

АНЕМИИ

КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ ВСЕХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Под редакцией О.А. Рукавицына

2-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений 13

Глава 1. Общая характеристика эритропоэза. Обмен железа.

Гемоглобин. Особенности дифференцировки и строения

эритроцитов (Сахин В.Т., Зенина М.Н., Казаков С.П.) 15

- 1.1. Общая характеристика эритропоэза. Строение и функции эритроцитов 15
- 1.2. Морфология эритроцитов 31
- 1.3. Основные метаболические процессы, происходящие в эритроцитах 37
- 1.4. Разрушение эритроцитов 40
- 1.5. Строение гемоглобина. 40
- 1.6. Значение железа в организме человека. Основные белки, участвующие в метаболизме железа 46
- 1.7. Современные представления о метаболизме железа 55
- 1.8. Системные регуляторы метаболизма железа 64

Глава 2. Общие положения. Классификации анемий

(Крюков Е.В., Рукавицын О.А., Сахин В.Т.) 72

- 2.1. Общие положения 72
- 2.2. Классификации анемий. 73

Глава 3. «Дефицитные» анемии (Зенина М.Н., Сараева Н.О.,

Рукавицын О.А., Чернецов В.А.) 87

- 3.1. Железодефицитные анемии 87
 - 3.1.1. Определение железодефицитной анемии. 87
 - 3.1.2. Этиология железодефицитной анемии. 89
 - 3.1.3. Клинические проявления железодефицитной анемии . . . 93
 - 3.1.4. Диагностика железодефицитной анемии 95
 - 3.1.5. Дифференциальный диагноз железодефицитной анемии. 97
 - 3.1.6. Лечение железодефицитной анемии 99
- 3.2. В₁₂ (фолиево)-дефицитные анемии (анемии, связанные с нарушением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты и рибонуклеиновой кислоты, или мегалобластные анемии) . . . 111
 - 3.2.1. Определение В₁₂(фолиево)-дефицитных анемий. 111
 - 3.2.2. Метаболизм витамина В₁₂. 112
 - 3.2.3. Этиология В₁₂-дефицитной анемии. 115
 - 3.2.4. Клинические проявления В₁₂-дефицитной анемии 117

3.2.5. Диагностика V_{12} -дефицитной анемии	121
3.2.6. Дифференциальная диагностика V_{12} -дефицитной анемии.	124
3.2.7. Лечение V_{12} -дефицитной анемии	126
3.3. Фолиеводефицитная анемия. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение	129
3.3.1. Этиология фолиеводефицитной анемии. Метаболизм фолиевой кислоты	129
3.3.2. Клинические проявления фолиеводефицитной анемии.	131
3.3.3. Диагностика фолиеводефицитной анемии.	132
3.3.4. Дифференциальная диагностика фолиеводефицитной анемии.	133
3.3.5. Лечение фолиеводефицитной анемии.	136
3.4. Анемии беременных	136
3.4.1. Общие положения. Распространенность анемии беременных	136
3.4.2. Патогенез анемии беременных.	137
3.4.3. Терапевтическая стратегия лечения анемии беременных	138
3.4.4. Лечебная тактика при анемиях беременных.	140
3.4.5. Анемия недоношенных детей	142
Глава 4. Анемии хронических заболеваний (Крюков Е.В., Сахин В.Т., Рукавицын О.А., Рыбина О.В., Галайко М.В.)	144
4.1. Введение. Определение, эпидемиология анемии хронических заболеваний	144
4.2. Основные компоненты патогенеза анемии хронических заболеваний.	146
4.2.1. Изменения обмена железа	146
4.2.2. Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза	150
4.2.3. Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина.	151
4.3. Диагностика анемии хронических заболеваний	156
4.4. Дифференциальная диагностика анемии хронических заболеваний.	158
4.5. Анемия хронических заболеваний у пациентов со злокачественными новообразованиями	160
4.5.1. Общие положения	160

