

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО–МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РЫБИНА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПУТИ КОРРЕКЦИИ АКТУАЛЬНЫХ
АНЕМИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ
ПИЩЕВАРЕНИЯ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.28. Гематология и переливание крови

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Крюков Е. В.

доктор медицинских наук, профессор

Рукавицын О. А.

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Определение, эпидемиология анемии у пациентов с заболеваниями ЖКТ.....	13
1.2 Этиология и патогенез анемии у пациентов с патологией ЖКТ.....	16
1.3 Клиническая картина и диагностика анемии у пациентов с патологией ЖКТ.....	25
1.4 Терапевтические подходы у пациентов с патологией ЖКТ, осложненной анемией.....	30
1.4.1 Терапия препаратами железа.....	30
1.4.1.1 Пероральные препараты железа.....	30
1.4.1.2 Парентеральные препараты железа.....	34
1.4.2 Эритропоз-стимулирующие препараты.....	38
1.4.3 Терапия витаминами В9 и В12.....	40
1.4.4 Новые варианты терапии.....	42
1.4.4.1 Препараты, нейтрализующие циркулирующий гепсидин.....	43
1.4.4.2 Ингибиторы гепсидин-ферропортинового взаимодействия.....	44
1.4.4.3 Ингибиторы синтеза гепсидина.....	44
1.4.5 Переливание эритроцитарной массы.....	46
1.5 Заключение.....	46
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	48
2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	54
2.3 Подходы к лечению анемии.....	57
2.4 Статистический анализ полученных данных.....	60
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
3.1 Оценка эффективности терапии в краткосрочной перспективе.....	62

3.1.1 Динамика показателей крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.....	62
3.1.2 Динамика показателей крови у пациентов с циррозом печени.....	73
3.1.3 Динамика показателей крови у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД.....	82
3.2 Оценка динамики показателей в долгосрочной перспективе.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Патология пищеварительной системы — понятие, объединяющее заболевания верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [4–5, 12, 81]. Манифестация, особенности течения и осложнения каждой нозологии уникальны и требуют комплексного подхода в диагностике и лечении.

Согласно данным статистики на территории Российской Федерации (РФ) с 2019 по 2021г отмечается снижение количества пациентов с впервые диагностированным заболеванием ЖКТ с 33,1 до 26,9 случаев на 1000 населения. Однако динамика инвалидизации населения в результате гастроэнтерологической патологии за этот период времени существенно не изменилась (1,1–1,0 на 10 000 населения), а смертность выросла с 65 до 74,5 случаев на 100 000 населения [9]. Данные факты могут указывать на увеличение количества пациентов с заболеваниями ЖКТ тяжелого, системного характера, ассоциированными с множественными внекишечными осложнениями, среди которых анемия занимает одно из первых мест [3, 10, 12, 16].

На сегодняшний день считается, что снижение гемоглобина присутствует у 2–5% населения в целом, из них 4–13% приходится на пациентов с заболеваниями ЖКТ [159]. К наиболее актуальным хроническим анемиям при патологии пищеварительной относят железодефицитную анемию (ЖДА) и анемию хронических заболеваний (АХЗ). ЖДА — одна из наиболее распространенных форм анемии у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями [7, 15, 31].

Анемии различной этиологии, прежде всего железодефицитная, а также анемия хронических заболеваний, их комбинация с другими формами анемий, достаточно часто встречаются у пациентов с болезнями органов пищеварения.

Являясь серьезным осложнением патологии пищеварительной системы, или сочетаясь с ним, пониженный уровень гемоглобина существенно влияет на характер течения заболевания ЖКТ и качество жизни пациентов [2–3].

Несмотря на распространенность проблемы, патогенез анемии и особенности терапевтических подходов в зависимости от характера заболевания ЖКТ у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), циррозом печени, атрофическим гастритом и неэрозивной формой гастроэзофагиальной рефлюксной болезни (НЭРБ), ассоциированной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) требуют дальнейшего изучения.

Существующие к настоящему времени клинические рекомендации, и литературные обзоры предлагают информацию по ведению пациентов с анемией только при некоторых заболеваниях пищеварительной системы (чаще всего эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, патогенез и лечение которых достаточно хорошо изучены к настоящему времени). Также в большинстве работ внимание сконцентрировано на анемии в результате кровопотери и дефицита витаминов.

Необходимо уточнить место пероральных и парентеральных форм препаратов железа, эритропозз-стимулирующих препаратов при лечении различных вариантов анемии, а также оптимальность их применения в зависимости от нозологической характеристики заболеваний ЖКТ.

Изучение этих вопросов позволит выбрать оптимальную лекарственную форму, что приведет к увеличению эффективности лечения болезней органов пищеварения и улучшению качества жизни пациентов.

Степень разработанности исследования

Анемия — одно из наиболее часто встречающихся осложнений у пациентов с заболеваниями ЖКТ, которое влияет как на качество жизни, так и на течение основного заболевания. Снижение гемоглобина носит многоступенчатый характер и зависит от совокупности множества факторов [7, 159, 161].

Симптомы анемии не специфичны и их проявление может нивелироваться на фоне течения заболевания пищеварительной системы. Это затрудняет диагностику анемии особенно на ранних этапах ее развития, что требует комплексного подхода к диагностике этого внекишечного осложнения [10, 43, 155].

В настоящее время в научной литературе представлено множество работ, посвященных как анемии в целом, так и анемии при заболеваниях ЖКТ. В 2015г на Европейском консенсусе были выделены основные положения для коррекции сниженного гемоглобина при ВЗК [55]. В 2020г разработаны и нашли практическое применение рекомендации гастроэнтерологов США по ведению ЖДА [88]. В отечественной литературе также представлены научные работы, посвященные анемии, которые характеризуют особенности эритропоэза при отдельных гастроэнтерологических нозологиях [3, 5, 7, 18].

Однако к настоящему времени до конца не установлено распределение патогенетических механизмов развития снижения гемоглобина в зависимости от характера заболевания ЖКТ. А также не проведена оценка эффективности некоторых вариантов терапии у пациентов с заболеваниями ЖКТ как краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Нормализация гемоглобина у пациентов с патологией пищеварительной системы требует комплексного подхода. Необходим тщательный анализ лабораторных данных для выделения ведущего патогенетического фактора. Такая персонализация определит необходимую комбинацию лекарственных препаратов, что в перспективе поможет оптимизировать пути коррекции анемий и сформировать максимально эффективный алгоритм лечения способный нормализовать уровень гемоглобина в максимально короткие сроки. В конечном итоге это улучшит прогноз и качество жизни пациентов с заболеваниями ЖКТ.

Цель исследования

Проанализировать особенности патогенеза анемии и разработать алгоритм, который позволит оптимизировать пути коррекции анемии у пациентов с актуальной хронической патологией пищеварительной системы.

Задачи исследования

1. Оценить распределение анемий по ведущему патогенетическому фактору и выделить их основные патогенетические механизмы в зависимости от характера гастроэнтерологической патологии.
2. Оценить эффективность терапии пероральными и парентеральными препаратами железа в зависимости от вида патологии пищеварительной системы, а также от патогенетического варианта анемии.
3. Оценить эффективность применения эритропоз-стимулирующих агентов при лечении анемии хронических заболеваний у пациентов с циррозом печени и воспалительными заболеваниями кишечника.
4. Изучить динамику показателей эритропоза в долгосрочной перспективе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, циррозом печени, атрофическим гастритом и неэрозивной рефлюксной болезнью, ассоциированной с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы на фоне стандартного лечения гастроэнтерологической патологии.
5. Разработать алгоритм коррекции анемии при актуальных заболеваниях пищеварительной системы для повышения эффективности терапии.

Научная новизна

1. Установлено, что в условиях круглосуточного стационара у пациентов с патологией пищеварительной системы, в целом, чаще всего наблюдались АХЗ и ЖДА, без значимого преобладания какой-либо из форм анемии. ЖДА наиболее часто диагностируемый вариант анемии у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД — 61 %. У пациентов с ВЗК

наблюдалось равное распределение пациентов по варианту анемии: ЖДА и АХЗ по 47,4%.

2. Уточнена эффективность антианемических препаратов: у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД при лечении ЖДА эффективна как терапия пероральными, так и парентеральными препаратами железа, с большей эффективностью парентеральных форм: прирост гемоглобина ($p=0,007$); гематокрита ($p=0,008$) и эритроцитарных индексов; тогда как при пероральном приеме препаратов железа — только прирост гемоглобина ($p=0,042$) и эритроцитарных индексов.

3. Установлено, что коррекция ЖДА у пациентов с циррозом печени возможна при применении как пероральных так и парентеральных препаратов железа, однако эффект от терапии отсроченный (повышение только эритроцитарных индексов при медиане наблюдения 13 дней): MCV ($p=0,012$), MNC ($p=0,041$). У пациентов с ВЗК, осложненными ЖДА, эффективна только терапия парентеральными препаратами железа (прирост эритроцитов ($p=0,046$); гемоглобина ($p=0,046$)) при медиане наблюдения 8 дней.

4. Выявлено, что у пациентов с ВЗК, осложненной АХЗ, для восстановления гемоглобина подходит только введение эритропоэз-стимулирующих агентов (наблюдалось повышение эритроцитов: ($p=0,043$), гемоглобина ($p=0,039$), гематокрита ($p=0,043$)).

5. Установлено, что стандартная терапия гастроэнтерологической патологии в долгосрочной перспективе 8(6–16) месяцев приводит к повышению показателей эритропоэза только у пациентов с ВЗК (прирост эритроцитов ($p=0,025$), гемоглобина ($p=0,029$); гематокрита ($p=0,01$)). Стандартное лечение атрофического гастрита и НЭРБ с ГПОД неэффективно для коррекции анемии ($p>0,05$), а при циррозе печени в долгосрочной перспективе наблюдалось снижение уровня эритроцитов ($p=0,048$) и гемоглобина ($p=0,048$).

Теоретическая и практическая значимость

Показана важность определения ведущего патогенетического фактора развития анемии для подбора оптимального варианта лечения.

Доказано, что для максимально эффективной коррекции анемии у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы выбор антианемических препаратов должен зависеть не только от патогенеза анемии, но и быть ориентирован на характер гастроэнтерологической патологии.

Показана возможность индивидуализации лечения анемии у пациентов с гастроэнтерологической патологией и эффективность конкретных лечебных подходов (применение препаратов железа и ЭСА).

Предложены варианты терапии для наиболее эффективной коррекции анемии у пациентов с патологией пищеварительной системы.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в несколько этапов. На первом этапе осуществлен анализ российских и зарубежных литературных данных, в которых освещались стандарты и инновации в диагностике и лечении анемии в целом и при заболеваниях ЖКТ. В результате анализа была выявлена и сформулирована проблема, требующая дальнейшего изучения и прицельного исследования.

На втором этапе были разработаны критерии включения, сформированы группы пациентов в зависимости от характера заболевания ЖКТ и от ведущего патогенетического фактора, участвующего в развитии анемии. Объектами исследования стали пациенты, с доказанной патологией пищеварительной системы, осложненной анемией. Предметом исследования стали результаты исследования клинического анализа крови (конкретно показателей эритропоза), а в некоторых группах показатели ферритина, С-реактивного белка до и после лечения.

На третьем этапе работы проведен анализ различных терапевтических подходов (лечение только заболевания ЖКТ, терапия пероральными и парентеральными препаратами железа, терапия эритропозз-стимулирующими

агентами) в зависимости от характера патологии пищеварительной системы и патогенетического варианта анемии в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит и НЭРБ с ГПОД) чаще развивалась ЖДА, для коррекции, которой возможна как терапия пероральными, так и парентеральными препаратами железа, с большей эффективностью парентеральных форм. У пациентов с ВЗК отмечалась сопоставимая частота ЖДА и АХЗ, однако для коррекции ЖДА возможно применение только парентеральных препаратов железа. У пациентов с циррозом печени частота АХЗ преобладала над ЖДА, для коррекции ЖДА эффективны и пероральные и парентеральные препараты железа, однако эффект от терапии отсроченный.
2. Использование препаратов железа для коррекции АХЗ у пациентов с заболеваниями органов пищеварения нецелесообразно, независимо от способа их введения; у пациентов с ВЗК возможно назначение эритропоз-стимулирующих агентов для восстановления уровня гемоглобина.
3. Коррекция анемии в долгосрочной перспективе при стандартной терапии гастроэнтерологической патологии эффективна только у пациентов с ВЗК.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на Всероссийских научно-практических конференциях и международном конгрессе: VI-ая научно–практическая конференция «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» (г. Санкт-Петербург, 19.05.2022), 27th Congress of the European Hematology Association (EHA) 2022 (Vienna,

Austria, 2022), X-ая Всероссийская конференция «Инновации в гематологии» (г. Москва, 1.11.2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, применяются в лечебной практике отделений гематологии и гастроэнтерологии ЧУЗ ЦКБ «РЖД — МЕДИЦИНА» (Москва).

Результаты исследования и основные положения применяются в научной и педагогической работе на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» МО РФ.

Полученные данные, также могут использоваться для лечения пациентов с различными гастроэнтерологическими заболеваниями, осложненными анемией в системе здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Некоторые положения по теме диссертационной работы представлены в одной из глав в книге «Анемии: краткое руководство для практикующих врачей всех специальностей».

Резюме диссертации опубликовано в онлайн-сборнике рефератов, приложении к журналу HemaSphere (официальному журналу Европейской гематологической ассоциации - ЕНА), Библиотеке ЕНА и платформе Конгресса ЕНА2022.

Личное участие автора в получении результатов

Автором выполнен анализ литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн работы, создана база данных всех включенных в исследование пациентов, сформирован дизайн исследования и выделены группы пациентов, произведена статистическая обработка и описание полученных данных, сформированы выводы и практические рекомендации. Помимо этого, автором были подготовлены визуализационно-информационные материалы (презентации) для апробации и публичной защиты диссертации, а также материалы для публикации статей по данной теме.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, библиографии, содержащей 183 источника литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 30 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, эпидемиология анемии у пациентов с заболеваниями ЖКТ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) анемией считается состояние, при котором уровень гемоглобина (Hb) составляет менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин [171].

Зарегистрированные показатели распространенности анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) широко варьируют и могут достигать от 4 до 76% [32, 80, 155]. Вероятнее всего, это обусловлено течением основного заболевания: так у амбулаторных пациентов снижение гемоглобина наблюдалось менее чем в 16% случаев; в то время как у пациентов с ВЗК в период госпитализации анемию диагностировали более чем в 65% [113, 151]. Патогенез развития анемии при ВЗК достаточно сложен, однако механизмы, вовлекающие эритропоэз, чаще всего приводят к развитию железодефицитной анемии (ЖДА), распространенность которой от 36 до 90% среди всех анемий [96]. В течение 1 года после диагностики ВЗК снижение гемоглобина наблюдается примерно у 42% пациентов [42].

Анемия при ВЗК также ассоциирована с увеличением частоты и длительности госпитализаций. И хотя к настоящему времени признано неблагоприятное влияние анемии на течение ВЗК, в протоколе скрининга и лечении анемии в повседневной практике остаются вопросы о диагностике и выборе тактики лечения и профилактики анемии [128].

До 75% прогрессирующих хронических заболеваний печени сопровождаются развитием анемии в основном в результате острого или хронического желудочно-кишечного кровотечения [13, 70, 112].

Анемия у пациентов с циррозом печени является важным клиническим симптомом [28, 101, 151]. Снижение гемоглобина может наблюдаться у 66–75% пациентов с прогрессирующим циррозом печени [101]. Частота диагностики

ЖДА составляет до 22% у пациентов с компенсированным циррозом печени и до 78% у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [101]. Анемия при циррозе печени увеличивает риск летального исхода и ассоциирована с более высокой частотой острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН), а также увеличением частоты и длительности госпитализации. Более того, переливание крови для коррекции низкого гемоглобина само по себе может спровоцировать вторичную перегрузку железом, тем самым увеличивая риск гепатоцеллюлярной карциномы и смертности [101, 148].

Реже снижение гемоглобина диагностируют у пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта — около 20%. [154]. В среднем, у 6–7% пациентов с ЖДА диагностируют ГПОД, у женщин данная патология пищеварительной системы диагностировалась чаще, чем у мужчин [59, 93]. С другой стороны, частота встречаемости ЖДА у всех пациентов с ГПОД составляет от 8 до 42% [154], при этом на простые скользящие грыжи приходится примерно 11%, а на параэзофагеальные грыжи до 30% [154]. ГПОД часто способствует развитию как эрозивной, так и неэрозивной форме гастроэзофагиальной рефлюксной болезни [59, 145, 183].

В основе патогенеза снижения гемоглобина у большинства пациентов с НЭРБ, ассоциированной с ГПОД лежит хроническая травматизация и воспаление травмированных слизистых пищевода и желудка [54, 92, 104, 183]. Текущие руководства и учебники по гастроэнтерологии предоставляют ограниченную информацию о следующих шагах в ведении и лечении анемии при наличии ГПОД. Предлагается как переливание компонентов крови в качестве начала терапии [73], так и видеокапсульная эндоскопия в качестве еще одной опции диагностики [93]. Другие работы для коррекции анемии предлагают первоначально рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве, направленном на удаление ГПОД, особенно при наличии очагов Кэмерона [54, 93].

Хронический атрофический гастрит является следствием хронического

воспалительного процесса, который приводит к утрате желез слизистой оболочки [137].

Патогенез развития анемии у пациентов с атрофическим гастритом, вероятнее всего, ассоциирован с несколькими механизмами: 1) хроническая скрытая кровопотеря из микроэрозий желудка; 2) конкурентный захват железа при наличии инфекции *Helicobacter pylori*; 3) гипо- и ахлоргидрия; 4) повышенный синтез гепсидина в результате хронического воспаления слизистой оболочки желудка [137].

