

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕОЧЕВИДНОЙ АНЕМИИ: ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12 У ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ

С.В. Березкина

ФГБУ "Поликлиника №2" Управления делами Президента РФ, 2-я Фрунзенская, 4, Москва, Российская Федерация, 119146.

Основные положения

Описан клинический случай пациента со злокачественным новообразованием и макроцитарной анемией.

Аннотация

Анемия является распространенной клинической ситуацией у пациентов со злокачественными новообразованиями. Ее наличие оказывает влияние на качество жизни пациентов, на выживаемость и прогноз. Однако, анемия в данной популяции многофакторна и может быть вызвана различными причинами, помимо основного заболевания. Комплексный подход и всесторонний поиск этиологической детерминанты обеспечивает своевременную диагностику и коррекцию анемического синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова. Анемия, дефицит витамина В12, злокачественное новообразование.

Автор, ответственный за переписку: Березкина С.В., 2-я Фрунзенская, 4, Москва, Российская Федерация, 119146, berezkinas@bk.ru.

Для цитирования: Березкина С.В. Клинический случай неочевидной анемии: дефицит витамина В12 у пациента со злокачественным новообразованием // Инновационное развитие врача. 2023. №3. С. 25-30. doi: 10.24412/ci-37091-2023-3-25-30

Поступила в редакцию: 25.07.2023;

поступила после доработки: 04.09.2023;

принята к печати: 18.10.2023

B12-DEFICIENCY ANEMIA IN A PATIENT WITH A CANCER: CLINICAL CASE

Svetlana V. Berezkina

Polyclinic No. 2, Office of the President of the Russian Federation, 2nd Frunzenskaya, 4, Moscow, Russian Federation, 119146.

Highlights

A clinical case of a patient with a malignant neoplasm and macrocytic anemia is described.

Abstract

Anemia is a common clinical situation in patients with malignant neoplasms. Its presence has an impact on the quality of life of patients, on survival and prognosis. However, anemia in this population is multifactorial and can be caused by various etiology besides the underlying disease. An integrated approach and a comprehensive search for a biological determinant ensures timely diagnosis and correction of anemic syndrome in patients with malignant neoplasms.

Key words. Anemia, vitamin B12 deficiency, cancer.

Corresponding author: Berezkina S.V., 2nd Frunzenskaya, 4, Moscow, Russian Federation, 119146, berezkinas@bk.ru.

Список сокращений

OAK – общий анализ крови	PLT – тромбоциты
Hb – гемоглобин	RBC – эритроциты
MCV – средняя величина объема эритроцитов	WBC – лейкоциты
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците	

Введение

Анемия является распространенной клинической ситуацией у пациентов со злокачественными новообразованиями, что может повлиять как на качество жизни, так и на выживаемость. Анемия в этой популяции многофакторна и может иметь различные причины, включая дефицит железа (хроническая кровопотеря; недостаточное поступление из-за снижения аппетита или тошноты/рвоты; увеличение выработки гепсидина, который подавляет всасывание железа при анемии хронических заболеваний), подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками; подавление эритропоэза под действием различных цитоккинов) или другие факторы (дефицит витамина B12, фолиевой кислоты, аутоиммунный гемолиз) [1, 2].

Важную роль в развитии анемии играют химиотерапия и лучевая терапия, которые оказывают прямое подавляющее действие на кроветворение. Некоторые противоопухолевые препараты (например, содержащие платину) обладают нефротоксичностью и могут вызывать анемию за счет снижения образования эритропоэтина в почках. Миелосупрессивный эффект цитотоксических препаратов может накапливаться при повторных циклах химиотерапии, что приводит к постепенному нарастанию анемии [3].

Многоцентровое исследование European Cancer Anemia Survey (ECAS), в которое было включено 15367 человека со злокачественными опухолями, показало, что распространенность анемии до начала терапии составила 39,3%, а в течение 6-месячного наблюдения при проведении специфической терапии она увеличилась до 67,0% [4].

