибиторы протонной помпы H2 blockers Proton pump inhibitors	Снижают абсорбцию витамина B ₁₂ Reduce vitamin B ₁₂ absorption
Селективный вазодилатор Selective vasodilator	Оксид азота Nitric oxide	Разрушает витамин B ₁₂ Destroys vitamin B ₁₂
Вазодилаторы Vasodilators	Натрия нитропруссид Sodium nitroprusside	Увеличивает скорость выведения витамина B ₁₂ Increases the excretion rate of vitamin B ₁₂
Ингибиторы обратной транскриптазы (антиретровирусные препараты) Противовирусные препараты, активные в отношении вируса иммунодефицита человека Reverse transcriptase inhibitors (antiretroviral drugs) Antiviral drugs active against human immunodeficiency virus	Ставудин Ламивудин Зидовудин Stavudin Lamivudine Zidovudine	Неизвестен Unknown
Противоопухолевое средство, фермент Antitumor agent, enzyme	Аспарагиназа Asparaginase	Неизвестен Unknown
Препарат для ингаляционного наркоза Drug for inhalation anesthesia	Закись азота Nitrous oxide	Влияет на метаболизм пиримидинов Affect pyrimidine metabolism

По мнению некоторых авторов, необходим скрининг дефицита витамина B_{12} среди больных, получающих метформин [4, 5]. Эти и другие более редкие причины дефицита представлены в табл. 2.

Диагностика B_{12} -дефицитной анемии

При B_{12} -ДА в общем анализе крови (ОАК) выявляются анемия, в большинстве случаев макроцитарная, средний объем эритроцита (MCV) 100–150 фл (норма 88–100 фл). Повышено среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 40–50 пг (норма 26–34 пг), цветовой показатель $>1,1$. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците в пределах нормы. В большинстве случаев снижено содержание лейкоцитов за счет уменьшения количества нейтрофилов. Характерны гиперсегментация ядер нейтрофилов, неглубокая тромбоцитопения, иногда снижение количества тромбоцитов бывает значительным, но функция тромбоцитов при этом не нарушена и кровоточивость бывает крайне редко.

В трудных диагностических случаях для подтверждения мегалобластического кроветворения необходима пункция КМ, по данным которой:

- сидеробласты в КМ и запасы железа в макрофагах нередко увеличены;
- уровень свободного (непрямого) билирубина сыворотки умеренно увеличен вследствие повышенного разрушения эритроцитов и их предшественников (неэффективный эритропоэз);
- уровень сывоточного железа в норме или несколько повышен (при сочетании B_{12} -дефицитной и железодефицитной анемии нередко снижен);
- общая железосвязывающая способность сывотки снижена;
- уровень сывоточного железа может снижаться при лечении витамином B_{12} в связи с активацией эритропоэза и увеличением потребности в железе для синтеза гемоглобина.

Содержание витамина B_{12} обычно <160 нг/л. При биохимическом исследовании крови обнаруживается повышенное содержание метилмалоновой кислоты (ММК) в сывотке при нормальной функции почек ($>0,4$ ммоль/л), или общего гомоцистеина сывотки >13 ммоль/л. Уровень холотранскобаламина <35 нмоль/л [1, 5]. Для диагностики пернициозной анемии важно определение антител к внутреннему фактору. Положительный тест высокоспецифичен, но низко чувствителен. Антитела к париетальным клеткам желудка – низко специфичный тест для диагностики пернициозной анемии (в 20 % случаев положительный у здоровых лиц).

Ошибки диагностики B_{12} -ДА могут быть связаны с особенностями обмена витамина B_{12} , когда может быть снижена доля метаболически активной формы витамина B_{12} , связанного с транскобаламином II, – холотранскобаламина (ниже 35 пмоль/л при норме 25,1–165 пмоль/л) или когда преобладает нарушение

производства в печени одного из кобаламинов (коферментов витамина B_{12}) – метилкобаламина или аденозилкобаламина [6, 7]. При нарушении производства метилкобаламина нарушается синтез ДНК в клетках, в первую очередь страдают быстро обновляющиеся ткани (КМ и слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта), кроветворение становится мегалобластическим. При нарушении производства аденозилкобаламина нарушается обмен жирных кислот, накапливается токсичная ММК, которая вызывает демиелинизацию нервных проводников («ватные ноги», ощущение «ползания мурашек», онемение, покалывания, нарушение пространственной и вибрационной чувствительности, спастические парезы со снижением рефлексов); в тяжелых случаях возникают стойкие параличи нижних конечностей, иногда зрительного нерва, нарушения функции тазовых органов. Неврологическим расстройствам может сопутствовать не всегда четко диагностируемая психиатрическая симптоматика: депрессия, изменение личности, бред, галлюцинации, снижение памяти, деменция [7, 8]. Изменения со стороны нервной системы, не всегда коррелирующие с выраженностью анемии, выявляются в среднем у 30 % больных [8, 9]. При успешном лечении B_{12} -ДА функциональные неврологические изменения полностью купируются, однако признаки фокулярного миелоза окончательно не исчезают. В настоящее время клиническая картина B_{12} -ДА ограничивается чаще всего только анемическим синдромом. Иногда неврологическая симптоматика и характерное для глоссита жжение языка возникают раньше, чем проявления анемии [8]; нередко обращают на себя внимание такие признаки, как бледность и легкая желтушность, витилиго, голубые глаза, седые волосы.

