

Клинические рекомендации

## **Недостаточность витамина В<sub>12</sub>**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E53.8**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

Российское научное медицинское общество терапевтов

Национальное гематологическое общество

## Термины и определения

**Внутренний фактор Касла** – белок, продуцирующийся париетальными клетками тела и дна желудка (открыт W. Castle в 1930 году), необходимый для всасывания витамина В<sub>12</sub>.

**Кобаламин** – биохимическое название витамина В<sub>12</sub>.

**Метилмалоновая кислота (ММК)** – субстрат для фермента метилмалонил-КоА, кофактором которого является витамин В<sub>12</sub>.

**МКБ** – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

**Лабораторно установленный дефицит витамина В<sub>12</sub>** - наличие клинических и лабораторно подтвержденных признаков дефицита кобаламина

**Недостаточность витамина В<sub>12</sub> или клинический дефицит витамина В<sub>12</sub>** – наличие клинических признаков дефицита кобаламина

**Фуникулярный миелоз** - комплекс неврологических нарушений (парестезии, гипорефлексии, рефлекс Бабинского), характерный для дефицита витамина В<sub>12</sub>

**В<sub>12</sub>-дефицитная анемия** –гиперхромная, макроцитарная анемия, характеризующаяся гиперсегментацией ядер нейтрофилов, мегалобластным эритропоэзом и морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге

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

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Недостаточность витамина В<sub>12</sub> – патологическое состояние, обусловленное недостаточным поступлением с пищей, повышенным потреблением (несоответствие поступления и расхода), нарушением усвоения/всасывания, транспорта или метаболизма кобаламина, которое приводит к широкому спектру различных нарушений в организме человека [1; 2]. Возникающие при этом патологические процессы затрагивают практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов [3].

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

Витамин В<sub>12</sub> является незаменимым водорастворимым витамином, облигатно необходимым для системы кроветворения, функционирования нервной системы, сохранения целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и регуляции многих ключевых и жизненно важных процессов в организме человека [4]. Содержание витамина В<sub>12</sub> в организме человека полностью зависит от потребления ряда продуктов животного происхождения, а метаболизм и процесс усвоения или его транспортировка/доставка в клетки-мишени (активная диффузия) является сложным и многокомпонентным процессом, состоящим из многих тесно связанных цепочек и зависящим от большого числа факторов [1; 2].

***Основными причинами развития недостаточности и дефицита витамина В<sub>12</sub> являются (табл.1-2):***

- нарушение усвоения и/или всасывания витамина В<sub>12</sub> в ЖКТ (в желудке и тонкой кишке);
- нарушение абсорбции в тонкой кишке вследствие заболеваний ЖКТ;
- приём целого ряда лекарственных средств, большинство из которых принимаются длительно или пожизненно;
- недостаточное поступление с пищей или алиментарный фактор;

- повышенное потребление или несоответствие поступления и расхода (заболевания обмена веществ, инфекция Covid-19, наследственные и приобретенные гемолитические анемии);
- определённый период жизни, при котором наблюдается сочетание ряда факторов (пожилой возраст, беременность и грудное вскармливание);
- наследственные аномалии.

**Таблица 1.** Основные причины и механизмы возникновения дефицита витамина В<sub>12</sub> [1; 2; 6-12]

Основные причины и механизмы развития	Основные заболевания и патологические состояния
Нарушение усвоения/ всасывания витамина В <sub>12</sub> в желудке	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аутоиммунный атрофический гастрит (пернициозная анемия)</li> <li>• Гастрит, в том числе ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Частичная или тотальная (гастрэктомия) резекция желудка</li> <li>• Синдром Золлингера-Эллисона</li> <li>• Синдром Шегрена</li> <li>• Ахлоргидрия</li> <li>• Шунтирование желудка</li> <li>• Опухоли, распространенный полипоз желудка</li> </ul>
Нарушение усвоения/ всасывания (абсорбции) в кишечнике	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заболевания тонкой кишки, сопровождающиеся мальабсорбцией витамина В<sub>12</sub> (болезнь Крона, целиакия, дивертикулярная болезнь, лимфома, целиакия, тропическая спру)</li> <li>• Заболевания, сопровождающиеся мальдигестией (хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; гастринома)</li> <li>• Кишечные инфекции, паразитарные инвазии (ленточные черви, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз и др.)</li> <li>• Резекция или шунтирование подвздошной кишки</li> <li>• Ваготомиа</li> <li>• Хроническая экзокринная недостаточность поджелудочной железы (например, при</li> </ul>

	<p>злоупотреблении алкоголем или муковисцидозе) или инактивация панкреатических протеаз (например, при синдроме Золлингера-Эллисона)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Туберкулезный илеит</li> <li>• Лимфома с поражением стенки кишечника</li> <li>• Амилоидоз</li> <li>• Лекарственно-индуцированное нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> в кишечнике, обусловленное длительным приемом: блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов и ингибиторов протонной помпы (более 12 месяцев); метформина (более 4 месяцев); пара-аминосалициловой кислоты; колхицина; хлорида калия; холестирамина; оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии и др.</li> <li>• Конкурентное потребление витамина В<sub>12</sub> в кишечнике вследствие: гельминтозов, вызванных ленточными червями, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоза</li> <li>• Уменьшение или отсутствие рецепторов к комплексу «внутренний фактор - витамин В<sub>12</sub>» (кишечный анастомоз, резекция кишечника, фистула)</li> <li>• Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла (ювенильная пернициозная анемия)</li> <li>• Дефекты рецепторов к комплексу «внутренний фактор - витамин В<sub>12</sub>» (синдром Имерслунд-Гресбека)</li> </ul>
<p>Недостаточное поступление В<sub>12</sub> с пищей (алиментарный фактор)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 60 лет</li> <li>• Полное или частичное голодание</li> <li>• Соблюдение специальной диеты (например, при подагре)</li> <li>• Злоупотребление алкоголем</li> <li>• Веганство или строгое вегетарианство, включая находящихся исключительно на грудном вскармливании младенцев матерей-вегетарианок/веганок</li> <li>• Несбалансированное питание</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неадекватное высвобождение витамина В<sub>12</sub> из пищевых белков (атрофический гастрит, гипохлоргидрия, длительный прием блокаторов протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторов)</li> </ul>
Дефицит внутреннего фактора Касла	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атрофический гастрит и пернициозная анемия</li> <li>• Гастрэктомия</li> <li>• Химическое повреждение слизистой оболочки желудка со значительным повреждением в области дна и тела желудка</li> <li>• Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла (ювенильная пернициозная анемия)</li> </ul>
Наследственные аномалии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дефицит/дефект рецепторов к комплексу «внутренний фактор Касла - витамин В<sub>12</sub>» (синдром Имерслунд – Гресбека)</li> <li>• Врожденный дефицит внутреннего фактора Касла (ювенильная пернициозная анемия)</li> <li>• Мутация в гене CG<sub>1</sub></li> <li>• Наследственный дефицит транскобаламина II</li> </ul>

**Таблица 2.** Лекарственные средства, вызывающие дефицит витамина В<sub>12</sub> [с измен. 13-23]

<b>Лекарственные средства/класс</b>	<b>Препараты</b>
<i>Сахароснижающие лекарственные средства</i>	Метформин Фиксированные комбинации, содержащие метформин
<i>Антисекреторные лекарственные средства</i>	Антагонисты гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов или H <sub>2</sub> -блокаторы Ингибиторы протонной помпы Антациды
<i>Антиконвульсанты (противосудорожные лекарственные средства)</i>	Фенобарбитал Фенитоин Вальпроевая кислота Примидон
<i>Антибиотики и другие противомикробные</i>	Пенициллины, ампициллин Тетрациклины

<p><i>синтетические средства широкого спектра действия</i></p>	<p>Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + + триметоприм)  Хлорамфеникол  Эритромицин  Нитрофурантоин  Неомицин  Триметоприм  Сульфизоксазол  Сульфаметоксазол  Пентамидин</p>
<p><i>Гормональная контрацептивная или заместительная терапия</i></p>	<p>Эстрогены  Пероральные контрацептивы</p>
<p><i>Противоопухолевые лекарственные средства</i></p>	<p>Цитозин-арабинозид  Гемцитабин  Капецитабин  Гидроксимочевина  5-фторурацил  Пентостатин  Флударабин  Кладрибин  Тиогуанин  Ралтитрексид  Пеметрексед  Прогуанил  Аминоптерин  Метотрексат  Меркаптопурин  Сунитиниб  Циклофосфамид  Цитарабин  Винбластин</p>
<p><i>Противоопухолевое средство, фермент</i></p>	<p>Аспарагиназа</p>