Нужно помнить, что анемический синдром может существовать и до развития онкологического заболевания и начала специфического лечения, а значит иметь другие причины. Следовательно, необходим системный подход для определения этиологии анемии.

Описание клинического случая

В феврале 2022 года на консультацию к врачу-терапевту обратился мужчина 74 лет с жалобами на желтушность кожных покровов, одышку смешанного

характера, постепенно нарастающую слабость, раздражительность.

Из анамнеза заболевания известно, что в ноябре 2015 года пациент самостоятельно обнаружил покраснение кожи крайней плоти полового члена. Неоднократно обращался к врачу-дерматовенерологу в различные лечебно-профилактические учреждения, устанавливался диагноз баланопостит, назначалась местная терапия без значимого эффекта. В январе 2016 года была выполнена электроэксцизия крайней плоти, гистологически подтвержден плоскоклеточный рак. В дальнейшем пациент у врача-онколога не наблюдался, специфической терапии не получал.

В марте 2018 года мужчина заметил увеличение паховых лимфоузлов с обеих сторон, в связи с чем был направлен в онкологический диспансер. При дообследовании были выявлены метастазы в лимфоузлы, выполнена двусторонняя бедренно-паховая лимфаденэктомия, а также проведено 3 курса полихимиотерапии: цисплатин + 5-фторурацил. В апреле - мае 2018 г проведена дистанционная гамматерапия на пахово-подвздошные лимфоузлы слева до суммарной общей дозы 30 Грей. В августе 2018 года проведена позитронно-эмиссионная томография, признаков прогрессирования процесса не выявлено. Далее пациент регулярно наблюдается у онкоуролога, проводятся контрольные диагностические исследования, свидетельствующие о стабилизации процесса.

В марте 2021 года с жалобами на натуживание при мочеиспускании пациент обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. При остром диагностирована стриктура наружного отверстия уретры, госпитализирован в онкологическое отделение клинической больницы, где проведена уретральная мезотомия. При дообследовании перед оперативным лечением впервые в общем анализе крови (OAK) регистрируется макроцитоз (MCV (mean corpuscular volume) 128 фл, референсное значение для мужчин 78,0-103,0 фл), гиперхромия (MCH (mean concentration hemoglobin) 44,0 пг, референс для мужчин 26,0-35,0 пг/кл) при сохраненном уровне гемоглобина (Hb) 140 г/л, референс 120-172 г/л), эритроцитов (RBC (red blood cells) 3,18*10¹²/л, референс для мужчин 3,1-5,7*10¹²/л), тромбоцитов (PLT (platelets) 333*10⁹/л, референс 180-320*10⁹/л) и лейкоцитов (WBC (white blood cells) 4,7*10⁹/л, референс 4-9*10⁹/л), уровень сывороточ-

ного железа составил 8,47 мкмоль/л (референс 12,5-32,2 мкмоль/л). На дальнейшее обследование пациент направлен не был.

В контрольном ОАК от апреля 2021 года уже определяется снижение уровня Hb до 113 г/л, PLT до $138 \cdot 10^9/\text{л}$ и WBC до $3,65 \cdot 10^9/\text{л}$. Пациенту рекомендовано повторить ОАК через 3 месяца.

В июле 2021 года пациент обращается в другое лечебно-профилактическое учреждение, повторно сдает ОАК, по результатам которого наблюдается отрицательная динамика - уровень Hb 99 г/л при сохранении макроцитоза и гиперхромии (MCV 134 фл, MCH 43,8 пг/кл), уменьшение количества RBC до $2,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, сохраняется лейкопения ($3,59 \cdot 10^9/\text{л}$).

