

Динамика показателей эритропоэза в зависимости от ведущего патогенетического фактора и лечебной тактики у пациентов с циррозом печени

О. В. Рыбина¹, В. Т. Сахин², Е. В. Крюков³, А. В. Губкин⁴, О. А. Рукавицын⁵

¹ЧУЗ Центральная клиническая больница ОАО «РЖД-Медицина», Москва

²ФГБУЗ «Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» Минобороны России, г. Красногорск

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУЗ Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва

⁵ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Анемия – наиболее частое гематологическое осложнение у пациентов с заболеваниями печени. Сочетание многочисленных патогенетических факторов приводит к развитию железодефицитной анемии (ЖДА) – диагностируется в большинстве наблюдений, анемии хронических заболеваний (АХЗ), В12- и фолиеводефицитной анемии (ВДА), а также гемолитической и апластической анемии. Проведение комплексного обследования – необходимый компонент, который позволит сформировать алгоритм лечения, направленного на ведущий патогенетический механизм развития анемии.

Материалы и методы. Обследованы 44 человека с циррозом печени: 15 женщин, 29 мужчин в возрасте от 30 до 70 лет. Все пациенты были разделены на группы в соответствии с установленным вариантом анемии: железодефицитная анемия (ЖДА), анемия хронических заболеваний (АХЗ) и сочетание ЖДА и АХЗ, а также по виду проведенной терапии (терапия препаратами железа, терапия витаминами группы В и лечение только основного заболевания).

Результаты. Выполнен сравнительный анализ показателей красного ростка кроветворения до и после проведенного лечения. Клинически значимый прирост гемоглобина и эритроцитов не наблюдался ни в одной из исследуемых групп. Выявлен статистически значимый прирост гематокрита и эритроцитарных индексов группе ЖДА в результате применения препаратов железа. При сравнении пероральных и парентеральных форм препаратов железа у пациентов с ЖДА эффект от терапии оказался схожим без преимуществ в какой-либо из групп. В группах АХЗ и АХЗ+ЖДА не выявлено достоверных изменений показателей красного ростка кроветворения ни при одном из вариантов терапии.

Заключение. Лечение только основного заболевания недостаточно для восстановления гемоглобина. Терапия препаратами железа, независимо от формы приема может быть эффективна у пациентов с ЖДА. Витаминотерапия может применяться только как дополнительное средство при лечении анемии. Необходимо дальнейшее наблюдение для разработки более эффективного протокола терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, гемоглобин, цирроз печени, препараты железа, витаминотерапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamic changes in erythropoiesis parameters depending on the leading pathogenetic factor and treatment in patients with liver cirrhosis

O. V. Rybina¹, V. T. Sakhin², E. V. Kryukov³, A. V. Gubkin⁴, O. A. Rukavitsyn⁵

¹Central Clinical Hospital Russian Railways, Moscow, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia

³Military medical academy of S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

⁵Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Anemia is the most frequent hematological pathology in patients with liver disease. The combination of pathogenetic factors leads to the iron deficiency anemia (IDA) – the most common type of anemia; anemia of chronic diseases (ACD), B12 and folate deficiency anemia (ACA), hemolytic and aplastic anemia. Full examination is a necessary component that will make form an algorithm treatment aimed at the leading pathogenetic mechanism of anemia.

Materials and methods. 44 people with cirrhosis were examined: 15 women, 29 men aged from 30 to 70 years. All patients were divided into groups in accordance with the established type of anemia: iron deficiency anemia (IDA), anemia of chronic diseases (ACD) and a combination of IDA and ACD), as well as by the type of therapy performed (therapy with iron preparations, therapy with B vitamins and treatment only of the underlying disease).

Results. A comparative analysis of blood parameters was performed before and after the treatment. A clinically significant increase in hemoglobin and erythrocytes was not observed in any of the studied groups. A statistically significant increase in hematocrit and erythrocyte indices in the IDA group was revealed as a result of the use of iron preparations. When comparing oral and parenteral types of iron preparations in patients with IDA, the effect of therapy was similar without advantages in any of the groups. In the groups of ACD and ACD + IDA were no significant changes in the indices of the red hematopoietic line were revealed in any of the therapy options.

Conclusion. Treatment of the underlying disease alone is not enough to restore hemoglobin. Iron therapy, regardless of the form of administration, can be effective in patients with IDA. Vitamin therapy can only be used as an adjunct in the treatment of anemia. Further monitoring is needed to develop a more effective therapy protocol.