4.5.2. Особенности патогенеза анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями	161
4.5.3. Клинические проявления анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями	166
4.5.4. Лечение анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями	167
4.5.4.1. Гемотрансфузии	168
4.5.4.2. Терапия эритропоз-стимулирующими агентами	188
4.5.4.3. Терапия препаратами железа	200
4.6. Анемия хронических заболеваний у пациентов с ревматической патологией	205
4.6.1. Общие положения	205
4.6.2. Особенности патогенеза анемии хронических заболеваний у пациентов с ревматической патологией	207
4.6.3. Лечение анемии хронических заболеваний у больных с ревматическими заболеваниями	209
4.6.3.1. Гемотрансфузии	209
4.6.3.2. Терапия эритропоз-стимулирующими агентами	210
4.6.3.3. Терапия препаратами железа	210
4.6.3.4. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на анемию хронических заболеваний	210
4.7. Анемия хронических заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек	211
4.7.1. Общие положения	211
4.7.2. Особенности патогенеза анемии хронических заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек	213
4.7.3. Лечение анемии хронических заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек	215
4.7.3.1. Лечение препаратами железа	215
4.7.3.2. Лечение эритропоз-стимулирующими агентами	216
4.8. Анемия хронических заболеваний у пациентов с терапевтической патологией	217
4.8.1. Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	217
4.8.2. Анемия у пациентов с ожирением	219
4.8.3. Анемия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	220

4.8.4. Анемия хронических заболеваний у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта	224
4.9. Перспективные направления терапии анемии хронических заболеваний.	226
Глава 5. Анемии у пациентов с заболеваниями системы крови («гематологические» анемии) (Романенко Н.А., Шилова Е.Р., Романенко А.Е.)	229
5.1. Апластическая анемия.	229
5.1.1. Этиология и патогенез	229
5.1.2. Клиническое течение заболевания	231
5.1.3. Диагностика и дифференциальная диагностика апластических анемий.	232
5.1.4. Классификация апластических анемий.	234
5.1.5. Лечение.	235
5.1.6. Прогноз	241
5.2. Гемолитические анемии	241
5.2.1. Диагностика гемолитических анемий.	242
5.2.2. Классификация гемолитических анемий	244
5.2.3. Клинические проявления гемолитических анемий	245
5.2.4. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов (мембранопатии).	246
5.2.4.1. Наследственный микросфероцитоз.	246
5.2.4.2. Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз).	253
5.2.4.3. Наследственный пиропойкилоцитоз.	256
5.2.4.4. Наследственный стоматоцитоз.	257
5.2.4.5. Наследственный акантоцитоз.	259
5.2.5. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности или недостаточности ферментов эритроцитов (энзимопатии)	260
5.2.5.1. Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности пируваткиназы эритроцитов	265
5.2.5.2. Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы эритроцитов	267
5.2.5.3. Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом триозофосфатизомеразы.	272
5.2.5.4. Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом гексокиназы	274

5.2.6. Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина (гемоглинопатии)	274
5.2.6.1. Классификация гемоглинопатий	276
5.2.6.2. Патогенез гемоглинопатий	279
5.2.6.3. Метгемоглинопатия	279
5.2.6.4. Сульфгемоглинемия	281
5.2.6.5. Талассемии	282
5.2.6.6. Серповидноклеточная анемия	288
5.2.6.7. Анемии, обусловленные носительством стабильных аномальных гемоглинов.	291
5.2.6.8. Анемии, обусловленные носительством нестабильных аномальных гемоглинов	292
5.2.6.9. Смешанные гемоглинопатии	293
5.2.7. Приобретенные гемолитические анемии	293
5.2.7.1. Механические гемолитические анемии	294
5.2.7.1.1. Маршевая гемоглинурия.	294
5.2.7.1.2. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов в сосудах среднего и крупного калибра	295
5.2.7.2. Экстракорпускулярные гемолитические анемии ...	296
5.2.7.2.1. Малярия	297
5.2.7.2.2. Гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов.	299
5.2.7.2.2.1. Контакт с ядовитыми змеями и ящерицами, ядовитыми пауками, скорпионом ...	299
5.2.7.2.2.2. Гемолитическая анемия, обусловленная токсическим эффектом меди.	301
5.2.7.2.2.3. Гемолитическая анемия при ожогах	301
5.2.7.2.2.4. Шпорклеточная анемия (гемолитическая анемия с эритроцитами причудливой формы)	301
5.2.7.2.2.5. Гидремический гемолиз	303
5.2.7.3. Интракорпускулярные гемолитические анемии ...	304
5.2.7.3.1. Пароксизмальная ночная гемоглинурия, или болезнь Маркиафавы–Микели (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – D59.5)	304
5.2.7.4. Микроангиопатические гемолитические анемии. ...	309