Из дополнительных обследований назначено определение уровня сывороточного железа, которое составило 10,5 мкмоль/л. Данная ситуация была расценена терапевтом, как железодефицитная анемия, рекомендовано введение препарата железа (III) в виде комплекса железа (III) гидроксида с декстраном в дозировке 100 мг в форме внутримышечных инъекций. Через 14 дней от начала терапии был проведен контрольный ОАК, однако значимых изменений по показателям красной крови не было выявлено: Hb 98 г/л, RBC $2,22 \cdot 10^{12}/\text{л}$, концентрация железа в сыворотке крови 13,78 мкмоль/л.

В связи с сохранением анемии пациент направляется на консультацию к врачу-онкологу для исключения прогрессирования основного заболевания. В онкологическом диспансере проводится позитронно-эмиссионная томография, по заключению которой данных за метастазирование не выявлено, однако регистрировалось повышенное накопление радиофармпрепарата в просвете желудка, что, вероятно, могло быть связано с воспалительным процессом в стенке. Далее пациенту проводится эзофагогастродуоденоскопия, где выявляются эндоскопические признаки атрофического гастрита, взята биопсия (3 фрагмента). По данным биопсии - слабо выраженный неактивный атрофический гастрит антрального отдела желудка с неполной кишечной метаплазией, хеликобактерная инфекция не выявлена (анамнестически известно, что участки атрофии, подтвержденные биопсией, выявлялись и ранее, при эзофагогастродуоденоскопии в 2020 году).

Пациент консультирован врачом-гастроэнтерологом, по результатам осмотра установлен диагноз: хронический атрофический гастрит. Из дополнительного обследования рекомендована копрограмма, назначено медикаментозное лечение: раствор железа протеин сукцилат по 30 мл в сутки в течение 2 недель и висмута трикалия дицитрат по 120 мг 2 раза в день.

После консультации врача-гастроэнтеролога пациент провел рекомендованную терапию, однако положительной динамики не отметил. Далее за медицинской помощью не обращался, хотя состояние прогрессивно ухудшалось: нарастала одышка, появилась желтушность кожных покровов, эмоциональная лабильность, снизился общий фон настроения. По настоянию родственников повторно обратился за консультацией терапевта.

Из анамнеза жизни известно, что ранее у пациента диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в связи с чем получает тамсулозин 0,4 мг. Вредных привычек не имеет, операции (кроме вышеуказанных) не проводились, травм не было. Аллергологический анамнез не отягощен. По наследству онкологические заболевания или заболевания желудочно-кишечного тракта отрицает. На производстве с вредными факторами не работал. До лета 2021 был физически активен, занимался горными лыжами.

При объективном осмотре: состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,3 С. Сознание ясное. Ориентирован во времени, месте и собственной личности. Положение активное. Кожные покровы с лимонно-желтым оттенком. Видимые слизистые бледные, язык малиновый, гладкий, "лакированный". Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений составила 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений составила 90 ударов в минуту, дефицит пульса не определяется. Артериальное давление на левой и правой руке составляет 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Мочиспускание, дефекация без особенностей.

По результатам анализа жалоб, анамнеза, осмотра и данных медицинской документации была диагностирована макроцитарная анемия, заподозрен дефицит витаминов группы В (фолиевой кислоты (B9) и B12). С учетом данных эзофагогастродуоденоскопии (наличие атрофии и кишечной метаплазии слизистой желудка) составлен план дообследования: уровень ретикулоцитов, ретикулоцитарный индекс, уровень общего и прямого билирубина, прямая проба Кумбса, уровень витамин B12, фолиевой кислоты, лактатдегидрогеназы, 25 (ОН) витамина D, общего кальция крови. С учетом атрофии слизистой оболочки желудка рекомендовано определение антител к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Касла, выполнение анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17.

Результаты дообследования представлены в таблице.

В анализе кала - без патологии (крови, гельминтов не обнаружено).