KEYWORDS: anemia, hemoglobin, liver cirrhosis, iron therapy, vitamin therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Течение хронических воспалительных заболеваний печени часто ассоциировано с гематологическими отклонениями, среди которых анемия – наиболее частое осложнение, которое может быть диагностировано до 75 % пациентов [1–7].

Наиболее часто к развитию анемии (в первую очередь, железодефицитной анемии – ЖДА) приводит острая и хроническая кровопотеря из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это серьезное осложнение портальной гипертензии и вторая по частоте причина смертности у пациентов с циррозом печени [2, 8]. Снижение гемоглобина также может наблюдаться в результате гемолиза, хронического воспаления ткани печени, воздействия вирусов и токсинов (алкоголя), побочного эффекта препаратов (особенно при лечении вирусных гепатитов) [8]. Комбинация всех этих факторов приводит к развитию железодефицитной анемии (ЖДА), анемии хронических заболеваний (АХЗ), В12- и фолиеводефицитной анемии (ВДА), а также гемолитической и апластической анемии [4–7].

Кроме того, в норме печень синтезирует гепсидин – основной белок-регулятор гомеостаза железа в организме. Роль гепсидина при заболеваниях печени до конца не ясна, однако его дисрегуляция также может вносить вклад в развитие анемии [9–10].

Некоторые исследователи [3] выделяют ЖДА, как наиболее часто встречаемую, у пациентов с заболеваниями печени. Согласно другим данным [8], у пациентов с патологией печени наиболее распространено снижение гемоглобина в результате хронического воспаления.

Учитывая разнонаправленность данных, вопрос диагностики не только основного заболевания и характера анемии становится особенно актуальным, т.к. присоединение анемии отягощает течение основного заболевания, ухудшает общее самочувствие, снижает качество жизни пациентов [11].

Среди стандартных лабораторных исследований изменение среднего объема эритроцитов (MCV) – один из базовых критериев верификации характера анемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. На основании этого показателя можно выделить макроцитарную (MCV > 100 мкл), нормоцитарную (MCV 80–100 мкл) и микроцитарную анемию (<80 мкл). Согласно некоторым исследованиям [12], увеличение MCV может быть предиктором неблагоприятного прогноза при циррозе печени.

Оптимальный алгоритм диагностики анемии позволит подобрать лечение, направленное на ее ведущий патогенетический механизм.

Такой индивидуализированный терапевтический подход минимизирует риск возникновения побочных эффектов, восстановит уровень гемоглобина и улучшит общее самочувствие пациента

Материалы методы

С 2016г по 2022г проанализировано 44 пациента (15 женщин, 29 мужчин), наблюдавшихся в условиях гастроэнтерологического и гематологического отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД – Медицина» с доказанным циррозом печени, различной этиологии, осложненным анемией. Медиана возраста составила 58 лет (от 30 до 70 лет).

Верификация заболевания печени проводилась на основании лабораторных и инструментальных данных. В качестве лабораторных критериев у всех пациентов оценивали уровни следующих показателей: Билирубин общий – р.зн. 3–21 мкм/л, Билирубин конъюгированный – р.зн. 1–5 мкм/л, Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – р.зн. 0–41 Ед/л, Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – р.зн. 0–40 Ед/л, Щелочная фосфатаза (ЩФ) – р.зн. 40–129 Ед/л, Лактатдегидрогеназа – р.зн. 135–214 Ед/л. Исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240, производство Китай в соответствии с инструкцией.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, ультразвуковое исследование брюшной полости, эластометрия печени, эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия применялись для установления характера заболевания печени, степени фиброза, наличия/отсутствия варикозно-расширенных вен пищевода и кишечника.

В исследование были включены только пациенты с циррозом печени класса А и В по шкале Child–Turcotte–Pugh. Пациенты с декомпенсацией заболевания печени (класс С по Child–Turcotte–Pugh), с уровнем гемоглобина менее 70 г/л, с явными признаками состоявшегося кровотечения любой этиологии (любой этиологии, в т.ч. негастроэнтерологической природы) были исключены из исследования. Также из исследования были исключены пациенты, у которых было выявлено злокачественное заболевание любой локализации, декомпенсация одного или нескольких сопутствующих заболеваний, диагностирована вирусная либо бактериальная инфекция.