К настоящему времени существует большое количество информации о диагностике и лечении анемии при хроническом неатрофическом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*; по сравнению с которой количество данных о ведении пациентов со сниженным гемоглобином в результате атрофического гастрита и его осложнений немногочисленно. Кроме того, неоднородность литературы в отношении критериев, используемых для диагностики анемии при данной патологии пищеварительной системы, еще больше способствует нашему неполному пониманию этого состояния, а также вариабельности практики [47, 137].

Отрицательная динамика уровня гемоглобина напрямую коррелирует с частотой и длительностью госпитализации, а в некоторых ситуациях влияет на летальность [28, 101, 170, 180].

К настоящему времени существуют клинические рекомендации для коррекции ЖДА у пациентов с ВЗК [56] и некоторыми другими заболеваниями ЖКТ [88].

Однако данные о распространенности, диагностике и подходах к лечению при других формах анемии, ассоциированной с различными патологическими состояниями ЖКТ, немногочисленны и основываются на разрозненных исследованиях [154].

1.2 Этиология и патогенез анемии у пациентов с патологией ЖКТ

Анатомические и физиологические особенности ЖКТ, такие, как большая площадь поверхности (около 270–400 м² [99]), агрессивные условия внутренней среды желудка, богатая васкуляризация и поверхностное расположение сосудов, высокий риск развития иммуногенности и снижение абсорбции эссенциальных витаминов, макро- и микроэлементов в результате различных воздействий, предрасполагают к развитию анемии.

В большинстве случаев снижение гемоглобина происходит в результате влияния нескольких факторов, уникальное сочетание которых определяет характер анемии и направление терапевтического вектора (Таблица 1) [31, 95, 154, 159].

Таблица 1 — Основные причины анемии у пациентов с ЖКТ

Причины анемии у пациентов с ЖКТ	ЖДА	АХЗ	В12-дефицитная, фолиеводефицитная анемия	Гемолитическая анемия	Анемия в результате гипоплазии костного мозга
Кровопотеря	+	+	–	–	–
Ограничение питания	+	–	+	–	–
Синдром мальабсорбции	+	+	+	–	–
Перманентное повышение уровня провоспалительных цитокинов	–	+	–	+	–
Воздействие лекарственных препаратов и аутоантител	–	+	+	+	+
Глистная инвазия	–	–	+	+	–
Оперативное вмешательство	+	–	+	–	–

У здорового человека в организме содержится около 4–5 г железа, уровень которого поддерживается за счет баланса между абсорбцией, депонированием, мобилизацией и рециркуляцией данного макроэлемента. Экскреция этого металла регулируется в меньшей степени и составляет 1–2 мг в день. Осуществляется за счет десквамации эпителия (в большей степени), а также выведение вместе с мочой, калом, потом [10, 74, 158].

Абсорбция железа осуществляется в проксимальном отделе тонкой кишки. Желчь, выделяемая печенью, попадает в двенадцатиперстную кишку, где между солями железа и желчи образуются высокоаффинные связи. Это предотвращает осаждение труднорастворимых оксидов железа (Fe_2O_3), облегчает доставку железа к слизистой оболочке кишечника, увеличивает его всасывание в пищеварительном тракте [144].

Всасывание в двенадцатиперстной кишке происходит несколькими способами [58, 74, 105, 159]:

1) Дуоденальная цитохром В ферредуктаза восстанавливает трехвалентное железо (Fe^{3+}) до Fe^{2+} . Далее при участии мембранного транспортного белка–переносчика двухвалентных металлов (DMT1), расположенного на апикальной мембране эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки, происходит перенос Fe^{2+} в цитоплазму энтероцита;

2) Fe^{3+} соединяется с гетеродимерным белком интегрином, флавиномоноксигеназой и некоторыми другими компонентами, находящимися на поверхности энтероцита, интегрируется посредством эндоцитоза и образует комплекс с белком, находящимся на внутренней поверхности мембраны–мобилферрином;

3) Гем, получаемый из продуктов питания и не разрушенный протеолизом, способен проходить через апикальную мембрану энтероцита с помощью белка носителя гема–1 (HCP1) и гемоксигеназ.

Наличие ультраструктурных и/или молекулярных изменений

энтероцитов, несмотря на видимую целостность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, могут вызвать железодефицит даже во время длительной ремиссии при болезни Крона, целиакии, перенесенной ранее язвенной болезни [157].

В условиях с низким содержанием железа и кислорода происходит активация факторов транскрипции, индуцируемых гипоксией (Hypoxia-inducible factors — HIF), что стимулирует абсорбцию железа [102; 134].

В настоящее время разрабатывается новый класс лекарственных препаратов — стабилизаторы HIF, которые предотвращают деградацию субъединицы HIF через протеасомы. Это может улучшить качество жизни за счет отказа от трансфузий компонентов крови, приема препаратов железа и снижения доз стимуляторов эритропоэза [52].

В условиях дефицита внутриклеточное железо подвергается метаболизации и транспортируется через базолатеральную мембрану энтероцита, взаимодействуя с ферропортином FPN1, в результате чего меняется валентность из Fe²⁺ в Fe³⁺ и образуется комплекс Fe–трансферрин. Весь процесс поддерживается ферроксидазной активностью гепестина и церрулоплазмина [74, 170, 172].

Снижение белково–синтетической функции печени в результате фиброза, цирроза может привести к нарушению образования, как белков переносчиков, так и белков транспортеров, тем самым участвуя в формировании ЖДА [151].

Внутри клеток количество содержащегося железа регулируется на посттранскрипционном уровне, включающем белки–регуляторы железа (Iron Regulatory Proteins — IRPs) и железочувствительные элементы (Iron Responsive Elements — IREs), представляющие собой часть нетранслируемой последовательности (untranslated region — UTR) мРНК, кодирующей ферритин и TfR [74]. Железодефицит провоцирует образование высокоаффинной связи между IRPs и IREs, что приводит к ингибированию трансляции мРНК, расположенной в 5'-конце (участок, ответственный за синтез ферритина) и

стабилизирует трансляцию мРНК, расположенной в 3'-конце (участок, ответственный за синтез TfR). Избыток внутриклеточного железа образует соединение с IRPs, тем самым изменяя структуру регуляторного белка и не позволяя ему связываться с IREs. В результате «несвязанная» мРНК активирует синтез ферритина — молекулы, состоящей из растворимого белка — апоферритина и внутренней части, содержащей ионы железа. Белковая часть построена из 24 цепей, включающих легкие L и тяжелые H субъединицы, образующие вместе четверную спираль (рисунок 1) [23, 74, 160].

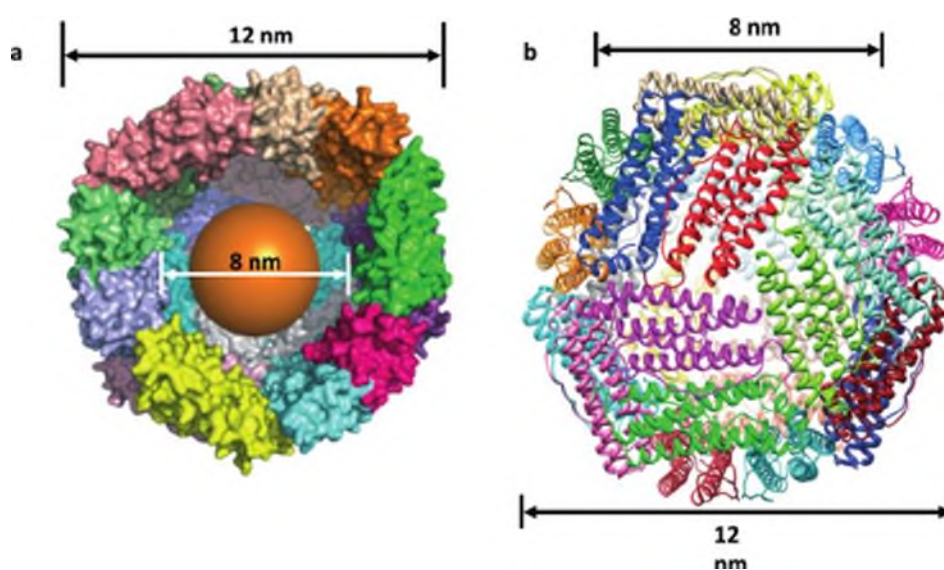


Рисунок 1 — Молекула ферритина [65]

Провоспалительные цитокины индуцируют повышенную экспрессию H-субъединиц ферритина, которые благодаря ферроксидазным центрам, обладают способностью связывать железо и защищать от окислительного стресса. Это приводит к дефициту доступного железа и анемии, наблюдаемой при хроническом воспалении [56, 65, 74, 170].

Основная функция ферритина заключается не только в хранении запасов внутриклеточного железа, но и в предотвращении образования активных форм кислорода, генерируемых реакцией Фентона [107].

Недавно была подтверждена роль ферритина как белка-переносчика.

Предполагается, что ферритин может транспортировать в 100–1000 раз больше железа, чем трансферрин [172].

Экспрессия ферритина также регулируется посредством активации сигнального пути инсулин/инсулиноподобного фактора роста (IGF), чему способствует повышенный внутриклеточный стресс [21, 74].

При возникновении железодефицита внутриклеточный (цитозольный) ферритин взаимодействует через C-концевой домен с коактиватором ядерного рецептора 4 (nuclear receptor co-activator 4–NCOA4), где происходит деградация и высвобождение железа [143].

Избыток железа в организме и высокая концентрация циркулирующих провоспалительных компонентов приводит к активации гепсидина — одного из главных белков-регуляторов гомеостаза железа, синтезируемого печенью. Связываясь с ферропортином, гепсидин индуцирует его деградацию. Это ингибирует транспорт абсорбированного железа в кровотоки. Более высокие концентрации гепсидина позволяют ему связываться с ферропортином, что также блокирует экспорт железа [1, 74].

Транскрипция гепсидина, кодируемого геном HAMP (гепсидин антимикробный пептид), осуществляется различными активирующими и ингибирующими сигналами, действующими синхронно. К первым относятся воспалительные процессы и уровень железа в плазме. При воспалительных заболеваниях повышение уровня гепсидина опосредовано цитокинами, особенно IL-6 и IL-22, которые активируют JAK-STAT3 –сигнальный путь. IL1 и активин B (Act-B) также влияют на уровень гепсидина, увеличивая транскрипцию HAMP посредством передачи сигналов BMP/SMAD [51, 82, 84, 177].

Эритроферрон, GDF15 (фактор дифференциации роста) и TWSG1 ингибируют синтез гепсидина, блокируя путь SMAD. Матриптаза-2 (MT-2) блокирует гемоювелин (HJV), предотвращая активацию комплекса костных морфогенетических белков (bone morphogenetic protein–BMP). Тканевая

гипоксия и ЭПО также негативно влияют на синтез гепсидина [68, 103].

Интерлейкины 1, 6, 10 (ИЛ–1, ИЛ–6, ИЛ–10) и фактор некроза опухоли (ФНО) усиливают поступление железа в макрофаги, воздействуя на несколько белков–транспортеров: 1) через трансферриновый рецептор, посредством эндоцитоза; 2) через DMT1; 3) за счет увеличения связывания железа с лактоферрином и липокалином–2 — белками, появляющимися в зоне воспаления в результате дегрануляции лейкоцитов [25, 115, 170].

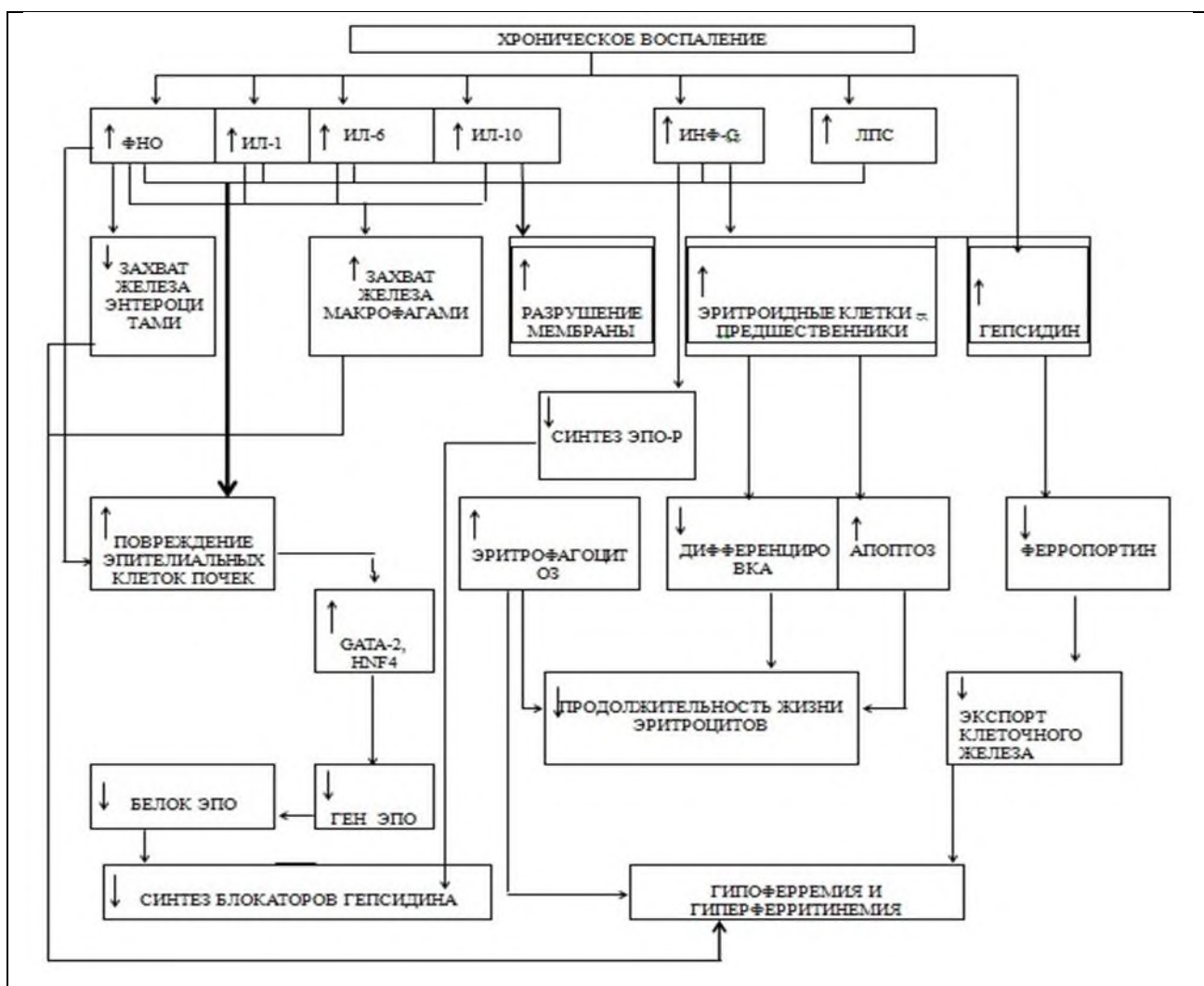
Высокие концентрации циркулирующих цитокинов повреждают мембрану эритроцитов, что способствует эритрофагоцитозу макрофагами печени, дифференцированными из циркулирующих моноцитов (не резидентными макрофагами селезенки) [55, 170, 172], за счет стимуляции рецепторов, распознающих стареющие эритроциты: интегрального клеточного гликопротеина CD44, трансмембранного белка макрофагов–Т–клеточный иммуноглобулин и муцин (ТИМ)–4 [109].

В макрофагах железо хранится в форме ферритина — основного белка–хранилища данного макроэлемента [1, 170, 172].

Бактериальные липополисахариды (ЛПС), интерферон гамма (ИНФ– γ) блокируют транскрипцию ферропортина на поверхности клеток, тем самым снижая экспорт клеточного железа. Это приводит к характерным изменениям гомеостаза железа, наблюдаемым при АХЗ–гипоферремии и гиперферритинемии [170].

Дефицит железа в эритроидных клетках–предшественницах приводит к повышению экспрессии трансферринового рецептора, который, в свою очередь, снижает экспрессию рецептора эритропоэтина (ЭПО– r) на поверхности мембран клеток через регулирующий элемент Scribble [87].

Эти изменения приводят к снижению активности сигнального пути ЭПО/ЭПО– r и ингибированию синтеза блокаторов гепсидина, таких как эритроферрон, матриптаза–2, фактор дифференцировки роста 15, формируя порочный круг передачи сигналов [68] (рисунок 2).



Примечания. ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ-1 — интерлейкин-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ЛПС — липополисахарид, ИНФ-γ — интерферон гамма, ЭПО — эритропоэтин, ЭПО-р — рецептор эритропоэтина, GATA-2 и HNF4 — факторы транскрипции.

Рисунок 2 — Патогенез анемии хронических заболеваний [10]

Помимо ЖДА и АХЗ у пациентов с патологией пищеварительной системы в результате дефицита витамина В12 (цианкобаламина) и фолиевой кислоты (В9) может развиваться гиперхромная макроцитарная анемия с мегалобластным типом кроветворения [70, 112, 151].

В норме запасы кобаламина колеблются в пределах 3–5 мг, фолиевой кислоты 10–30 мг, а ежедневная потребность в этих витаминах составляет 2,4 мкг и 400 мкг, соответственно [64].

Кобаламин поступает в комплексе с пищевыми белками. В желудке витамин В12 отделяется от белкового компонента и связывается с R-фактором (другие названия — гаптокоррин и кобалофилин), который секретируется слюнными железами и защищает его от воздействия агрессивной среды. В тонкой кишке под воздействием протеаз поджелудочной железы комплекс витамин В12–гаптокоррин распадается, что позволяет ему связываться с гликопротеином, называемым внутренним фактором Кастла, который синтезируется париетальными клетками желудка [47, 167].