Таким образом, подтверждена мегалобластная B12-дефицитная анемия легкой степени на фоне атрофического гастрита (вероятно, аутоиммунный гастрит). Пациенту рекомендован прием следующих препаратов:

1. Цианкобаламин в дозе 200 мкг внутримышечно 1 раз в день, через день в течение 10 дней с последующим контролем общего анализа крови, ретикулоцитов; далее 20 дней по 200 мкг 3 раза в неделю, затем инъекции 2 раза в неделю 2 недели (для создания "запасов" витамина B12 в печени). Далее 1 раз в месяц по назначению. Контроль общего анализа крови каждые 3 месяца (рисунок).

2. Холекальциферол 7000 ЕД 1 раз в день в течении двух месяцев [5].

Таблица. Данные лабораторного обследования пациента

Table. Patient's laboratory examination data

Показатели/Parameters	Значение/Value	Референс/Reference
Общий анализ крови/General blood test		
Hb	94 г/л/g/L	120-172 г/л/g/L
RBC	2,21*10 ¹² /л/L	3,1-5,7*10 ¹² /л/L
HCT	28%	37-51%
PLT	169*10 ⁹ /л/L	160-320*10 ⁹ /л/L
WBC	2,26*10 ⁹ /л/L	4,9*10 ⁹ /л/L
MCV	126 фл/fl	78,0-103,0 фл/fl
MCH	42,5 пг/pg/cell	26,0-35,0 пг/pg/cell
Биохимический анализ крови/Biochemical blood analysis		
Сывороточное железо/ Iron	38,2 мкмоль/л/μmol/L	12,5-32,2 мкмоль/л/μmol/L
Латентная железосвязывающая способность/Latent iron binding capacity	<4,5 мкмоль/л/μmol/L	12,4-43,0 мкмоль/л/μmol/L
Продукт связывания трансферина/Transferrin saturation with iron	87,8%	8-50%
Трансферин/Transferrin	1,75 г/л/g/L	1,9-3,75 г/л/g/L
С-реактивный белок/С-реактив protein	1,7 мг/л/mg/L	<5,8 мг/л/mg/L
Витамин В12/Vitamin B12	125 пг/мл/pg/ml	197-882 пг/мл/pg/ml
Общий билирубин/Total bilirubin	16,5 мкмоль/л/μmol/L	3,4-20,5 мкмоль/л/μmol/L
Билирубин крови/Bilirubin blood	6,1 мкмоль/л/μmol/L	<5,0 мкмоль/л/μmol/L
Термогенный гормон/Thymid-stimulating hormone	1,69 мЕД/л/mIU/L	<0,4-4,0 мЕД/л/mIU/L
28 (28) витамин Д28 (28) vitamin D	12 нг/мл/ng/ml	>30 нг/мл/ng/ml
Проба Коумба/The Coombs Test	Отрицательная/negative	Отрицательная/negative

Пациент далее консультирован гематологом, диагноз подтвержден, терапевтическая тактика согласована.

На 10 день терапии получен положительный ответ в виде ретикулоцитарного криза (повышение уровня ретикулоцитов до 32,6%, референс 9,0-22,2%), нарастания уровня Hb до 105 г/л, RBC до 2,53*10¹²/л и гематокрита (Hct) до 30,8%, снижение уровня MCV до 122,7 фл и до MCH 41,5 пг/кл, нормализация количества WBC до 4,88*10⁹/л и PLT до 327*10⁹/л и улучшения общего самочувствия (уменьшилась слабость, одышка).

Через 1 месяц от начала терапии пациент имел следующие показатели ОАК: Hb 119 г/л, Hct 36,9%, MCV

Цианокобаламин 200 мкг 1 раз в день
(интравенная инъекция)

CyanoCoBalaMin 200 mcg 1 time a day
(intramuscular injection)

1-10 день 1-10 day	Через 1 день in one day
11-30 день 11-30 day	3 раза в неделю 3 times a week
31-44 день 31-44 day	2 раза в неделю 2 times a week
с 45 дня пожизненно from 45 days	1 раз в месяц for life 1 time per month

Рисунок. Схема лечения В12-дефицитной анемии

Picture. Treatment regimen for B12 deficiency anemia

105,4 фл и MCH 34,0 пг, WBC 4,33*10⁹/л, PLT 301*10⁹/л. Пациент стал более активен, бытовая и социальная деятельность были больше не ограничены.