5.2.7.4.1. Тромботическая (микроангиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура.....	310
5.2.7.4.2. Гемолитико-уремический синдром.....	313
5.2.7.5. Патология сосудистой стенки (сосудов мелкого калибра)	314
5.2.7.5.1. Геморрагический васкулит (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — D69.0) — болезнь Шенлейна–Геноха, или геморрагический микротромбоваскулит...	315
5.2.8. Иммунные гемолитические анемии.....	317
5.2.8.1. Аутоиммунные гемолитические анемии	320
5.2.8.1.1. Аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинами (антителами).....	321
5.2.8.1.2. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами.....	322
5.2.8.1.3. Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодовыми агглютинами.....	323
5.2.8.1.4. Аутоиммунная гемолитическая анемия с двухфазными холодовыми гемолизинами типа Доната–Ландштейнера.....	324
5.2.8.2. Изоиммунные (аллоиммунные) гемолитические анемии.....	329
5.2.8.2.1. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.....	329
5.2.8.3. Аллоиммунные гемолитические анемии	337
5.2.8.3.1. Тяжелые трансфузионные реакции	337
5.2.8.3.2. Легкие трансфузионные реакции	339
Список литературы.....	341

Необходимость в трансфузиях эритромаcсы может быть только в течение первых 7 дней лечения. Ограничениями для гемотрансфузий являются опасность заражения сывороточным гепатитом, трансмиссии других инфектов, аллергические реакции.

При развитии рецидива с развернутой гематологической и клинической симптоматикой концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови снижается до 70–150 нг/л. Одним из ранних критериев рецидива может быть макроцитоз, появление которого предшествует развитию анемического синдрома.

Частота развития рака желудка у больных B_{12} -дефицитной анемией в 2–5 раз выше, чем в общей популяции. Кроме того, у пациентов с B_{12} -дефицитной анемией повышен риск развития колоректального рака (особенно в течение первых 5 лет с момента диагностики) и карциноидных опухолей тонкой кишки. Связь пернициозной анемии с другими гематологическими заболеваниями не столь очевидна, однако в литературе имеются описания случаев сочетания B_{12} -дефицитной анемии с острым лейкозом, истинной полицитемией, аутоиммунной тромбоцитопенией, аутоиммунной гемолитической анемией.

3.3. ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

3.3.1. Этиология фолиеводефицитной анемии.

Метаболизм фолиевой кислоты

Заболевание относится к группе мегалобластных анемий. Развитие мегалобластного типа кроветворения обусловлено тем, что при дефиците фолиевой кислоты нарушается влияние витамина B_{12} на синтез ДНК.

Фолиевая кислота — это претоилмоноглутаминовая кислота. Она является водорастворимым, термолабильным витамином. В пищевых продуктах и в клетках организма фолиевая кислота содержится в виде фолиевокислых солей — полиглутаматов (фолатов). Фолаты содержатся в мясе, печени, растительных продуктах (шпинат, спаржа, салат, бобовые, овощи, фрукты, грибы), дрожжах, молоке. В частности, содержание фолатов в говяжьей печени составляет 10,7 мг/г, в куриной печени — 3,6 мг/г, в салате — 2 мг/г, в спарже — 1,1 мг/г, в коровьем и женском молоке — 50 нг/г, в козьем

молоке — 6 нг/г. При кулинарной обработке, длительной варке более 50% фолатов разрушается, поэтому для обеспечения потребностей организма в фолатах необходимо употреблять свежие овощи и фрукты. Фолиевая кислота слабо связывается с белками плазмы крови и быстро усваивается клетками. Ее уровень в сыворотке зависит от диеты и сохранности энтерогепатической циркуляции. Ее запасов хватает на 3–5 мес, резкое прекращение приема фолиевой кислоты в течение 3 нед приводит к ее дефициту, поэтому при снижении поступления ее с пищей или нарушении всасывания быстро развивается фолиеводефицитная анемия.

Фолиевая кислота всасывается в подвздошной кишке и проксимальном отделе тощей кишки, где происходит ее поглощение и метилирование. Вначале фолаты пищи (полиглутаматы) превращаются в кишечнике под влиянием фермента у-глутамилкарбопептидазы в моноглутамат. Фолиевая кислота активно проходит через эпителий кишки. Затем превращается в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. После проникновения в клетки к 5-метилтетрагидрофолиевой кислоте присоединяется 6 или 7 остатков глутаминовой кислоты. Эта связь способствует сохранению фолиевой кислоты в клетках.

Фолиевая кислота и ее производные необходимы в организме для переноса одноуглеродных фрагментов. Она участвует в синтезе пиримидиновых оснований, вместе с коферментом витамина В₁₂, метилкобаламином — в синтезе тимидинмонофосфата из уридинмонофосфата. В ходе этой реакции образуется метионин из гомоцистеина. Фолиевая кислота участвует в синтезе пуринов. Необходима фолиевая кислота для образования глутаминовой кислоты из гистидина, промежуточным продуктом этой реакции является формингглутаминовая кислота.