Диагноз анемии устанавливался на основании показателей гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [13]. Для определения патогенеза снижения гемоглобина у пациентов также оценивали: число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гематокрита, а также рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Mindray BC-5300, производство Китай. Референсные значения (р.зн.) составили: Лейкоциты (WBC) – 3,89–9,23×10⁹/л; Эритроциты (RBC) – 4,24–5,65×10¹²/л, Концентрация гемоглобина (HGB) у женщин > 120 г/л; у мужчин > 130 г/л, Гематокрит (HCT) – 39,1–51,3 %, Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin -MCH) – 27–34 пг, Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume -MCV) – 86–102 фл, Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC) – 315–350 г/л, Ширина распределения эритроцитов, коэффициент вариации (red cell distribution width – RDW-CV) – 11,4–15,29 %, Ширина распределения эритроцитов, стандартное отклонение (RDW-SD) – 38,3–51,62 фл Тромбоциты (PLT) – 146–421×10⁹/л, Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 2–10 мм/час.

Уровень сывороточного железа (р.зн. – 11–28 мкмоль/л) (далее – железа) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240, производство Китай в соответствии с инструкцией.

Определение уровня, общей железосвязывающей способности (ОЖСС, р.зн. – 44,8–76,1 мкмоль/л), ненасыщенной железосвязывающей способности (НЖСС-22,3–61,7

мкмоль/л), концентрацию трансферрина (р.зн. – 2–3,6 г/л), ферритина (р.зн. – 30–400 нг/мл), С-реактивного белка (СРБ, р.зн. – 0–5 мг/л), Витамина В12 – (р.зн. 141–489 пмоль/л), фолиевой кислоты – (р.зн. 3,89–32,2 нг/мл), эритропоэтина (р.зн. 3,5–17,6 мМЕ/мл) производилось на анализаторе Cobas 8000, (производитель Roche, Швейцария).

Согласно имеющимся к настоящему времени сведениям [14–15] уровень ферритина менее 45 нг/мл характерен для ЖДА, увеличение этого показателя свыше 100 нг/мл – признак АХЗ, значения в пределах 45–100 нг/мл указывают на смешанный характер анемии.

На основании уровня ферритина пациенты были распределены на 3 группы: 1) пациенты с патологией печени, осложненной ЖДА (n=14); 2) пациенты с патологией печени, осложненной АХЗ (n=16); 3) пациенты с патологией печени, осложненной анемией смешанного характера: ЖДА+АХЗ (n=14).

Количество пациентов, их возраст, среднее значение уровня ферритина и СРБ, наличие дефицита витамина В9 и/или В12, а также варианты проводимой терапии указаны в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, терапия пероральными и парентеральными препаратами железа проводилась крайне небольшому количеству пациентов в группах АХЗ и АХЗ+ЖДА, в связи с чем принято решение объединить эту терапию в обеих группах и оценивать эффект от терапии препаратами железа в целом. В качестве пероральных препаратов железа применялось двухвалентное железо (сульфат и fumarat железа) у 9 пациентов, у одного – трехвалентное железо (железа (III) гидроксид полимальтозат) в связи с непереносимостью двухвалентного. Парентеральные препараты железа (III) гидроксид сахарозного комплекса были использованы у всех пациентов (n=12).

Также у 19 из 44 пациентов проводилось исследование эритропоэтина. И только у 4 пациентов этот показатель находился в пределах референсных значений, у остальных 15 данный показатель находился выше референсных значений.

У результатов показателей клинического анализа крови, ферритина, С-реактивного белка, витаминов В12 и В9

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов

Характеристика пациентов	1-я группа ЖДА (n=14)	2-я группа АХЗ (n=16)	3-я группа ЖДА+АХЗ (n=14)
Соотношение мужчин и женщин	9/5	8/8	11/2
Возраст (среднее значение), лет	58,3	57,3	57,3
Количество пациентов, у которых исследовали уровень эритропоэтина (нормальное значение/повышенный уровень), n	9 (1/8)	5 (1/4)	5 (2/3)
Сниженный уровень В9 и/или В12, n	6	8	7
Терапия только основного заболевания, n	1	10	6
Терапия пероральными препаратами железа, n	6	1	3
Терапия парентеральными препаратами железа, n	8	2	2
Терапия витаминами группы В (как в монотерапии так и в качестве дополнительной терапии к лечению препаратами железа), n	5	4	3

рассчитывали медиану (М), межквартильный интервал (LQ–UQ). Для оценки достоверности изменений параметров после проведенной терапии использовали критерий Вилкоксона. Изменения показателей считали достоверными при уровне статистической значимости (р) менее 0,05. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2010, а также использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0.0.1 для расчета достоверности непараметрических статистических критериев.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно полученным данным пациенты с циррозом печени, осложненной АХЗ, составили 36,4 %. В двух остальных группах (ЖДА, ЖДА+АХЗ) наблюдалось равное распределение по 31,8 % пациентов. Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови, ферритина и СРБ до и после различных терапевтических подходов представлены в таблице 2.