В план обследования необходимо включить фиброгастроскопию (проводится всем больным в целях выявления атрофического гастрита и исключения опухоли желудка), исследование кала (для исключения гельминтоза), колоноскопию (для исключения рака толстого кишечника), ультразвуковое исследование или компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, определение сывоточного ферритина, фракций билирубина, ММК, гомоцистеина, лактатдегидрогеназы.

Рекомендуется обследование пациентов по показаниям на сифилис, вирус иммунодефицита человека и вирусные гепатиты для диагностики сопутствующей патологии [1].

Несмотря на высокую частоту и потенциальную тяжесть B_{12} -дефицитных состояний, международных согласительных документов относительно методов диагностики и лечения до сих пор нет. Со временем меняется диагностический арсенал, накапливается клинический опыт, в связи с этим представляется актуальным ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению пациентов с данной патологией [9, 10].

Клиническая значимость изолированного снижения уровня кобаламина (без клинических проявлений) сомнительна. В то же время у больных с клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} уровень кобаламина может оставаться в пределах нормальных значений (ложнонормальное содержание кобаламина). На уровень витамина B_{12} в сыворотке могут влиять многие состояния [11, 12]:

- снижают содержание витамина B_{12} в крови:
 - дефицит фолиевой кислоты,
 - прогрессирующая множественная миелома,
 - оральные контрацептивы,
 - избыточное применение витамина С;
- повышают содержание витамина B_{12} до нормы:
 - острые заболевания печени,
 - лимфомы,
 - хронические миелопролиферативные заболевания,
 - алкоголизм,
 - избыточная внутрикишечная бактериальная пролиферация.

При выявлении повышенного общего содержания кобаламина в плазме должно возникнуть подозрение на опухолевый процесс.

Следовательно, в ряде случаев оправданно использование дополнительных методов диагностики для выявления функционального или биохимического дефицита витамина. К таким тестам относится определение плазменного уровня гомоцистеина, содержания ММК и сывороточной концентрации холотранскобаламина. Повышение уровня одного из этих метаболитов является основанием для начала терапии витамином B_{12} ; уровень гомоцистеина может быть увеличен и при фолиеводефицитной анемии (ФДА), при которой нет повышения содержания ММК [11].

К сожалению, указанные исследования можно выполнить далеко не во всех лабораториях, также осложняет ситуацию отсутствие стандартных референсных границ. Таким образом, приходится констатировать отсутствие «золотого стандарта» диагностики дефицита витамина B_{12} [7, 10].

Дифференциальная диагностика B_{12} -дефицитной анемии

Доминирование неврологической симптоматики в клинической картине B_{12} -ДА является самым главным источником трудностей и ошибок диагностики и лечения заболевания. В 28–40 % случаев при фуникулярном миелозе может не быть анемии («анемия без анемии» — функциональный дефицит B_{12}), в 25 % нет увеличения MCV [10].

Позднюю диагностику фуникулярного миелоза демонстрирует клинический случай 1, в котором у пожилой пациентки в течение 2 лет проводились онкопоиск и поиск патологии позвоночника, поражения глубоких вен нижних конечностей, но на медленно прогрессирующую макроцитарную анемию внимания не обращалось.

Клинический случай 1

Больной Б., 70 лет, с прогрессирующей и восходящей неврологической симптоматикой (покалываниями и онемением в подошвах и больших пальцах стоп обеих ног, болями в голени, нарушением походки) в центральной районной больнице (ЦРБ) проводили повторные лучевые исследования позвоночника и вен (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, цветное дуплексное сканирование), фиброгастродуоденоскопию (выявлен атрофический гастрит), исследовали онкомаркеры рака желудка, кишечника, раковый эмбриональный антиген (показатели в норме). В ОАК (через 1 и 2 года от появления первых жалоб): гемоглобин 103–115 г/л, MCV 110–124 фл, MCH 37,2–38,9 пг, лейкоциты $6,4–7,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты $176–188 \times 10^9$ /л, ретикулоциты не определялись.

В связи с нарастанием анемии родственники обратились к гематологу (через 2 года от появления неврологических жалоб). Был установлен диагноз: B_{12} -ДА, фуникулярный миелоз; парестезии, полиневрит, нижний парапарез. От биопсии КМ и определения содержания витамина B_{12} в сыворотке крови пациентка отказалась.

