D 529

|  |
| --- |
|  |
| Клинические рекомендации**Фолиеводефицитная анемия** |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:  |  |
| Возрастная группа:  | дети/взрослые |
| Год утверждения: | **2020** |
| Разработчик клинической рекомендации:  |
| * Национальное гематологическое общество
* Национальное общество детских гематологов и онкологов
 |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc32479199)

[Список сокращений 4](#_Toc32479200)

[Термины и определения 5](#_Toc32479201)

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 6](#_Toc32479202)

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc32479203)

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6](#_Toc32479204)

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc32479205)

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 7](#_Toc32479206)

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc32479207)

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7](#_Toc32479208)

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 8](#_Toc32479209)

[2.1 Жалобы и анамнез 9](#_Toc32479210)

[2.2 Физикальное обследование 9](#_Toc32479211)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 9](#_Toc32479212)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 11](#_Toc32479213)

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 12](#_Toc32479214)

[3.1.Консервативное лечение 12](#_Toc32479215)

[3.2 Хирургическое лечение 13](#_Toc32479216)

[3.3 Диагностика на этапе лечения 13](#_Toc32479217)

[3.4 Иное лечение 14](#_Toc32479218)

[4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 14](#_Toc32479219)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 14](#_Toc32479220)

[6. Организация оказания медицинской помощи 15](#_Toc32479221)

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 15](#_Toc32479222)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 16](#_Toc32479223)

[Список литературы 16](#_Toc32479224)

[**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций** 18](#_Toc32479225)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 20](#_Toc32479226)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 23](#_Toc32479227)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 24](#_Toc32479228)

[Приложение В. Информация для пациента 25](#_Toc32479229)

[Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 26](#_Toc32479230)

# Список сокращений

 МНО – международное нормализованное отношение

 ЛДГ - лактатдегидрогеназа

 КТ-компьютерная томография

 MCV- средний объем эритроцита

 MCН – средняя масса гемоглобина в эритроците

 МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

 MTHFR (МТГФР) – метилентетрагидрофолатредуктаза

 ФДА – фолиеводефицитная анемия

 АЛТ - аланинаминотрансфераза

 АСТ - аспартатаминотрансфераза

 УЗИ – ультразвуковое исследование

 ОЖСС – общая железосвязывающая способность

 НТЖ – насыщение трансферрина железом

 ЭГДС –эзофагогастродуоденоскопия

 ЭКГ-электрокардиография

Термины и определения

 **Фолиеводефицитная анемия** – это макроцитарная анемия, развитие которой обусловлено дефицитом фолатов в организме.

 **Фолаты** – это производные фолиевой кислоты.

 **Тетрагидрофолиевая кислота** – активная коферментная форма фолатов.

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

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

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

**Фолиеводефицитная анемия (ФДА)** – это анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластный эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией.

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

Содержание фолатов в организме человека варьирует в пределах 7-22 мг. В отличие от дефицита витамина В12 истощение запасов фолатов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины. Фолаты содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах. Но, в отличие от витамина В12, при термической обработке фолаты быстро разрушаются. При достаточном количестве свежих овощей и фруктов в рационе питания в сутки с пищей поступает 400 - 600 мкг фолатов, однако потребность существенно возрастает при беременности, быстром росте ребенка, больших физических нагрузках и резкой активации эритропоэза. Всасывается фолиевая кислота в тощей кишке, в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. После попадания в организм фолиевая кислота превращается в активный метаболит тетрагидрофолиевую кислоту. Тетрагидрофолиевая кислота – активная коферментная форма фолатов. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидин-монофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (процесс метилирования). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин [1,2,3,4,5].

 Основные причины развития дефицита фолиевой кислоты:

1. алиментарная недостаточность (частая причина у пожилых людей; недостаток употреблении сырых овощей; у новорожденных - вскармливание козьим молоком);
2. нарушение всасывания в кишечнике (резекция тощей кишки, целиакия, хронические энтериты, амилоидоз, склеродермия, лимфатические и другие опухоли тощей кишки, хронический алкоголизм);
3. использование медикаментов – антагонистов фолиевой кислоты (противоэпилептические средства, барбитураты и их производные; противоопухолевые средства-антиметаболиты; гипогликемические средства);
4. повышенная потребность в фолатах (беременность, наследственные гемолитические анемии, недоношенность, дефицит веса при рождении);
5. повышенное потребление фолатов в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);
6. повышенное выведение (гемодиализ).