Таблица 2
Показатели крови у пациентов с различными формами анемии до и после терапии, М (LQ–UQ), р

Показатель (до терапии/после терапии*)	1-я группа ЖДА/IDA, n=14	р	2-я группа АХЗ, n=16	р	3-я группа АХЗ+ЖДА, n=14	р
RBC (10 ¹² /л)	3,78 (3,49–4,15)/ 4,08 (3,85–4,60)	>0,05	3,29 (2,93–3,39)/ 3,20 (2,88–3,65)	>0,05	3,91 (3,38–4,23)/ 3,96 (3,5–4,17)	>0,05
Hb (г/л)	101 (72,75–112,5)/ 100 (88–110,75)	>0,05	111 (98–117,5)/ 105,5 (96,25–117,75)	>0,05	119 (102,75–125,75)/ 115 (103,25–125)	>0,05
HCT (%)	31 (25,2–38,07)/ 32,75 (29,67–36,2)	>0,05	32,55 (28,95–34,9)/ 31,9 (28,88–34,1)	>0,05	34,45 (33,25–36,67)/ 34,3 (32,1–37,35)	>0,05
MCV fl	77,85 (71,87–81,25)/ 79,2 (73,22–84,62)	>0,05	96 (91,7–102,925)/ 97,2 (92,95–104,2)	>0,05	89,4 (84,82–93,6)/ 89,25 (83,87–95,1)	>0,05
MCH pg	23,3 (19,97–24,77)/ 23,45 (21,95–25,65)	0,05	33,2 (31,38–36,63)/ 34,1 (31,13–36,88)	>0,05	29,45 (26,32–32,05)/ 29,5 (26,92–32,22)	>0,05
MCHC g/l	299,5 (280,75–307,75)/ 301 (295,5–303,75)	>0,05	344,5 (335–358)/ 343,5 (332,25–352,25)	>0,05	336 (304,75–347,5)/ 336,5 (316,5–348,25)	>0,05
RDW-SD-fl	51,3 (49,1–57,02)/ 57,2 (54,6–67,6)	0,01	58,35 (52,43–62,8)/ 60,3 (54,35–72,25)	>0,05	52,5 (48,87–56,25)/ 53 (50,32–60,25)	>0,05
RDW-CV-%	17,1 (16,2–18,8)/ 19,2 (15,6–23,5)	>0,05	15,35 (13,5–17,05)/ 15,75 (13,8–17,9)	>0,05	15,75 (13,72–16,8)/ 14,75 (13,77–16,05)	>0,05

Примечание. * Контроль показателей крови проводился через: - 9,5 (7,25–12,25) дней от начала терапии в первой группе; - 7 (7–11) дней от начала терапии во второй группе; - 10,5 (9,25–12) от начала терапии в третьей группе.

Таблица 3

Показатели крови у пациентов с различными формами анемии до и после терапии препаратами железа, М (LQ-UQ), р