<i>Лекарственные средства, влияющие на обмен мочевой кислоты</i>	Колхицин Аллопуринол
<i>Противовоспалительные средства: препараты 5-аминосалициловой кислоты</i>	Мезаламин (месалазин) Сульфасалазин
<i>Вазодилататоры</i>	Оксид азота (селективный вазодилататор) Натрия нитропруссид
<i>Ингибиторы обратной транскриптазы (антиретровирусные средства)</i>	Ставудин Ламивудин Зидовудин
<i>Снотворные и седативные средства</i>	Глутетимид
<i>Противопаркинсонические лекарственные средства</i>	Леводопа
<i>Лекарственные средства для ингаляционного наркоза</i>	Закись азота
<i>Противотуберкулезные лекарственные средства</i>	Аминосалициловая кислота Изониазид Циклосерин
<i>Иммунодепрессанты</i>	Терифлуномид Лефлуномид Азатиоприн Микофенолата мофетил Метотрексат
<i>Противомалярийные лекарственные средства</i>	Сульфадоксин + пириметамин Примахин Артемизинин + люмефантрин Хлорохин, хинин Пириметамин
<i>Другие лекарственные средства</i>	Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента Хлорид калия Холестирамин Заместительная терапия при заболеваниях почек

## **Выделяют основные группы риска развития недостаточности и дефицита В<sub>12</sub>:**

- пациенты с заболеваниями органов пищеварения,
- пациенты с сахарным диабетом и другими эндокринологическими заболеваниями,
- пациенты с лекарственно-индуцированным дефицитом витамина В<sub>12</sub>,
- лица пожилого возраста,
- пациенты, перенесшие инфекцию COVID-19,
- люди с особенностями пищевого поведения.

## **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> при заболеваниях органов пищеварения**

Большое количество хронических заболеваний различных отделов ЖКТ, как и приём лекарственных средств для их лечения, приводят к недостаточности, субклиническому или выраженному дефициту витамина В<sub>12</sub>. Длительно протекающая недостаточность витамина В<sub>12</sub> при болезнях органов пищеварения может приводить к необратимым последствиям, при этом классическая пернициозная или В<sub>12</sub>-дефицитная анемия развивается не более чем в 13-15% случаев [24].

Наиболее распространенными причинами возникновения недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> среди болезней органов пищеварения являются: хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), аутоиммунный атрофический гастрит, заболевания тонкой кишки (глютеновая энтеропатия - целиакия, болезнь Крона и др.), синдром избыточного бактериального роста (СИБР), хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, гельминтозы [25].

## ***Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> при заболеваниях желудка***

• **Рекомендуется** относить пациентов с диагнозом «атрофический гастрит» в группу риска по развитию недостаточности витамина В<sub>12</sub>, так как это заболевание может стать причиной недостаточности кобаламина вплоть до развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии [1; 25; 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: В желудке под действием соляной кислоты и пепсина витамин В<sub>12</sub> высвобождается из связи с пищевыми белками и соединяется с белком кобалофилином (гаптокоррином), который синтезируется эпителиальными клетками слизистой оболочки желудка и слюнных желез. В двенадцатиперстной кишке данный комплекс разрушается, и*

витамин В<sub>12</sub> соединяется с внутренним фактором Касла, который вырабатывается париетальными клетками фундального отдела желудка.

Выделяют две наиболее частые причины атрофического гастрита: аутоиммунный гастрит и хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori* [27].

Аутоиммунный атрофический гастрит - хроническое воспаление слизистой оболочки тела желудка, приводящее к возникновению атрофического гастрита и гипосекреции. В основе данного заболевания лежат аутоиммунные механизмы, что подтверждается наличием антител против антигенов париетальных клеток и/или против внутреннего фактора Касла, а также сочетанием гастрита с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, витилиго и др.).

**Рекомендуется** относить пациентов с диагнозом «аутоиммунный атрофический гастрит» в группу риска по развитию недостаточности витамина В<sub>12</sub>, так как при этом заболевании нарушается секреция внутреннего фактора Касла, что способствует развитию недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> [27; 28].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

*Комментарии:* В основе патогенеза заболевания - аутоактивация Т-клеток, синтез провоспалительных цитокинов, образование антител к париетальным клеткам, внутреннему фактору Касла, Н+/К+АТФазе, что приводит к атрофии слизистой оболочки, преимущественно фундального отдела желудка [27; 28]. Имеющиеся данные о большей распространенности аутоиммунного атрофического гастрита в пожилом и старческом возрасте позволяют рассматривать его как возраст-ассоциированное заболевание.

• *Комментарии:* *H. pylori*-индуцированное воспаление приводит к атрофии - необратимой утрате кислотопродуцирующих желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием [29-34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

*Комментарии:* Эпителиоциты желудка отвечают на наличие *H. pylori* высвобождением IL-8 и хемокина, экспрессируемого и секретиремого Т-клетками при активации (RANTES – англ. *Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and presumably Secreted*), что приводит к активной воспалительной реакции в слизистой оболочке. Около 50% штаммов *H. pylori* секретируют высокоиммуногенный белок – вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), который вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток *in vitro* и *in*

*vivo*, что вызывает процессы воспаления и апоптоза [1]. Таким образом, колонизация *H. pylori* поддерживает высокий уровень воспаления в слизистой оболочке желудка [30-33]. При хеликобактерном гастрите атрофия слизистой оболочки выявляется преимущественно в антральном отделе желудка, что может рассматриваться как дифференциально-диагностический признак при аутоиммунном атрофическом гастрите. Как морфологические, так и серологические признаки выраженной атрофии слизистой оболочки желудка (снижение уровня пепсиногена-1, пепсиногена-2, уровня гастрина-17) могут быть показанием для дальнейшей коррекции недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>.

### **Недостаточность /дефицит витамина В<sub>12</sub> при заболеваниях кишечника**

• **Рекомендуется** пациентов с патологией тонкой кишки относить в группу риска по развитию недостаточности кобаламина вплоть до развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Всасывание витамина В<sub>12</sub> происходит в подвздошной кишке с помощью высокоспецифичных рецепторов, расположенных на мембране ворсинок энтероцитов с последующим эндоцитозом и внутриклеточным связыванием витамина В<sub>12</sub> с транскобаламином II [35].*

Наиболее распространенной патологией тонкой кишки является глютенчувствительная целиакия, которая представляет собой иммунозависимое воспаление с развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки у лиц с генетически детерминированной повышенной чувствительностью к растительному белку глютену [35].

• **Рекомендуется** пациентов с глютенчувствительной целиакией относить в группу риска по развитию недостаточности витамина В<sub>12</sub>, вследствие развития атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к нарушению всасывания витамина В<sub>12</sub> [36; 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Глютен в составе глиадина и других белков злаковых культур (пшеница, рожь, ячмень) проникает через эпителиальный кишечный барьер, достигает клеток, представляющих антиген и активирует их. В ответ образуются антитела к глиадину, тканевой трансглутаминазе, эндомизию; происходит синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина-15), который активирует интраэпителиальные лимфоциты и приводит к*

разрушению кишечного эпителия. Нарушение регуляции процесса активации интраэпителиальных лимфоцитов играет ключевую роль в гибели кишечного эпителия и развитии атрофии ворсинок [36].

В результате иммунного воспаления укорачиваются ворсинки и значительно удлиняются крипты, уплощается эпителий слизистой оболочки тонкой кишки, обильно инфильтрируется интраэпителиальными лимфоцитами, также в собственной пластинке отмечается лимфоплазмоцитарная инфильтрация. От токсического влияния глютена в наибольшей степени страдают двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей кишки [37].

Болезнь Крона (БК) является хроническим иммунновоспалительным, рецидивирующим заболеванием ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, воспалением с развитием местных и системных осложнений [37]. Изолированное поражение тонкой кишки при БК возникает в 30% случаев, терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается в воспалительный процесс до 90% случаев всей БК [38].

**Рекомендуется** пациентов с БК относить в группу риска по развития недостаточности витамина В<sub>12</sub> и В<sub>9</sub> (фолиевой кислоты), что возникает вследствие нарушения всасывания в тонкой кишке на фоне воспалительного процесса или после ее резекции [40-42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

*Комментарии:* Анемия является одним из распространенных осложнением при БК [38-40]. Анемия при БК может носить различный генез (постгеморрагический, в результате дефицита витамина В<sub>12</sub>, смешанный), до 80% больных с БК имеют клинические проявления анемии [38]. При БК В<sub>12</sub>-дефицитная анемия является не только лабораторным феноменом, но и осложнением заболевания, что требует рациональных диагностических и терапевтических подходов [24].

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th<sub>1</sub>- и Th<sub>17</sub>-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов 12 и 23, молекул клеточной адгезии и др.). Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК саркоидных гранулем, состоящих из гигантских клеток и эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза. [41].