Ей были назначены витамины B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно и B_1 в дозе 100 мг ежедневно в течение недели с последующим снижением доз и кратности инъекций. В ОАК через неделю лечения: ретикулоциты 4 %, гемоглобин 120 г/л, ММК и гомоцистеин 0,76 и 18,8 мкмоль/л соответственно; концентрация меди в сыворотке в норме.

В дальнейшем пациентка наблюдалась невропатологом. Через 4 года показатели ОАК в норме, неврологический статус без улучшения.

Дифференциальная диагностика B_{12} -ДА проводится с ФДА, гемолитической анемией, миелодиспластическим синдромом (МДС), острым лейкозом — эритромиелозом, апластической анемией, миелокарциноматозом, плазмоклеточной миеломой, анемией воспаления, анемией при дефиците меди [13, 14].

Нередкие сочетания рака желудка и B_{12} -ДА заслуживают особого внимания. Эти заболевания можно считать взаимными факторами риска, но их манифестация обычно разобщена во времени: рак чаще диагностируется через месяцы или годы после установленного диагноза B_{12} -ДА, но иногда опережает появление анемии. При одновременном развитии рака и B_{12} -ДА установить первичность развития анемии трудно, анемические синдромы как бы наслаиваются друг на друга. Запоздалую диагностику рака желудка у лиц, страдающих B_{12} -ДА, следует считать грубой врачебной ошибкой. Трудности диагностики анемий у пожилых людей в значительной степени определяются коморбидностью (хронические болезни, онкологические заболевания): в формировании анемического синдрома могут быть задействованы одновременно несколько анемизирующих факторов (провоспалительные цитокины, наряду с дефицитом витамина B_{12} , дефицит железа, фолатов, эритропоэтина, патология органов пищеварения, почек) [10, 13, 14].

Клинический случай 2

Пациентка А., 66 лет, была направлена к гематологу на консультацию из ЦРБ в связи с анемией, не позволявшей проводить курсы химиотерапии после операции резекции 2/3 желудка по поводу онкологического заболевания. В ОАК: гемоглобин 80 г/л, MCV 112 фл, MCH 28 пг, лейкоциты $3,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты 124×10^9 /л; в миелограмме: мегалобласты 36 %. С учетом результатов обследования установлен диагноз: B_{12} -ДА II–III степени тяжести.

Пациентке была назначена адекватная терапия цианокобаламином подкожно с хорошим эффектом, на 5-й день витаминотерапии выявлены ретикулоциты 6 %. До операции на желудке диагноз B_{12} -ДА не был установлен и анемия считалась проявлением рака.

Ретикулоцитарный сдвиг при назначении витамина B_{12} может свидетельствовать о дефиците витамина даже при нормальных показателях витамина B_{12} , ММК и гомоцистеина в сыворотке. После назначения витамина B_{12} уровень ретикулоцитов повышается (через 5–7 дней в 2–3 раза от исходного). Особенно важен положительный эффект терапии витамином B_{12} при сочетанном дефиците витамина B_{12} и железа, когда нет увеличения MCV, и при фуникулярном миелозе, когда может не быть не только макроцитоза (увеличения MCV), но и анемии. Безуспешность пробной терапии витамином B_{12} в начале заболевания заставляет искать другие причины анемии.

Наличие гипергемолиза является одним из самых главных источников трудностей и ошибок диагностики и лечения заболевания. По признаку гипергемолиза B_{12} -ДА приходится дифференцировать чаще всего с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), редко с другими состояниями: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), тромботической микроангиопатией, иммунным гемолизом при эритромиелозе, лимфомами. Не исключается сочетание одновременно 2 аутоиммунных заболеваний — B_{12} -ДА и АИГА, например при тимоме, гипотиреозе [1, 12, 14].

Аутоиммунная гемолитическая анемия и пароксизмальная ночная гемоглобинурия

При АИГА определяются антитела к антигенам эритроцитов периферической крови, чаще неполные тепловые агглютинины, определяемые с помощью прямой пробы Кумбса. Заболевание отличается высокой степенью гемолиза. В отличие от B_{12} -ДА при АИГА наблюдается постоянно высокий ретикулоцитоз, не связанный с лечением витамином B_{12} (возможны скачки до очень высоких значений — 70–80 %). При этом заболевании имеет место высокая эффективность глюкокортикостероидов при пробной терапии. При массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, прямая проба Кумбса может быть отрицательной [15]. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией

комплемента обнаруживают повышение уровня свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия). При первичном обследовании в стационаре с ограниченными возможностями лабораторной диагностики инкубация в плазме и/или сыворотке больного (при температуре тела 37 °С в течение 24–48 ч) как его собственных, так и донорских эритроцитов помогает заподозрить гемолиз (скрининг-тесты Кросби и Хегглина–Майера) [14]. В таких случаях следует исключить ПНГ — в моче определяются гемосидерин, темный цвет мочи; в КМ — снижение клеточности; в крови — панцитопения, ретикулоцитоз; нормальные уровни витамина B_{12} , ММК, гомоцистеина. С помощью проточной цитометрии исключают наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов по отсутствию экспрессии рецепторов CD59, CD24, CD14, CD66 и CD16, а также по отсутствию фиксирующего их якорного белка в реакции с флуоресцентным аэролизинном (FLAER).