Показатель (до терапии/ после терапии*)	1-я группа	р	2-я группа	р	3-я группа	р
	ЖДА, n=13		АХЗ, n=3		АХЗ+ЖДА, n=6	
RBC ($10^{12}/l$)	3,89 (3,48–4,55)/ 4,09 (3,95–4,61)	>0,05	3,06(2,52–3,71)/ 2,86 (2,35–3,7)	>0,05	3,86(3,34–4,16)/ 3,86 (3,32–4,11)	>0,05
Hb(g/l)	92 (69–113)/96 (88–112)	>0,05	95 (84–104)/ 86 (78–90)	>0,05	107(93,75–115,75)/ 106,5 (99,75–114)	>0,05
HCT (%)	30,2 (24,5–38,4)/ 33,9 (29,6–36,5)	0,03	28,2 (24,7–32,1)/ 25,2 (23,75–27,95)	>0,05	33,6 (31,85–34,23)/ 32,4 (31,12–33)	>0,05
MCV fl	77,7 (71,6–79,3)/ 79,1 (73–84)	0,01	92,1 (87,35–99,6)/ 91,9 (88,75–105,75)	>0,05	87,75 (82,65–98,18)/ 84,3 (81,3–97,5)	0,02
MCH pg	22,9 (19,9–24,4)/ 23,4 (21,9–25,5)	0,05	31 (28,45–33,95)/ 30,9 (28,7–34,5)	>0,05	26,35 (26,23–31,73)/ 26,8 (26,23–31,73)	>0,05
MCHC g/l	295 (280–307)/ 301 (295–303)	>0,05	337 (325,5–340,5)/ 318 (313,5–327,5)	>0,05	317 (296,5–330)/ 325,5 (312–334,5)	>0,05
RDW-SD -fl	51,9 (50,6–57,1)/ 57,95 (54,76–69,4)	0,03	64,9 (59,45–83,4)/ 66,6 (61–93,8)	>0,05	52,4 (48,9–56,05)/ 52,85 (51,03–60,75)	>0,05
RDW-CV -%	17,5 (16,5–18,8)/ 20,4 (16,95–23,58)	>0,05	17,8 (17,35–22,3)/ 17,9 (17,6–23,45)	>0,05	16,8 (16,2–17,85)/ 15,7 (15,13–16,05)	>0,05
СРБ	2 (0,36–6,93)/ 1 3,19 (5,06–16)	>0,05	92,03 (71,02–215,4)/ 50,52 (44,76–54,74)	>0,05	10,27(8,49–11,08)/ 7,18 (4,59–10,25)	>0,05
Ферритин	10,89 (7–15,77)/ 430(295,85463,05)	<0,001	439,3 (424,15–700,15)**		77,65 (56,25–97,83)/ 323 (184,98–574,5)	

Примечания. *Во второй выборке возможна недостаточная достоверность результатов из-за крайне небольшого количества пациентов.

**Исследование показателя проводилось только до терапии.

Таблица 3.1

Показатели крови у пациентов с различными формами анемии до и после терапии пероральными и парентеральными препаратами железа, М (LQ-UQ), р

Вариант терапии	Показатель клинического анализа крови							
	RBC (10 ¹² /l)	Hb (g/l)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/l)	RDW-SD-(fl)	RDW-CV (%)
Пероральные препараты железа (n=5)	4,36 (3,89–4,55)/ 4,34 (4,09–4,6)	111 (92–114)/ 107 (96–112)	36,1 (30,2–37,1)/ 35,3 (31,6–36,5)	79,3 (77,7–81,9)/ 79,3 (78,2–82,6)	24,4 (23,7–24,9)/ 24,3 (23–25,7)	305 (304–307)/ 304 (303–307)	50,6 (47,9–50,6)/ 54,6 (54,5–57,2)	16,6 (16,1–16,7)/ 17,4 (15,6–18,8)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,04	>0,05
Парентеральные препараты железа (n=8)	3,59 (3,35–4,59)/ 4,05 (3,86–4,62)	84,5 (65,5–111,5)/ 91,5 (83–107,75)	27,9 (23,63–38,85)/ 31,75 (28,13–35,8)	75,2 (70,5–78,18)/ 76,35(72,8–84,28)	21,15(19,55–23,23)/ 22,65(21,4–24)	282,5 (278–298,5)/ 297 (286,75–301)	55,1 (51,6–64,33)/ 67,6 (60,8–75,9)	18,8 (17,4–22,83)/ 23,5 (20,55–24,5)
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,03	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 4

Показатели крови у пациентов с различными формами анемии до и после терапии только

Показатель (до терапии/ после терапии*)	2-я группа	р	3-я группа	р
	АХЗ, n=10		АХЗ+ЖДА, n=6	
RBC ($10^{12}/l$)	3,33(3,01–3,82)/ 3,20 (2,90–3,61)	>0,05	4,07 (3,67–4,24)/ 4,02 (3,81–4,13)	>0,05
Hb(g/l)	115 (103,75–118,05)/ 111,5 (103,5–119,25)	>0,05	127 (123–128,75)/ 124 (116,75–128,25)	>0,05
HCT (%)	33,03 (30,58–35)/ 32,04 (30–34)	>0,05	36,35 (34,88–37)/ 35,75 (35,28–37,35)	>0,05
MCV fl	98,95 (102,63–103,58)/ 98,85 (95,43–106,6)	>0,05	90,95 (85,06–93,6)/ 89,25 (85,88–94,95)	>0,05
MCH pg	33,8 (31,53–36,6)/ 34,5 (32,85–37,2)	>0,05	29,45 (28,45–31,73)/ 29,5 (28,63–31,58)	>0,05
MCHC g/l	345,5 (339,25–355,75)/ 345,5 (336,25–350,75)	>0,05	341,5 (313–345)/ 345 (322,25–350,5)	>0,05
RDW-SD -fl	60,05 (53,13–61,83)/ 60,3 (52,95–69,15)	>0,05	53,2 (49,93–60,08)/ 55 (49,23–60,25)	>0,05
RDW-CV -%	15,35 (13,63–16,93)/ 14,85 (16,73–16,93)	>0,05	13,9 (12,78–15,7)/ 14,1 (12,88–15,93)	>0,05
СРБ	22,63 (14,25–44)/ 12,37 (9,51–35,81)	>0,05	7,21 (3,59–10,51)/9 (6,25–13)	>0,05
Ферритин**	631,7 (200,15–1027,9)		77 (52,55–90,63)	