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) – патологическое состояние первичного или вторичного генеза, характеризующееся качественным и количественным нарушением состава индигенной микрофлоры тонкой кишки, приводящее к нарушению функции кишечной микробиоты, процессов пищеварения и развитию синдрома мальабсорбции [43].

• **Рекомендуется** пациентов с СИБР относить к группе риска недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>, что возникает в результате конкурентного потребления витамина В<sub>12</sub> условно-патогенными микроорганизмами в кишечнике [44-47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

*Комментарии: при развитии СИБР происходит увеличение количества анаэробов и факультативных грамотрицательных аэробов, которые утилизируют кобаламин. Внутренний фактор Кала не способен противодействовать грамотрицательной анаэробной флоре, поглощающей витамин В<sub>12</sub> [44; 46].*

#### ***Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> при хроническом панкреатите***

Хронический панкреатит – это длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями паренхимы и протокового аппарата, приводящее к развитию клинической симптоматики и стойкому снижению функции поджелудочной железы [48-50].

• **Рекомендуется** подозревать развитие недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> при хроническом панкреатите, что возникает в результате снижения функции поджелудочной железы по синтезу протеаз, под действием которых происходит расщепление внутреннего фактора Касла и высвобождение витамина В<sub>12</sub>. [48; 50; 51]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: внутренний фактор Касла в норме расщепляется в тонкой кишке под действием панкреатических протеаз, высвобождая таким образом витамин В<sub>12</sub>, который в дальнейшем всасывается в подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишке. У пациентов с хроническим панкреатитом, как и пациентов после операций на поджелудочной железе, наблюдается внешнесекреторная недостаточность*

поджелудочной железы (дефицит липазы, амилазы, протеаз). В связи с этим нарушается высвобождение водорастворимой фракции витамина В<sub>12</sub>, что препятствует её всасыванию на уровне тонкой кишки [47; 49].

### **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> при гельминтозах**

• **Рекомендуется** подозревать развитие недостатка/дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов с заражением ленточными и круглыми червями, печеночными сосальщиками (широкий лентец, аскарида, кошачья двуустка (*лат. Opisthorchis felinus*)), так как это приводит к нарушению в организме человека баланса витамина В<sub>12</sub> в результате конкурентного потребления паразитами витамина В<sub>12</sub> в кишечнике [26; 52; 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Клиническая картина дефицита витамина В<sub>12</sub> при глистной инвазии появляется в случае снижения уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови ниже 100 пкг/мл [52]. Свиная аскарида поглощает только свободный витамин В<sub>12</sub>, а широкий лентец способен влиять на процесс отделения кобаламина от внутреннего фактора Касла [26].*

### **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> после гастрэктомии и бариатрической хирургии**

• **Рекомендуется** относить пациентов после проведения гастрэктомии к группе риска по развитию недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>, так как эта операция приводит к нарушению всасывания витамина В<sub>12</sub> в результате нарушения нескольких этапов всасывания витамина В<sub>12</sub> (отсутствия синтеза гастромукопротеинов, внутреннего фактора Касла [9; 45; 54]. Генез дефицита витамина В<sub>12</sub> после бариатрических операций (после шунтирования желудка по Ру, рукавной резекции желудка и регулируемом бандажировании желудка) представляется схожим [9; 44; 45; 55; 56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

• **Рекомендуется** относить пациентов, принимающих длительно лекарственные средства для снижения кислотности в желудке (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых Н<sub>2</sub>-рецепторов, антациды, часто принимаемые длительно) к группе риска по развитию недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>. Это значимо снижает процесс

всасывания витамина В<sub>12</sub>, поскольку негативно влияет на процесс высвобождения В<sub>12</sub> из связи с пищевыми белками при поступлении с пищей [18; 20-23].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии:* Риск развития недостаточности витамина В<sub>12</sub> при хронических заболеваниях органов пищеварения достигает 87%, а распространенность его дефицита - 29% [22; 23].

### **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> при эндокринологических заболеваниях**

• **Рекомендуется** относить больных с сахарным диабетом (СД) к группе высокого риска недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> [13; 14; 57; 58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарий:* В зависимости от варианта заболевания наблюдаются разные патофизиологические механизмы его развития. При СД 1 типа возникновение дефицита кобаламина в основном связано с повышенным риском сопутствующих аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта [57], а при СД 2 типа - с нарушением всасывания, связанным с длительным приёмом метформина, наличием макро- и микрососудистых изменений, диетических интервенций, воспалительных состояний, требующих антибактериальной терапии и бариатрических процедур [58].

• **Рекомендуется** при ведении пациентов с СД 2 типа учитывать, что прием метформина приводит к недостаточности/дефициту витамина В<sub>12</sub> [13; 59-63].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарии:* пожизненно необходимый пациентам препарат отрицательно влияет на моторику ЖКТ, на кальций-зависимое всасывание кишечной мембраны, поскольку блокирует СUBAM рецепторы, что наблюдается примерно в 30% в терминальном отделе подвздошной кишки [64], и на секрецию внутреннего фактора Касла, что в итоге приводит к мальабсорбции витамина В<sub>12</sub>. Кроме того, в тонком кишечнике существует конкурентное потребление кобаламина условно-патогенными микроорганизмами, которые избыточно размножаются в присутствии метформина.

Метформин является препаратом первой линии у лиц с нарушениями углеводного обмена, включая как нарушенную толерантность к глюкозе (предиабет), так и СД 2 типа

[65]. Дальнейшая интенсификация гипогликемизирующей терапии предполагает продолжение терапии метформином с добавлением препаратов других групп. Таким образом, у подавляющего числа пациентов с СД 2 типа речь идет о долгосрочной непрерывной терапии в течение многих лет.

Метформин и препараты с фиксированными комбинациями, содержащие метформин, широко применяются у пациентов с ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и с синдромом поликистозных яичников [3].

*Комментарий:* Метформин может быть в составе фиксированных комбинаций гипогликемизирующих препаратов, не всегда обозначенных в торговых наименованиях, например, сигдуо (дапаглифлозин/метформин) или синджарди (эмпаглифлозин.метформин).

**Рисунок 1.** Основные патофизиологические изменения, возникающие при длительном приёме метформина [с изм. 62]



Больные с гипотиреозом или с аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы находятся в группе повышенного риска недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> [3; 66].

Дополнительным фактором риска развития дефицита витамина В<sub>12</sub> является наличие заболеваний системы крови, сопровождающихся неэффективным эритропоезом, а также повышенной продукцией и/или деструкцией клеток крови: гемолитические анемии, гемоглобинопатии, сфинголипидозы и другие [3; 5].

## **Лекарственно-индуцированный дефицит витамина В<sub>12</sub>**

Большое число лекарственных средств (табл. 2) может вызвать разной степени выраженности дефицит витамина В<sub>12</sub>, особенно, если данные препараты принимаются длительно, как у пациентов с СД и рядом других эндокринологических заболеваний, болезнями ЖКТ. При этом даже краткосрочное применение ряда лекарственных средств, например, из группы противоопухолевых средств, антибиотиков или закиси азота, может достаточно быстро вызвать клинический дефицит кобаламина [3; 15; 16].

### **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> у пациентов пожилого возраста**

Лица пожилого возраста находятся в группе повышенного риска развития дефицита В<sub>12</sub>, поскольку, как правило, имеют несколько факторов для его развития: хронические заболевания и прием лекарственных средств для их терапии (2-3 и более препаратов, негативно влияющих на процессы достижения кобаламина клетками-потребителями, заболевания зубочелюстной системы, физически затрудняющие попадание в организм пищевых продуктов с достаточным содержанием витамина В<sub>12</sub>, и/или не всегда имеющиеся финансовые возможности для полноценного питания, содержащего достаточное количество кобаламина [12; 20; 46]. Все это приводит к тому, что дефицит разной степени выраженности может достигать у лиц пожилого и старческого возраста 90% [67].

### **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19**

• **Рекомендуется** пациентов, перенесших короновиральную инфекцию, относить к группе риска по развитию недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>. Это связано с целым рядом факторов: нарушением всасывания витамина В<sub>12</sub> в связи с дисфункцией кишечника, размножением микробов, вызывающих дефицит кобаламина; приёмом антибактериальных средств, глюкокортикостероидов и других препаратов, повышенным расходом витамина В<sub>12</sub>, необходимым для адекватного функционирования иммунной системы (для созревания лимфоцитов и других факторов) [68-72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии:* Дополнительным фактором развития недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов, перенесших инфекцию Covid-19, является снижение потребления

продуктов питания, содержащих кобаламин в связи с нарушением обоняния и вкуса [68; 69; 73; 74].