Нарушение продукции внутреннего фактора в результате ограничений в питании, а также появление антител к нему к париетальным клеткам при аутоиммунном гастрите может привести к развитию пернициозной или мегалобластной анемии [47, 75, 151].

Снижение всасывания в результате резекции желудка либо тонкой кишки, нарушение целостности слизистой в результате токсического воздействия цитокинов и эндотоксинов бактерий при ВЗК, глистной инвазии также приводит к дефициту В12 [31, 75]. Еще одним фактором, влияющим на доступность кобаламина и фолиевой кислоты, является состав микробиома ЖКТ. Некоторые микроорганизмы взаимодействуют с витамином В12, используя его для собственных нужд, что приводит к дефициту у макроорганизма [19].

Развитие мегалобластной анемии у пациентов с атрофическим гастритом зависит, по крайней мере, частично, от наследственных факторов. Так, полиморфизм (775G>C) в транскобаламине II (ТСII) и мутация гена FUT2 ассоциированы с низким уровнем витамина В12, что увеличивает риск развития пернициозной анемии в когорте пациентов с атрофическим гастритом [91, 167].

К редким факторам, нарушающим метаболизм кобаламина и фолиевой кислоты на различных этапах, можно отнести различные генетические особенности, в том числе мутации в генах MTHFR, MTR, MTRR, которые могут индуцировать дефицит обоих витаминов [91, 108, 167].

Большая часть сывороточного фолата присутствует в неактивной форме 5-метилтетрагидрофолата (5-метил ТГФ). Внутри клетки одноуглеродная метильная группа 5-метил ТГФ переносится на гомоцистеин с образованием метионина, в то время как неактивная форма витамина В9 деметилируется до ТГФ, биологически активной формы, участвующей в фолат-зависимых ферментативных реакциях. Витамин В12 служит кофактором для этого деметилирования в форме метилкобаламина, а в его отсутствие фолат «задерживается» внутри клеток как 5-метил ТГФ [53, 75].

Дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 нарушает превращение дезоксиуридина в дезокситимидин. Избыток дезоксиуридинтрифосфата встраивается в ДНК вместо тимидин-5'-трифосфата с помощью фермента ДНК-полимеразы. Это приводит к задержке миграции вилки репликации ДНК и нарушению гибридизации фрагментов ДНК, синтезированных из отстающей цепи, что увеличивает длительность S-фазы клеточного цикла. В условиях длительного дефицита витаминов В12 и В9 процесс репарации не может решить проблему из-за постоянного отсутствия тимидин-5'-трифосфата. Повторяющиеся циклы дефектной репарации ДНК в конечном итоге приводят к разрывам нитей ДНК, её фрагментации и апоптотической гибели клеток и, в конечном итоге, формируя мегалобластную форму анемии [53].

У пациентов с патологией печени особое место занимает гемолитическая анемия [27, 178, 181]. Изначально предполагалось, что изменения метаболизма липидов при заболеваниях печени (особенно алкогольного генеза) приводят к накоплению холестерина в мембране эритроцитов, что снижает их осмотическую стойкость [181]. Однако дальнейшие исследования в этой области опровергли эту теорию [27].

В 2017г опубликованы результаты исследования, согласно которым у пациентов с патологией печени в мембранах эритроцитов были обнаружены более высокие концентрации тиобарбитуровой кислоты (thiobarbituric acid-reactive substances TBARS) и карбонильных белков по сравнению со здоровой

группой. Эти вещества, представляющие собой продукты перекисного окисления липидов и белков, деполаризуют фосфолипидные бислои, нарушая структурную организацию мембран, что уменьшает осмотическую стойкость красных кровяных телец [41].

Таким образом, современная точка зрения предполагает, что при заболеваниях печени (в первую очередь, при циррозе) сначала повреждается клеточная стенка эритроцитов с последующим гемолизом и высвобождением липидов из денатурированных мембран в кровотоки, что приводит к гиперлипидемии [76]. При ВЗК гемолитическая анемия встречается крайне редко и составляет менее 1% от всех остальных вариантов снижения гемоглобина [162].

Гемолиз также может развиваться в результате приема лекарств (наиболее известен дозозависимый гемолитический эффект рибавирина), глистной инвазии и прямого токсического воздействия цитокинов и токсинов (алкоголь, химиопрепараты) на мембрану эритроцитов [8, 70, 81, 112].

У пациентов с ВЗК на фоне иммуносупрессивной терапии могут выявлять гипопластические анемии в результате угнетения костномозгового кроветворения. Также существует гепатит–ассоциированная апластическая анемия (ГААА) — редкое заболевание, характеризующееся развитием панцитопении и гипоплазии костного мозга, которая возникает в течение 6 месяцев после повышения активности аминотрансфераз. ГААА наблюдается в 1–5% всех впервые диагностированных случаев приобретенной апластической анемии. Патогенез заболевания до конца не изучен, однако считается, что в его основе лежит разрушение стволовых клеток под воздействием аутоантител [20].

1.3 Клиническая картина и диагностика анемии у пациентов с патологией ЖКТ

В норме на уровень гемоглобина влияет множество факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, беременность, окружающая среда и питание [43].

Клинические проявления анемии у пациентов с патологией пищеварительной системы могут быть крайне переменными, но чаще всего оказываются напрямую связанными с вовлечением и дисфункцией того или иного отдела ЖКТ [3, 10–13, 31].

К наиболее часто встречающимся признакам анемического синдрома относятся слабость, повышенная утомляемость, снижение концентрации, головокружение, учащенное сердцебиение и одышка, усиливающиеся при физической нагрузке. Последние два симптома — проявление компенсаторного механизма сердечно–легочных изменений, направленного на «смягчение» тканевой гипоксии [16, 154, 159].

Некоторые формы анемии сопровождаются развитием специфических симптомов, которые могут указывать не только на ведущий патогенетический фактор, но и на возможную причину. К примеру, лимонно–желтый цвет кожных покровов, слабость и парестезии нижних конечностей предполагают снижение гемоглобина на фоне дефицита кобаламина [75]. Бледность кожных покровов в сочетании с хронической кровопотерей говорит о ЖДА [154, 159]. Длительный болевой синдром в проекции толстой кишки, сопровождающийся частым жидким стулом, тошнотой, постепенным снижением веса указывает на АХЗ [3, 112].

Конкретных клинических особенностей у пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения не существует, однако известно, что заболевания толстого и тонкого кишечника могут сопровождаться хронической кровопотерей, в результате чего развивается ЖДА. Также к снижению гемоглобина в результате дефицита железа приводят кровотечения из варикозных вен пищевода и геморроидальных вен. При НЭРБ, ассоциированной с ГПОД и атрофическом гастрите анемия носит постгеморрагический характер, однако существует вероятность развития анемии в результате дефицита витаминов группы В и хронического воспаления. Длительно протекающие воспалительные реакции ткани печени, слизистой

толстого и тонкого кишечника и желудка могут привести к АХЗ [154, 159].

Тем не менее, для окончательной верификации диагноза и, как следствие, подбора терапии, помимо физикального осмотра, необходимо проведение лабораторных и инструментальных исследований [31, 43, 70, 112].

Базовым тестом, определяющим дальнейший вектор диагностического поиска, считается клинический анализ крови с оценкой эритроцитарных индексов. Сниженные показатели среднего содержания гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — МСН), среднего объема эритроцита (mean corpuscular volume — МСV), средней концентрации гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration — МСНС) и завышенные показатели ширины распределения эритроцитов (red cell distribution — RDW) говорят о гипохромии и микроцитозе, что указывает на ЖДА [10, 16, 80, 179].

Однако такие же параметры наблюдаются у пациентов с наследственной формой гемоглобинопатии, что в условиях интенсивной динамики миграции населения, требует исключения данной патологии, в особенности при нормальных показателях обмена железа [58, 75, 84, 152].

Гиперхромия и макроцитоз характерны для анемии в результате дефицита витаминов В9 и В12 [19]. Кроме того, прием цитостатических препаратов, гипотиреозидизм, патология системы кроветворения, не связанная с заболеванием пищеварительной системы (миелодиспластический синдром, первичный миелофиброз) приводят к подобным изменениям кроветворения [6, 31].

Нормальные показатели МСV, МСН, МСНС, RDW в сочетании с низким уровнем гемоглобина могут наблюдаться при АХЗ. Тем не менее, это не исключает сочетанное течение ЖДА и витаминдефицитной анемии (ВДА), ЖДА и АХЗ, а также поражение костного мозга при метастатическом процессе, гемолизе и парциальной красноклеточной аплазии [20, 43, 56, 96].

С целью более точной оценки характера снижения гемоглобина

лабораторная диагностика также включает исследование ретикулоцитов, показателей феррокинетики (в первую очередь, ферритин), исследование уровня растворимого рецептора трансферрина (soluble transferrin receptor–sTfR) и оценку коэффициента sTfR / ферритин, концентрации С–реактивного белка (СРБ), сывороточных уровней витамина В12 и фолиевой кислоты. Для исключения вторичной причины анемии рекомендовано исследование уровня печеночных и почечных ферментов [15–16, 96, 112].

Ферритин — один из важных диагностических маркеров, необходимых для верификации ЖДА и АХЗ. Истощение депо железа менее 30 мкг/л характерно для ЖДА [161]. Но важно учитывать тот факт, что ферритин также является белком острой фазы воспаления и может быть ложно завышенным у пациентов с патологией ЖКТ. По данным руководства Американского Гастроэнтерологического Сообщества и некоторых отечественных публикаций [1, 10, 88], у пациентов с патологией пищеварительной системы показатель ферритина < 45 нг/мл говорит в пользу ЖДА. Также необходимо дополнительно определять уровень СРБ для исключения латентно протекающих воспалительных реакций (рекомендуемое пороговое значение 5 мг/л) [56]. Исследование IL–6, ФНО вносит дополнительный вклад в оценку степени воспаления, однако применение их в клинической практике ограничено [10, 16, 112]. К настоящему времени установлено, что уровень ферритина сыворотки менее 100 мкг/л [56], а при декомпенсированной прогрессирующей патологии печени менее 400 нг/мл [70] не исключает дефицит железа в организме.

Если по результатам предыдущих исследований обеспеченность организма железом остается неясной, исследование концентрации sTfR можно использовать для наиболее точной дифференциальной диагностики между ЖДА и АХЗ, так как этот параметр не зависит от воспалительных реакций и повышается только при наличии ЖДА [1, 15, 31, 154].

Согласно исследованию Skikne B.S. и соавт. [152], коэффициент sTfR

/логарифм (log) ферритин обладает более высокой чувствительностью к дефициту железа по сравнению с sTfR.

Повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, а также ЛДГ у пациентов с впервые выявленной анемией требует проведения дифференциальной диагностики между ВДА и гемолизом. Оценка уровня сывороточного В12 и фолиевой кислоты в данной ситуации является основным маркером дифференциальной диагностики. Дополнительно с этой же целью может применяться исследование ретикулоцитов, т.к. снижение данного параметра наблюдается только при дефиците витаминов кобаламина и фолиевой кислоты [53,80, 96, 162].

Помимо лабораторной диагностики для уточнения этиологического фактора анемии необходимо проведение инструментального обследования, в первую очередь, включающего эндоскопическое исследование желудка и кишечника с биопсией измененных участков. Эти исследования показаны для пациентов при подозрении на анемию, возникшую из-за скрытого кровотечения, атрофии слизистой желудка, воспалении слизистой толстой кишки в результате болезни Крона либо язвенного колита, а также при варикозном расширении вен пищевода [56, 70, 88, 159].

Согласно британским рекомендациям, рекомендациям гастроэнтерологов США и Российским клиническим рекомендациям [2, 53, 73, 88], эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия рекомендуются пациентам мужчинам любого возраста и женщинам в постменопаузе с доказанной анемией, даже без признаков патологии ЖКТ. Пациентам с рецидивирующей анемией и отсутствием органической патологии по данным эндоскопических исследований необходимо исследование *Helicobacter pylori* и проведение эрадикационной терапии при положительном результате [88, 159]. Вклад в диагностику также вносят некоторые дополнительные инструментальные методы обследования: компьютерная томография либо ультразвуковое исследование брюшной полости, почек для исключения вторичной (не

гастроэнтерологической) причины анемии, эластография печени для оценки степени фиброза при патологии печени [17, 56, 70, 88].

1.4 Терапевтические подходы у пациентов с патологией ЖКТ, осложненной анемией

Лечение анемии у пациентов с патологией пищеварительной системы в первую очередь зависит от причины и ведущего патогенетического механизма [10–13, 15, 161].

Терапевтический вектор, направленный на лечение основного заболевания и связанных с ним осложнений, имеет приоритет для профилактики и коррекции анемии при заболеваниях ЖКТ [47]. С другой стороны, отказ от коррекции некоторых звеньев патогенеза анемии, например, в результате дефицита железа или витаминов, является практикой, которой не следует придерживаться [31, 112, 161].

1.4.1.1 Терапия препаратами железа

Решение вопроса о начале лечения и способе введения препаратов железа зависит от ряда факторов, включая общее состояние пациента, характер и особенности течения заболевания ЖКТ, степени тяжести анемии и переносимость пероральных препаратов железа [10, 70, 80, 159].

1.4.1.2 Пероральные препараты железа

В современной гастроэнтерологической практике в качестве первой линии терапии анемии легкой тяжести ($Hb \geq 10$ г/дл, ферритин < 45 мкг/л) применяются пероральные препараты железа [56, 88, 133, 159]. При этом пероральные препараты железа рекомендовано использовать вне обострения патологии пищеварительной системы, а также у пациентов без признаков непереносимости этих лекарственных форм в анамнезе [56, 88].

Препараты железа, имеющие в своем составе Fe^{2+} (Фумарат железа — 33% элементарного железа, сульфат железа и глюконат железа — 20% и 12%, соответственно), обладают большей биодоступностью из-за их гидрофильности

по сравнению с неорганическими солями трехвалентного железа (цитрат железа, сульфат железа) [114].

С другой стороны, некоторые работы ставят под сомнение преимущества двухвалентного железа над трехвалентным. В 1993 г. Jacobs и соавт. [79], не обнаружили существенных различий динамики гемоглобина и гематокрита между группами, получавшими 60 мг сульфата двухвалентного железа (ежедневно) и 100 мг (дважды в день) гидроксид полимальтозного комплекса Fe^{3+} .

В другом исследовании [45] эффективность терапии оценивали в четырех группах. Первая группа получала 75 мг (дважды в день перорально) глюконата железа (Fe^{+2}) в форме сиропа; вторая — 80 мг (ежедневно перорально) глюконата железа (Fe^{+2}) в таблетках; третья — 105 мг (ежедневно перорально) сульфата железа (Fe^{+2}) в таблетках, а четвертая — 80 мг (два раза в день перорально) сукцинилата протеина железа (Fe^{+3}) в жидкой форме. Через 30 дней от начала терапии между группами не наблюдалось существенных различий по динамике уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и сывороточного железа.

В более поздних исследованиях [110, 120], двухвалентные препараты железа показали большую эффективность по сравнению с трехвалентными при лечении ЖДА. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ была низкой и сопоставимой в обеих группах.

В литературе есть несколько исследований, оценивающих риск развития осложнений на фоне терапии различными формами пероральных препаратов железа. Harvey и соавт. [45] сравнили пероральные формы препаратов двухвалентного и трехвалентного и не обнаружили существенных различий между группами в отношении побочных эффектов. В некоторых исследованиях [131, 141] обнаружили, что побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются чаще при использовании препаратов двухвалентного железа по сравнению лекарственными формами

трехвалентного железа. Kavaklı и соавт. [86], оценили развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении полимальтозным комплексом железа (Fe⁺³) и фумаратом железа (Fe⁺²) у 100 женщин и не обнаружили существенных различий между группами. Дополнительный прием аскорбиновой кислоты при терапии препаратами железа до сих пор является предметом дискуссий. Согласно некоторым исследованиям [29, 122], витамин С увеличивает биодоступность железосодержащих препаратов. Другие [49, 94], напротив, ставят под сомнение участие данного витамина в метаболизме железа в организме.

Тем не менее, широкий профиль безопасности, удобство применения, низкая стоимость (по сравнению с парентеральными препаратами) сделали данную лекарственную форму наиболее популярной среди врачей различных специальностей [88, 113, 159, 172]. Суточная доза препаратов неорганических солей двухвалентного железа составляет от 50 до 200 мг у взрослых и от 3–5 мг/кг/сут до 100 мг/сут у детей [96].

Наиболее ранний ответ на терапию наблюдается через 4 дня от начала приема в виде увеличения уровня ретикулоцитов (максимум достигает на 7–10 день терапии). При этом уровень гемоглобина повышается на 1–2 г/дл каждые 2 недели [56, 113].

Однако при рассмотрении рекомендаций по терапии пероральными препаратами железа, рекомендуемые дозы 150–200 мг в день были расценены как завышенные [88].

В одном из исследований на группе пациентов пожилого возраста с ЖДА было показано [136], что ежедневный прием железосодержащих лекарственных средств в стандартных дозах (50–150 мг элементарного железа в день) не имеет преимуществ, касаемых увеличения депо железа либо повышения гемоглобина, по сравнению с терапией меньшими дозами (15 мг/сут). Однако скопление большого количества неабсорбированного железа в просвете кишечника индуцирует окислительный стресс и повышение уровня гепсидина, повреждая

слизистую оболочку кишечника и изменяя его микрофлору.