Дефицит фолиевой кислоты может быть связан с недостаточным употреблением в пищу фолиевой кислоты, с кишечным нарушением ее всасывания, с повышенными потребностями в фолиевой кислоте. Дефициту фолиевой кислоты способствуют:

- вскармливание новорожденных козьим молоком;
- ограничение поступления с пищей продуктов, содержащих фолиевую кислоту (нарушение питания у алкоголиков, наркоманов, пожилых);
- нарушение всасывания в тонком кишечнике:
 - резекция тонкого кишечника;
 - болезнь Крона;
 - тяжело протекающие энтериты;

- синдром мальабсорбции;
- злоупотребление алкоголем;
- глютенная энтеропатия;
- спру;
- амилоидоз;
- прием некоторых лекарственных средств:
 - антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат);
 - аналогов пурина и пиримидина;
 - противосудорожных препаратов [фенитоин (Дифенин[★]), эпанутин[®], дилантин[®]]; фенобарбитала [(Фенобарбитал (Люминал^{★®})), фенобарбитон[®], барбитал [Барбитал (Веронал^{★®})];
- повышение потребности (при быстром обновлении клеток):
 - хронический гемолиз эритроцитов при талассемии, серповидноклеточной анемии и острый гемолиз;
 - миелопролиферативные синдромы;
 - беременность;
 - период новорожденности;
 - эксфолиативный дерматит;
 - быстро прогрессирующая злокачественная опухоль;
 - у пациентов на хроническом гемодиализе;
 - миелодисплазия и эритролейкоз.

Искусственное дренирование желчи может вызывать фолиевый дефицит через несколько часов.

3.3.2. Клинические проявления фолиеводефицитной анемии

Больные с дефицитом фолиевой кислоты жалуются на общую слабость, головокружение. В отличие от больных с дефицитом витамина В₁₂, боль в языке у них бывает редко. Не бывает признаков фуникулярного миелоза — парестезий, ощущения «ватных ног». У детей и молодых женщин обычно не отмечается полноты, одутловатости лица, что характерно для дефицита витамина В₁₂. Склеры глаз чаще иктеричны. В отличие от витамина В₁₂, при дефиците фолиевой кислоты у больных редко наблюдается гистаминопорная ахилия, атрофический гастрит, хотя понижение желудочной секреции встречается часто.

Изменения в нервной системе при дефиците фолиевой кислоты отличаются от поражения нервной системы при витамин-В₁₂-дефицитной анемии. У лиц, страдающих эпилепсией, дефицит фолиевой

кислоты приводит к обострению шизофрении, более тяжелым клиническим проявлениям и меньшей эффективности терапии.

Для дефицита фолиевой кислоты, так же как для дефицита витамина B_{12} , характерно появление в периферической крови макроцитоза, овальных эритроцитов. Повышены средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), и имеет место высокий цветовой показатель. Характерна базофильная зернистость в эритроцитах, остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Снижены количество нейтрофилов, тромбоцитов, уровень ретикулоцитов. В костном мозге обнаруживаются мегалобласты, такие же, как при дефиците витамина B_{12} .

Повышено содержание билирубина за счет непрямого, а также активность лактатдегидрогеназы сыворотки.

Негематологические проявления дефицита фолиевой кислоты при недостатке фолиевой кислоты обусловлены увеличением уровня гомоцистеина. Это увеличение является фактором риска для венозных тромбозов, возможно, за счет влияния избыточного гомоцистеина на эндотелий сосудов. При гетерозиготном носительстве мутации метилтетрагидрофолатредуктазы с замещением 677-го цитазина на тимидин также возрастает уровень гомоцистеина, но риск тромбозов меньший.

В эксперименте у лиц, принимавших фолиевую кислоту в большой дозе (400 мг/сут), развитие рака толстой кишки отмечалось значительно реже, чем в группе лиц, не получавших фолиевой кислоты.

3.3.3. Диагностика фолиеводефицитной анемии

О дефиците фолиевой кислоты можно думать в случае обнаружения макроцитарной и гиперхромной анемии у новорожденных, у которых нет признаков повышенного гемолиза, обнаруживается низкий уровень ретикулоцитов. Дефицит фолиевой кислоты может быть у лиц, длительно принимающих противосудорожные препараты, злоупотребляющих алкогольными напитками, у беременных женщин, не употребляющих в пищу сырые овощи и фрукты, а также у болеющих гетерозиготной талассемией или одной из форм гемолитической анемии.