Примечания. *Оценка эффективности данного варианта терапии в 1 группе не проводилась из-за небольшого количества пациентов (n=1).

**Исследование показателя проводилось только до терапии.

Таблица 5

Показатели крови у пациентов с различными формами анемии до и после терапии витаминами группы В (как в монотерапии так и в качестве дополнительной терапии к лечению препаратами железа), М (LQ-UQ), р

Показатель (до терапии/ после терапии)	1-я группа	р	2-я группа	р	3-я группа	р
	ЖДА, n=5		АХЗ, n=4		АХЗ+ЖДА, n=3	
RBC ($10^{12}/l$)	3,89 (3,48–4,36)/ 4,09 (4,02–4,34)	>0,05	2,72 (2,11–3,34)/ 3 (2,43–3,46)	>0,05	3,33 (3,25–3,64)/ 3,16 (3,16–3,69)	>0,05
Hb(g/l)	92 (69–111)/ 95 (88–96)	>0,05	91 (72,5–111,75)/ 102,5 (85–117)	>0,05	121 (113–123)/ 115 (108,5–122,5)	>0,05
HCT (%)	30,2 (24,5–37,1)/ 31,6 (29,9–33,9)	>0,05	27,15 (20,83–33,23)/ 2,55 (24,33–34,23)	>0,05	34 (32–34,6)/ 33 (30,09–35)	>0,05

MCV fl	72,7 (71,6–77,7)/ 73,6 (73–78,2)	0,04	98,05 (93,3–103,5)/ 98,2 (94,95–105,58)	>0,05	90,06 (89,85–98,8)/ 91,5 (91,25–97,9)	>0,05
MCH pg	20,2 (19,9–23,7)/ 22,1 (21,9–23)	>0,05	34,8 (32,48–36,65)/ 35,35 (33,33–36,88)	>0,05	31,06 (31,55–35,01)/ 32,3 (31,55–34,35)	>0,05
MCHC g/l	283 (278–304)/ 297 (295–303)	>0,05	351 (340,25–358,75)/ 344 (327–359)	>0,05	355 (351,5–357,5)/ 349 (343–352)	>0,05
RDW-SD -fl	56,8 (50,6–57,1)/ 57,2 (56,2–58,7)	>0,05	54,3 (50,28–68,45)/ 65,55 (54,85–85,68)	>0,05	45,5 (44–49,95)/ 5 4 (51,45–58,7)	>0,05
RDW-CV -%	17,5 (16,7–22,4)/ 21,6 (18,8–21,09)	>0,05	13,55 (13,03–17,02)/ 15,9 (13,68–20,68)	>0,05	14,1 (12,9–17)/ 14 (13,3–14,1)	>0,05
Витамин В12 *	132 (103,91–133,8)		475,5 (429,25–887,25)		769 (515–921,5)	
Витамин В9*	8,47 (7,63–8,82)		2,21 (1,74–2,41)		2,61 (2,42–3,53)	

Примечание. *Исследование показателя проводилось только до терапии.

Как видно из таблиц 2–5 у пациентов в 1 группе показатели MCV, MCH и MCHC снижены, т.е. анемия носит гипохромный, микроцитарный характер, свойственный дефициту железа. У пациентов с АХЗ размеры эритроцитов и количество гемоглобина в них находятся в пределах референсных значений, что укладывается в рамки анемии, формирующейся на фоне хронического воспаления. Важно отметить, что в третьей группе, эритроцитарные индексы также находятся в пределах нормальных значений. Возможно, перманентная циркуляция провоспалительных цитокинов является ведущим звеном в патогенезе снижения гемоглобина у этой категории пациентов.

При сравнении эффективности различных вариантов терапии достоверный прирост эритроцитов и гемоглобина не был зарегистрирован ни в одной группе пациентов ($p>0,05$).