В других исследованиях [85, 106] лучшие показатели прироста гемоглобина и ферритина наблюдались в группе пациентов, принимающих препараты железа через день, по сравнению с пациентами, которым проводилась такая же терапия ежедневно. Кроме того, у пациентов, принимающих препараты железа через день, зарегистрировано меньшее количество гастроэнтерологических осложнений (в том числе обострения течения патологии пищеварительной системы).

Пересмотру подверглись также конечные точки оценки эффективности терапии препаратами железа. Проблема в том, что нормализация уровня гемоглобина является желаемой целью при терапии препаратов железа. Однако ряд факторов, не связанных с дефицитом железа, может оказывать негативное влияние на синтез эритроцитов и гемоглобина, что делает гемоглобин ненадежной конечной точкой для заместительной терапии железом. Для оценки эффективности проводимого лечения у пациентов с железodefицитом американская ассоциация гематологов предложила использовать только уровень ферритина [88].

Также в качестве индикаторов ответа на терапию железосодержащими соединениями можно рассматривать повышение показателя распределения эритроцитов по величине и увеличение количества ретикулоцитов, начинающееся через 2–3 недели после начала терапии железом, с последующим быстрым снижением [96, 113, 180].

Тем не менее, восстановление депо железа и нормализация уровня гемоглобина за короткий срок — недостижимая цель для пероральных препаратов железа. По некоторым данным терапия должна проводиться от 2 до 6 месяцев до повышения уровня ферритина ≥ 100 нг/мл и гемоглобина более 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин [55, 73, 88, 155].

Длительность лечения часто ассоциирована с обострением течения основного заболевания и развитием побочных эффектов. А у пациентов с

патологией ЖКТ эта проблема выражена в еще большей степени. В исследовании Lugg и соавт. [98] выявлено, что у 2 из 3 пациентов с ВЗК положительной динамики от терапии препаратами железа достигнуто не было, а побочные реакции наблюдались в 51% случаев. Согласно другим данным, прием Fe^{2+} фумарата негативно влиял на течение заболевания ЖКТ, ухудшал антиоксидантный статус плазмы [62].

В ходе нескольких исследований [129, 182] было обнаружено, что изменения кишечной микрофлоры, заключающиеся в неконтролируемом росте патогенных штаммов, в значительной степени способствуют обострению воспаления.

Высокая частота развития кишечных аденом на фоне длительного приема препаратов железа еще один негативный фактор терапии пероральными препаратами железа у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы [26, 37].

С другой стороны, Rampton и соавт. [130] отметили достоверный прирост гемоглобина и улучшение качества жизни на фоне приема препаратов железа у пациентов с ВЗК, осложнённой ЖДА. Также авторы пришли к выводу, что СРБ и гепсидин могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров, высокий уровень которых может быть индикатором для введения препаратов железа парентерально.

Высокая частота развития подобных эффектов со стороны пищеварительной системы, низкая эффективность, особенно при обострении патологии пищеварительной системы, длительный прием, возможный риск формирования кишечных аденом и злокачественных новообразований значимо снижают комплаентность и ограничивают возможности применения пероральных форм препаратов железа [26, 121, 129–130].

1.4.1.3 Парентеральные препараты железа

Парентеральные препараты железа остаются безальтернативным вариантом лечения ЖДА для целого ряда заболеваний у пациентов с

гемоглобином менее 100 г/л и/или непереносимостью либо неэффективностью пероральных препаратов железа. Также их применение одобрено при высокой потребности в железе, особенно у пациентов с кровопотерей или при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз [56, 70, 88, 96].

Препараты железа для внутривенного введения можно разделить на низкомолекулярные и высокомолекулярные. Преимущество второй формы заключается в том, что за один прием можно вводить большие дозы, тогда как препараты с низкой молекулярной массой потребуют большего количества инфузий [28, 33].

Железа (III)–гидроксид декстрановый комплекс — одна из первых разработанных парентеральных форм внутривенного железа. Введение железа (III)–гидроксид декстранового комплекса требует проведения тестовой дозы из-за его способности вызывать серьезные аллергические реакции, которые невозможно спрогнозировать. Важно отметить, что вероятность их развития высока как при первом, так и при последующих введениях [33].

Все указанные недостатки катализировали развитие новых препаратов, профиль безопасности которых сравним с пероральными формами. К настоящему времени широкое распространение получили следующие формы: карбоксимальтозат железа, олигоизомальтозат железа, железо–сахарозный комплекс, феррумукситол (не зарегистрирован в РФ), введение которых не требует тестовой дозы, однако по-прежнему необходим мониторинг за пациентами, как во время терапии, так и в течение 30 мин после окончания инфузии [28, 36].

Для расчета необходимой дозы железа для каждого пациента ранее применялась формула Ганзони: общий дефицит железа [мг] = тело вес [кг] × (целевой гемоглобин – фактический гемоглобин [г/дл]) × 0,24 + 500 [56]. Однако из-за своей сложности, она оказалась непрактичной, а полученные с помощью нее результаты — ниже истинной потребности в данном макроэлементе. С учетом всех недостатков была предложена новая упрощенная

схема расчёта терапевтической дозы железа у пациента (Таблица 2), которая в исследовании FERGIcoг оказалась более практичной и эффективной по сравнению с формулой Ганзони [63].

Таблица 2 — Установленная доза внутривенного железа, для коррекции анемии и восстановления депо железа

Гемоглобин (г / дл)	Масса тела <70 кг	Масса тела ≥70 кг
≥10	1000 мг	1500 мг
7–10	1500 мг	2000 мг
<7	2000 мг	2500 мг

Примечание. Общая доза вводилась в виде однократных инфузий 500 мг или 1000 мг железа. Пациентам с массой тела <67 кг вводили разовые дозы 500 мг.

Изначально расчет дозы проводился на примере карбоксимальтозата железа, однако к настоящему времени схема применима ко всем парентеральным формам данного макроэлемента. К недостаткам можно отнести лишь ограничение использования данной схемы у детей, весящих менее 35 кг [63].

На сегодняшний день существует не так много исследований, сравнивающих между собой парентеральные формы препаратов железа, а их результаты зачастую противоречат друг другу. К примеру, в 2016г стали доступны данные метаанализа [138], по результатам которого карбоксимальтозат железа обеспечивает лучшую и более быструю коррекцию уровней гемоглобина и сывороточного ферритина у пациентов с дефицитом железа по сравнению с остальными парентеральными формами. В то же время, изомальтозат железа показал наибольшую безопасность, по сравнению с карбоксимальтозатом и сахарозным комплексом [124]. Однако, согласно выводам в исследовании Qassim A и соавт. [126], ни один препарат железа для

внутривенного введения не показал своего преимущества над другими.

Прирост гемоглобина на фоне проводимой терапии должен составить не менее 20 г/л через 4 недели. Показатель ферритина может быть сильно завышен в первые две недели после инфузии препаратов железа, и его уровень станет достоверным через 8–12 недель после окончания лечения [33, 36, 63].

Парентеральное введение препаратов железа позволяет восполнить депо железа и повысить уровень гемоглобина посредством минимального вмешательства (от 1 до 3-х инфузий), в более короткие сроки, без негативного влияния на ЖКТ. Это является их неоспоримым преимуществом перед пероральными формами, при лечении которыми комплаентность, регулярный и длительный прием обязательны для получения эффекта от терапии [26, 56].

Также внутривенные лекарственные формы препаратов железа обладают рядом серьезных побочных эффектов, которые не наблюдаются при пероральном приеме. Помимо возникновения реакций гиперчувствительности немедленного типа возможно резкое повышение или снижение артериального давления. Кроме того, парентеральное введение железа ингибирует всасывание данного макроэлемента в слизистой двенадцатиперстной кишки, и увеличению его количества в просвете кишечника, что может индуцировать либо усугубить течение воспалительного процесса и способствовать развитию инфекции. Также это может привести к избытку данного элемента в организме (вторичный гемохроматоз), что впоследствии может проявиться диабетом, печеночной (в некоторых случаях — фиброзом), сердечной или почечной недостаточностью. Также препараты железа с крайней осторожностью назначают при сепсисе и активном воспалении [33, 36, 105, 172].

Некоторые парентеральные формы препаратов железа могут индуцировать гипофосфатемию. Это редкое серьезное осложнение, которое в острой ситуации приводит к рабдомиолизу, аритмии и дыхательной недостаточности [66, 139, 146]. Хроническая гипофосфатемия ассоциирована с остеомалацией, деформацией костей [71–72, 147]. Существующие в настоящее

время литературные обзоры и метаанализы показали, что частота, тяжесть и продолжительность гипофосфатемии являются самыми высокими после введения карбоксимальтозата железа [30, 71, 139, 146].

Кроме того, к настоящему времени все еще недостаточно исследований безопасности применения парентеральных препаратов железа в долгосрочной перспективе. Таким образом, пероральные формы при лечении ЖДА остаются препаратами выбора независимо от степени ее тяжести [151].

1.4.2 Эритропоз–стимулирующие препараты

У пациентов с недостаточным ответом на терапию препаратами железа, особенно при диагностике АХЗ следует рассматривать вопрос о проведении дополнительной терапии препаратами рекомбинантного человеческого ЭПО [154].

Первоначально данный вид лекарственных средств применяли у пациентов с длительным анамнезом течения основного заболевания, уровнем гемоглобина менее 100 г/л и концентрацией эндогенного ЭПО ниже 100 мЕд/мл [77]. Однако к настоящему времени его роль в клинической практике расширилась. Эффективность эритропоз–стимулирующих агентов (ЭСА) была продемонстрирована в многоцентровых исследованиях и исследованиях в специализированных центрах [57, 89–90].

Крайне сложно выделить нужную группу пациентов, у которых применение ЭСА позволит достичь максимального ответа на терапию. Уровень эндогенного ЭПО является единственным достоверным маркером и определяет эффективность проводимой терапии по принципу обратной связи. В качестве дополнительных предикторов ответа на терапию оценивают уровень трансферрина и sTR, низкий уровень которых предполагает хороший ответ на терапию [35].

Тем не менее, показатель sTR не всегда специфичен для дефицита железа и может быть ложно завышен у пациентов, получающих поддерживающую терапию ЭСА [116]. К настоящему времени ценность результатов данных

маркеров обсуждается.

ЭСА назначаются в дозе 150–300 МЕ/кг 2–3 раза в неделю в течение 4–12 недель. К сожалению, к настоящему времени до сих пор не установлены стандарты дозирования и длительность введения данного препарата. Однако в исследовании, продлившемся около 15 лет, высказались в пользу эскалации дозы и сокращения длительности терапии [83].

В зависимости от кратности введения препарата различают ЭСА короткого действия (эритропоэтин альфа, эритропоэтин бета), которые вводятся 2–3 раза в неделю и длительного действия (дарбопоэтин альфа), которые вводятся однократно в течение 7–30 дней [166].

Лечение считается эффективным, если прирост гемоглобина составляет > 20 г/л в течение 3–х месяцев. Если уровень гемоглобина повышается в пределах 10–20 г/л, это расценивается как частичный ответ [56, 83, 90].

К сожалению, в настоящее время не существует разработанного мониторинга терапии ЭСА как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [57, 83, 89].

Длительное время единственным задокументированным побочным эффектом у пациентов с патологией ЖКТ, была боль в месте инъекции [57, 77].

Однако «безобидность» препаратов ЭСА была скомпрометирована, когда у нескольких пациентов было выявлено образование антител к препарату, которые также могли взаимодействовать с эндогенным гормоном, что приводило к развитию полной эритроцитарной аплазии [44]. Для того чтобы обойти это осложнение и продолжить лечение анемии были разработаны препараты — активаторы ЭПО-р [176].

В 2019г появились данные, согласно которым использование ЭСА длительного действия увеличивает риск смертности у пациентов, находящийся на диализе, по сравнению с теми, кому проводилась терапия ЭСА короткого действия [142]. В то же время влияние различных форм данной терапии у пациентов с заболеваниями ЖКТ неизвестно.

К новейшим ЭСА относят ингибиторы пролилгидроксилазы (ИПГ), которые имитируют развитие гипоксии посредством воздействия на факторы транскрипции HIF. Эффективными препаратами, уже прошедшими испытания фазы II/III, являются: вададустат, молидустат, дапродустат и роксадустат [51]. В исследовании III фазы пероральный прием препарата роксадустат 3 раза в неделю не уступил по эффективности рекомбинантному ЭСА [38, 48].

1.4.3 Терапия витаминами B9 и B12

Анемии в результате дефицита витамина B12 и/или B9 чаще всего развиваются у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями ЖКТ. Существуют препараты для перорального и парентерального приема. Последний вариант особенно предпочтителен при коррекции дефицита витамина B12, т.к. при пероральном приеме усваивается всего 1–4% от поступившего вещества [75, 172].

Начальная терапевтическая доза составляет 400–500 мкг ежедневно или 1000 мкг 3 раза в неделю в течение двух недель. При наличии неврологической симптоматики (фуникулярный миелоз) увеличивают дозу препарата и длительность терапии до полного купирования либо максимальной регрессии клинической симптоматики. Данная схема введения применима для любого из перечисленных выше препаратов витамина B12 [53, 75].

Некоторые заболевания ЖКТ (аутоиммунный атрофический гастрит), либо перенесенные оперативные вмешательства (резекция тонкой кишки, гастрэктомия) приводят к персистирующей мальабсорбции витаминов, что требует поддерживающей парентеральной терапии соединениями кобаламина в дозе 1000 мкг ежемесячно в течение всей жизни [19, 31, 53, 75].

В качестве поддерживающей терапии можно также использовать препараты витамина B12 в пероральной, сублингвальной и интраназальной форме [31, 53].

Препараты фолиевой кислоты также существуют как для перорального, так и для парентерального (внутримышечного или внутривенного) приема. У

пациентов с обострением патологии пищеварительной системы прием витамина В9 внутрь может оказаться неэффективным особенно, если заболевание затрагивает двенадцатиперстную либо тощую кишку. Это связано с тем, высокий уровень гепсидина снижает экспрессию транспортера PCFT/НСП1/SLC46A1 в слизистой оболочке, что необходимо для всасывания фолиевой кислоты [31, 172]. Терапию витамином В9 можно начинать с 5–15 мг в сутки в течение 1–4 месяцев [53, 75].

Поддерживающая ежедневная доза фолиевой кислоты составляет 400 мкг в течение длительного времени. Профилактика дефицита данного витамина необходима у женщин в возрасте 15–45 лет, особенно в период беременности [31, 53]. Учитывая длительность витаминотерапии, вопрос о безопасности лечения становится более чем актуальным. В 2009 году Региональный дисциплинарный медицинский совет в Эйндховене заявил, что передозировка витаминов группы В невозможна, так как избыток выводится почками с мочой и поэтому не может накапливаться в организме [132].

Тем не менее, в исследованиях В–PROOF [119, 165] поставили вопрос о «безобидности» витаминотерапии. В первичном краткосрочном наблюдении (В–PROOF 2011г) отмечено увеличение количества злокачественных заболеваний кишечника вскоре после начала витаминотерапии. Кроме того, его чаще всего диагностировали у лиц в возрасте >80 лет. Поскольку риск развития колоректального рака увеличивается с возрастом [118], в исследовании В–PROOF [165] предположили, что лечение спровоцировало прогрессирование злокачественного заболевания, но не индуцировало появление неоплазии *de novo*.

Поскольку первоначальное наблюдение (В–PROOF 2011г) [165] оценивало влияние витаминотерапии в течение 2–3 лет, в недавнем исследовании [119] изучали отдаленные последствия совместного приема фолиевой кислоты и витамина В12 на риск развития злокачественных заболеваний в целом и колоректального рака в частности. Согласно

результатам В–PROOF 2019г, у пациентов, которым проводилось лечение соединениями кобаламина и фолиевой кислотой, высокий риск развития неоплазий, особенно поражающих толстую кишку, сохранялся в течение долгого времени (6–9 лет).

Также еще в двух других рандомизированных контролируемых исследованиях прием витаминов В9 и В12 был ассоциирован со статистически значимым увеличением риска развития рака [60]. Важно отметить, что средний возраст пациентов составил 62,3 года. В других метаанализах, в которых изучалось влияние фолиевой кислоты на риск развития рака, не подтверждены результаты предыдущих исследований [127, 169].

Может быть несколько правдоподобных механизмов, объясняющих влияние витаминотерапии на развитие злокачественных заболеваний.

Во–первых, клетки слизистой толстой кишки обладают наиболее высокой скоростью обновления по сравнению с остальными тканями организма. Учитывая этот факт, можно предположить, что они наиболее чувствительны к витаминам В12 и В9, необходимым для деления клеток. *In vitro* и *in vivo* на животных моделях показано, что фолиевая кислота положительно влияет на неопластические клетки, усиливая синтез ДНК [174]. Мало что известно о возможной связи между витамином В12 и риском развития рака. Однако, поскольку витамин В12 играет ключевую роль в метаболизме аминокислот и нуклеотидов, кобаламин может влиять на пути, усиливающие пролиферацию неопластических клеток [117].

Второй потенциально значимый механизм колоректального рака, в частности, может быть связан с кишечным микробиомом. Несколько исследований показали, что терапия витамином В9 и В12 индуцирует дисбаланс *Fusobacterium spp.* и *Streptococcus gallolyticus susp. gallolyticus* может играть роль в этиологии злокачественной патологии толстой кишки [153].

1.4.4 Новые варианты терапии

Хотя существует несколько доступных вариантов терапии анемии, у

некоторых пациентов они оказываются неэффективными, особенно при лечении АХЗ и гемолитической анемии. Для таких клинических ситуаций разрабатываются новые препараты, основной мишенью которых является гепсидин [51, 84, 163].

В настоящее время антагонисты гепсидина можно разделить на 3 группы: ингибиторы синтеза гепсидина, пептиды, нейтрализующие гепсидин, и агенты, препятствующие гепсидин–ферропортиновому взаимодействию [51].