В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом, приводящим к нарушению экспрессии на поверхности клеток важнейших регуляторных гликопротеинов (в стволовых кроветворных клетках происходит соматическая мутация гена *PIGA*, локализованного на X-хромосоме) [16, 17]. Болезнь начинается исподволь, отмечаются желтизна склер, боли в животе разной локализации, тромбозы вен почек, печени, периферических, магистральных сосудов. Тромбофлебиты — самая частая причина смерти при ПНГ. Повышенный гемолиз при ПНГ сочетается с тромбоцитопенией и лейкопенией. Содержание гемоглобина при ПНГ в период обострения 30–50 г/л. Анемия обычно нормохромная. При частых кризах снижается содержание сывороточного железа. Уровень билирубина (непрямого) повышен — около 20–27 мкмоль/л. В настоящее время для патогенетической терапии ПНГ применяются препараты, подавляющие активность системы комплемента и, соответственно, предотвращающие комплементзависимый лизис эритроцитов в кровеносном русле (экулизумаб), и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [16, 17].

Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия — клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микровазкулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Потребление тромбоцитов приводит к развитию тромбоцитопении, сужение просвета сосудов вызывает микроангиопатическую гемолитическую анемию (происходит механическое разрушение эритроцитов), ишемию важнейших органов. Микроангиопатическая гемолитическая анемия — не иммунная гемолитическая анемия

(Кумбс-отрицательный гемолиз), характеризуется наличием шистоцитов [17, 18]. Тромботическая микроангиопатия включает тяжелые состояния, вызванные микроваскулярным тромбозом, — тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), опосредованный токсином Шига-гемолитико-уремический синдром, а также атипичный гемолитико-уремический синдром [18, 19]. Дифференциация этиологии тромботической микроангиопатии, особенно ТТП и дефицита витамина B_{12} , имеет решающее значение, поскольку лечение и прогнозы различны. Для диагностики ТТП важно определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13. Лечение ТТП требует плазмообмена, связанного с высокими риском осложнений и стоимостью по сравнению с лечением дефицита витамина B_{12} . Сообщалось о ненужном плазмаферезе из-за неправильного диагноза ТТП, когда фактическим диагнозом был дефицит витамина B_{12} [19, 20]. Имеет значение снижение уровня гаптоглобина сыворотки при всех видах гемолиза.

Гипердиагностику B_{12} -ДА у пациента с тяжелым течением гемолитического процесса демонстрирует следующее наблюдение.

Клинический случай 3

Пациент М., 82 лет, был госпитализирован в терапевтическое отделение ЦРБ с жалобами на выраженную желтушность кожи и слизистых оболочек, боли в правом подреберье, слабость. В ОАК: гемоглобин 56 г/л, эритроциты $1,51 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $11,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 402×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 44 мм/ч, ретикулоциты 71,4 %, MCV 106 фл, MCH 36,8 пг, непрямым билирубин 52,1 мкмоль/л, сывороточное железо 39,1 мг/л, С-реактивный белок 12 ед., аспаратамино-трансфераза (АСТ) 32 u/L, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 34 u/L. При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости обнаружены конкременты желчного пузыря, умеренное увеличение селезенки ($123 \times 106 \times 7,7$ мм) и печени. Установлен диагноз: B_{12} -ДА тяжелой степени (?), хронический калькулезный холецистит в стадии обострения. Пункция КМ, прямая проба Кумбса, определение уровня витамина B_{12} , ММК, гомоцистеина не проводились.

Пациенту было назначено лечение: гемотрансфузии, витамин B_{12} , фолиевая кислота, дексаметазон 4 мг, гептрал, цефтриаксон, реамберин. В ОАК на 10-й день лечения: гемоглобин 107 г/л, MCV 96 фл, MCH 34,4 пг, ретикулоциты 20,0 %, билирубин 21,6 мкмоль/л.

Пациенту рекомендовано лечение витамином B_{12} в дозе 500 мкг 1 раз в неделю, фолиевой кислотой 6 мг/сут, урсодезоксихолевой кислотой 1000 мг, спазмолитиками. Через месяц на фоне терапии указанными препаратами у пациента было отмечено снижение уровня гемоглобина (94–96 г/л), сохранялся ретикулоцитоз (11,5 %).