Факторы, провоцирующие развитие дефицита фолатов, часто комбинируются между собой [6,7].

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

Данных о распространенности дефицита фолиевой кислоты и ФДА в России нет. Установлена связь с низкой материальной обеспеченностью, злоупотреблением алкоголем и распространенностью наследственных гемолитических анемий. Распространенность дефицита фолатов в мире значительно снизилась в результате обязательного во многих странах обогащения продуктов питания фолиевой кислотой [7].

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

D52 Фолиеводефицитная анемия

D52.0 Фолиеводефицитная анемия, связанная с питанием

D52.1 Фолиеводефицитная анемия медикаментозная

D52.8 Другие фолиеводефицитные анемии

D52.9 Фолиеводефицитная анемия неуточненная

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

Классификация отсутствует, поскольку дефицит фолатов, как правило, носит вторичный характер. Наследственные нарушения всасывания фолиевой кислоты чрезвычайно редки и их молекулярный механизм не изучен [8,9, 10, 11].

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

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для всех анемических синдромов: слабость, головокружение, одышка, сердцебиение при физической нагрузке, повышенная утомляемость, плохой аппетит, вялость или повышенная возбудимость. Кроме того, могут наблюдаться ангулярный стоматит, глоссит, диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в животе, диарея). Возможна легкая желтушнось кожи и склер, что обусловлено наличием неэффективного эритропоэза в костном мозге и, вследствие этого, повышенного разрушения гемоглобин-содержащих клеток, что приводит к повышению в крови уровня непрямого билирубина. При тяжелых формах ФДА может наблюдаться небольшое увеличение селезенки (реактивная гиперплазия). Таким образом, имеется некоторое сходство симптоматики фолиеводефицитной анемии и гемолитической анемии.

Проявления ФДА напоминают симптоматику при В12 дефицитной анемии, но обычно менее выражены. В отличие от В12–дефицита для ФДА не характерно поражение нервной системы (исключения составляют пациенты с алкоголизмом и эпилепсией, имеющие неврологическую симптоматику по другой причине) [1,2,3,4,12].

Клиническое течение ФДА зависит от причины, лежащей в основе ее развития, успеха лечения «основного» заболевания и редко бывает тяжелым, если не сочетается с другими тяжелыми «дефицитными» или гемолитическими анемиями [13,14].

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

*Диагноз ФДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств дефицита фолиевой кислоты: макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и среднего содержания гемоглобина (MCH) эритроцитов в сочетании с картиной мегалобластного кроветворения в костном мозге и низким уровнем фолатов в сыворотке крови [1,2,3,12].*

*Дифференциальный диагноз ФДА проводят с другими заболеваниями, протекающими с гемолитическим компонентом и панцитопенией:*

*· В12-дефицитная анемия;*

*· различные формы гемолитических анемии;*

*· миелодиспластические синдромы (рефрактерные анемии, в том числе и рефрактерная сидеробластная анемия, рефрактерная анемия с избытком бластов);*

*· острый эритромиелоз;*

***·*** *макроцитоз сопряженный с цитостатической терапией* *(цитарабин\*\*, гидроксикарбамид\*\*, метотрексат\*\*);*

*· заболевания печени с гиперспленизмом;*

*· первичный амилоидоз;*

*· гипотиреоз [12,14,15].*

## 2.1 Жалобы и анамнез

*Тщательный сбор анамнеза может стать решающим звеном для направленного диагностического поиска, поскольку ФДА, как правило, имеет вторичный характер (см. раздел «Клиническая картина»).*

## 2.2 Физикальное обследование

*Клинические проявления анемического синдрома - неспецифичны, а характерные признаки дефицита фолатов не позволяют провести дифференциальную диагностику с В12-дефицитной анемией. В соответствии с этим, решающее значение в диагностике ФДА имеют лабораторные исследования (см. раздел «Клиническая картина»).*

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

* **Рекомендуется** всемпациентам с неясной макроцитарной анемией проведениеследующих лабораторных исследований для диагностики ФДА [2,12,14,16]:

общий клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (МСV, МСН, МСНС);

биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, свободного и связанного билирубина, ферритина, железа, ОЖСС, трансферрина, НТЖ, гомоцистеина, цианокобаламина (В12), фолиевой кислоты (витамин В9) для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы;

прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *результаты перечисленных базовых исследований могут указывать направление дальнейшего диагностического поиска. У пациентов с синдромом мальабсорбции может наблюдаться сочетание дефицита фолатов и железа. В этих случаях типичная лабораторная картина фолиево-дефицитной анемии может нивелироваться, что препятствует своевременной диагностике заболевания и приводит к отсрочке назначения патогенетической терапии.*

 *Для ФДА характерна макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и средней концентрации гемоглобина в эритроците* *(MCH) и отрицательной прямой пробой Кумбса. Типичными морфологическими находками при просмотре эритроцитов в мазке крови являются базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота, а также единичные нормобласты. Число ретикулоцитов, как правило, снижено, но может быть и нормальным. Ранним признаком ФДА служит гиперсегментация ядер нейтрофилов, гранулоцитопения и тромбоцитопения без геморрагических проявлений.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ФДА проведениецитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) для верификации диагноза [2,3,12,13,14].

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

**Комментарии:** *для ФДА типично резкое повышение клеточности костного мозга и наличие мегалобластов (более 10%).*

 *Исследование костного мозга необходимо проводить до начала терапии фолиевой кислотой, т.к. характерные признаки мегалобластного кроветворения в костном мозге исчезают через несколько часов после приема фолиевой кислоты.*

 *Морфологический анализ костного мозга является основным доказательством мегалобластного эритропоэза, характерного для ФДА. Однако в последние годы во многих странах снижение уровня фолатов в сыворотке крови считается достаточным критерием для установления диагноза ФДА. Подтверждением диагноза ФДА служат сниженные (менее 4 мг/л, при норме 5-9 нг/мл) показатели фолатов в сыворотке крови в сочетании с нормальной или повышенной концентрацией витамина В12 и отрицательной прямой пробой Кумбса. Характерными, но неспецифическими, лабораторными признаками ФДА являются гипербилирубинемия (за счет непрямой фракции), повышенные показатели ЛДГ и гомоцистеина в сыворотке крови. Иногда пограничный уровень фолатов (4-8 мг/л) ассоциируется с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови, что следует расценивать как дефицит фолатов. Напротив, пограничные уровни фолиевой кислоты в сочетании с нормальным уровнем гомоцистеина в сыворотке не являются доказательством дефицита фолатов [10]. Гипергомоцистеинемия является характерным признаком ФДА, особенно если у пациента имеет место широко распространенные в популяции мутации генов фолатного цикла (кодирующие фермент метилентатрагидрофолатредуктазу (МТГФР), метионин-синтазу (MTR), метионин-синтазу-редуктазу (MTRR) [17, 18, 19].*

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ФДА проведение общего анализ мочи для исключения сопутствующих заболеваний [12,14, 16].

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

**Рекомендуется** всем пациентамс подозрением на ФДА обследование на сифилис, ВИЧ и вирусные гепатиты для исключения сопутствующей патологии [12,14,16]:

1. Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) иммуноферментным методом (ИФА) в крови или определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови.
2. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.
3. Определение антигена (HВsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) и определение антител к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в сыворотке крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

* **Рекомендуется** всем пациентамс подозрением или впервые установленным диагнозом ФДАпроведение следующих инструментальных исследований для выяснения причины развития дефицита фолатов, диагностики сопутствующей патологии и оценки адаптации к анемии [2,12,14]:
	+ эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия – для выявления патологии желудочно-кишечного тракта, как причины нарушения всасывания фолиевой кислоты;
	+ рентгенография или КТ органов грудной клетки для исключения инфекционных заболеваний легких, как причины анемии хронических заболеваний;
	+ УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза для дифференциальной диагностики с анемиями другой этиологии; УЗИ щитовидной железы - для исключения аутоиммунного тиреоидита;
	+ ЭКГ для выявления сопутствующей патологии сердца и оценки степени адаптации к анемии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