### **Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> у пациентов с особенностями пищевого поведения**

• **Рекомендуется** относить к группе высокого риска недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> людей с такими особенностями пищевого поведения, как регулярное соблюдение постов, веганской или вегетарианской диеты (включая младенцев, чьи матери являются вегетарианцами или веганами), полное или частичное голодание (редукционные диеты) с исключением пищевых продуктов животного происхождения с целью снижения массы тела [8; 10; 11; 75].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> развивается у вегетарианцев независимо от демографии, места проживания, возраста или особенностей вегетарианского образа жизни [8; 11; 75].*

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> среди населения составляет от 3 до 16%, а среди пожилых лиц достигает в особых группах: 56% - в возрасте 65–74 лет и до 93% -  $\geq 75$  лет [76; 77]. При этом истинную распространенность недостаточности витамина В<sub>12</sub> установить довольно трудно вследствие различной этиологии, методов оценки (показатели общего уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, холотранскобаламина, гомоцистеина или метилмалоновой кислоты) и используемого анализа (например, радиоанализа или хемилюминесценции). Также следует отметить неуклонный рост распространенности недостатка/дефицита витамина В<sub>12</sub> ввиду социальных причин (общее старение населения, снижение качества питания в целом, распространенность диет) и ятрогенных причин (увеличение использования целого ряда лекарственных средств, таких как метформин и препаратов, снижающих кислотность, в том числе, ингибиторов протонной помпы).

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

## E53.8 Недостаточность других уточненных витаминов группы В

*Исключены:*

- последствия дефицита витамина В (E64.8)
- витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия (D51-)

## E53.9 Недостаточность витаминов группы В неуточненная

### 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация отсутствует.

Рекомендовано выделять 2 состояния по отношению к дефициту витамина В<sub>12</sub>:

- 1) *клинический дефицит* или недостаточность витамина В<sub>12</sub> (E53.8.1, согласно МКБ-10) у пациентов с клиническими признаками дефицита кобаламина;
- 2) *лабораторно подтвержденный дефицит* витамина В<sub>12</sub>, крайней степенью выраженности которого является В<sub>12</sub>-дефицитная анемия или [3].

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

Клинические проявления дефицита В<sub>12</sub> неспецифичны, наиболее ранними и частыми среди них являются неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные изменения (табл. 3). Умеренный или выраженный дефицит кобаламина манифестирует с клинических проявлений анемического синдрома (одышки, учащенного сердцебиения, бледности, головокружения и других), развития хантеровского глоссита (атрофии сосочков, «лакированного» языка) с последующим развитием разнообразных неврологических нарушений. Однако на практике такая последовательность возникновения симптомов наблюдается нечасто, поскольку именно неврологические проявления доминируют в клинической картине, опережая появление гематологических изменений (макроцитарной анемии, панцитопении), как и хантеровского глоссита, встречающегося не более, чем в 10% случаев [1]. Именно субклиническая форма дефицита витамина В<sub>12</sub> без развития анемии встречается наиболее часто и является серьезной диагностической проблемой.

Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> разной степени выраженности может приводить к широкому спектру нарушений в периферической (онемение, парестезии, нарушение

глубокой чувствительности и пошатывание при ходьбе, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния и др.) и центральной нервной системе (снижение концентрации внимания, памяти, забывчивость и другие когнитивные нарушения; астенические, депрессивные и другие аффективные расстройства, нарушение сна) [1; 2; 4].

Одним из первых проявлений недостаточности витамина В<sub>12</sub> является возникновение парестезий в конечностях (обычно в ногах) и чувство «онемения» и «покалывания» в стопах, затем присоединяется пошатывание при ходьбе. Данная симптоматика прежде всего связана с поражением периферической нервной системы и развитием дистальной нейропатии [1; 2; 64]. Возможно развитие симптоматики, обусловленной вегетативной дисфункцией: учащенные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи и кала, импотенция, которая в большинстве случаев прогрессирует на протяжении недель или месяцев [1; 2].

**Таблица 3.** Основные клинические проявления при дефиците витамина В<sub>12</sub> [с измен. 78]

<i>Неврологические и аффективные нарушения</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Когнитивные нарушения (в том числе деменция)</li> <li>• Психоэмоциональные и аффективные нарушения (утомляемость, сонливость, апатия, депрессия, эмоциональная лабильность, агрессивность, зрительные и слуховые галлюцинации, острый психоз)</li> <li>• Арефлексия</li> <li>• Нарушение глубокой чувствительности</li> <li>• Периферическая невропатия</li> <li>• Нарушение обоняния</li> <li>• Нарушение походки</li> </ul>
<i>Другие нарушения</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперпигментация</li> <li>• Желтуха</li> <li>• Витилиго</li> <li>• Глоссит</li> </ul>

Патологические процессы при дефиците витамина В<sub>12</sub> затрагивают практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов, при этом особое значение уделяется когнитивным нарушениям (КН), которые могут сопровождаться поражением и других отделов нервной системы, что связано с ее высокой потребностью в цианокобаламине и

исключительно важной ролью витамина В<sub>12</sub> для полноценного функционирования нейрональных структур [1; 2; 64].

Отсутствию своевременной диагностики и лечения недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> может привести к развитию В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, клиническая картина которой включает постепенно нарастающую слабость, непереносимость физических нагрузок, апатию, сердцебиение, боли в сердце, пожелтение кожных покровов, увеличение размеров селезенки [5; 79; 80].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

При установлении диагноза наиболее важными факторами являются клиническая картина недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>, анализ анамнестических данных и выявление предрасполагающих к его развитию факторов (групп риска), которые необходимо оценивать даже при нормальном уровне витамина В<sub>12</sub>.

В настоящее время для лабораторной диагностики доступны два показателя: цианокобаламин и голотранскобаламин. Самый распространённый – цианокобаламин, имеет очень широкий диапазон референтных значений, отличающихся в разных лабораториях, причем большая часть этого показателя – это неактивная форма кобаламина (до 80%). Диагностическим признаком дефицита витамина В<sub>12</sub> принято считать уровень цианокобаламина в сыворотке крови <200 пг/мл (<148 пмоль/л), однако существует слабая корреляция между таким показателем и характерными для дефицита витамина В<sub>12</sub> симптомами. Сопоставление клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных демонстрирует возможность формирования недостаточности витамина В<sub>12</sub> и при уровне цианокобаламина <450 пг/мл [81]. У лиц с концентрацией В<sub>12</sub> в пределах референтного диапазона могут проявляться клинические признаки дефицита витамина В<sub>12</sub>. Примерами являются случаи клинически и МРТ-подтвержденного тяжелого фуникулярного миелоза, при которых уровень цианокобаламина В<sub>12</sub> находился в пределах референтных значений (200 нг/л < В<sub>12</sub> < 450 нг/л), быстрый клинически значимый ответ наблюдался при дополнительном введении В<sub>12</sub> [82; 83].

У многих людей с симптомами недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> показатель цианокобаламина может быть выше допустимого нижнего значения, что обусловлено приемом поливитаминных или биологически активных добавок, повышающих его уровень в

сыворотке крови, но часто недостаточных для восполнения дефицита витамина В<sub>12</sub> в тканях и клетках-потребителях.

Исследование голотранскобаламина, или активной формы витамина В<sub>12</sub>, представляется более точным. Активный В<sub>12</sub> содержит биологически доступный кобаламин, так как только связанный транскобаламином В<sub>12</sub> обеспечивает доступ кобаламина во все клетки через специфические рецепторы. Снижение уровня активного В<sub>12</sub> является одним из самых ранних маркеров дефицита кобаламина.

## **2.1 Жалобы и анамнез**

Спектр жалоб при недостаточности или клиническом дефиците витамина В<sub>12</sub> неспецифичен, наиболее ранними и частыми являются рассеянность, сложность сосредоточиться и сконцентрировать внимание при умственной нагрузке, замедленность мыслительной деятельности, повышенная утомляемость при физической и умственной работе, ощущение «покалывания, мурашек» и онемения в кистях и стопах, а также – повышенная сонливость, апатия или раздражительность и сниженный фон настроения.

• **Рекомендуется** клиническая диагностика недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> при наличии у пациентов из групп риска когнитивных (снижение внимания, замедленность, забывчивость и др.), чувствительных (парестезии, чувство онемения) расстройств, нарушение походки или устойчивости при ходьбе, наряду с психоэмоциональными проявлениями (раздражительность; утомляемость, сонливость, апатия, бессонница и др.) [1; 8; 13; 14; 22; 23; 33; 45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарии: Несмотря на значительную вариабельность клинических проявлений недостаточности/дефицита кобаламина, существенно опережающих гематологические изменения, комплексный анализ имеющихся симптомов, анамнестических данных и выявление факторов или лиц из группы риска позволяет предположить диагноз и минимизировать выбор лабораторных исследований необходимых для верификации диагноза (см. раздел «Клиническая картина»).*

## **2.2 Физикальное обследование**

См. раздел «Клиническая картина».