При консультации гематолога установлен диагноз: вероятная АИГА, течение которой осложнилось желчнокаменной болезнью. Пациенту был назначен преднизолон 0,8 мг/кг/сут внутрь; витамин B_{12} отменен.

В последующие 2 года больной периодически принимал преднизолон 0,4–0,6 мг/кг. Показатели красной крови были в пределах нормы: гемоглобин 140–150 г/л, ретикулоциты 0,8–1,0 %, билирубин 13,5–18,1 мкмоль/л.

Решающий аргумент в пользу гемолитической анемии (предположительно АИГА) у больного в условиях неполного обследования в ЦРБ — полное купирование признаков гемолиза с нормализацией гемограммы в результате назначения только одного преднизолона. Терапия одним витамином B_{12} положительным эффектом не сопровождалась. Одновременное назначение витамина B_{12} и глюкокортикостероидов не позволило разделить антианемический эффект каждого препарата.

Клинический случай 4

Пациент К., 59 лет, поступил с жалобами на выраженную слабость, головокружение, учащение сердцебиения и одышку при любой физической нагрузке. При поступлении отмечались желтушность кожных покровов, иктеричность склер, избыточная масса тела, ожирение II степени. Из анамнеза известно, что больной страдает алкоголизмом, сахарным диабетом в течение 10 лет.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия. В ОАК при поступлении: гемоглобин 65 г/л, эритроциты $1,74 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 175×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 44 мм/ч, ретикулоциты 98 %, MCV 103,7 фл, MCH 37,3 пг, общий билирубин 150,27 мкмоль/л, прямой билирубин 41,7 мкмоль/л, сывороточное железо 18,7 мг/л, АЛТ 247,8 u/L, АСТ 99,6 u/L. Содержание витамина B_{12} в плазме, фолиевой кислоты в пределах нормальных показателей. Результат прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) положительный (+++). Установлен диагноз: тяжелая АИГА, Кумбс-положительная; обострение хронического алкогольного гепатита.

Пациенту в первые дни была проведена однократная гемотрансфузия, назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг. В ОАК через 20 дней: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $8,34 \times 10^9$ /л, тромбоциты 247×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч, ретикулоциты 10 %, гематокрит 33,7 %, MCV 115,2 фл, MCH 40,5 пг, общий билирубин 126,9 мкмоль/л, прямой билирубин 61,2 мкмоль/л, АЛТ 46,9 u/L, АСТ 20,3 u/L, лактатдегидрогеназа 146,4 U/L.

Пациент был выписан из стационара под наблюдение гематолога по месту жительства с рекомендациями наблюдать динамику ОАК, уровней ретикулоцитов, общего и непрямого билирубина и проводить постепенное снижение дозы преднизолона под контролем лабораторных показателей.

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой

пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютинидами. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг/сут (50–80 мг/сут) [14].

Фолиеводефицитная анемия

При ФДА фолиевая кислота всасывается в тощей кишке в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. Активная коферментная форма фолатов — тетрагидрофолиевая кислота. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидинмонофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин. ФДА встречается значительно реже, чем B_{12} -ДА, и возникает чаще всего у лиц, страдающих алкоголизмом, принимающих антагонист фолиевой кислоты метотрексат, противосудорожные средства, антидепрессанты, цитостатики. Возможны редкие сочетания дефицита фолиевой кислоты с дефицитом витамина B_{12} . При ФДА также наблюдается мегалобластоз КМ и может быть повышен уровень гомоцистеина, но нет фуникулярного миелоза, атрофического гастрита, глоссита и ахилии (или очень редко). У 20 % больных нет макроцитоза, повышения содержания ММК, определяется низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке ($<2,6$ мкг/л; норма 6–21 мкг/л) и эритроцитах ($<102,6$ мг/мл; норма 160–640 мкг/л), нет ретикулоцитоза после назначения витамина B_{12} ; ретикулоцитоз возникает только после назначения фолиевой кислоты. Подтверждением диагноза ФДА служат сниженные показатели фолатов в сыворотке крови в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией витамина B_{12} и отрицательной прямой пробой Кумбса [21]. Важным является взаимодействие витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Витамин B_{12} необходим для нормального цикла фолиевой кислоты, регенерации метилтетрагидрофолата для синтеза тимидина, для регенерации ДНК. При низких запасах витамина B_{12} прием высоких доз фолиевой кислоты ведет к мобилизации витамина B_{12} для реакции, сопряженной с фолиевой кислотой, для синтеза ДНК. Уменьшается при этом количество витамина B_{12} в реакции, обеспечивающей распад и синтез жирных кислот, нормальную функцию нервной клетки [15–17]. В связи с этим количество фолиевой кислоты пациентам с пернициозной анемией, превышающей 1 мг/сут, чреваты неблагоприятным исходом (могут усугубить неврологические осложнения).