1.4.4.1 Препараты, нейтрализующие циркулирующий гепсидин

Нейтрализация циркулирующего гепсидина посредством взаимодействия с ним напрямую, приводит к увеличению уровня циркулирующего железа, стимуляции эритропоэза и коррекции анемии. Данный класс веществ представлен моноклональными антителами, антикалинами и шпигельмерами [51, 69, 84, 164].

Антикалины представляют собой сконструированные полипептиды, полученные из липокалинов человека и имитирующие активность антител путем связывания с белками–мишенями [140]. Компания Pieris Pharmaceuticals Inc выпустила PRS–080, пегилированный антикалин, нейтрализующий гепсидин, эффективность и безопасность которого были подтверждены в фазах 1b клинических испытаний на здоровых добровольцах и 2a у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на диализе [135].

Пегилированный шпигельмер NOX–H94 (или Lехapterid Pegol), в предварительных исследованиях эффективно препятствовал интернализации ферропортина, индуцированной гепсидином, в культивируемых макрофагах линии J774 и повышал уровень сывороточного железа у яванских макаков [149]. В фазе 2b клинического исследования у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе и резистентных к ЭСА, NOX–H94 значительно повышал содержание сывороточного железа и гемоглобина [100].

1.4.4.2 Ингибиторы гепсидин–ферропортинового взаимодействия

Фурсультиамин, производное тиамина, способное *in vitro* блокировать тиоловый остаток Cys326 ферропортина, что предотвращает действие гепсидина и способствует увеличению сывороточного железа. Однако *in vivo* этот препарат не оказал какого–либо влияния на феррокинетику и уровень гепсидина [67].

Гуманизированное моноклональное антитело LY2928057, которое блокирует связывание гепсидина с ферропортином, также продемонстрировало прирост гемоглобина в сочетании с увеличением сывороточного железа и снижением ферритина [150, 175]. К сожалению, в монотерапии его эффект оказался недостаточным поскольку при дальнейшем наблюдении гемоглобин снижался, даже при оптимальной дозе, повышающей уровень железа.

1.4.4.3 Ингибиторы синтеза гепсидина

Существует два основных пути, которые контролируют синтез гепсидина. Один связан с уровнем железа в плазме посредством BMP6–HJV–SMAD сигналинга, а другой связан с воспалительными процессами активации IL6–JAK–STAT3, передающими импульс внутри клетки [39, 50, 103, 163].

Силтуксимаб и тоцилизумаб — синтезированные моноклональные антитела, основными мишенями которых являются IL6 и IL–6R, соответственно. В клинических исследованиях оба препарата значительно снижали уровень гепсидина и повышали уровень гемоглобина у пациентов с ревматоидным артритом и болезнью Кастлемана [46, 156]. Опыт применения этих препаратов у пациентов с гастроэнтерологической патологией крайне невелик. В одном из первых исследований [78] изучалось влияние тоцилизумаба на течение болезни Крона. И хотя тоцилизумаб продемонстрировал более высокую частоту клинического ответа по сравнению с плацебо, ни эндоскопического, ни гистологического заживления не наблюдалось.

Ингибиторы ФНО — голиумаб или инфликсимаб, опосредованно снижают концентрацию гепсидина и повышают уровень гемоглобина, путем негативного воздействия на уровень IL-6 и других провоспалительных цитокинов [40, 61]. К настоящему времени несколько исследований продемонстрировали положительный эффект анти-ФНО-терапии у пациентов с ВЗК и циррозом печени, в результате которой не только снижается активность заболевания, но и нормализуются показатели феррокинетики, что в конечном итоге приводит к повышению уровня гемоглобина и улучшению качества жизни пациента [24, 97, 125].

Основным недостатком антицитокиновой терапии является то, что она вызывает иммуносупрессию и увеличивает риск присоединения инфекций. Это требует особенной осторожности ее применения у иммуноскопрометированных пациентов [24, 125, 177].

Дорсоморфин был идентифицирован как первый низкомолекулярный ингибитор сигнального пути BMP/SMAD. Препарат воздействует на рецепторы BMP типа I, тем самым блокируя фосфорилирование SMAD1/5/8 [34, 111, 173].

Другая стратегия, направленная на инактивацию BMP6, включает гепарин — гликозаминогликан, продуцируемый тучными клетками, который используется в клинических условиях в качестве антикоагулянта. На животных моделях и клеточных линиях препарат ингибирует фосфорилирование белков SMAD1/5/8, индуцированное BMP, и, таким образом, снижает экспрессию гепсидина и увеличивает уровень железа в сыворотке [123, 177]. Относительно недавно были разработаны модифицированные расщепленные гликолем и сверхсульфатированные гепарины, не обладающие коагулянтной активностью, сохраняющие гепсидинсупрессивные свойства. Терапия этими препаратами на животных моделях улучшила течение анемии. Более того, мышинные линии Bmp6^{-/-} также продемонстрировали клинически значимое снижение уровня гепсидина после введения модифицированных гепаринов [123].

Эритроферрон недавно был идентифицирован как мощный конкурентный

ингибитор BMP6. Это открывает интересную возможность использования этого гормона для лечения анемий с избыточной экспрессией гепсидина. Однако фармакологический потенциал эритроферрона ожидает экспериментального подтверждения [22].

1.4.5 Переливание эритроцитарной массы

Трансфузия эритроцитарной массы представляет собой наиболее быстрый способ коррекции анемии. Однако из-за затрат, дефицита кровоснабжения, трансфузионных реакций и риска инфекций его следует зарезервировать для пациентов с гемодинамической нестабильностью или с симптоматической анемией и тяжелым нарушением качества жизни. Рекомендации Американской ассоциации банков крови предлагают пороговое значение гемоглобина 70 г/л для переливания гемодинамически стабильным пациентам без активного кровотечения, начиная с 1 единицы эритроцитов; порог трансфузии гемоглобина составляет 80 г/л у пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [31, 154].

1.5 Заключение

Как видно из приведенного обзора литературы, анемии — одно из наиболее часто встречающихся осложнений у пациентов с заболеваниями ЖКТ, которое влияет как на качество жизни, так и на течение основного заболевания. Снижение гемоглобина носит многоступенчатый характер и зависит от совокупности множества факторов. Каждый из рассмотренных вариантов анемий имеет свои особенности диагностики.

Нормализация гемоглобина у пациентов с хронической патологией пищеварительной системы требует комплексного подхода. Необходим тщательный анализ лабораторных данных для выделения ведущего патогенетического фактора. Такая персонализация определит необходимую комбинацию лекарственных препаратов.

Однако к настоящему времени до конца не ясны особенности патогенетических механизмов снижения гемоглобина при различных формах заболеваний ЖКТ. А также не проведена оценка эффективности некоторых вариантов терапии у пациентов с различными видами заболеваний ЖКТ как краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Дальнейшее изучение в этом направлении позволит оптимизировать пути коррекции анемий и сформировать максимально эффективный алгоритм лечения позволяющий нормализовать уровень гемоглобина с минимальными побочными эффектами в максимально короткие сроки. В конечном итоге это улучшит прогноз и качество жизни пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

С 2015 по 2022гг. в исследование включено 99 наблюдений (n). У всех пациентов, включенных в исследование, была диагностирована анемия, которая развилась на фоне одной из следующих патологий пищеварительной системы: ВЗК, цирроз печени, атрофический гастрит и НЭРБ, ассоциированная ГПОД. Выбор данных групп заболеваний был обусловлен их наибольшей распространенностью, хроническим течением и наличием органических изменений в пораженном органе.

Всем пациентам проводилось обследование и лечение в условиях гематологического отделения и отделения гастроэнтерологии и паллиативной терапии ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина».

В рамках одной госпитализации проводился анализ изменений лабораторных данных до и после различных вариантов терапии. У 44 пациентов была однократная госпитализация, следовательно, показатели эритропоза оценивались только в краткосрочной перспективе. А остальные пациенты находились в стационаре несколько раз (от 2-х до 4-х), что позволило проанализировать динамику уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов до и после терапии в нескольких историях болезни, т. к. менялись не только подходы к лечению, но и характер анемии.

В 9 наблюдениях проводили исследование показателей крови в динамике в условиях поликлинического отделения ЧУЗ «ЦКБ «РЖД–Медицина», в одной истории болезни у пациента с болезнью Крона исследование показателей крови выполнялось только в дебюте госпитализации в 2-х историях болезни, период между которыми составил 7 месяцев. С учетом 23 неоднократно госпитализированных пациентов описанных выше, в долгосрочную перспективу был включено 33 наблюдения.

Среди 99 проанализированных клинических наблюдений в краткосрочной перспективе 72 принадлежало мужчинам с медианой возраста 52,5 лет, а 27 – женщинам с медианой возраста 69 лет.

Исследовательская работа одобрена локальным этическим комитетом ЧУЗ ЦКБ «РЖД–МЕДИЦИНА».

Основными критериями включения в исследование являлось наличие доказанной гастроэнтерологической патологии: ВЗК, цирроз печени, атрофический гастрит либо ГПОД. Вторым основным условием включения было снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин.

Из исследования были исключены пациенты с доказанными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани, которые получали специализированную терапию (глюкокортикостероиды, цитостатики) либо наблюдались у ревматолога. Также были исключены пациенты с признаками хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73м²), декомпенсированным либо впервые выявленным сахарным диабетом (диагноз устанавливался эндокринологом в период госпитализации), острой либо декомпенсированной кардиальной патологией (острый инфаркт миокарда, миокардит, нарушения ритма сердца и т.п.), морбидным ожирением (индекс массы тела более 40 кг/м²), инфекционными осложнениями различной локализации (сюда также отнесены пациенты, у которых в период госпитализации была диагностирована новая коронавирусная инфекция). Пациенты женского пола с гинекологическими заболеваниями, ассоциированными с патологической кровопотерей (эндометриоз, миома), были исключены из исследования.

Помимо вышеуказанных критериев, наличие злокачественной патологии (если с момента наступления ремиссии прошло менее 5 лет), перенесенное накануне включения в исследование оперативное вмешательство, а также доказанная острая и хроническая кровопотеря как в результате

гастроэнтерологической (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, синдром Мэллори–Вейсса, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит и т.д.), так и не гастроэнтерологической патологии (менометроррагия, эпистаксис) также явилось поводом для исключения пациентов из исследования.

В зависимости от нозологии и локализации заболевания ЖКТ все клинические наблюдения были распределены на три группы: 1) группа А — воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); 2) группа В — цирроз печени; 3) группа С — заболевания верхнего отдела ЖКТ: атрофический гастрит и НЭРБ, ассоциированная с ГПОД.

В исследовании не представлены пациенты с анемией, развившейся в результате патологии поджелудочной железы и билиарного тракта, т.к. за проанализированный период временной промежуток ни одна из проанализированных историй болезни не подошла под критерии включения. Более того, количество пациентов с данной патологией было невелико, т. к. большинство пациентов наблюдались в хирургическом отделении.

В краткосрочной перспективе в группу А, В, и С было включено наблюдений: $n=38$, $n=36$ и $n=25$, соответственно (рисунок 3).

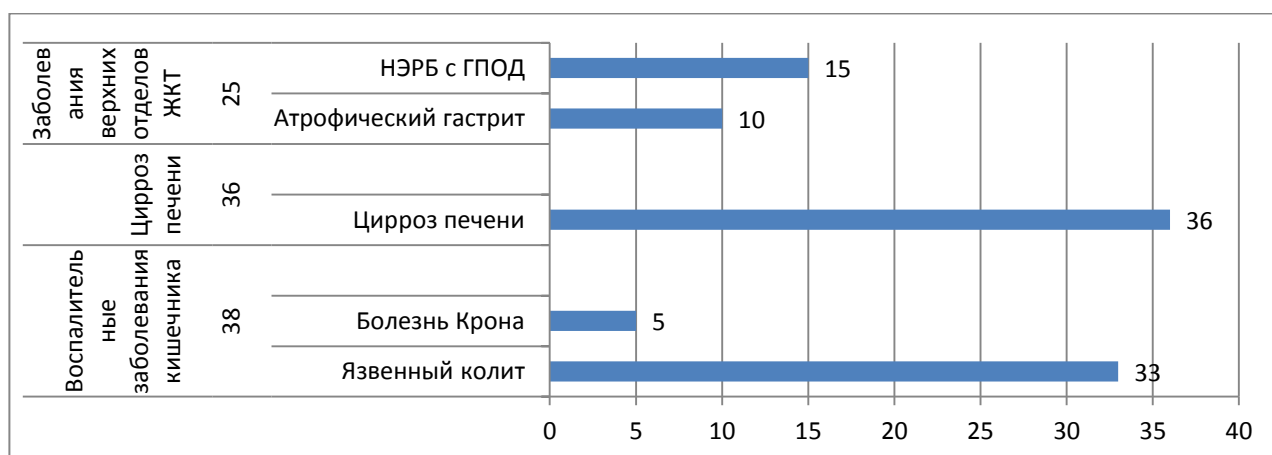


Рисунок 3 — Распределение пациентов, в зависимости от локализации гастроэнтерологической патологии

В долгосрочной перспективе анализ динамики показателей крови проводился 14 пациентам с ВЗК (N=14), 12 пациентам с циррозом печени (N=12) и 7 пациентам с патологиями верхних отделов ЖКТ (N=7) (2 пациента с атрофическим гастритом и 5 — с НЭРБ, ассоциированной с ГПОД).

В краткосрочной перспективе группа А включала в себя следующие нозологии: язвенный колит (n=33) и болезнь Крона (n=5). Диагноз устанавливался на основании: 1) анамнеза и жалоб на хроническую диарею более 6 недель, лихорадку, боль в животе; 2) клинических проявлений 3) данных эндоскопического исследования 3) гистологического исследования биоптатов измененных участков стенок ЖКТ. Во всех наблюдениях поступление в стационар было в период среднетяжелой (n=25) или легкой атаки (n=13). Пациенты с тяжелым течением ВЗК были исключены из исследования. Тяжесть атаки определялась по частоте стула и наличию / отсутствию симптомов интоксикации. Медиана возраста в группе составила 42 года.

Пациенты с анемией, развившейся на фоне цирроза печени, составили вторую группу. Диагноз был установлен на основании УЗИ брюшной полости мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости. Дополнительным параметром диагностики патологии печени стали клиничко-анамнестические (употребление алкоголя, наличие отеков, телеангиоэктазий, иктеричность склер и кожных покровов) и лабораторные данные (повышение уровня трансаминаз, билирубина и т.д.). В большинстве наблюдений был верифицирован цирроз печени алкогольной этиологии (n=19). В 9 наблюдениях (n=9) диагностирован первичный билиарный холангит. Причину цирроза печени не удалось выявить в 4 клинических наблюдениях, и в таком же числе наблюдений (n=4) цирроз развился в результате вирусного гепатита С (у всех к моменту включения в исследование была проведена противовирусная терапия). Малочисленность последней группы, вероятнее всего, обусловлена тем фактом, что большинство пациентов с вирусной патологией печени наблюдались и

получали терапию в условиях инфекционного стационара. Медиана возраста в группе составила 58 лет.

Тяжесть заболевания и прогноз выживаемости оценивался по шкале Child–Turcotte–Pugh. В 19 историях болезни установлен класс А, в 17 наблюдениях — класс В. Пациенты с декомпенсированным циррозом печени были исключены из исследования.

Группу С составили заболевания, включающие атрофический гастрит (n=10) и НЭРБ, ассоциированную с ГПОД (n=15). Медиана возраста в группе атрофического гастрита и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД, составила 76 лет и 64 года, соответственно.

Диагноз атрофический гастрит был установлен на основании эндоскопического исследования пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с биопсией изменённых участков слизистой и дальнейшей гистологической верификацией. В одном наблюдении на основании гистологического исследования биоптата желудка и иммунологического исследования крови (исследование уровня антител к *Helicobacter pylori*) диагностирована инфекция *Helicobacter pylori*. Проводилась тройная эрадикационная терапия с висмутом. В 9 клинических наблюдениях *Helicobacter pylori* выявлен не был. В дебюте верификации заболевания проводилась всем оценка уровня антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла. Ни в одном наблюдении не было выявлено признаков аутоиммунного гастрита (уровень антител находился ниже референсных значений).

Всем включенным в исследование пациентам НЭРБ, ассоциированной с ГПОД верифицировали на основании эзофагогастродуоденоскопии, рентгеноскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки и суточной рН-метрии пищевода и желудка. У четырех пациентов на основании гистологического исследования биоптата желудка и иммунологического исследования крови диагностирована инфекция

Helicobacter pylori. Всем им проводилась тройная эрадикационная терапия с висмутом. В 11-и наблюдениях инфекция *Helicobacter pylori* не была выявлена.

Количественная оценка уровня ферритина позволила распределить все клинические наблюдения по характеру снижения гемоглобина в зависимости от ведущего патогенетического фактора: ЖДА, АХЗ и смешанная форма анемии (АХЗ+ЖДА). К группе ЖДА были отнесены пациенты с уровнем ферритина менее 45 нг/мл. АХЗ была диагностирована при повышении ферритина более 100 нг/мл. Пациенты с промежуточными значениями ферритина составили группу АХЗ+ЖДА.

В краткосрочной перспективе распределение клинических наблюдений оказалось следующим: 1) в 46 наблюдениях диагностирована ЖДА; 2) в 48 — АХЗ; 3) в остальных случаях (n=5) диагностирована смешанная форма анемии.

Соотношение между ЖДА, АХЗ и смешанной формой анемии в зависимости от локализации гастроэнтерологической патологии представлено на рисунке 4.