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

Лабораторная диагностика недостаточности/дефицита витамина В12, имеет ряд ограничений и трудностей, как в реализации (доступность, стоимость), так и в интерпретации.

Клиническая картина является наиболее важным фактором в оценке результатов тестов для определения недостаточности/дефицита витамина В12 [7].

**Не рекомендуется** дополнительная лабораторная диагностика недостаточности/дефицита В12 у пациентов из группы риска, имеющих клинические проявления [2; 3; 7; 82; 84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии:* Общий уровень витамина В12 в сыворотке крови не является высокоспецифичным и чувствительным показателем, и достоверно не отражает статус витамина В12 в организме. Референсные значения составляют 200-1000 нг/л. Однако, сопоставление данных клинического и лабораторного обследования показывает, что недостаточность витамина В12 или его функциональный дефицит может присутствовать при определении уровня кобаламина менее 450 нг/л. В интервале от 200 до 450 нг/л тест обладает ограниченной специфичностью и чувствительностью. В этом случае необходимо проведение дополнительных лабораторных обследований [82; 84].

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на недостаточность/дефицит витамина В12 проводить определение голотранскобаламина (holo-ТС) в сыворотке крови [4; 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии:* Снижение уровня голотранскобаламина (holo-ТС) считается самым ранним и наиболее специфичным маркером дефицита В12. Уровень холотранскобаламина (holo-ТС) в сыворотке крови менее 35 пмоль/л указывают на дефицит витамина В12, а уровень holo-ТС от 35 до 50 пмоль/л - на пограничный субоптимальный запас. Определение уровня кобаламина, является достаточно чувствительным методом в случаях алиментарного дефицита и нарушения энтерального всасывания витамина В12 [4; 82; 84; 85].

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови >10 мкмоль/л указывает на возможный дефицит витамина В12 [82; 84; 85].

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

Нет

## 2.5 Иные диагностические исследования

Нет

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

### 3.1 Консервативное лечение

Стандартом лечения недостаточности и В<sub>12</sub>-дефицитных состояний разной степени выраженности является заместительная терапия витамином В<sub>12</sub>. Существуют разные формы введения витамина В<sub>12</sub> и различные схемы его терапевтического применения в клинической практике.

• **Рекомендуется** пациентам с недостаточностью витамина В<sub>12</sub> пероральный прием витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин и его аналоги) в дозе 1000 мкг в сутки на протяжении 3 - 4 месяцев [86-89].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Пероральный прием цианокобаламина в высоких дозах (1000 мкг в сутки) обеспечивает пассивное или независимое от внутреннего фактора Касла всасывание 1% потребляемой дозы, что покрывает не только суточную потребность в витамине В<sub>12</sub>, но и оказывает лечебный эффект у больных с дефицитом кобаламина [90].*

*Пероральная терапия высокодозным цианокобаламином в дозе 1000 мкг в сутки на протяжении 90–120 дней не уступает по эффективности парентеральному применению препарата как в отношении нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина и гомоцистеина), так и в отношении купирования неврологических проявлений и макроцитарной анемии [86-89,90].*

*Высокодозный пероральный цианкобаламин в дозе 1000 мкг в сутки является более безопасным лекарственным средством, что позволяет избежать нежелательные постинъекционные реакции и существенно повышает комплаентность пациентов к данной терапии [86,87].*

• **Рекомендуется** всем пациентам из групп высокого риска развития недостаточности витамина В<sub>12</sub>, имеющих клинические неврологические проявления, пероральный приём витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламин и его аналоги) в дозе 1000 мкг в сутки до улучшения или устранения симптомов на протяжении не менее 3-4 месяцев [89,90].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: С учетом сложности и недостаточной информативности лабораторной диагностики применение цианкобаламина ex juvantibus у пациентов из группы высокого риска развития его недостаточности с точки зрения соотношения польза/риск выглядит целесообразным и позволяет предотвратить развитие значимых нарушений в организме [3]. Длительность курса приёма витамина В<sub>12</sub>, как и необходимость и регулярность повторных курсов заместительной терапии подбирается индивидуально.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с недостаточностью витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламин и его аналоги), если причина её развития не устранена, минимальный курс терапии пероральным лекарственным средством в дозировке 1000 мкг - 8 недель с повторными курсами 2 раза в год [3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: Большое число лекарственных средств (табл. 2) может вызвать недостаточность и дефицит витамина В<sub>12</sub>, особенно, если данные препараты принимаются длительно: пациенты с СД, предиабетом, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и синдромом поликистозных яичников, принимающие метформин или фиксированные комбинации, содержащие метформин; пациенты с болезнями органов пищеварения, принимающие ИППП и другие средства для снижения кислотности в желудке; пациенты с онкологическими заболеваниями, принимающие некоторые противоопухолевые средства (пеметрексед) для снижения гематологической токсичности и предотвращения развития выраженного дефицита В<sub>12</sub>, согласно инструкции по применению лекарственного средства [3,13,14,22,23,30,33,59,60-64,76,91].*

*Пеметрексед, используемый для лечения немелкоклеточного рака легкого или злокачественной мезотелиомы плевры, является антифолатом и ингибирует ключевые фолат-зависимые ферменты при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов, что может привести к развитию выраженного дефицита В<sub>12</sub> [92,93].*

• **Рекомендуется** применение витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин и его аналоги) пациентам с онкологическими заболеваниями при наличии показаний [3, 94-96].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: По результатам проведенных исследований не обнаружено убедительной связи между уровнем витамина В<sub>12</sub> и риском развития злокачественных новообразований [93,97-99].*

*В метаанализе 27 исследований (n=1 274 060, 497 07 случаев заболевания) продемонстрировано отсутствие значимой связи между потреблением витамина В<sub>12</sub> и риском развития рака молочной железы (ОР=0,99; 95% ДИ 0,94—1,04; p=0,604) [97]. В ходе проспективного исследования (n = 86 820) не было обнаружено связи между потреблением витамина В<sub>12</sub> и риском развития рака желудка [98]. Результаты масштабного исследования по оценке рисков развития 5 видов рака (колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, злокачественной меланомы и плоскоклеточного рака) не обнаружили связь между употреблением витаминов, в том числе витамина В<sub>12</sub>, и риском развития онкологического заболевания [99].*

*Дефицит витамина В<sub>12</sub> сопряжен с накоплением продуктов расщепления жиров в организме. ММК активирует процессы потери клетками эпителиальных свойств с усилением мезенхимальных характеристик. Этот процесс характеризует так называемый эпителиально-мезенхимальный переход, который отражает приобретение клетками более агрессивного фенотипа [100,101]. Представлены наблюдения увеличения риска развития отдельных злокачественных при дефиците витамина В<sub>12</sub> [102].*

• **Рекомендуется** пациентам с постковидным синдромом после перенесенной инфекции Covid-19 в составе комплексной терапии пероральный прием витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин и его аналоги) в дозе 1000 мкг на протяжении как минимум 3х месяцев [3,67,71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии: Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> при коронавирусной инфекции связаны с целым рядом факторов: нарушением всасывания витамина В<sub>12</sub> в связи с*

дисфункцией кишечника, размножением микробов, вызывающих дефицит кобаламина; приёмом антибактериальных средств, глюкокортикоидов и других препаратов, повышенным расходом витамина  $B_{12}$ , необходимым для адекватного функционирования иммунной системы (для созревания лимфоцитов и других факторов) [68-72]. Дополнительным фактором является снижение потребления продуктов питания, содержащих кобаламин в связи с нарушением обоняния и вкуса [68,69,73,74].

Согласно данным биохимических исследований, витамин  $B_{12}$  может ингибировать РНК-полимеразную активность вирусного белка  $NSP_{12}$ , участвующего в репликации SARS-CoV-2. В структуре  $NSP_{12}$  место связывания витамина  $B_{12}$  перекрывается с таковым у РНК, именно поэтому витамин  $B_{12}$  может ингибировать активность вирусной РНК-полимеразы [103], в связи с этим применение витамина  $B_{12}$  у пациентов с инфекцией Covid-19 патогенетически оправдано и позволяет уменьшить выраженность когнитивных и астенических нарушений и поражения органов и систем, связанные с этим заболеванием [71].

Кобаламин вошел в первую пятерку веществ для потенциального применения при лечении пациентов с инфекцией Covid-19 на основании данных исследования препаратов, одобренных FDA [104].

• **Рекомендуется** всем пациентам после хирургических вмешательств в области желудка и кишечника (бариатрические операции, оперативные вмешательства на кишечнике) ежедневный пероральный прием витамина  $B_{12}$  (цианокобаламин и его аналоги) в дозе 1000 мкг в сутки [9,45,49,55,56,105].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарии:* При продолжающемся дефиците витамина  $B_{12}$  пероральный препарат витамина  $B_{12}$  может назначаться пожизненно [106].