Миелодиспластический синдром

Миелодиспластический синдром — гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки и характеризующихся цитопенией как результат неэффективного гемопоэза, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации

в острый лейкоз. В основе МДС лежит не угнетение костномозговой пролиферации, а нарушение процессов дифференцировки созревания кроветворных элементов, поэтому анемия при этом синдроме часто обусловлена неэффективным эритропоэзом, возникающим вследствие ускоренного апоптоза аномально пролиферирующих клеток КМ [22]. При МДС нет увеличения селезенки, в крови нередко выявляется одно-, двух-, трехростковая цитопения, в миелограмме — усиление эритроидного ростка (более 25 % эритроидных элементов), одно-, двух-, трехлинейная дисплазия, может быть обнаружен повышенный процент бластных клеток, при цитохимическом исследовании клеток эритроидного ряда обнаруживаются «кольцевые сидеробласты». Имеют место цитогенетические нарушения [23]. Для выявления клона клеток ПНГ пациентам необходимо исследование крови методом проточной цитофлуориметрии [17]: с количеством бластных клеток в КМ менее 5 %, при наличии клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза при верификации диагноза МДС, а также при их появлении в период наблюдения и лечения.

Клинический случай 5

Пациент, 69 лет, с детства страдал респираторными заболеваниями (острыми респираторными заболеваниями, тонзиллитом, бронхитом), принимал сульфаниламиды и левомицетин (много и хаотично). За последние 6 лет на фоне частых обострений бронхита были отмечены постепенное снижение уровня гемоглобина с 144 до 80 г/л и повышение MCV до 103–116 фл; ретикулоциты 1,1 %, уровень сывороточного железа в норме.

В гематологическом отделении установлен диагноз: анемия B_{12} -дефицитная? МДС?

Пациент получал витамин B_{12} почти непрерывно.

После консультации и обследования в Гематологическом научном центре (Москва) был поставлен диагноз: МДС неклассифицируемый. Дисплазия менее чем 10 % клеток в эритроидном и мегакариоцитарном ростках; также выявлена трисомия 28. Состояние органов дыхания не требовало госпитализации. Рекомендовано проведение терапии препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Острый лейкоз — эритромиелоз

При эритромиелозе субстратом опухоли (в КМ, печени, селезенке) являются бластные клетки — уродливые эритробласты, напоминающие мегалобласты при B_{12} -ДА («мегалобластоиды»), в крови много нормобластов, нейтропения или лейкоцитоз с постепенным нарастанием количества бластных клеток; возможны лихорадка и кровоточивость, как при других острых лейкозах. Диагностирование эритромиелоза является трудным, особенно в случаях подострого течения, когда в начальном периоде заболевания довольно долго не обнаруживается четких лейкоэмических

признаков (появления миелобластов) и преобладает картина крови и КМ, характерная для B_{12} -ДА. Безуспешность терапии витамином B_{12} в начале заболевания может оказаться едва ли не главным аргументом, исключающим B_{12} -ДА. Постепенно нарастающая лейкокемия картины крови и КМ, а также иммуноферментный анализ и цитогенетическое исследование уточняют вариант лейкоза [23].

Анемия, вызванная дефицитом меди

Ананию при дефиците меди следует включить в дифференциальный диагноз B_{12} -ДА. Анемия, вызванная дефицитом меди, является редким состоянием, но требует внимания, так как по характеру клинико-лабораторных проявлений имеет черты и МДС и B_{12} -ДА (нормо-, макроцитарная анемия, нейтропения до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в 50 % случаев, тромбоцитопения в 10–15 % случаев, «кольцевые сидеробласты» в КМ в значительном количестве, вакуолизация цитоплазмы нормобластов и миелоцитов, неврологические расстройства, напоминающие фуникулярный миелоз при B_{12} -ДА) [24]. Причины дефицита микроэлемента и витамина общие — нарушения всасывания из желудочно-кишечного тракта (резекции, воспаления); возможны сочетания дефицита меди с дефицитом витамина B_{12} [12, 24]. Определяется низкий уровень меди (<700 мкг/л) или медьсодержащего белка церулоплазмينا в сыворотке крови; содержание цинка в сыворотке может быть повышено. При доказанном дефиците меди показана пробная терапия хелатными соединениями меди. Положительный эффект приема препарата меди может свидетельствовать о правильном диагнозе. Лечение приобретенного дефицита меди направлено на устранение причины, также назначают препараты меди в дозе 1,5–3 мг/сут перорально (обычно в виде сульфата меди) [14, 24].

