



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Фолиеводефицитная анемия

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D52**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Пересмотр не позднее: **2023**

ID: **540**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное гематологическое общество**
- **Национальное общество детских гематологов, онкологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

МНО – международное нормализованное отношение

КТ – компьютерная томография

MCV – средний объем эритроцита

MCH – средняя масса гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MTHFR (МТГФР) – метилентетрагидрофолатредуктаза

ФДА – фолиеводефицитная анемия

УЗИ – ультразвуковое исследование

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 (группы 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 [1–4].

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 препараты, барбитураты и их производные; противоопухолевые препараты; препараты для лечения сахарного диабета);
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 [5,6].

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 [6].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической 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 [7–9].

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 желтушность 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) [1-3, 10]

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 [11,12].

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 [1–3,10]/

Дифференциальный диагноз ФДА проводят с другими заболеваниями, протекающими с гемолитическим компонентом и панцитопенией [11-13]:

- *V12-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.*

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** всем пациентам с неясной макроцитарной анемией проведение следующих лабораторных исследований для диагностики ФДА [1,3,11,12,14–16]:
 - общий клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и эритроцитарных индексов (MCV);
 - определение уровня витамина В12 в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови;
 - биохимический анализ крови, включающий определение лактатдегидрогеназы, свободного и связанного билирубина, ферритина, железа, трансферрина, гомоцистеина для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы;
 - прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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 проведение цитологического 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 не прямой 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 метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР), метионинсинтазу (MTR), метионин-синтазу-редуктазу (MTRR)).

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

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 пациентам и детям старше 1 года назначается прием фолиевой кислоты** в дозе 1-5 мг в сутки (детям в возрасте 1-3 лет – вне зарегистрированных показаний). Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты** следует увеличить до 5-15 мг/сутки [3,14,17].

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.

3.3 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 (или реже при гемоглобине > 100 г/л), после достижения ремиссии – 1 раз в 2 месяца в течение полугода, далее раз в 6-12 месяцев [1,3].

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 фолиевой кислоты с дефицитом витамина В12 лечение следует начинать с назначения лекарственных препаратов витамина В12, далее (после купирования дефицита витамина В12) 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:
 - с наследственными гемолитическими анемиями [18];
 - с гипергомоцистеинемией, ассоциированной с мутациями генов фолатного цикла (кодирующих фермент метилентатрагидрофолатредуктазу (МТГФР), метионин-синтазу (MTR), метионин-синтазу-редуктазу (MTRR) [19];
 - получающие лечение препаратами-антагонистами фолиевой кислоты [20];
 - беременные женщины [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- с синдромом мальабсорбции (целиакия, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника) [22];
- находящиеся на программном гемодиализе [23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в детской практике профилактическая доза фолиевой кислоты** составляет 25-50 мкг/сут для детей до 3 лет, 75 мкг/сут для детей 4-6 лет и 100 мкг/сут для детей 7 лет и старше, назначается детям, страдающим хроническими воспалительными заболеваниями и заболеваниями кишечника с синдромом мальабсорбции. У взрослых пациентов профилактическая доза фолиевой кислоты** составляет 150-200 мкг/сут. Длительность профилактики определяется индивидуально.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. глубокая анемия с выраженными 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 длительного профилактического приема [19, 20].

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 лактатдегидрогеназы, свободного и связанного билирубина, ферритина, железа, гомоцистеина, цианокобаламина (витамин В12), фолиевой кислоты (витамин В9)	C	5
3	Проведено лечение фолиевой кислотой** пациентам с установленным диагнозом фолиеводефицитной анемии	B	3
4	Назначена профилактически фолиевая кислота** беременным	C	5