• **Рекомендуется** при соблюдении особенного рациона питания (веганы, вегетарианцы) ежедневный профилактический пероральный прием витамина  $B_{12}$  (цианокобаламин и его аналоги) [8,11,67,75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии:* При продолжающемся дефиците витамина  $B_{12}$  пероральный препарат витамина  $B_{12}$  может назначаться пожизненно [106].

• **Рекомендуется** всем пациентам пожилого и старческого возраста с недостаточностью витамина В<sub>12</sub>, причина которого не может быть устранена, ежедневный пероральный прием витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин и его аналоги) в дозе 1000 мкг в сутки [12,88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии: Лица пожилого и старческого возраста находятся в группе высокого риска развития дефицита В<sub>12</sub>, поскольку, как правило, имеют несколько существенных факторов для его развития [12,20,46,88].*

### **3.2 Диагностика на этапе лечения**

Не применяется

### **3.3 Иное лечение**

Не применяется

## **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Специфических реабилитационных мероприятий при ведении пациентов с недостаточностью витамина В<sub>12</sub> нет.

### **4.1 Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов**

Методы санаторно-курортного лечения при недостаточности витамина В<sub>12</sub> не разработаны [1]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2021 г. № 557н «Об утверждении классификации природных лечебных ресурсов, медицинских показаний и противопоказаний к их применению в лечебно-профилактических целях» применение природных лечебных ресурсов при недостаточности витамина В<sub>12</sub> не показано [113].

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

Диспансерное наблюдение проводится с учетом выявления групп риска и возможности устранения причины недостаточности В<sub>12</sub> (основного заболевания, особенностей питания, приема лекарственных средств, нарушающих всасывание и усвоение кобаламина).

## **6. Организация медицинской помощи**

• **Рекомендуется** разработать и утвердить стандартные (протоколы) скрининга недостаточности витамина В<sub>12</sub> в условиях лечебных учреждений [3].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

*Комментарии: Внедрение протокола скрининга и своевременное лечение недостаточности витамина В<sub>12</sub> в лечебных учреждениях способствуют предотвращению развития значимых нарушений в организме пациентов и улучшению качества их жизни.*

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

Прогноз недостаточности витамина В<sub>12</sub> – благоприятный. Раннее выявление недостаточности витамина В<sub>12</sub> позволяет обнаружить латентно протекающие заболевания и патологические состояния и/или наследственные дефекты метаболизма, лежащие в основе установленной недостаточности кобаламина, своевременно начать лечение заместительной терапией и предотвратить развитие значимых и необратимых нарушений в организме.

Необходимо учитывать наличие приобретенных (болезни органов пищеварения, сахарный диабет и другие эндокринологические заболевания, длительный приём лекарственных средств, вызывающий нарушение всасывания/усвоения кобаламина, инфекция Covid-19, пожилой возраст, особенности пищевого поведения) и врожденных (табл. 1) факторов риска развития недостаточности витамина В<sub>12</sub>. При соблюдении особенного рациона питания (веганы, вегетарианцы), после бариатрических операций или оперативных вмешательств в области кишечника необходим длительный ежедневный профилактический прием витамина В<sub>12</sub>.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Проведен общий анализ крови	C	5
2	Проведен биохимический анализ крови, включающий определение гомоцистеина и цианокобаламина (витамин В <sub>12</sub> ).	C	5
3	Проведено лечение цианокобаламином** пациентам с установленным диагнозом недостаточности витамина В <sub>12</sub>	B	2
4	Назначен профилактически цианокобаламин пациентам после бариатрических операций или оперативных вмешательств в области кишечника	A	1

4	Назначен профилактически цианокобаламин пациентам с особым рационом (веганы, вегетарианцы)	В	2
---	--	---	---

## Список литературы

1. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>.
2. Means RT, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency. *UpTjDate* (доступ 07.08.2023). <https://medilib.ir/uptodate/show/7155>
3. Болиева Л.З., Болотина Л.В., Галстян Г.Р., Драпкина О.М., Екушева Е.В. и др. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина B<sub>12</sub> в клинической практике». *Профилактическая медицина*. 2023; 26(1): 109-113. <https://doi.org/10.17116/profmed202326011109>.
4. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *BMJ*. 2014; 349: g5226. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5226>.
5. Green R, Mitra A. Folate, Cobalamin, and Megaloblastic Anemias. *Williams Hematology, 10e*. McGraw Hill; 2021. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962&sectionid=252527441>
6. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *J Pharm Pract*. 2017; 30(6): 639–642. <https://doi.org/10.1177/0897190016663092>.
7. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014; 166(4): 496–513. <https://doi.org/10.1111/bjh.12959>.
8. Jensen CF. Vitamin B<sub>12</sub> levels in children and adolescents on plant-based diets: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023; 81(8): 951-966. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac096>.
9. Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, et al. Anemia, iron and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10(4): 589-597. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.12.005>.
10. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF, et al. Associations of Maternal Vitamin B<sub>12</sub> Concentration in Pregnancy with the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(3): 212-223. doi <https://doi.org/10.1093/aje/kww212>.
11. Rashid S, Meier V, Patrick H. Review of Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *Eur J Haematol*. 2021; 106(4): 450-455. <https://doi.org/10.1111/ejh.13571>.
12. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004; 171(3): 251-259. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>.
13. Khattab R, Albannawi M, Alhajj Mohammed D, et al. Metformin-induced vitamin B<sub>12</sub> deficiency among type 2 diabetes mellitus' patients: a systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2023; 19(4): e180422203716. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220418080959>.

14. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016; 42(5): 316-327. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>.
15. Clauson KA. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. *Am J Pharm Educ.* 2006; 70(6): 148. PMID: PMC1805477.
16. Marsden P, Sharma AA, Rotella JA. Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse: A systematic review. *Emerg Med Australas.* 2022; 34(4): 492-503. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13997>.
17. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B<sub>12</sub> serum levels. *Ann Neurol.* 2011; 69(2): 352-359. <https://doi.org/10.1002/ana.22229>.
18. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *JAMA.* 2013; 310(22): 2435-2442. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490>.
19. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr.* 2018; 9(4): 511S-518S. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy023>.
20. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B<sub>12</sub> status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9(3): 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.10.004>.
21. Dries LS, Haefliger R, Seibert BS, et al. Cognition, oxidative stress and vitamin B<sub>12</sub> levels evaluation on patients under long-term omeprazole use. *J Pharm Pharmacol.* 2022; 74(4): 547-555. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab001>.
22. Choudhury A, Jena A, Jearth V, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023; 17(5): 479-487. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2204229>.
23. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B<sub>12</sub> deficiency and long-term use of acid lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2015; 45(4): 409-416. <https://doi.org/10.1111/imj.12697>.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 122: 512-530. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31072>.
25. Новик А.А., Богданов А.Н. Анемии (от «А» до «Я»). СПб: Нева 2004.
26. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Intrinsic factor antibody negative atrophic gastritis; is it different from pernicious anaemia? *Trop Gastroenterol.* 2010; 31(4): 266-270. PMID: 21568141.
27. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(4): 563-572. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.563>
28. Jevremovic D, Torbenson M, Murray JA, et al. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(11): 1412-1419. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213337.25111.37>.

29. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(3): 449-490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
31. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64: 1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31(4): 70-99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
33. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter.* 2012; 17(1): 1-15. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x>
34. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins (Basel).* 2019; 11(11): 677. <https://doi.org/10.3390/toxins11110677>.
35. Fayed SB, Aref MI, Fathy HM, et al. Prevalence of celiac disease, *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux in patients with refractory iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr.* 2008; 54 (1): 43-53. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmm080>.
36. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(4): 551-566. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0316-x>.
37. Gisbert J, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1299-1307. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x>.
38. Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, et al. European Evidence Based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006; 55: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.11.001>.
39. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020; 1(75): 27-35. <https://doi.org/10.15690/vramn1219>.
40. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's Colitis.* 2014; 9: 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>.
41. Губонина И.В., Щукина О.Б., Стуклов Н.И. и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47(8): 721–732. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-078>.
42. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B<sub>12</sub> malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition.* 2006, 22: 1210-1213. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.08.017>.