Пациенту рекомендован курс инъекционного введения цианокобаламина с контролем показателей крови (ОАК, витамин В12), контролем уровня 25 (ОН) витамин Д через 2 месяца, а также проведением назначенных ранее обследований: определением антител к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Касла, анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 с повторной явкой к терапевту.

Обсуждение

Частота выявления В12-дефицитной анемии варьирует в разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина В12 обнаруживают у одного из 50 человек, а после 70 лет - у каждого 15-го пациента. Эпидемиологические исследования показали, что В12-дефицитная анемия развивается у 0,1% населения в целом и 2-3% в возрасте >65 лет (соотношение женщин и мужчин - 2:1). В соответствии с этим, в некоторых странах концентрацию витамина В12 в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации [5, 6]. У онкологических пациентов дефицит витамина В12 был выявлен у 3,9% [7].

Одной из причин возникновения дефицита витамина В12 является хронический атрофический гастрит. Повреждение париетальных клеток приводит к снижению выработки соляной кислоты и внутреннего фактора Касла, вследствие чего значительно снижается всасывание железа, витамина В12, а также кальция, витамина Д и С [6]. Однако, для формирования В12 дефицитной анемии обычно требуются годы, так как запасы витамина в организме могут быть значительными [8].

На фоне снижения секреции соляной кислоты стимулируется выработка гастрина, что в свою очередь

приводит к пролиферации энтерохромаффиноподобных клеток и повышению риска развития карцинома и аденокарциномы желудка [9, 10, 11]. При выявлении атрофических изменений слизистой желудка, в соответствии с требованиями Модифицированной Сиднейской системы с целью оценки тяжести атрофического гастрита, при взятии биопсии следует использовать систему OLGA (оперативная система оценки гастритов (определяет стадию атрофии)) и OLGIM (определяет стадию, степень и форму кишечной метаплазии) [5]. Кроме того, при подозрении на предраковые изменения желудка (атрофии, кишечной метаплазии) с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития рака желудка и определения порядка эндоскопического наблюдения рекомендуется проведение анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 [5, 12].

Одним из самых грозных осложнений В12-дефицитной анемии является развитие фуникулярного миелоза, который проявляется расстройством глубокой чувствительности, двигательными нарушениями, вегетативной дисфункцией (эректильные нарушения, дисфункция мочевого пузыря, непроизвольное опорожнение кишечника), а также нарушением памяти, депрессией, вплоть до психозов (подозрительность, агрессивность, слуховые и зрительные галлюцинации) [6, 13, 14].

Отличительной особенностью пернициозной анемии является макроцитоз, который может быть первым и единственным ее проявлением задолго до развития анемии. Кроме того, дефицит витамина В12 ухудшает гемопоэз из-за нарушения синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты, и одним из проявлений В-12 дефицитной анемии является 3-х ростковая цитопения (панцитопения) [5].

При интерпретации показателей ОАК не стоит ориентироваться лишь на показатели Hb, RBC, всегда

необходимо обращать внимание на эритроцитарные индексы, даже когда уровень Hb, RBC, Hct в норме. Показатели эритроцитарных индексов (MCV, MCH) играют важную роль в определении дальнейшей тактики и выборе метода лечения. Следует иметь в виду, что при наличии смешанного дефицита (дефицит витаминов группы В и железа) возможен нормоцитоз при анемическом синдроме [6].