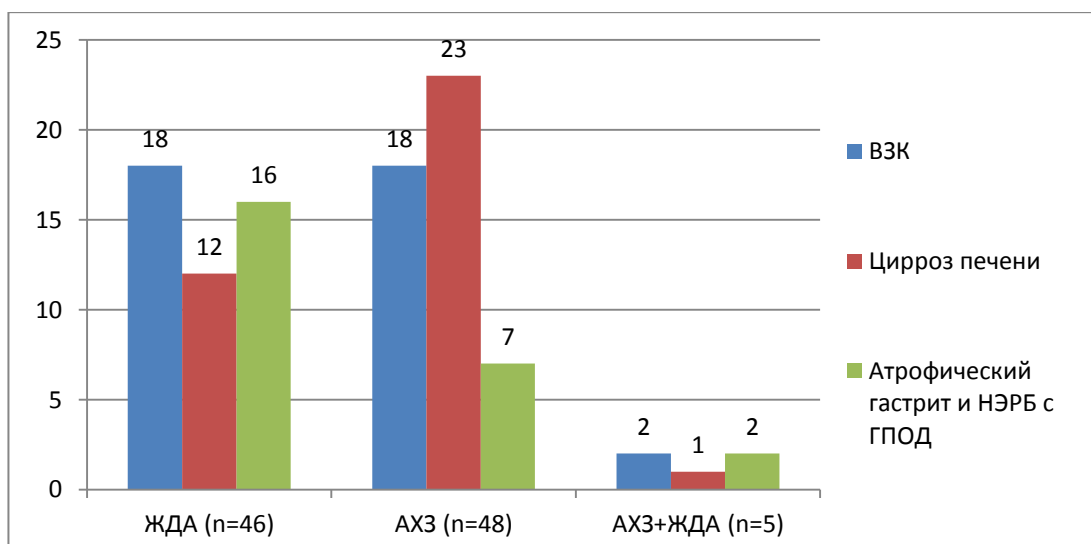


Рисунок 4 — Распределение пациентов в зависимости от характера анемии

Необходимо отметить, что в группе С дополнительно проводилось распределение по характеру анемии в зависимости от нозологии. С диагнозом

НЭРБ с ГПОД (n=15) было включено 12 наблюдений с ЖДА, 2 — с АХЗ и 1 — со смешанной формой анемии. С диагнозом атрофический гастрит (n=10) в 50% наблюдений была верифицирована АХЗ (n=5), в 4-х наблюдениях диагностирована АХЗ и в 1-м — АХЗ+ЖДА.

В долгосрочной перспективе в исследование были включены пациенты (N). Распределение на группы по характеру анемии было проблематично, т.к. у одного пациента в течение нескольких госпитализаций могла быть диагностирована как ЖДА, так и АХЗ. Анализ динамики гемоглобина проводился внутри групп, сформированных в зависимости от вида патологии ЖКТ (см. раздел 3.2 Оценка динамики показателей в долгосрочной перспективе).

2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось клиническое обследование, состоящее из подробного опроса с целью сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни и физикальный осмотр.

Лабораторная диагностика включала несколько параметров, раскрывающих не только патогенез анемии, но и указывающих её возможную этиологию.

Клинический анализ крови с оценкой количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов, количества ретикулоцитов выполнялся с применением гематологического анализатора Mindray BC-5300, производство Китай.

Референсные значения (р.зн.): эритроциты (RBC) — $4,24 - 5,65 \times 10^{12}/л$ у мужчин, $3,83 - 4,86 \times 10^{12}/л$ у женщин, концентрация гемоглобина (HGB) у женщин > 120 г/л; у мужчин > 130 г/л, гематокрит (HCT) — 39,1–51,3% у мужчин, 34,8–44,3% у женщин, среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — MCH) — 27–34 пг, ретикулоциты — 0,67–

1,92%, 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.

Биохимический анализатор Mindray BS-240, производство Китай, на котором проводилось исследование некоторых показателей феррокинетики (уровень сывороточного железа р.зн. 11–28 мкмоль/л — далее железа); общая железосвязывающая способность (ОЖСС, р.зн. 44,8–76,1 мкмоль/л), ненасыщенная железосвязывающая способность (НЖСС р.зн. 22,3–61,7 мкмоль/л) использовался для дальнейшего поиска и уточнения характера анемии.

Концентрация трансферрина (р.зн. 2–3,6 г/л), ферритина (р.зн. 30–400 нг/мл); уровня витаминов группы В (р.зн.: Витамин В12 — р.зн. 141–489 пмоль/л, фолиевой кислоты — р.зн. 3,89–32,2 нг/мл), С-реактивного белка (СРБ, р.зн. 0–6 мг/л), ЭПО (р.зн. 3,5–17,6 мМе/мл), гликированного гемоглобина (HbA1C р.зн. 4,8–5,9 %) определялась на анализаторе Cobas 8000, (производитель Roche, Швейцария). Последний показатель был необходим для оценки риска развития нарушения углеводного обмена и исключения пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом.

Для оценки состояния ткани печени и фильтрационной функции почек оценивали следующие показатели: билирубин общий — р.зн. 3–21 мкм/л, билирубин конъюгированный — р.зн. 1–5 мкмоль/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 (ЛДГ) — р.зн. 135–214 Ед/л, креатинин — р.зн. 62–106 мкмоль/л, мочевины р.зн. 2,76–8,07 ммоль/л. Исследование проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-240, производство Китай.

У пациентов с атрофическим гастритом проводилось исследование антител класса иммуноглобулина G к *Helicobacter pylori* на анализаторе IMMULITE 2000/2000 XPi, производство, США (р.зн в Ед/л: <0,9 — антитела не обнаружены 0,9–1,1 — результат неопределенный, исследование рекомендуется повторить через 14 дней >1,1 — антитела обнаружены). Исследование антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла проводилось с помощью анализатора и тест-системы Euroimmun EA1362–9601G, производство Германия: р.зн. (Индекс): менее 1,0 — отрицательный результат; более или равно 1,0 — положительный результат. Исследование антимитохондриальных антител проводилось с помощью иммуноферментного анализатора HumaReader HS, Германия (р.зн.: < 1:40 — отрицательный результат; > 1:40 — положительный результат).

Для исключения псевдомембранозного колита у пациентов с ВЗК использовался иммунохроматографический экспресс–тест для качественного выявления антигена токсина А и токсина В *C. difficile* в кале, производитель: Vedalab (Франция).

Помимо лабораторных показателей, в зависимости от локализации (или предполагаемой локализации — при первичном обследовании) патологии пищеварительной системы, всем пациентам проводился определенный спектр инструментальных исследований.

При ВЗК (группа 1) проводилось эндоскопическое исследование желудка и кишечника (эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия), УЗИ брюшной полости, гистологическое исследования биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, копрограммы.

С целью диагностики и оценки динамики течения цирроза печени, пациентам выполнялись следующие инструментальные исследования: УЗИ брюшной полости, МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства; эластометрия печени, эзофагогастродуоденоскопия для оценки степени портальной гипертензии.

К инструментальным исследованиям, необходимым для диагностики атрофического гастрита отнесены эзофагогастродуоденоскопия с биопсией изменённых участков слизистой и дальнейшей гистологической верификацией. Для диагностики НЭРБ с ГПОД помимо эзофагогастродуоденоскопии, применяли рентгеноскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с пассажем бария, рН-метрию пищевода и желудка в течение 24 часов.

Все инструментальные и патологоанатомические манипуляции проводилось в условиях ЧУЗ ЦКБ «РЖД–Медицина».

2.3 Подходы к лечению анемии

В 99 клинических наблюдениях оценка эффективности терапии проводилась в пределах одного либо двух следующих друг за другом периодов стационарного лечения.

По результатам ретроспективного анализа для коррекции анемии применялись различные подходы: терапия пероральными препаратами железа, терапия парентеральными препаратами железа, использование ЭСА, лечение только гастроэнтерологической патологии без использования антианемической терапии.

В качестве лечения основной патологии пищеварительной системы использовались различные терапевтические схемы в каждой группе. В группе А на момент включения в исследование применялись системные и топические глюкокортикостероиды (преднизолон, будесонид), 5-аминосалициловая кислота и ее производные (месалазин, сульфасалазин), проводилась спазмолитическая терапия (мебеверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), и ингибиторы протонного насоса (омепразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол). У некоторых пациентов в дебюте заболевания проводилась цитостатическая терапия (метотрексат, азатиоприн, 6-

меркаптопурин). На момент включения в исследования ни один из пациентов не получал цитостатические препараты.

При циррозе печени применяли диуретическую терапию (спиронолактон, фуросемид) для разрешения асцита и отеков, инфузии альбумина человеческого, пробиотики, антибиотикотерапия (рифаксимин, метронидазол, цiproфлоксацин) для профилактики спонтанного бактериального перитонита, гепатопротективная терапия (L-орнитин-L-аспартат, адеметионина 1,4-бутандисульфонат). При первичном билиарном холангите пациенты получали урсодезоксихолиевую кислоту, глюкокортикостероиды.

В группе С применялись схожие терапевтические подходы, которые включали ингибиторы протонного насоса (омепразол, рабепразол, пантопризол, эзомепразол), гастропротективную (висмута трикалия дицитрата, ребамипид) и спазмолитическую (мебеверина гидрохлорид, дроптаверина гидрохлорид, тримебутина малеат) терапию, прокинетики (итоприда гидрохлорид, домперидон). При выявлении *Helicobacter pylori*, проводилась тройная эрадикационная терапия с висмутом.

При анализе ретроспективных данных пероральная терапия препаратами железа в группе А проводилась в период легкой атаки, при снижении гемоглобина до 90 г/л, при условии хорошей переносимости этих препаратов. В группе В терапия пероральными препаратами железа проводилась при снижении гемоглобина до 100 г/л и хорошей переносимости пероральных форм препаратов железа. В группе С применение пероральных препаратов железа проводилось при снижении уровня до 80 г/л и хорошей переносимости данных лекарственных форм. В нескольких клинических наблюдениях выбор пероральных препаратов железа также был обусловлен затрудненным венозным доступом и плохой переносимостью парентеральных препаратов железа (эпизоды повышения артериального давления, головной болью на фоне введения препарата железа). Для коррекции анемии у большинства пациентов (n=22) использовали пероральные препараты железа в форме железа (III)

гидроксида полимальтозата, однако в 11 историях болезни применяли фумарат железа в связи с его хорошей переносимостью.

Парентеральная терапия препаратами железа в группе А проводилась в период легкой и средней атаки, при снижении гемоглобина до 80 г/л, а также при непереносимости либо неэффективности пероральных форм препаратов железа. В группах В и С терапия парентеральная препаратами железа проводилась при снижении гемоглобина до 77 г/л и до 70 г/л, соответственно, а также при отсутствии эффективности либо непереносимости пероральных форм препаратов железа. В группу парентеральных препаратов железа вошли железа карбоксимальтозат (применялся у 10 пациентов) и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (применялся у 28 пациентов).

При снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и повышении ферритина более 100 нг/мл, в 11 наблюдениях для коррекции анемии применяли эпоэтин альфа. Доза препаратов была рассчитана для каждого пациента на основании веса и показателей крови.

Решение вопроса о необходимости применения антианемических препаратов у пациентов с уровнем гемоглобина более 100 г/л и отсутствием признаков анемического синдрома проводилось в индивидуальном порядке. В случае непереносимости препаратов железа и ЭСА, высоком риске развития осложнений от терапии (в т.ч. повторного тромбоза на фоне введения препаратов ЭСА, инфузионных осложнений на фоне терапии парентеральными препаратами железа) антианемическая терапия не проводилась, т.к. это могло усугубить течение основного заболевания и снизить качество жизни пациента. Данный терапевтический подход был согласован с локальным этическим комитетом клиники.

Распределение клинических наблюдений в зависимости от типа проводимого лечения представлено в Таблице 3.

Таблица 3 — Варианты терапевтических подходов для коррекции анемии у пациентов с заболеваниями ЖКТ, n

	Группа А	Группа В	Группа С
Лечение только гастроэнтерологической патологии (группа 1)	1	14	2
Пероральные ПЖ (группа 2)	16	8	9
Парентеральные ПЖ (группа 3)	16	9	13
ЭСА (группа 4)	5	5	1

В долгосрочной перспективе у 33 пациентов оценивалась динамика показателей эритропоза на фоне терапии только гастроэнтерологической патологии без применения антианемических препаратов.

2.4 Статистический анализ полученных данных

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.

В первичном анализе динамики показателей рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (m). Для оценки достоверности изменений параметров после проведенной терапии использовали парный p -критерий Стьюдента.

В конечном статистическом анализе данных для сравнительной оценки показателей рассчитывали медиану (M), межквартильный интервал [$LQ-UQ$]. Для оценки достоверности изменений параметров после проведенной терапии использовали критерий Вилкоксона.

Изменения показателей при обоих вариантах анализа считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка эффективности терапии в краткосрочной перспективе

3.1.1 Динамика показателей крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Согласно результатам исследования из 99 включенных в исследование наблюдений 38,4% (n=38) принадлежали к группе А (ВЗК).

Распределение по характеру анемии оказалось следующим: ЖДА и АХЗ были диагностированы в одинаковом количестве наблюдений — n= 18 (47,4%) в каждой группе; смешанная форма анемии оказалась в меньшинстве и составила 5,2% (2 наблюдения).

Медиана наблюдения для оценки эффекта от терапии составила 10 (8–13) дней.

В зависимости от терапевтических подходов выделено несколько групп: 1) 1 группа — терапия только гастроэнтерологической патологии — 3% (одно наблюдение); 2) 2 группа — терапия пероральными препаратами железа — 42% (16 наблюдений); 3) 3 группа — терапия парентеральными препаратами железа — 42% (16 наблюдений); 4) 4 группа — терапия ЭСА 13% (5 наблюдений) (рисунок 5).

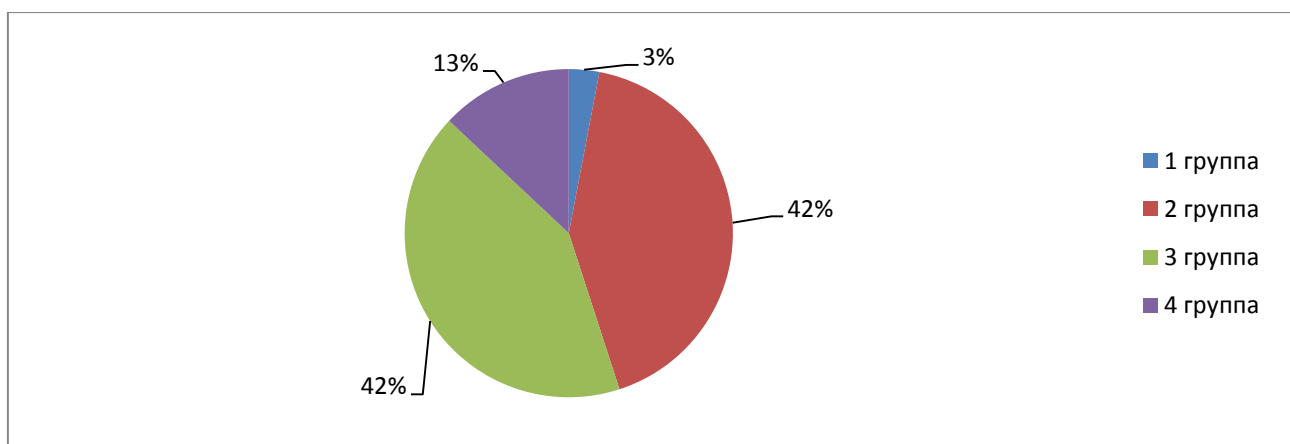


Рисунок 5 — Распределение вариантов терапии в пациентов с ВЗК

Анализ показателей эритропоэза до разделения на группы по вариантам анемий и проведенной терапии не выявил достоверно значимых изменений ни одного из показателей.

В таблице 4 представлена динамика уровня гемоглобина, эритроцитов и эритроцитарных индексов, показателей сывороточного железа, ОЖСС, НЖСС, ферритина, трансферрина, витамина В12, ЭПО и СРБ у пациентов с ЖДА и АХЗ, независимо от терапевтической тактики. Смешанная форма анемии, не была включена в анализ (n=2).

Таблица 4 — Сравнительный анализ показателей крови у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], р

Показатель (до терапии/ после терапии)*	ЖДА n=18	р	АХЗ n=18	р
RBC, 10 ¹² /л	4 (3,5–4,4) / 4,1 (3,7–4,5)	0,043	3,7 (3,2–4,1) / 3,7 (3,3–3,9)	>0,05
Нб, г/л	100 (94–117) / 105 (98–118)	0,031	93 (87–109) / 94 (87–104)	>0,05
НСТ, %	33,1 (28,7–36,1) / 33 (29,8–36,3)	>0,05	29,5 (26,7–34,2) / 29,8 (27,8–33,7)	>0,05
MCV, фл	81,5 (79,9–83,3) / 82 (79,4–84,5)	>0,05	90,8 (82,5–93,1) / 87,4 (85,7–93,4)	>0,05
MCH, пг	26,5 (25,2–27,1) / 25,8 (23,5–27,1)	>0,05	28,8 (27–30) / 29,3 (28,6–30,2)	>0,05
MCHC, г/л	320 (312–330) / 324 (317–332)	>0,05	319 (300–324) / 316 (303–327)	>0,05
RDW–SD, фл	50,3 (47,9–53,8) / 50,5 (47,1–57,8)	>0,05	50 (46,9–60,8) / 52,4 (49,5–60,3)	>0,05

Продолжение таблицы 4

RDW–CV, %	15,8 (13,8–17,2) / 15 (13,4–17,9)	>0,05	15,5 (14,1–17,4) / 16,6 (14,7–18,1)	>0,05
СРБ, мг/л	12,3 (10,3–20,2) / 3 (2–6)	0,015	15,4 (12,9–108) / 9,2 (4,8–54,5)	0,016
Железо, мкмоль/л	5 (4–7)	–	5,3 (4,1–7,7)	–
ОЖСС, мкмоль/л	59,9 (52–74,6)	–	31 (25,9–36,3)	–
НЖСС, мкмоль/л	Не оценивался	–	22,5 (21–27,5)	–
Трансферрин, г/л	2,38 (2,07–2,82)	–	1,59 (1,2–1,97)	–
Ферритин, нг/мл	12,9 (9,7–36,7)	–	271,7 (163,5– 462,7)	–
Витамин В12, пмоль/л	492(317–667)	–	625,6 (451,4– 937,9)	–
ЭПО, мМе/мл	Не оценивался	–	29,2 (14,3–33,6)	–
*Медиана наблюдения составила 10 (8–13) дней от начала терапии в группе ЖДА и 10 (8–12) дней от начала терапии в группе АХЗ				

В группе ЖДА анемия носила гипохромный (26,5 (25,2–27,1) пг), микроцитарный (81,5 (79,9–83,3) фл) характер. В группе АХЗ средний объем эритроцитов (90,8 (82,5–93,1) фл) и среднее содержание гемоглобина в эритроците (27,8 (27–30) пг) были в пределах референсных значений.