Наблюдается статистически значимый прирост гематокрита ($p=0,03$) и эритроцитарный индексов MCV ($p=0,01$), MCH ($p=0,05$), RDW-SD ($p=0,03$) у пациентов с ЖДА после терапии препаратами железа (как пероральных, так и парентеральных форм), что указывает на положительный эффект от проводимой терапии. Возможно, достоверного прироста гемоглобина не получено из-за недостаточной длительности наблюдения. Разделение пациентов в зависимости от пути введения препаратов железа не показало клинически значимого увеличения гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Более того, в обеих группах не отмечалось достоверного изменения эритроцитарных индексов, которые наблюдались в Таблице 3. Это может косвенно указывать на отсутствие преимущества эффективности парентеральных препаратов над пероральными.

У пациентов АХЗ, а также смешанной формой анемии (АХЗ+ЖДА), которым проводилась терапия только заболевания печени, все оцениваемые показатели красного ростка кроветворения остались без достоверных изменений ($p>0,05$), что говорит о необходимости проведения дополнительной терапии, направленной на коррекцию анемии. Согласно Weiss G. et al [16], терапия АХЗ должна быть изначально сосредоточена на лечении основного заболевания. Однако результатам нашего исследования, можно предположить, что этого не всегда может быть достаточно для нормализации показателей красного ростка кроветворения.

Терапия витаминами группы В не повлияла на прирост эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов ($p>0,05$). Достоверное увеличение MCV в 1 группе, скорее всего, связана с эффектом после терапии препаратами железа, которая также проводилась в этой группе.

Во 2й и третьей группах отсутствие эффекта, возможно, это связано с тем, что «точка приложения» у этой группы препаратов не совпадает с патогенезом АХЗ, а терапия фолиевой кислотой и цианкобаламином носит лишь вспомогательный характер в коррекции анемии.

Заключение

Пациенты с заболеванием печени, осложненным анемией нуждаются в комплексном диагностическом и лечебном подходе. Согласно полученным данным, для восстановления нормального показателя гемоглобина недостаточно сконцентрироваться только на лечении основного заболевания.

Терапия препаратами железа, независимо от формы приема может быть эффективна у пациентов с ЖДА. В то же время, применение препаратов железа у пациентов с сочетанием АХЗ и ЖДА не оказало какого-либо эффекта. Возможно, это связано с тем, что хронический воспалительный процесс играет ведущую роль в формировании этого варианта анемии.

Витаминотерапия также не оказала клинически значимого влияния, несмотря на подтвержденный дефицит, и может применяться как дополнительное средство при лечении анемии.

Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы для формирования и развития более эффективного алгоритма лечения анемии, терапевтический вектор которого будет направлен на основной патогенетический механизм.

Список литературы / References

- Gkamprela E., Deutsch M., Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* 2017; 30 (4): 405–413. DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0152>.
- Stein J., Connor S., Virgin G., et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(35): 7908–7925. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7908
- Ballester-Clau R., Vicente G.T., Ramos M.C., Blanch C.A. et al. Efficacy and Safety of Treatment With Folic Acid and Iron in Patients With Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 128. DOI: 10.3389/fmed.2020.00128
- Рыбина О.В., Сахин В.Т., Гукин А.В., Свиридова А.В., Руквицын О.А. Терапия парентеральными препаратами железа для коррекции анемии у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями. *Гематология и трансфузиология. Восточная Европа*. 2021; 7(3): 383–390. DOI: 10.34883/PL.2021.7.3.011
- Rybina O.V., Sakhin V.T., Gukin A.V., Sviridova A.V., Rukavitsyn O.A. Therapy with parenteral iron supplements for the correction of anemia in patients with gastroenterological diseases. *Hematology and transfusiology. Eastern Europe*. 2021; 7(3): 383–390. DOI: 10.34883/PL.2021.7.3.011
- Анемии: краткое руководство для практикующих врачей всех специальностей / Е.В. Крюков, В.Т. Сахин, О.А. Руквицын [и др.]; под общей редакцией О.А. Руквицы. *Anemia: a short guide for practicing physicians of all specialties* / E. V. Kryukov, V. T. Sakhin, O. A. Rukavitsyn [et al.]; under the general editorship of O. A. Rukavitsyn. – 2nd ed., revised, and additional – Moscow: Geotar-Media, 2021. – 144–226 p. no. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Геотар-Медиа, 2021. – 144–226 с.
- Губонина И.В., Шукина О.Б., Стуков Н.И. и др. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(8): 721–732. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078
- Gubonina I. V., Shchukina O. B., Stuklov N. I. et al. Anemia in inflammatory bowel diseases: approaches to diagnosis, treatment and prevention. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(8): 721–732. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-078