Для диагностики дефицита фолиевой кислоты желательно определить содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови. Ранее для этой цели пользовались микробиологическими методами. В качестве тестмикробов использовали *Streptococcus faecalis*

и *Lactobacillus casei*. В настоящее время применяют радиоиммунологическое определение фолиевой кислоты. В норме содержание фолиевой кислоты в сыворотке у взрослых людей колеблется от 3 до 9 нг/мл. При дефиците в организме фолиевой кислоты содержание ее в сыворотке снижается. Однако нет полного параллелизма между уровнем сывороточной фолиевой кислоты и ее запасами. Если за последние несколько дней больной не получал фолиевой кислоты, уровень фолиевой кислоты сыворотки снижается независимо от запасов витамина. Употребление фолиевой кислоты приводит к быстрому повышению ее уровня в сыворотке. Более точный индикатор запасов фолиевой кислоты — ее содержание в эритроцитах. В норме содержание фолиевой кислоты в эритроцитах колеблется от 100 до 425 нг/мл. При ее дефиците уровень фолиевой кислоты в эритроцитах снижается. Этот уровень не зависит от того, какое количество фолиевой кислоты получил больной в данный день. Гемолизированные эритроциты выделяют фолиевую кислоту в сыворотку, ложно повышая сывороточный уровень, даже при внутриклеточном дефиците фолата. Уровень эритроцитарного фолата в 30 раз выше сывороточного и обычно коррелирует с таковым в тканях.

3.3.4. Дифференциальная диагностика фолиеводефицитной анемии

Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с дефицитом витамина В₁₂, а также целой группой заболеваний, при которых обнаруживается макроцитоз эритроцитов, повышение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах.

Мегалобластные анемии, не связанные с дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, развиваются вследствие генетических нарушений или на фоне приема медикаментов или токсических веществ, обуславливающих нарушение синтеза ДНК (табл. 15).

Таблица 15. Причины мегалобластных анемий, не связанных с дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты

Характер нарушений	Причина
Врожденные нарушения синтеза ДНК	<ul style="list-style-type: none"> • Гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия. • Оротовая ацидурия. • Нарушение транспорта витамина В₁₂. • Синдром Леша—Нихана. • Врожденная дисэритропоэтическая анемия.

Окончание табл. 15

Характер нарушений	Причина
Приобретенные нарушения синтеза ДНК	<ul style="list-style-type: none"> • Тиаминзависимый дефицит. • На фоне использования антинеопластических и противовирусных препаратов. • Вследствие алкогольной интоксикации

Гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия часто ассоциированы с мегалобластной анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией. Патогенез метилмалоновой ацидурии обусловлен врожденным дефектом ключевых ферментов, участвующих в метаболизме кобаламина, и дефицитом метилмалонилкоэнзима — А-мутаза. Гомоцистинурия также обусловлена дефицитом некоторых ферментов (цистатинина и тетрагидрофолатредуктазы).

Заболевания имеют схожие клинические проявления, за исключением сроков манифестации — от первых месяцев жизни до 10–40 лет. У таких пациентов нарушено глотание, наблюдаются рвота, дегидратация, метаболический ацидоз, мышечная гипотония, нистагм, церебральная атрофия. Реже отмечаются гепатомегалия, гипергликемия. Мегалобластная анемия, лейко- и тромбоцитопения развиваются примерно у 50% пациентов.

Диагноз устанавливается при обнаружении в моче метилмалоновой или гомоцистиновой кислоты. При доминировании признаков нарушения метаболизма метилмалоновой кислоты лечение заболевания должно быть направлено на ограничение потребления аминокислот, предшественниц метилмалоновой кислоты (метионина, третионина, валина и изолейцина). Во всех остальных случаях, особенно при выраженной неврологической симптоматике, могут быть эффективны большие дозы цианокобаламина (Витамина В₁₂[▲]) (не менее 1000 мкг/сут).

Нарушение транспорта витамина В₁₂ развивается при полном отсутствии транскобаламина II или его качественных дефектах. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному пути, проявляется в раннем детском возрасте (6–20 нед жизни) и в большинстве случаев имеет неблагоприятный прогноз. Клинические проявления включают мышечную слабость, нарушение глотания, диарею, язвенное поражение слизистых оболочек. В анализе крови, кроме мегалобластной анемии, обнаруживается панцитопения, характерна также гипогаммаглобулинемия.