При сравнительном анализе показателей феррокинетики в обеих группах отмечался сниженный уровень сывороточного железа: при ЖДА — составил 5 (4–7) мкмоль/л, при АХЗ — 5,3 (4,1–7,7) мкмоль/л.

У пациентов с АХЗ уровень ОЖСС и трансферрина находились ниже пороговых значений: 31 (25,9–36,3) мкмоль/л и 1,59 (1,2–1,97), соответственно; показатель НЖСС при референсных значениях 22,3–61,7 мкмоль/л был на уровне нижней границы референса — 22,5 (21–27,5), мкмоль/л. Высокие показатели ферритина (271,7 (163,5–462,7) нг/мл) и повышение СРБ (15,4 (12,9–

108) мг/л) также подтверждали, патогенетическое значение хронического воспаления в развитии анемии у данной группы.

При диагностике ЖДА показатели трансферрина 2,38 (2,07–2,82) г/л и ОЖСС 59,9 (52–74,6) мкмоль/л находились в пределах референсных значений. Подтверждающим фактом железодефицита, как ведущего патогенетического механизма снижения гемоглобина в данной группе, являлась гипоферретинемия 12,9 (9,7–36,7) мкмоль/л. И хотя у пациентов с ЖДА также отмечалось небольшое увеличение СРБ (8,5 (7,3–15,2) мг/л), этот показатель был достоверно меньше, чем в группе АХЗ ($p=0,035$).

Уровень витамина В12 находился в пределах референсных значений в обеих группах. Оценка данного показателя была необходима для исключения смешанного характера анемии.

В группе ЖДА зарегистрировано клинически значимое повышение уровня эритроцитов ($p=0,043$), гемоглобина ($p=0,031$) без изменения гематокрита и эритроцитарных индексов ($p>0,05$). У пациентов с АХЗ не было выявлено ни одного достоверного изменения показателей ($p>0,05$) (рисунки 6–7).

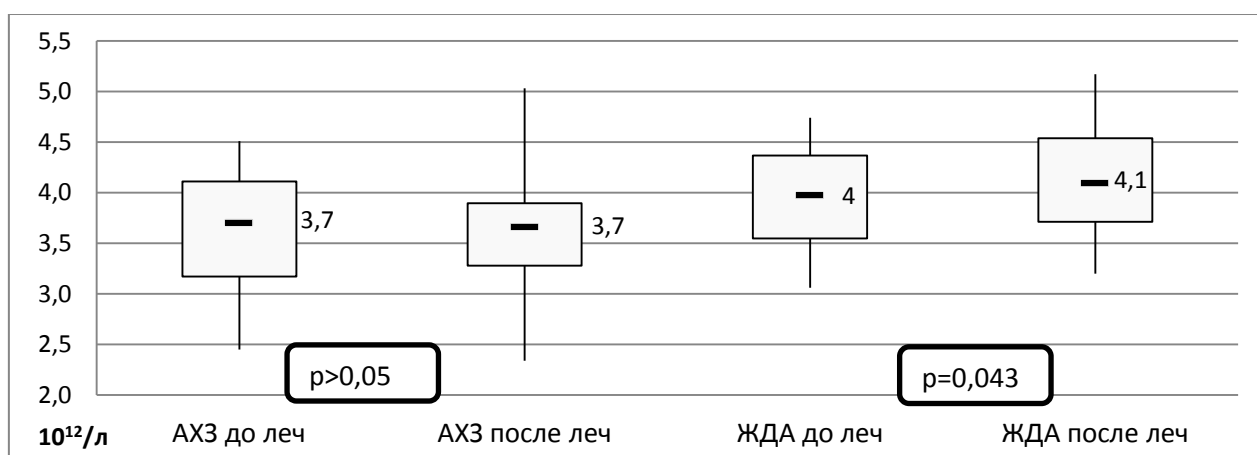


Рисунок 6 — Сравнительный анализ уровня эритроцитов у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

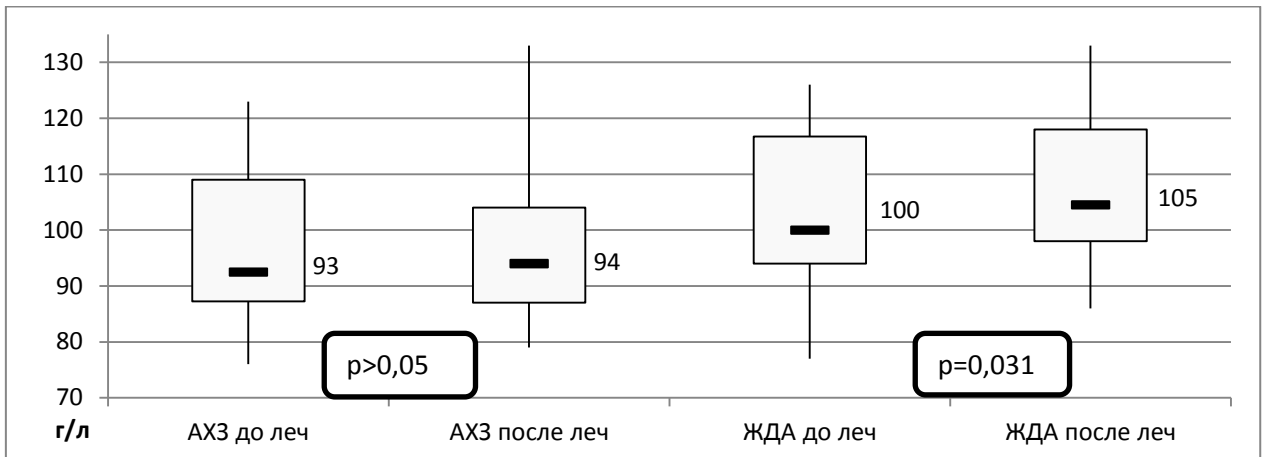


Рисунок 7 — Сравнительный анализ уровня гемоглобина у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

В обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня СРБ (в группе АХЗ $p=0,016$, в группе ЖДА уровень СРБ снизился до нормальных значений $p=0,015$) на фоне проводимой терапии (рисунок 8).

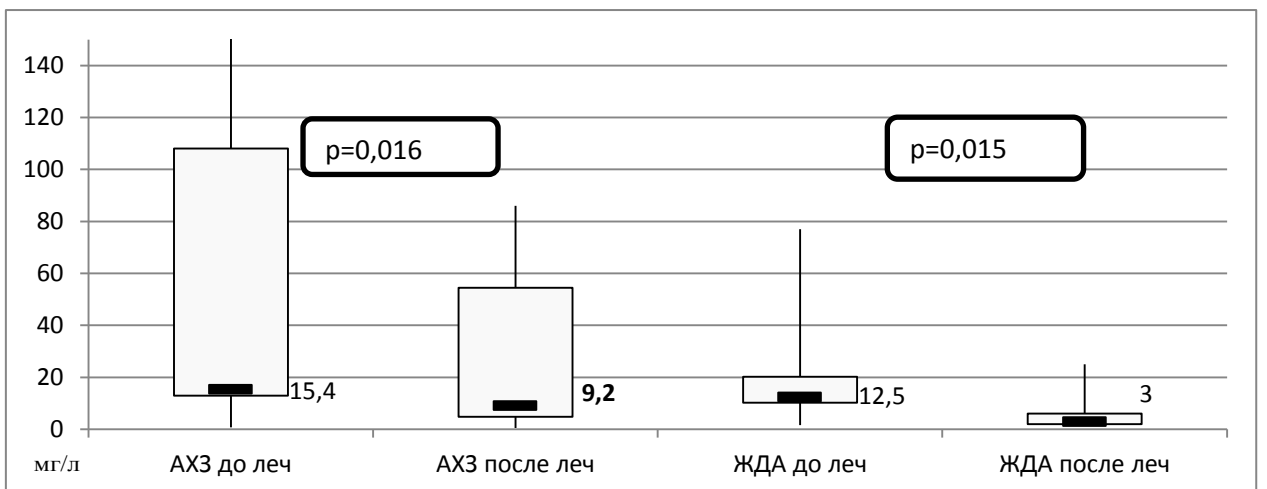


Рисунок 8 — Сравнительный анализ уровня С–реактивного белка у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

С целью оценки эффективности каждого варианта терапии проведено дальнейшее разделение пациентов на группы, в зависимости от варианта проведенной терапии (таблицы 5 — 7).

Таблица 5 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с ЖДА при терапии различными формами препаратов железа, М [LQ–UQ], р

Показатель (до терапии/ после терапии)*	2-я группа** n=9	р	3-я группа** n=8	р
RBC, 10 ¹² /л	4,13 (3,9–4,6) / 4,18 (4,1–4,6)	>0,05	3,5 (3,5–3,6) / 3,8 (3,5–4,6)	0,46
Нб, г/л	117 (94–121) / 111 (100–124)	>0,05	96 (89–98) / 101 (96–103)	0,46
НСТ, %	35,9 (29,4–36,7)/ 34,6 (32,1–37,3)	>0,05	28,3 (26,7–31,3)/ 29,9 (29,5–34,8)	>0,05
MCV, фл	82,1 (80–83,6)/ 92,3 (80,6–84,4)	>0,05	78,8 (74,9–81,7)/ 80,6 (77–84,6)	>0,05
MCH, пг	26,4 (25,6–26,6)/ 26,5 (26,3–26,7)	>0,05	24,9 (24,2–27,2)/ 25,6 (24–27,6)	>0,05
MCHC, г/л	320 (320–326)/ 321 (320–327)	>0,05	315 (312–327) / 322 (302–333)	>0,05
RDW–SD, фл	52,8 (48,9–53,8)/ 55,8 (48,1–58,1)	>0,05	51,4 (44–59,2)/ 52,3(43,4–60,5)	>0,05
RDW–CV, %	15,5 (13,8–17,4)/ 15,5 (13,5–17,3)	>0,05	16,4 (14,5–18,2)/ 17,4 (14,9–18,1)/	>0,05
* Медиана наблюдения составила 13 (11–19) дней и 8 (6–10) дней во 2–ой и 3–ей, соответственно				
**2 группа — терапия пероральными препаратами железа; 3 группа — терапия парентеральными препаратами железа				

У пациентов с ЖДА эффект от терапии ЭСА не оценивался, т. к. данный подход не применялся ни к одному из пациентов (n=0). Динамику показателей

эритропоеза на фоне лечения только патологии пищеварительной системы без применения антианемических препаратов в данной группе также не анализировалось из-за малочисленности группы (n=1).

У пациентов с ЖДА в группе 3 наблюдалось увеличение гемоглобина ($p=0,046$), эритроцитов ($p=0,046$). Медиана наблюдения между первичным и контрольным исследованием показателей крови составила всего 8 (6–10) дней (рисунки 9–10).

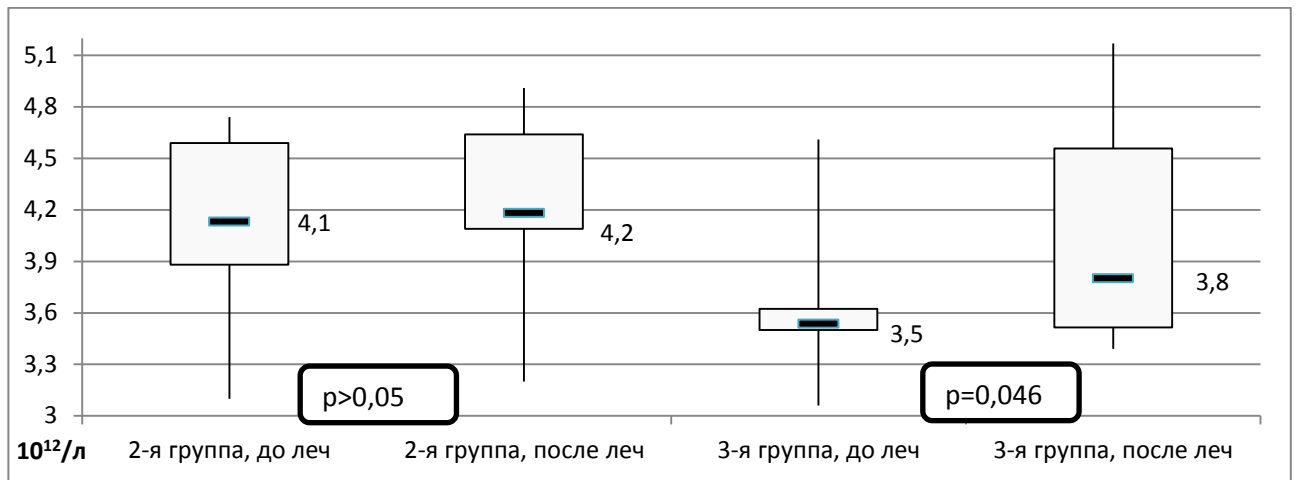


Рисунок 9 — Сравнительный анализ уровня эритроцитов у пациентов с ЖДА при терапии различными формами препаратов железа, М [LQ–UQ], р

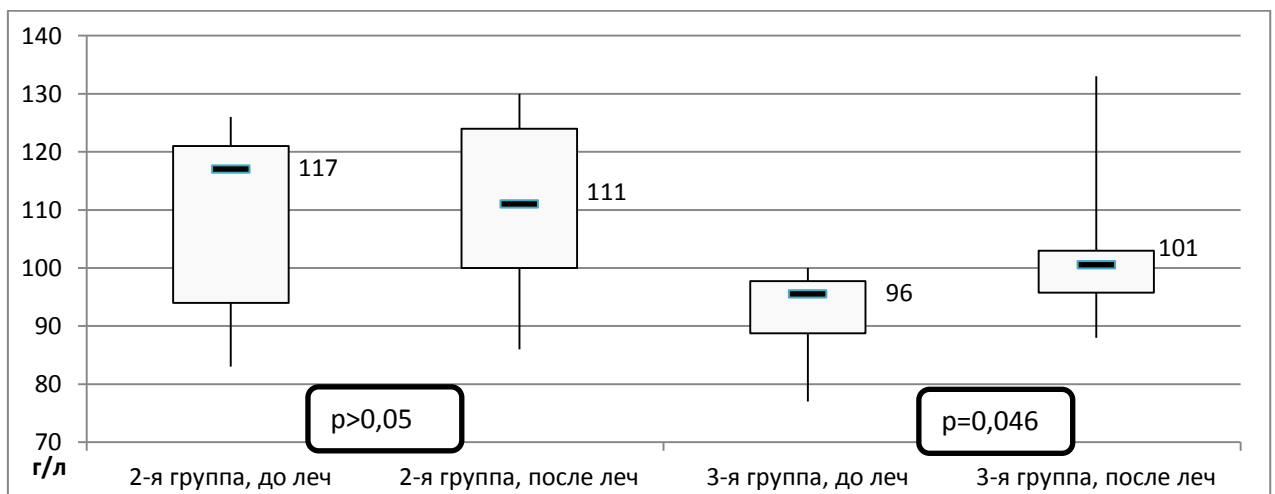


Рисунок 10 — Сравнительный анализ уровня гемоглобина у пациентов с ЖДА при терапии различными формами препаратов железа, М [LQ–UQ], р

У пациентов с ВЗК, осложненным ЖДА, прием пероральных препаратов железа не повлиял на динамику показателей эритропоэза при медиане наблюдения 13 (11–19) дней ($p>0,05$). Хотя согласно литературным данным, прирост гемоглобина при данном варианте терапии должен был составить 1–2 г/дл через 2 недели от начала терапии [96; 170].

У пациентов с АХЗ (таблицы 6–7, рисунки 11–13) в группе 4 наблюдалось повышение уровня эритроцитов ($p=0,043$), гемоглобина ($p=0,039$) и гематокрита ($p=0,043$). В этой группе также выявлено снижение уровня RDW–SD ($p=0,043$), что также может быть расценено положительный маркер, указывающий на уменьшение разницы между наименьшим и наибольшим эритроцитом.