Лечение B_{12} -дефицитных состояний

Стандартом лечения B_{12} -дефицитных состояний служит заместительная терапия витамином B_{12} . У большинства пациентов с дефицитом витамина B_{12} , манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеется синдром мальабсорбции и требуется неотложное введение цианокобаламина парентерально [1].

Всем пациентам с установленным диагнозом B_{12} -ДА необходимо проведение терапии цианокобаламином в дозе 100–200 мкг/сут через день, в случае присоединения нарушения функции нервной системы — 400–500 мкг/сут в 1-ю неделю ежедневно, далее — с интервалами между введениями до 5–7 дней. Длительность терапии цианокобаламином определяется тяжестью B_{12} -ДА. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианокобаламином продолжается еще 10–14 дней в целях создания «запасов» витамина B_{12} в печени. При этом в литературе обсуждаются преимущества перорального приема этого витамина ввиду удобства использования и возможности избежать нежелательных постинъекционных осложнений [25–27]. Высокодозный пероральный цианокобаламин в дозе 1000 мкг сопоставим по эффективности с инъекционными средствами при терапии дефицита витамина B_{12} , но в то же время более безопасен, что существенно повышает комплаентность пациентов к данной терапии и позволяет широко применять соответствующий лекарственный препарат в клинической практике [26]. В случае если причину развития дефицита B_{12} устранить невозможно, может быть рекомендован пожизненный прием этого витамина. Минимальный курс терапии пероральным лекарственным препаратом, содержащим витамин B_{12} в дозе 1000 мкг, составляет 8 нед, повторные курсы лечения должны осуществляться не реже 1 раза в 6 мес [25, 27].

Заключение

В реальной клинической практике имеет место неблагоприятное состояние диагностики и адекватного лечения B_{12} -ДА в поликлиниках, стационарах большого города и ЦРБ. Пути преодоления ошибочной диагностики и некорректной терапии B_{12} -ДА являются обязательное диспансерное наблюдение пациентов с анемией, повышение уровня компетентности врачей-терапевтов и врачей-лаборантов в вопросах дифференциальной диагностики анемий, обеспечение клинических лабораторий современной аппаратурой и реактивами, технический контроль и своевременная модернизация лабораторий лечебно-профилактических учреждений, оптимальное обеспечение населения и медицинских учреждений эффективными отечественными препаратами витамина B_{12} , в том числе для перорального приема.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Клинические рекомендации. Витамин B₁₂-дефицитная анемия. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2. Clinical recommendations. Vitamin B₁₂-deficiency anemia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2. (In Russ.).
2. Elli L., Norsa A., Zullo A. et al. Diagnosis of chronic anaemia in gastrointestinal disorders: A guideline by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO) and the Italian Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Dig Liver Dis* 2019;51(4):471–83. DOI: 10.1016/j.dld.2019.01.022
3. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алёхина Р.М. и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина B₁₂. *Клиницист* 2016;10(3):15–25. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25
Krasnovskiy A.L., Grigor'ev S.P., Alyokhina R.M. et al. Modern diagnostic and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. *Klinitsist* = *The Clinicia* 2016;10(3):15–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25
4. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированная мегалобластная анемия. *Лечебное дело* 2019;(2):36–47. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12110
Ostroumova O.D., Kravchenko E.V. Medically induced megaloblastic anemia. *Lechebnoe delo* = *General Medicine* 2019;(2):36–47. (In Russ.). DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12110
5. 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;17(1):44. DOI: /10.1186/s40360-016-0088-3
6. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496–513. DOI: 10.1111/bjh.12959
7. Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С. и др. Проблема дефицита витамина B₁₂: актуальность, диагностика и таргетная терапия (по материалам междисциплинарного совета экспертов с международным участием). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(11):17–25. DOI: 10.17116/jnevro202112111117
Ekusheva E.V., Shikh E.V., Ametov A.S. et al. The problem of vitamin B₁₂ deficiency: relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of an interdisciplinary expert council with international participation). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(11):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112111117
8. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шулпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина B₁₂. *Терапевтический архив* 2019;91(4):122–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116
Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreev E.A. Neurological disorders in vitamin B₁₂ deficiency. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2019;91(4):122–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116
9. Бублий Ю.С., Выдыборец С.В. Неврологические нарушения при витамин B₁₂-дефицитной анемии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2021;7(1):71–7. DOI: 10.34883/PI.2021.7.1.006
Bublii Yu.S., Vydiborets S.V. Neurological disorders in vitamin-B₁₂-deficiency anemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa* = *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2021;7(1):71–7. (In Russ.). DOI: 10.34883/PI.2021.7.1.006
10. Болиева Л.З., Болотина Л.В., Галстян Г.Р. и др. Резолюция совета экспертов «недостаточность/дефицит витамина B₁₂ в клинической практике». *Терапия* 2023;9(1):22–7. DOI: 10.18565/therapy.2023.1.22-27
Bolieva L.Z., Bolotina L.V., Galstyan G.R. et al. Resolution of the Expert Council “Vitamin B₁₂ deficiency in clinical practice”. *Terapiya* = *Therapy* 2023;9(1):22–7. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2023.1.22-27
11. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017;129(19):2603–11. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186
12. Булгакова С.В., Захарова Н.О., Тренева Е.В., Лобинская М.А. Современные представления об анемическом синдроме у лиц старших возрастных групп (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2020;(2):45–68. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00031
Bulgakova S.V., Zakharova N.O., Treneva E.V., Lobinskaya M.A. Current understanding of anemic syndrome in older age groups (literature review). *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki* = *Modern Problems of Health Care and Medical Statistics* 2020;(2):45–68. (In Russ.). DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00031
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у взрослых. М., 2018. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcae5-518f-4a7d-b081-88f7bb016fc.pdf. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) in Adults. Moscow, 2018. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcae5-518f-4a7d-b081-88f7bb016fc.pdf. (In Russ.).
14. Идельсон Л.И. Анемии, обусловленные дефицитом витамина B₁₂. *Руководство по гематологии*. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 197–213.
Idel'son L.I. Anemia associated with vitamin B₁₂ deficiency. *Guide to Hematology*. Vol. 3. Ed.: A.I. Vorob'ev. Moscow: N'yudiamed, 2005. Pp. 197–213. (In Russ.).
15. Pfeiffer C.V., Caudill S.P., Gunter E.W. et al. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):442–50. DOI: 10.1093/ajcn.82.2.442
16. Selhub J., Morris M.S., Jacques P.F. et al. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency 1–5. *Am J Clin Nutr* 2009;89(suppl):702S–6S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947C
17. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Гематология и трансфузиология* 2022;67(3):426–39. Federal Clinical Recommendations for Care of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2022;67(3):426–39. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
18. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. et al. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(11):622–33. DOI: 10.1038/nrneph.2012.195
19. Kappler S., Ronan-Bentle S., Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(6):1081–103. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.010
20. Romain M., Sviri S., Linton D.M. et al. The role of vitamin B₁₂ in the critically ill – a review. *Anaesth Intensive Care* 2016;44(4):447–52. DOI: 10.1177/0310057X1604400410
21. Федеральные клинические рекомендации. Фолиеводефицитная анемия. М., 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2. Folate Deficiency Anemia. Moscow, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2. (In Russ.).
22. Гематология. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева. Миелодиспластические синдромы. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 295–317. Hematology. Guidelines for Doctors. Ed.: N.N. Mamaev. Myelodysplastic syndromes. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. Pp. 295–317. (In Russ.).
23. Воробьев А.И. *Руководство по гематологии*. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 212–214.