Диагноз устанавливается на основании хроматографического или радиоиммунологического определения концентрации транскобаламина II и функциональной полноценности его молекулы. Лечение проводится большими дозами цианокобаламина (Витамина В₁₂[▲]), что позволяет иногда нормализовать дефектный гемопоэз.

Оротовая ацидурия наследуется по аутосомно-рецессивному пути и обусловлена дефектом синтеза уридин-5-монофосфата вследствие повреждения специфических ферментов. Заболевание манифестирует уже в первые месяцы жизни тяжелой мегалобластной анемией и задержкой физического и психического развития. В моче у таких пациентов определяется большое количество оротовой кислоты.

Генетически детерминированы такие патологии, как тиаминзависимая мегалобластная анемия, дефицит метионинсинтетазы (метилтетрафолатредуктазы), дефицит глутаматформиминоредуктазы, а также синдром Леша–Нихана. Большинство этих заболеваний имеют неблагоприятный прогноз. Полного восстановления нарушенных функций, несмотря на попытки экзогенной коррекции дефицита конечных продуктов синтеза, не происходит.

Мегалобластная анемия часто возникает у больных с различными онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями при лечении иммуносупрессивными препаратами, вмешивающимися в процесс синтеза ДНК. Такие осложнения характерны прежде всего для терапии меркаптопурином, циклофосфамидом (Циклофосфаном[▲]), фторурацилом (5-Фторурацил-Эбеве[▲]), цитарабином (Цитозаром[▲]), азатиоприном, метотрексатом, прокарбазином, гидроксимочевин[®] и другими антагонистами фолиевой кислоты. В меньшей степени угнетают синтез ДНК некоторые сульфаниламиды (триметоприм, сульфаметоксазол). Мегалобластную анемию вызывают также противосудорожные препараты (фенитоин, барбитураты), противовирусные средства, однако механизм их действия неясен.

В костном мозге обнаруживаются черты мегалобластического кроветворения, в периферической крови отмечаются панцитопения, появление гиперсегментированных нейтрофилов и макроцитов. Для лечения используется фолиевая кислота в дозе 15 мг/сут, что позволяет быстро восстановить гематологические показатели.

Реже мегалобластная анемия и/или неврологическая симптоматика возникает после анестезии закисью азота, которая влияет на метаболизм коэнзимов кобаламина и вторично — на метаболизм фолатов. Мегалобластная анемия чаще развивается при длительной

экспозиции (более 3–6 ч), причем ее вероятность нарастает по мере увеличения времени анестезии: мегалобластоз имеется у 1/3 пациентов, получавших анестезию в течение 5–12 ч, и у всех — при экспозиции более суток. Закись азота окисляет кобаламин и может провоцировать острое мегалобластное состояние, характеризующееся быстро развивающейся тромбоцитопенией и/или лейкопенией при отсутствии анемии. Анемия развивается значительно реже и купируется спонтанно. При длительном интермиттирующем использовании закиси азота может развиваться неврологическая симптоматика, которая аналогична фуникулярному миелозу и в большинстве случаев успешно лечится большими дозами цианокобаламина (Витамина В₁₂[▲]).

3.3.5. Лечение фолиеводефицитной анемии

Лечение осуществляют препаратами фолиевой кислоты в дозе 5–15 мг/сут, достаточной даже при нарушенном всасывании фолиевой кислоты. При выявлении дефицита фолиевой кислоты во время беременности или лактации следует назначать 5 мг лекарства, а после нормализации эритропоеза дозу можно уменьшить до 1 мг в сутки на весь период беременности и лактации. Профилактику следует проводить прежде всего у беременных, страдающих наследственными и приобретенными формами гемолитической анемии, талассемией, у беременных, когда после предыдущей беременности и родов прошло немного времени. При этом дозы должны быть не более 5 мг. Прогноз фолиеводефицитных анемий хороший. При правильной профилактике рецидивы не наступают.

3.4. АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

3.4.1. Общие положения.

Распространенность анемии беременных

С патогенетической точки зрения анемия беременных (АБ) представляет собой патологическое состояние, в развитии которого принимают участие механизмы всех трех групп («дефицитных» анемий, анемий хронических заболеваний и «гематологических» анемий). Так, в патогенезе анемии беременных играет роль недостаточность эритропоетина (важнейший элемент анемии хронических заболеваний), а в патогенезе анемии недоношенных может участвовать