Заключение

Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями развивается довольно часто, в 40–60% случаев. Она снижает качество жизни больных, ассоциируется со снижением выживаемости и эффективности противоопухолевой терапии. Причины развития анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями значительное количество: химиотерапия и лучевая терапия, дефицит железа, анемия хронических заболеваний, кровопотеря, дефицит витаминов группы В, алкоголизация, прием некоторых препаратов (метформин, метотрексат, противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, колхицин, ингибиторы протонной помпы и т.д.). Поэтому при определении этиологии анемии необходим комплексный подход в диагностике и исключение различных причин, что поможет своевременно и эффективно скорректировать причину согласно патогенетическому варианту анемического синдрома.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Информация об авторе

Березкина Светлана Васильевна, врач-терапевт кабинета медицинской профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ №2 УДП РФ, Москва, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0002-2919-0795

Svetlana V. Berezkina, MD, the Office of Medical Prevention of the Polyclinic No. 2, Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

ORCID: 0009-0002-2919-0795

Список литературы

1. Anand S., Burkenroad A., Glaspy J. Workup of anemia in cancer // Clin Adv Hematol Oncol. 2020. Vol.18, №10. P. 640-646.
2. Abdel-Razeq H., Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia // Crit Rev Oncol Hematol. 2020. No 145. P. 102837. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
3. Hariz A., Bhattacharya P.T. Megaloblastic Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
4. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multi-

national, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // *Eur J Cancer*. 2004. Vol. 40, № 15. P. 2293-306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019

5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. "Витамин B12-дефицитная анемия", 2021 год

6. Esposito G., Dottori L., Pivetta G., et al. Pernicious anemia: the hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, №8. P. 1672. doi: 10.3390/nu14081672

7. Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia // *Am J Hematol*. 2014. Vol. 89, №2. P. 203-212. doi: 10.1002/ajh.23628

8. Sadagopan N. Severe Hemolytic Anemia due to Vitamin B12 Deficiency in Six Months // *Hematol Rep*. 2022. Vol. 14, №3. P. 210-212. doi: 10.3390/hematorep14030028

9. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. "Гастрит и дуоденит", 2021 год

10. Socha D.S., DeSouza S.I., Flagg A., et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other cau-

ses // *Cleve Clin J Med*. 2020. Vol. 87, №3. P. 153-164. doi: 10.3949/ccjm.87a.19072

11. Shah S.C., Piazuolo M.B., Kuipers E.J., et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, №4. P. 1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078

12. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, №4. P. 365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883

13. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis // *Acta Biomed*. 2018. Vol. 8, №8-S. P. 88-92. doi: 10.23750/abm.v8i8-S.7921

14. Portillo S., Guevara N.A., Francis-Morel G. psychosis and seizures attributed to severe vitamin b12 deficiency: a case report // *Cureus*. 2023. Vol. 15, №6. P. e39889. doi: 10.7759/cureus.39889

References

- Anand S, Burkenroad A, Gaspy J. Workup of anemia in cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020;18(10):640-646.
- Abdel-Razeq H, Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 145:102837. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102837
- Hariz A, Bhattacharya PT. Megaloblastic Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40(15): 2293-306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. "Vitamin B12 deficiency anemia", 2021 (in Russ.).
- Esposito G, Dottori L, Pivetta G, et al. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients*. 2022; 14(8): 1672. doi: 10.3390/nu14081672
- Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 203-212. doi: 10.1002/ajh.23628
- Sadagopan N. Severe Hemolytic Anemia due to Vitamin B12 Deficiency in Six Months. *Hematol Rep*. 2022; 14(3): 210-212. doi: 10.3390/hematorep14030028
- Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations "Gastritis and duodenitis", 2021 (in Russ.).
- Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020; 87(3): 153-164. doi: 10.3949/ccjm.87a.19072
- Shah SC, Piazuolo MB, Kuipers EJ, et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2019; 51(4): 365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883
- Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018; 89(8-S): 88-92. doi: 10.23750/abm.v8i8-S.7921
- Portillo S, Guevara NA, Francis-Morel G. Psychosis and Seizures Attributed to Severe Vitamin B12 Deficiency: A Case Report. *Cureus*. 2023; 15(6): e39889. doi: 10.7759/cureus.39889