**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

*Своевременная диагностика и лечение ФДА, а также устранение причины ее развития, как правило, приводит к быстрой ликвидации дефицита фолатов и восстановлению гематологических показателей через 4-6 недель.*

* **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом ФДА назначение фолиевой кислоты\*\* для восполнения дефицитов фолатов и восстановления нормобластического кроветворения. Взрослым пациентамназначается прием фолиевой кислоты\*\* в дозе 2-5 мг в сутки. Детям первого года жизни назначают фолиевую кислоту\*\* в дозе 0,25-0,5 мг/кг в сутки в течение месяца. В старшем возрасте суточная доза составляет 1 мг/сутки. Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты\*\* следует увеличить до 5-15 мг/сутки[1-3, 12, 14, 16].

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

**Комментарии:** *режим дозирования фолиевой кислоты подбирается индивидуально, в зависимости от возраста пациента.*

## 3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

## Диагностика на этапе лечения

* Рекомендуется пациентам с ФДА, получающим лечение фолиевой кислотой\*\*, проводить контроль эффективности лечения с помощью исследования клинического анализа крови с подсчетом ретикулоцитов на 7 - 10 день от начала лечения, далее - 1 раз в неделю в течение месяца, после достижения ремиссии - 1 раз в 2 месяца [1-3, 12,14].

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

 Комментарии: *наличие ретикулоцитарного криза на 7-10 день лечения лекарственными препаратами фолиевой кислоты\*\* является важным критерием эффективности лечения ФДА. Однако данный феномен выражен гораздо слабее, чем при лечении В12-дефицитной анемии.*

*Признаки улучшения состояния пациента, уменьшение «анемических» жалоб, появляются после первой недели приема препарата, а повышение уровня гемоглобина начинается через 10-12 дней. Нормализация гемоглобина наблюдается, как правило, через 4-6 недель от начала лечения и является окончательным подтверждением правильности диагноза.*

 *Эффективность терапии можно также оценить по нормализации сывороточных показателей фолатов, ЛДГ, свободного и связанного билирубина*, *гомоцистеина. Дополнительную информацию об эффективности лечения может представить динамика сывороточных показателей обмена железа (снижение или нормализация показателей ферритина и железа).*

*Длительность терапии ФДА определяется причиной, лежащей в основе ее развития. Курс лечения длительностью 4 месяца обычно достаточен для достижения ремиссии. Однако если основная причина дефицита фолатов не устранена, требуется длительный или постоянный прием фолиевой кислоты\*\* (2-4 мг в сутки), например, при наследственных гемолитических анемиях или врожденной гипергомоцистеинемии, обусловленной гомозиготной мутацией гена МТГФР.*

*При сочетании дефицита Витамина В9 (фолиевая кислота\*\*) с дефицитом витамина В12 (цианокобаламин\*\*) лечение следует начинать с назначения лекарственных препаратов витамина В12, далее присоединяют препараты фолиевой кислоты\*\*.*

## 3.4 Иное лечение

Обезболивание и диетотерапия не применяется.

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

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с фолиеводефицитной анемией нет.

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

*Диспансерное наблюдение пациентов проводится с учетом причин развития дефицита фолиевой кислоты (основного заболевания, особенностей питания).*

* **Рекомендуется** пациентам с риском развития дефицита фолатов назначение профилактической терапии фолиевой кислотой; к категории «риска» относятся пациенты [1,2,3, 12,14]:
* с наследственными гемолитическими анемиями;
* с синдромом мальабсорбции (целиакия, хроническими воспалительные заболевания кишечника);
* с гипергомоцистеинемией, ассоциированной с *мутациями генов фолатного цикла (кодирующих фермент метилентатрагидрофолатредуктазу (МТГФР), метионин-синтазу (MTR), метионин-синтазу-редуктазу (MTRR);*
* находящиеся на программном гемодиализе;
* получающие лечение препаратами-антагонистами фолиевой кислоты.

 В детской практике фолиевая кислота\*\* (в дозе 0,25-1,0 мг/сутки) назначается недоношенным детям, детям с низкой массой тела при рождении, детям, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями и заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции. У взрослых пациентов профилактическая доза фолиевой кислоты\*\* составляет 2 мг/сут. Длительность профилактики определяется индивидуально.