43. Gabbard SL, Lacy BE, Levine GM, Crowell MD. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(3): 638-644. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2960-y>
44. Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux En-Y gastric bypass surgery in obese patients. *Nutr Res.* 2008; 28(5): 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.03.002>.
45. Kwon Y, Ha J, Lee YH, et al. Comparative risk of anemia and related micronutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in patients with obesity: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2022; 4(23): e13419. <https://doi.org/10.1111/obr.13419>.
46. Parlesak A, Klein B, Schecher K, et al. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(6): 768-773. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51259.x>.
47. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora E.A, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus.* 2020; 12(6): e8860. <https://doi.org/10.7759/cureus.8860>.
48. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K. Deficiency of folate and vitamin B<sub>12</sub> increases oxidative stress in chronic pancreatitis patients. *Indian J Gastroenterol.* 2022; 41(1): 77-83. <https://doi.org/10.1007/s12664-021-01210-7>.
49. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по экзо - и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив.* 2018; 8(90): 13-26. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890813-26>.
50. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. *Фарматека.* 2016; S5: 27-32.
51. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* 2015; 9(3): 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>.
52. Nyberg W, Grasbeck R, Saarni M, von Bonsdorff. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels and incidence of tapeworm anemia in a population heavily infected with *Diphyllobotrium latum*. *Amer J Clin Nutr.* 1961; 9: 606–612. <https://doi.org/10.1093/ajcn/9.5.606>.
53. Nyberg W, Saarni M, Gothoni G, Jarventie G. The influence of *Diphyllobotrium latum* on the complex formed between the vitamin B<sub>12</sub> binding principle in human gastric juice and 60Co–B<sub>12</sub>. *Acta Med Scand.* 1961; 3(170): 257–262. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1961.tb00237.x>
54. Зубарев П.Н. Пострезекционные и постгастрэктомические болезни. *Практическая онкология.* 2001; 3: 31-34.
55. Mahawar KK, Reid A, Graham Y, et al. Oral Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2018; 28(7): 1916-1923. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-3102-y>.

56. Spetz K, Svedjeholm S, Roos S, et al. Adherence to vitamin and mineral supplementation after bariatric surgery—A two-year cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 2022; 5(16): 407-412. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.09.001>.
57. Hagopian W, Lee HS, Liu E, et al. TEDDY Study Group. Cooccurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Pediatrics.* 2017; 140(5): e20171305. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1305>.
58. Mrozikiewicz-Rakowska B, Chylinska A, Sienko D. Vitamin B<sub>12</sub> in diabetes – a new treatment paradigm? *Clin Diabetol.* 2020; 9(6): 489-496. <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0060>
59. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(1): 93-102. <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5>.
60. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Longterm treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010; 340: c2181. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>.
61. Damião ChP, Rodrigues AO, Pinheiro M, et.al. Prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2016; 134(6): 473-479. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01382111>.
62. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B<sub>12</sub> supplementation for treating vitamin B<sub>12</sub> deficiency and peripheral neuropathy in metformin treated type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2022; 16(10): 102634. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>.
63. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B<sub>12</sub> levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Journal of Diabetes.* 2019; 11(9): 729–743. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12900>.
64. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, et al. The association of metformin use with vitamin B<sub>12</sub> deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0204420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204420>.
65. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021; 24(1S): 1-148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
66. Benites-Zapata VA, Ignacio-Cconchoy FL, Ulloque-Badaracco JR, et al. Vitamin B<sub>12</sub> levels in thyroid disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1070592. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1070592>.
67. Naik S, Mahalle N, Bhide V. Identification of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in vegetarian Indians. *Br J Nutr.* 2018; 119(6): 629-635. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000090>.
68. Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, et al. The role of vitamin B<sub>12</sub> in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev.* 2022; 80(3): 561-578. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab092>.
69. Kulkarni R, Rajput U, Dawre R, et al. Severe malnutrition and anemia are associated with severe Covid in infants. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(1): fmaa084. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa084>.

70. dos Santos LMJ. Can vitamin B<sub>12</sub> be an adjuvant to Covid-19 treatment? *GSC Biol Pharm Sci.* 2020; 11(03): 001-005. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>
71. Методические рекомендации «Особенности течения Long-Covid инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия.* 2022; 1 (Приложение): 1-147.
72. Yildirim T, Yalcin A, Atmis V, et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015; 60(2): 344-348. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.01.001>.
73. Elsayad OA, Abdou SM. Relation between Vitamin B<sub>12</sub> Levels and Smell Affection in COVID-19 Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 26(4): e533-e537. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755311>.
74. Dalbeni A, Bevilacqua M, Teani I, et al. Excessive vitamin B<sub>12</sub> and poor outcome in Covid-19 pneumonia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(3): 774-775. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.005>.
75. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B<sub>12</sub>: a review of literature. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(7): 866. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.81>.
76. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, et al. Newborn Screening for Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. *J Pediatr.* 2020; 216: 165-172. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.052>.
77. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report from the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43(1): 32-40. <https://doi.org/10.1002/jpen.1440>.
78. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: Recognition and Management. *American Family Physician.* 2017; 96(6): 384-389. PMID: 28925645.
79. Воробьев АИ editor. Руководство по гематологии: в 3 т. М.: «Ньюдиамед»; 2005.
80. Moore E, Mander A, Ames D, et al. Cognitive impairment and vitamin B<sub>12</sub>: A review. *Int Psychogeriatr.* 2012; 24(4): 541-556. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002511>.
81. Alghamdi A. Structural and Functional Brain Changes Associated with Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Imaging.* 2023; 19(4): 312-326. <https://doi.org/10.2174/1573405618666220516113758>.
82. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *Front Mol Biosci.* 2016; 3: 27-42. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>.
83. Gröber U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B<sub>12</sub>-underestimated neurological significance. *Nutrients.* 2013; 5: 5031-5045. <https://doi.org/10.3390/nu5125031>
84. Robert T Means, Jr, Kathleen M Fairfield. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency. *UpTjDate* (доступ 03.03.2023)
85. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, et al. Combined indicator of vitamin B<sub>12</sub> status: modifications for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chim Lab Med.* 2015; 53(8): 1215–1225. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0818>.

86. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, et al. OB<sub>12</sub> Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin B<sub>12</sub> for the treatment of patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB<sub>12</sub>). *BMC Public Health*. 2012; 12: 394. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-394>.
87. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3(3): CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>.
88. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10): 1167-72. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>.
89. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>.
90. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B<sub>12</sub> formulation and intermittent intramuscular vitamin B<sub>12</sub> in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2011; 33(3): 358–371.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003>.
91. Реестр лекарственных средств России, инструкция по применению лекарственного препарата пеметрексед.
92. Bironzo P, Scagliotti GV. Pemetrexed, Vitamin B<sub>12</sub>, and Thoracic Tumors: The Times, They Are A-Changin'. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(6): 461-463. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.07.007>.
93. Schlei Z, Tan W, Faber MG, et al. Safety of Same-Day Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation in Patients Receiving Pemetrexed for the Treatment of NonSmall-Cell Lung Cancer or Pleural Mesothelioma: A Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(6): 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.017>.
94. Hsu PI, Chuah SK, Lin JT, et al. Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy. *J Formos Med Assoc*. 2021; 120(1 Pt 1): 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.11.014>.
95. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Low vitamin B<sub>12</sub> increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer*. 2017; 141(6): 1120–1129. <https://doi.org/10.1002/ijc.30809>.
96. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, et al. Folate, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3): 443–448. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0532>.
97. Zeng J, Gu Y, Fu H, et al. Association Between One-carbon Metabolism-related Vitamins and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2020; 20(4): 469-480. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.02.012>.

98. Khairan P, Sobue T, Eshak ES, et al. Association of B Vitamins and Methionine Intake with the Risk of Gastric Cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021; 45(8): 45-51. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0224>.
99. Cheng WW, Wang ZK, Shangguan HF, et al. Are vitamins relevant to cancer risks? A Mendelian randomization investigation. *Nutrition*. 2020; 78: 110870. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110870>.
100. Gomes AP, Ilter D, Low V, Endress JE, et al. Age-induced accumulation of methylmalonic acid promotes tumour progression. *Nature*. 2020; 585(7824): 283-287. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2630-0>.
101. Gomes AP, Ilter D, Low V, et al. Altered propionate metabolism contributes to tumour progression and aggressiveness. *Nat Metab*. 2022; 4(4): 435-443. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00553-5>.
102. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Low vitamin B<sub>12</sub> increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer*. 2017; 141(6): 1120-1129. <https://doi.org/10.1002/ijc.30809>.
103. Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B<sub>12</sub> may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*. 2020; 72 (10): 2112–2120. <https://doi.org/10.1002/iub.2359>.
104. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci*. 2020; 251: 117627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117627>.
105. Smelt HJ, Pouwels S, Smulders JF. Different Supplementation Regimes to Treat Perioperative Vitamin B<sub>12</sub> Deficiencies in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2017; 27(1): 254-262. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2449-9>.
106. Scientific Committee on Food, European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B<sub>12</sub>. Doc. Ref. No: SCF/CS/NUT/UPPLEV/42 Final, 2000. (expressed on 19 October 2000)

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

**Бакулин Игорь Геннадьевич** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа Минздрава России, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Ленинградской области, член Президиума Российского научного медицинского общества терапевтов

**Болиева Лаура Зелимхановна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, член Президиума Российского научного медицинского общества терапевтов.