- Vorob'ev A.I. Guide to Hematology. Vol. 1. Moscow: N'yudiamed, 2005. Pp. 212–214. (In Russ.).
24. Филатов Л.Б. Дефицит меди как гематологическая проблема. Клиническая онкогематология 2010;(1):17–23.
Filatov L.B. Copper deficiency as a hematological problem. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2010;(1):17–23. (In Russ.).
 25. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Новые подходы к диагностике и лечению В₁₂-дефицитных состояний. Профилактическая медицина 2021;24(3):59–66.
DOI: 10.17116/profmed20212403159
Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. New approaches to the diagnosis and treatment of В₁₂-deficiency conditions. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine 2021;24(3):59–66. (In Russ.).
DOI: 10.17116/profmed20212403159
 26. Butler C.C., Vidal-Alaball J., Cannings-John R. et al. Oral vitamin В₁₂ versus intramuscular vitamin В₁₂ for vitamin В₁₂ deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Fam Pract 2006;23(3):279–85.
DOI: 10.1093/fampra/cml008
 27. Sanz-Cuesta T., Escortell-Mayor E., Cura-Gonzalez I. et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin В₁₂ for vitamin В₁₂ deficiency in primary care: A pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open 2020;10(8):e033687.
DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033687

Вклад авторов

В.В. Черепанова, Г.В. Сиднев: разработка дизайна исследования, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи;
Т.М. Кonyshkina, В.И. Борисов: анализ данных литературы по теме статьи;
Н.Б. Моисеев: предоставление материалов, оформление статьи.

Authors' contributions

V.V. Cherepanova, G.V. Sidnev: study design development, provision of materials, article writing, final article approval;
T.M. Konyshkina, V.I. Borisov: review of publications on the article topic;
N.B. Moiseenko: provision of materials, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Черепанова / V.V. Cherepanova: <https://orcid.org/0000-0002-7730-3988>
Т.М. Кonyshkina / T.M. Konyshkina: <https://orcid.org/0009-0003-9682-5356>
В.И. Борисов / V.I. Borisov: <https://orcid.org/0009-0005-9976-1807>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.