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

**Комментарии:** *с учетом**повышенной потребности в фолатах в период беременности в последние годы практикуется профилактическое назначение фолиевой кислоты беременным женщинам для предотвращения развития дефектов нервной трубки плода [1,2,3, 12,14].*

6. Организация оказания медицинской помощи

**Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:**

1. глубокая анемия с выраженным гипоксическими проявлениями и отсутствием адаптации к низкому уровню гемоглобина (декомпенсация анемии).

**Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:**

1) диспансерное обследование, в том числе при первичной постановке диагноза ФДА умеренной или тяжелой степени.

**Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

1) регресс симптомов декомпенсации анемии, окончание обследования для выявления причины развития дефицита фолатов.

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

Прогноз фолиеводефицитной анемии – благоприятный. Выявление ФДА является, своего рода, «предупреждением» о возможном ухудшении общего состояния здоровья пациента и требует проведения анализа условий труда и быта пациента, диагностики латентно протекающих заболеваний и/или наследственных дефектов метаболизма, лежащих в основе установленного дефицита фолатов. Необходимо учитывать наличие приобретенных (курение, неэффективный эритропоэз, хроническая почечная недостаточность и др.) и врожденных (гомозиготная мутация гена МТГФР) факторов риска развития гипергомоцистеинемии. Дефицит фолатов в таких случаях может резко повысить риск развития тромботических осложнений и осложнений беременности, что определяет необходимость длительной или постоянной поддерживающей терапии фолиевой кислотой (2- 4мг/день) [19, 20].

Критерии оценки качества медицинской помощи

| **№** | **Критерии качества** | **Уровень убедительности рекомендаций**  | **Уровень достоверности доказательств** |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Проведен осмотр врачом-гематологом | C | 5 |
|  | Проведен общий анализ крови | C | 5 |
|  | Проведен биохимический анализ крови, включающий определение общего белка, альбумина, аланиаминотрансферазы, аспартатаминотрансфераза, мочевины, креатинина, лактатдегидрогеназы, свободного и связанного билирубина, ферритина, железа, общая железосвязывающая способность трансферрина, насыщение трансферрина железом, гомоцистеина, цианокобаламина (витамин В12), фолиевой кислоты (витамин В9) | С | 5 |
|  | Проведены всем пациентам инструментальные исследования: эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия; рентгенография или КТ органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы. | С | 5 |
|  | Проведено лечение фолиевой кислотой\*\* пациентам с установленным диагнозом фолиеводефицитной анемии | В | 3 |
|  | Назначена профилактически фолиевая кислота\*\* беременным | С | 5 |

Список литературы

1. Руководство по гематологии, под ред. А.И. Воробьев, изд. «Ньюдиамед», М, 2005, т. 3, с. 210 - 213.

2. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под общей ред. А.И. Воробьева, Москва, Литтерра, 2009 г, стр 558-561.

3. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Москва. Издательская группа «ГЭОТАР Медиа» 2015 г. С. 656

4. Woolf N. Pathology: Basic and Systemic. 1st Edition, Saunders. London 1998.

5. Naderi, N., House, J. D. Recent Developments in Folate Nutrition. New Research and Developments of Water-Soluble Vitamins, 2018. 195–213. doi:10.1016/bs.afnr.2017.12.006

6. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al., Folic acid and Folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD000951.

7. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food Nutr Bull. 2008;29:S20-34.

8. “Williams Hematology”, ed. E.Butler, M.A. Lichtman, B.S. Coller et al., 2001, 6th ed., Chapter 25, Babior B.M., Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. pp. 305 -318, Chapter 37, Babior B.M., The megaloblastic anemias. 425 – 445.

9. Zittoun J. Congenital errors of folate metabolism. Bailliere’s Clin Haematol 1995; 8(3):603–16.

10. Whitehead VM Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):125-36.

11. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. Cell 2006;127(5):917–28.

12. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. Med Clin North Am. 2017 Mar;101(2):297-317.

13. Green R, Dwyre DM. Evaluation of macrocytic anemias. Semin Hematol 2015;52:279–86.

14. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. J Gen Fam Med. 2017;18:200–204. https://doi.org/10.1002/jgf2.31

15. De Bruyn E, Gulbis B, Cotton F. Serum and red blood cell folate testing for folate

deficiency: new features? Eur J Haematol 2014;92(4):354–9.

16. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Clin Invest 1988;81(2):466–74.

17. Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. Semin Hematol 1999;36(1):47–64.

18. Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. Pol Arch Intern Med. 2017 May 31;127(5):352-360. doi: 10.20452/pamw.3985.

19. Spivak JL. Masked megaloblastic anemia. Arch Intern Med 1982;142(12)

20. Wilson RD et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. J Obstet Gynaecol Can. 2015 Jun;37(6):534-52.

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

Члены Национального гематологического общества

1. Лукина Е.А.1, д.м.н., профессор, зав. научно-клиническим отделением орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России
2. Цветаева Н.В.1, к.м.н., старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России
3. Сысоева Е.П.1, к.м.н., старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России
4. Пономарев Р.В.1, врач-гематолог, аспирант отделения орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России
5. Двирнык В.Н.1, к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России

Члены Национального общества детских гематологов и онкологов

1. Румянцев А.Г.2, д.м.н., профессор, академик РАН, Президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
2. Масчан А.А. 2, д.м.н., зам. генерального директора ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов.
3. Демихов В.Г.3 — д.м.н., профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член Европейской гематологической ассоциации (EHA).
4. Скобин В.Б.3, к.м.н., врач-гематолог Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
5. Журина О.Н.3, к.м.н., зав. лабораторией Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России)

2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

3. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: у авторов отсутствует конфликт интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врачи-терапевты

2. врачи-педиатры

3. врачи-акушеры-гинекологи

4. врачи -гастроэнтерологи

3. врачи -гематологи

Методология сбора доказательств

**Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:**

* Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях;
* Поиск в электронных базах данных.

**Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

* Обзоры опубликованных мета-анализов;
* Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Методы, использованные для качества и силы доказательств:**

* Консенсус экспертов;
* Оценка значимости доказательств проводилась в соответствии со шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (Табл. 1) и для методов профилактики, лечения и реабилитации (Табл. 2).

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **УДД** |  **Расшифровка**  |
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

**Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.3).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

* Консенсус экспертов;
* Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 3).

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

|  |  |
| --- | --- |
| **УУР** | **Расшифровка** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)  |
| B | 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)  |
| C | 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)  |

**Окончательная редакция**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

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

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

Нет

# Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Содержание фолатов в организме человека составляет 7-22 мг. Истощение их запасов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины. Фолаты содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах, но при термической обработке быстро разрушаются. При достаточном количестве свежих овощей и фруктов в рационе питания в сутки с пищей поступает 400 - 600 мкг фолатов, однако потребность существенно возрастает при беременности, быстром росте ребенка, больших физических нагрузках. Основными причинами дефицита фолиевой кислоты является недостаточное поступление с пищей (частая причина у пожилых людей, недостаток употреблении сырых овощей, у новорожденных - вскармливание козьим молоком), нарушение всасывания в кишечнике (резекция тощей кишки, целиакия, хронические энтериты, амилоидоз, склеродермия опухоли тощей кишки, хроническая алкогольная интоксикация), использование медикаментов, препятствующим усвоению фолиевой кислоты (противосудорожные препараты, фенобарбитал\*\*, метотрексат\*\*, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм)\*\*, метформин\*\*), повышенная потребность в фолатах (беременность, наследственные гемолитические анемии, недоношенность, дефицит веса при рождении), повышенное выведение фолатов (гемодиализ).

Факторы, провоцирующие фолиевый дефицит, часто комбинируются между собой.

Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению образования эритроцитов и снижению уровня гемоглобина в крови – фолиеводефицитной анемии.

После начала лечения фолиевой кислотой признаки улучшения состояния пациента, уменьшение «анемических» жалоб, появляются после первой недели приема препарата, а нормализация уровня гемоглобина происходит через 4 - 6 недель от начала лечения.

Профилактический прием фолиевой кислоты\*\* показан детям из группы риска (недоношенные, родившиеся с малым весом), беременным, пациентам с синдромом нарушения всасывания питательных веществ в кишечнике, с наследственными гемолитическими анемиями, пациентам на гемодиализе.

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

Нет.