**Болотина Лариса Владимировна** - д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

**Галстян Гагик Радикович** - д.м.н., профессор, и.о. заместителя директора Института диабета. Заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Драпкина Оксана Михайловна** - академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения РФ. Вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов.

**Екушева Евгения Викторовна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии последипломного образования ФГБК ФНКЦ ФМБА России, член общероссийской общественной организации «Российское общество по изучению боли», член комитетов по головной и лицевой боли Российского Межрегионального Общества по изучению боли, член межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии.

**Каприн Андрей Дмитриевич** - академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, главный внештатный онколог Минздрава России.

**Латышев Виталий Дмитриевич** - заведующий дневным стационаром гематологии для больных с наследственными метаболическими заболеваниями, врач-гематолог отделения

гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ центр гематологии Минздрава России.

**Лукина Елена Алексеевна** - д.м.н., профессор, заведующий отделением гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ центр гематологии Минздрава России.

**Малявин Андрей Георгиевич** - д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Генеральный секретарь Российского научного медицинского общества терапевтов.

**Мартынов Анатолий Иванович** - академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского научного медицинского общества терапевтов.

**Паровичникова Елена Николаевна** - д.м.н., генеральный директор ФГБУ НМИЦ центр гематологии Минздрава России.

**Пономарев Родион Викторович** - к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ центр гематологии Минздрава России.

**Супонева Наталья Александровна** - член-корреспондент РАН, профессор РАН, д.м.н., директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии».

**Тарасова Лариса Владимировна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», главный терапевт, гастроэнтеролог Минздрава Чувашии, руководитель Республиканского гастроэнтерологического Центра, член Президиума Российского научного медицинского общества терапевтов.

**Цветаева Нина Валентиновна** - к.м.н., старший научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ центр гематологии Минздрава России.

**Ших Евгения Валерьевна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-Терапевты, врачи общей практики
2. Врачи-Эндокринологи
3. Врачи-Гематологи
4. Врачи-Неврологи
5. Врачи-Гастроэнтерологи
6. Врачи-Гериатры
7. Врачи-Онкологи

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 4-6).

**Таблица 4.** 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 5.** 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 6.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	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**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативноправовых документов:

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

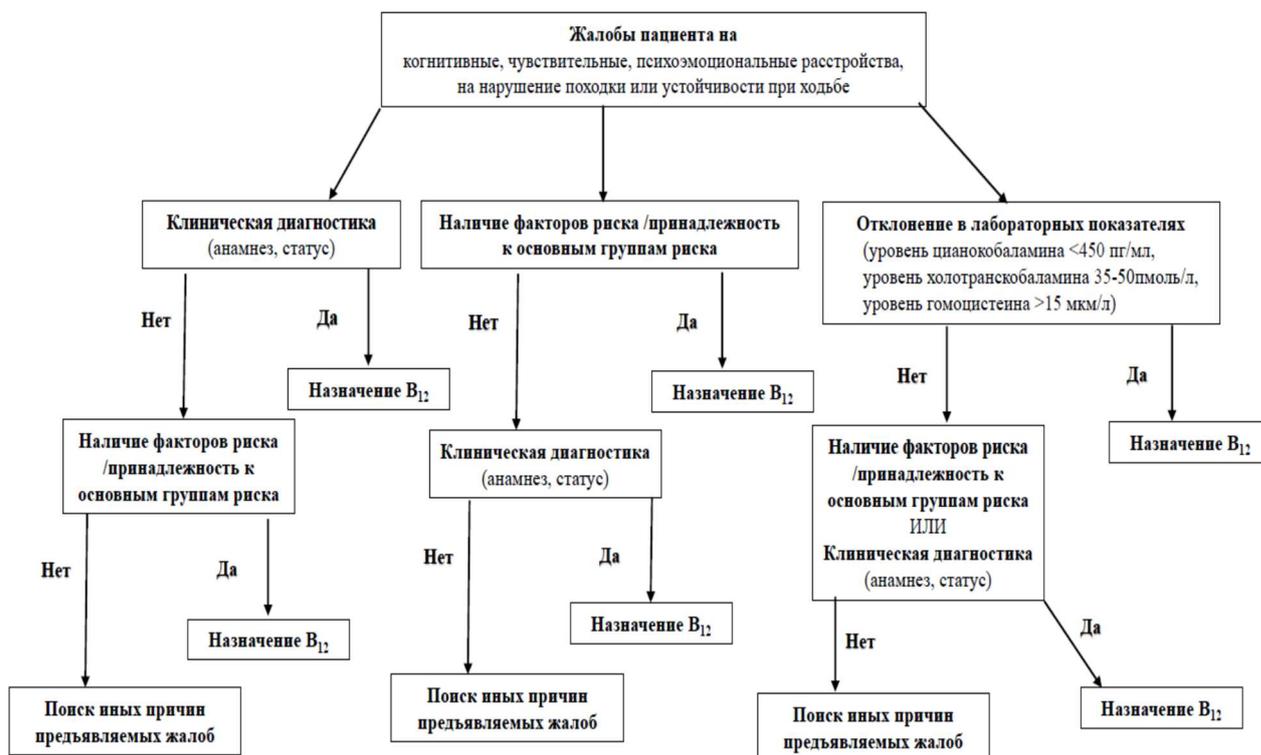
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных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

1. Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 N 323-ФЗ

2. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 926н).

3. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



При установлении диагноза наиболее важными факторами являются клиническая картина недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub>, анализ анамнестических данных и выявление предрасполагающих к его развитию факторов (групп риска), которые необходимо оценивать даже при нормальном уровне витамина В<sub>12</sub>.

Стандартом лечения недостаточности и дефицита кобаламина является заместительная терапия витамином В<sub>12</sub> в виде перорального приема цианкобаламина в дозе 1000 мкг в сутки до улучшения или устранения симптомов на протяжении не менее 3-4 месяцев [86-89].

## Приложение В. Информация для пациента

Витамин В<sub>12</sub> является незаменимым водорастворимым витамином, облигатно необходимым для системы кроветворения, функционирования нервной системы, сохранения целостности слизистой оболочки ЖКТ и регуляции многих ключевых и жизненно важных процессов в организме человека. Содержание витамина В<sub>12</sub> в организме человека полностью зависит от потребления ряда продуктов животного происхождения, а метаболизм и процесс усвоения или его транспортировка/доставка в клетки-мишени является сложным и

многокомпонентным процессом, состоящим из многих тесно связанных цепочек и зависящим от большого числа факторов.

Основными пищевыми источниками витамина В<sub>12</sub> являются мясо (особенно печень), рыба, моллюски, яйца и молочные продукты (включая некоторые сыры), а также обогащенные злаки и дрожжи, причём способы приготовления и хранения пищевых продуктов, богатых кобаламином, существенно влияют на его содержание и могут способствовать его значительным потерям, например, при различных вариантах тепловой обработки или времени приготовления пищи, а также в результате замораживания/оттаивания пищевых продуктов.

Основными причинами развития недостаточности и дефицита витамина В<sub>12</sub> являются нарушение усвоения/всасывания или абсорбции витамина В<sub>12</sub> в желудке и/или кишечнике (болезни органов пищеварения, длительный приём целого ряда лекарственных средств, препятствующих усвоению/всасыванию кобаламина); недостаточное поступление с пищей (вегетарианская и особенно строгая, «веганская» диета, полное или частичное голодание, специальная диета, соблюдение постов, алкоголизм); повышенное потребление или несоответствие поступления и расхода (заболевания обмена веществ, инфекция Covid-19, период беременности); пожилой возраст (как правило, сочетание нескольких причин), период беременности и лактации, использование ингаляций закиси азота с лечебной (ингаляционный наркоз) или рекреационной целью, реже - наследственные аномалии.

Возникающие при дефиците витамина В<sub>12</sub> патологические процессы затрагивают практически все органы и системы, характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности существования и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов.

Стандартом лечения недостаточности витамина В<sub>12</sub> в большинстве случаев является пероральный прием цианкобаламина до улучшения или устранения симптомов на протяжении не менее 3-4 месяцев, однако длительность приёма витамина В<sub>12</sub>, необходимость и регулярность курсов повторной терапии определяется индивидуально лечащим врачом.

Профилактический ежедневный приём витамина В<sub>12</sub> показан при соблюдении особенного рациона питания (веганы, вегетарианцы), пациентам после бариатрических операций или после оперативных вмешательств в области кишечника.

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

Нет.