Список литературы

1. Руководство по гематологии: в 3 т. / ed. Воробьев А.И. М.: “Ниюдиамед,” 2005.
2. Воробьев А.И., Аль-Ради Л.С., Андреева Н.Е. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / ed. Воробьев А.И. М.: Литтерра, 2009. 688 p.
3. Детская гематология. Клинические рекомендации / ed. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 p.
4. Naderi N., House J.D. Recent Developments in Folate Nutrition // *Adv. Food Nutr. Res. Academic Press Inc.*, 2018. Vol. 83. P. 195–213.
5. Ortiz Z, Shea B, Me S.-A. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review). 2009.
6. Allen L.H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency // *Food and Nutrition Bulletin. Food Nutr Bull*, 2008. Vol. 29, № 2 SUPPL.
7. Babior B.M. The megaloblastic anemias // *Williams Hematology, 6th ed.* / ed. Butler E., Lichtman M.A., Coller B.S. 2001. P. 425–445.
8. Zittoun J. 8 Congenital errors of folate metabolism // *Baillieres. Clin. Haematol. Baillieres Clin Haematol*, 1995. Vol. 8, № 3. P. 603–616.
9. Michael Whitehead V. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children // *British Journal of Haematology. Br J Haematol*, 2006. Vol. 134, № 2. P. 125–136.
10. Green R., Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes // *Medical Clinics of North America. W.B. Saunders*, 2017. Vol. 101, № 2. P. 297–317.
11. Green R., Dwyre D.M. Evaluation of Macrocytic Anemias // *Seminars in Hematology. W.B. Saunders*, 2015. Vol. 52, № 4. P. 279–286.
12. Nagao T., Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults // *J. Gen. Fam. Med. Wiley*, 2017. Vol. 18, № 5. P. 200–204.
13. De Bruyn E., Gulbis B., Cotton F. Serum and red blood cell folate testing for folate deficiency: New features? // *Eur. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd*, 2014. Vol. 92, № 4. P. 354–359.
14. Khan K.M., Jialal I. Folic Acid (Folate) Deficiency // *StatPearls. StatPearls Publishing*, 2018.
15. Егорова М.О., Цветаева Н.В., Сухачева Е.А., Комолова Е.Н. Практические рекомендации по скрининговой лабораторной диагностике анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2011; 56; 5: 24-36.
16. FORSHAW J., HARWOOD L. THE DIRECT ANTIGLOBULIN (COOMBS) TEST IN MEGALOBLASTIC ANAEMIA. // *J. Clin. Pathol. BMJ Publishing Group*, 1965. Vol. 18, № 1. P.

17. Hariz A., Bhattacharya P.T. Megaloblastic Anemia // Pathobiol. Hum. Dis. A Dyn. Encycl. Dis. Mech. StatPearls Publishing, 2020. P. 1499–1505.
18. Bolton-Maggs P.H.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis // British Journal of Haematology. John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Vol. 126, № 4. P. 455–474.
19. Maron B.A., Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia // Annual Review of Medicine. NIH Public Access, 2009. Vol. 60. P. 39–54.
20. Hagner N., Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis // Cancer Manag. Res. Dove Press, 2010. Vol. 2. P. 2–293.
21. Greenberg J.A. et al. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. // Rev. Obstet. Gynecol. MedReviews, LLC, 2011. Vol. 4, № 2. P. 52–59.
22. Lubout C.M.A. et al. Successful Treatment of Hereditary Folate Malabsorption With Intramuscular Folinic Acid // Pediatr. Neurol. Elsevier Inc., 2020. Vol. 102. P. 62–66.
23. Arnadottir M., Gudnason V., Hultberg B. Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patients: Effects on folate distribution and aminothiols concentrations // Nephrol. Dial. Transplant. Oxford University Press, 2000. Vol. 15, № 4. P. 524–528.

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

Члены Национального гематологического общества

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

Члены Национального общества детских гематологов и онкологов

1. Румянцев А.Г., 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., 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., 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 (ЕНА).
4. Скобин В.Б., к.м.н., врач-гематолог Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
5. Журина О.Н., к.м.н., зав. лабораторией Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
6. Стефанов Д.Н., научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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)

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.