7. Романенко Н. А., Четкин А. В., Жигулева Л. Ю., Гришина Г. В., Бондарчук С. В., Бессмельцев С. С. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(3):265–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272
- Romanenko N. A., Chechetkin A. V., Zhiguleva L. Yu., Grishina G. V., Bondarchuk S. V., Bessmeltsev S. S. Correction of anemia and assessment of the effectiveness of red blood cell transfusions in patients with oncohematological diseases. *Clinical oncohematology*. 2018;11(3):265–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272
8. Singh S, Manrai M, Parvathi V S, Kumar D, Srivastava S, Pathak B. Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(3): 272–276. DOI:10.20524/aog.2020.0478
9. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):521–538. DOI:10.3748/wjg.v25.i5.521
10. Siddique A, Nelson JE, Aouizerat B, Yeh MM, Kowdley KV. Iron deficiency in patients with nonalcoholic fatty liver disease is associated with obesity, female gender, and low serum hepcidin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1170–1178. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.017
11. Les I, Doval E, Flavia M, Jacas C, Cardenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. (2010) 22:221–7. DOI: 10.1097/JEG.0b013e3283319975
12. Yang J, Yan B, Yang L, et al. Macrocytic anemia is associated with the severity of liver impairment in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: a retrospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):161. Published 2018 Nov 1. doi:10.1186/s12876-018-0893-9
13. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization; 1998
14. Ko C.W, Siddique Sh.M, Patel A., Harris A., Sultan Sh., Altayar O, Falck-Ytter Yn. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. 2020; 159(3):1085–1094. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.
15. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D., et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J CrohnsColitis*. 2015; 9(3): 211–222. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
16. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133 (1): 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.

Статья поступила / Received 11.03.24
Получена после рецензирования / Revised 15.03.24
Принята в печать / Accepted 15.03.24

Сведения об авторах

Рыбина Ольга Валерьевна, врач-гематолог отделения гематологии¹.
ORCID: 0000-0002-9531-1025

Сахин Валерий Тимофеевич, к.м.н., начальник отделения реанимации и интенсивной терапии кардиоцентра². ORCID: 0000-0001-5445-6028

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, начальник академии³

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением⁴. ORCID: 0000-0003-3698-7751

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., проф., начальник гематологического центра⁵. ORCID: 0000-0002-1309-7265

¹ЧУЗ Центральная клиническая больница ОАО «РЖД-Медицина», Москва

²ФГБУЗ «Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневецкого» Минобороны России, г. Красногорск

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУЗ Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва

⁵ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко», Москва, Россия

Автор для переписки: Рыбина Ольга Валерьевна. E-mail: Olya.fishka@yandex.ru

Для цитирования: Рыбина О. В., Сахин В. Т., Крюков Е. В., Губкин А. В., Рукавицын О. А. Динамика показателей эритропоэза в зависимости от ведущего патогенетического фактора и лечебной тактики у пациентов с циррозом печени. *Медицинский алфавит*. 2024; (4): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-35-40>

About authors

Rybina Olga V., hematologist at Dept of Hematology¹.
ORCID: 0000-0002-9531-1025

Sakhin Valery T., PhD Med, head of the Dept of Resuscitation and Intensive Care of the Cardiac Center². ORCID: 0000-0001-5445-6028

Kryukov Evgeniy V., DM Sci (habil.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the Academy³

Gubkin Andrey Vladimirovich, PhD Med, head of Dept⁴.
ORCID: 0000-0003-3698-7751

Rukavitsyn Oleg Anatolyevich, DM Sci (habil.), professor, head of the Hematology Center⁵. ORCID: 0000-0002-1309-7265

¹Central Clinical Hospital Russian Railways, Moscow, Russia

²Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia

³Military medical academy of S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginova, Moscow, Russia

⁵Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russia

Corresponding author: Rybina Olga V. E-mail: Olya.fishka@yandex.ru

For citation: Rybina O. V., Sakhin V. T., Kryukov E. V., Gubkin A. V., Rukavitsyn O. A. Dynamic changes in erythropoiesis parameters depending on the leading pathogenetic factor and treatment in patients with liver cirrhosis. *Medical alphabet*. 2024; (4): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-35-40>