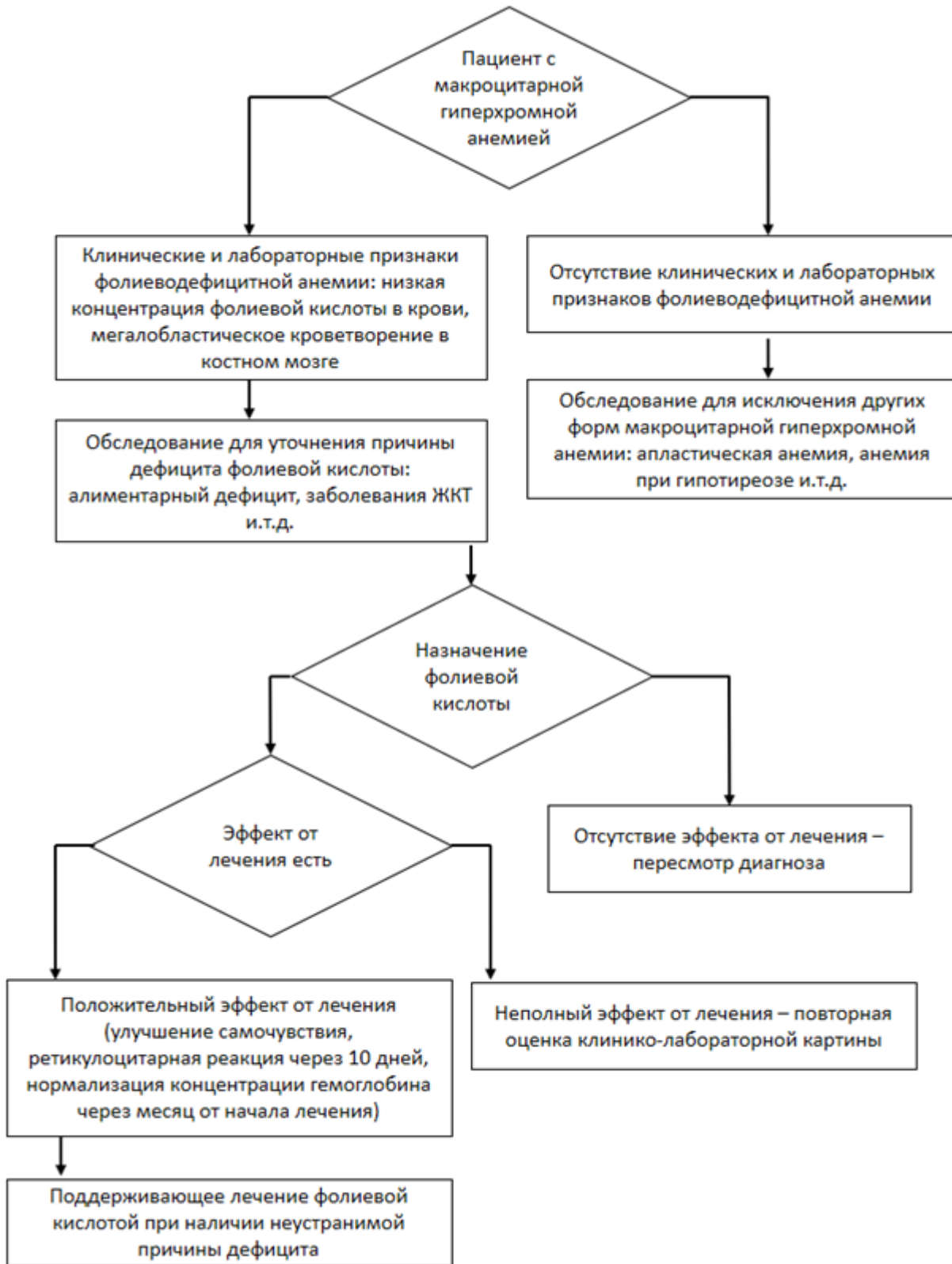
Порядок обновления клинических рекомендаций.

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 употребления 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 (противоэпилептические средства, 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 Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Нет