Таблица 6 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с АХЗ при терапии различными формами препаратов железа, M [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)*	2–я группа** n=4	p	3–я группа** n=7	p
RBC, $10^{12}/л$	3,9 (3,5–4,2)/ 3,5 (3,2–3,7)	>0,05	3,8 (3,6–4,1)/ 3,6 (3,1–4)	>0,05
Hb, г/л	104 (95–111) / 96 (90–103)	>0,05	89 (84–95)/ 87 (84–91)	>0,05
HCT, %	32,5 (29,6–35,2)/ 30,8 (28–33,4)	>0,05	28,3 (26,6–32,8)/ 28,6 (26,4–29,8)	>0,05
MCV, фл	91,9 (86,3–93,7)/ 89 (82,4–94,4)	>0,05	82,6 (75,9–87,7)/ 85,6 (81,7–87,4)	>0,05
MCH, пг	28 (26,5–28,9)/ 29 (27,1–29,8)	>0,05	24,7 (22,5–26,4)/ 25,3 (23,3–27,3)	0,042

Продолжение таблицы 6

МСНС, г/л	316 (309–318)/ 320 (312–324)	>0,05	296 (290–313)/ 309 (290–317)	>0,05
RDW–SD, фл	56,6 (49,8–68,2)/ 61,4 (54–70,5)	>0,05	49,3 (44,8–53,6)/ 52,3(50,8–56)	0,034
RDW–CV, %	17,4 (15,3–20,4)/ 17,3 (16–19,3)	>0,05	15,4 (15,1 –17,2)/ 17,1 (16,7–18,2)/	0,018
СРБ* — мг/л	14,5 (13–69,3)/ 19,1 (11,5–41,1)	>0,05	13,8 (13–172,9)/ 7,2 (1,4–47,1)	0,028
*Медиана наблюдения составила 11 (9–12) дней и 10 (10–12) дней во 2–ой и 3–ей, соответственно **2 группа — терапия пероральными препаратами железа; 3 группа — терапия парентеральными препаратами железа				

Таблица 7 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с АХЗ при терапии ЭСА (n=5), М [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)*		p
RBC, 10 ¹² /л	3,1 (3,0–3,4) / 3,6 (3,3–3,9)	0,043
Hb, г/л	89 (88–91) / 104 (101–104)	0,039
HCT, %	27,1 (24,7–28,2) / 33,3 (28,5–33,9)	0,043
MCV, фл	91,7 (87,6–91,9) / 93,4 (86,9–98,4)	>0,05
MCH, пг	29,6 (28–29,7) / 28,7 (28,2–30,2)	>0,05
МСНС, г/л	324 (323–331) / 307 (304–328)	>0,05
RDW–SD, фл	51,7 (50,1–70,5) / 49,4 (49–66,7)	0,043
RDW–CV, %	16,2 (13,3–17,1) / 14,9 (13,9–16)	>0,05
*Медиана наблюдения составила 13 (8–17) дней		

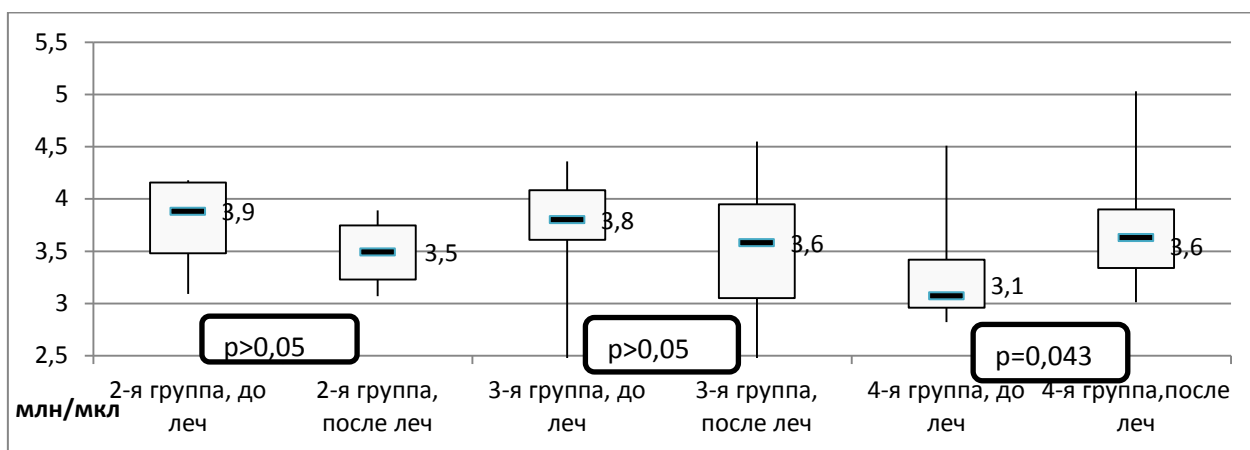


Рисунок 11 — Сравнительный анализ уровня эритроцитов у пациентов с АХЗ на фоне различных терапевтических подходов, М [LQ–UQ], р

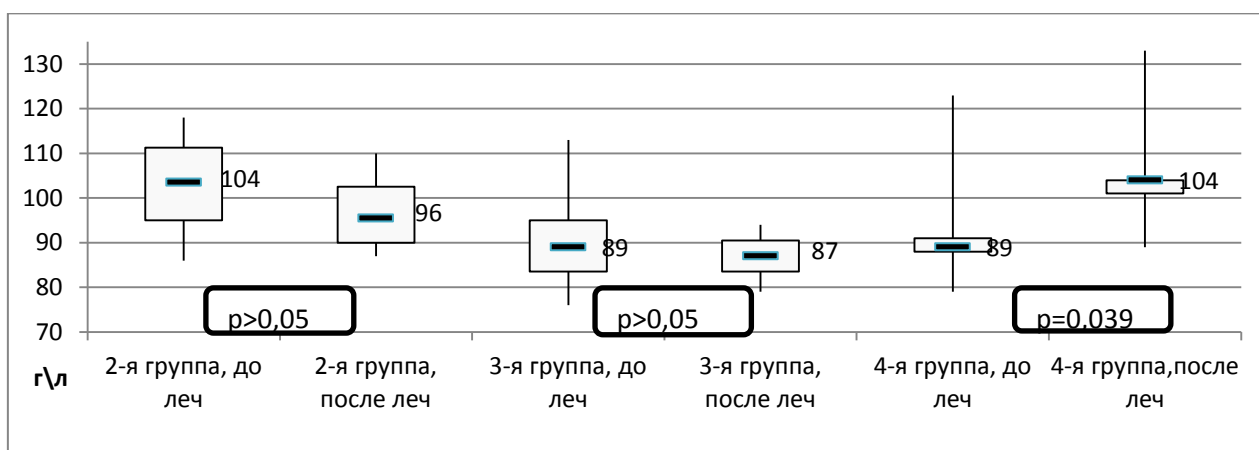


Рисунок 12 — Сравнительный анализ уровня гемоглобина у пациентов с АХЗ на фоне различных терапевтических подходов, М [LQ–UQ], р

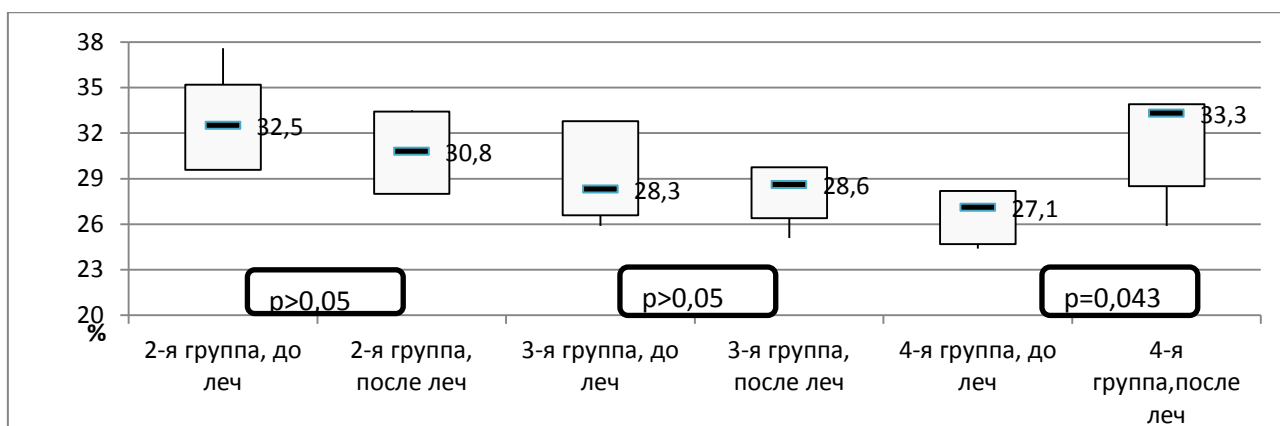


Рисунок 13 — Сравнительный анализ уровня гематокрита у пациентов с АХЗ на фоне различных терапевтических подходов, М [LQ–UQ], р

Оценка динамики показателей эритроцитопоза у пациентов с ВЗК, осложненной АХЗ, на фоне лечения только гастроэнтерологической патологии без применения антианемических препаратов не проводилась ($n=0$).

Важно отметить, парентеральная терапия препаратами железа проводилась пациентам с анемией средней степени тяжести (Hb 89 (84–95) г/л), в то время как пероральная терапия применялась при уровне гемоглобина немного ниже пороговых значений (Hb 104 (95–111) г/л) (таблицы 6–7, рисунки 11–13). Применение пероральных препаратов железа, при медиане наблюдения 11 (9–12) дней, не оказало какого-либо влияния на динамику показателей эритроцитопоза ($p>0,05$), а введение парентеральных форм железа, при медиане наблюдения 10 дней, увеличило только некоторые показатели эритроцитарных индексов (MCH — $p=0,042$, RDW–CV — $p=0,018$, RDW–SD — $p=0,033$), что, учитывая нормохромный, нормоцитарный характер анемии, может предполагать негативное влияние данного вида терапии. Также, несмотря на отсутствие статистически значимой достоверности, в обеих группах после применения различных форм препаратов железа прослеживалась тенденция к снижению уровня гемоглобина с 104 (95–111) г/л до 96 (90–103) г/л во второй группе и с 89 (84–95) г/л до 87 (84–91) г/л в третьей группе, эритроцитов с $3,9 (3,5–4,2) \cdot 10^{12}/л$ до $3,5 (3,2–3,7) \cdot 10^{12}/л$ во второй группе и с $3,8 (3,6–4,1) \cdot 10^{12}/л$ до $3,6 (3,1–4) \cdot 10^{12}/л$ в третьей группе, гематокрита с 32,5 (29,6–35,2)% до 30,8 (28–33,4)% во второй группе и с 28,3 (26,6–32,8)% до 28,6 (26,4–29,8)% в третьей группе. При сравнении динамики показателей СРБ, у пациентов во 2-й группе отсутствует какая-либо динамика данного показателя ($p>0,05$), хотя визуально прослеживалась тенденция к нарастанию данного показателя, в то время как в 3-й группе отмечалось достоверно значимое снижение уровня СРБ, что может косвенно указывать, что пероральные формы препаратов железа оказывали негативное влияние течение ВЗК, в отличие от парентеральных.

3.1.2. Динамика показателей крови у пациентов с циррозом печени

Около 36,4% (n=36) от всех включенных в исследование наблюдений составили пациенты с анемией в результате цирроза печени.

Среди них у 63,9% (n=23) была диагностирована АХЗ. У 33,3% (n=12) снижение гемоглобина наблюдалось в результате дефицита железа, и всего у 2,8 % (n=1) анемия носила смешанный характер.

Так же, как и в предыдущей главе, все наблюдения были разделены на несколько групп в зависимости от проведенного лечения (рисунок 14):

1) 1 группа — терапия только гастроэнтерологической патологии — 39% (n=14);

2) 2 группа — терапия пероральными препаратами железа — 22% (n=8);

3) 3 группа — терапия парентеральными препаратами железа — 25% (n=9);

4) 4 группа — терапия ЭСА — 14% (n=5).

Оценка эффективности лечения проводилась через 11(8–16) дней.

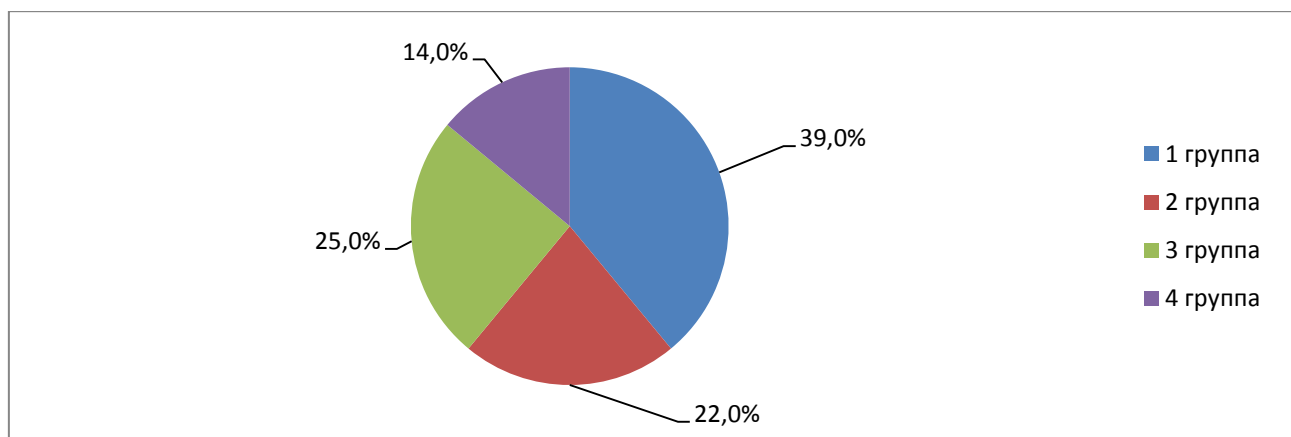


Рисунок 14 — Распределение вариантов терапии в пациентов с циррозом печени

Результаты сравнительного анализа показателей эритропоэза независимо от проведенной терапии и варианта анемии представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с циррозом печени, M [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)		p
RBC, 10 ¹² /л	3,6 (3,2–4) / 3,6 (3,1–4,2)	>0,05
Hb, г/л	116 (101–121) / 117 (100–123)	>0,05
HCT, %	34,5 (30–37) / 33 (29–36,7)	>0,05
MCV, фл	91,6 (83,9–101,4) / 91,3 (85,5–99)	>0,05
MCH, пг	31,5 (25,4–34,7) / 31,6 (28–34,8)	0,016
MCHC, г/л	341 (311–356) / 344 (326–353)	>0,05
RDW–SD, фл	55,4 (49,9–62,4) / 57,7 (49,6–63,6)	>0,05
RDW–CV, %	15,6 (13,2–17,1) / 14,6 (13,6–17,2)	>0,05

Согласно данным таблицы 8, выявлен клинически значимый прирост MCH (p=0,016), что косвенно может указывать на положительный эффект проведенной терапии. Однако интерпретировать изолированное изменение одного из эритроцитарных индексов крайне сложно и требует более детальной оценки эффективности лечения.

Первоначально пациентам проведен сравнительный анализ показателей крови, представленный в таблице 9 и рисунках 15–16, в зависимости от характера анемии. Вариант лечения в данной таблице не учитывался. Также проведен анализ показателей феррокинетики, витамина B12 и C–реактивного белка перед терапией, как основных критериев дифференциальной диагностики между различными формами анемии.

Во всех группах диагностирована анемия легкой степени тяжести, усредненный показатель гемоглобина составил более 110 г/л. Наиболее высокий уровень ЭПО наблюдался в группе ЖДА.

Таблица 9 — Динамика показателей крови у пациентов с АХЗ и ЖДА независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], р

Показатель (до терапии/ после терапии)*	ЖДА n=12	р	АХЗ n=23	р
RBC, 10 ¹² /л	3,9 (3,4–4,6) / 3,9 (3,6–4,6)	>0,05	3,3 (3,1–3,9) / 3,3 (2,9–3,7)	>0,05
Нв, г/л	112 (93–118) / 109 (92–122)	>0,05	119 (104–125) / 117 (102–123)	>0,05
НСТ, %	36,3 (26,8–38,4) / 33,1 (29,4–37,1)	>0,05	34,3 (30,2–36,3) / 33 (29–35,9)	>0,05
MCV, фл	79 (76,7–86,9) / 83,4 (77,6–86,8)	0,012	96,9 (91,6–103,9) / 96,7 (91,3–103,1)	>0,05
MCH, пг	24,3 (21,6–27,6) / 25,8 (23,1–27,5)	0,041	33 (31,5–36,7) / 34 (31,6–36,6)	>0,05
MCHC, г/л	308 (284–316) / 308 (300–337)	>0,05	349 (341–360) / 351 (337–356)	>0,05
RDW–SD, фл	50,8 (48,5–58,4) / 54,5 (49,1–58,2)	>0,05	58,1 (50,6–63,2) / 60,2 (52–65,9)	>0,05
RDW–CV, %	16,3 (15,8–18,1) / 15,2 (14,4–18,7)	>0,05	14 (13–16,8) / 14,2 (13,2–16,8)	>0,05
СРБ, мг/л	10,2 (7,5–13)	–	22 (13–33) / 12,4 (9,5–20,1)	0,001
Железо, мкмоль/л	6,3 (4,–6,7)	–	6,9 (4–8,7)	–
ОЖСС, мкмоль/л	83,9 (72–85,4)		34,9 (29,6–45,2)	–

Продолжение таблицы 9

НЖСС, мкмоль/л	82,9 (73,1–92,8)		Не проводилось	
Трансферрин, г/л	3,2 (2,7–3,4)		1,5 (1,1–2,1)	–
Ферритин, нг/мл	13,1 (8,8–24,7) / 226 (193–361)	0,001	525 (370–960)	–
Витамин В12, пмоль/л	413 (286–503)		768 (461–1428)	–
ЭПО, мМе/мл	84,6 (25,5–167,6)	–	12,6 (7,5–73,6)	–
*Медиана наблюдения составила 10 (8–16) дней у пациентов с АХЗ, 14 (8–16) дней у пациентов с ЖДА				

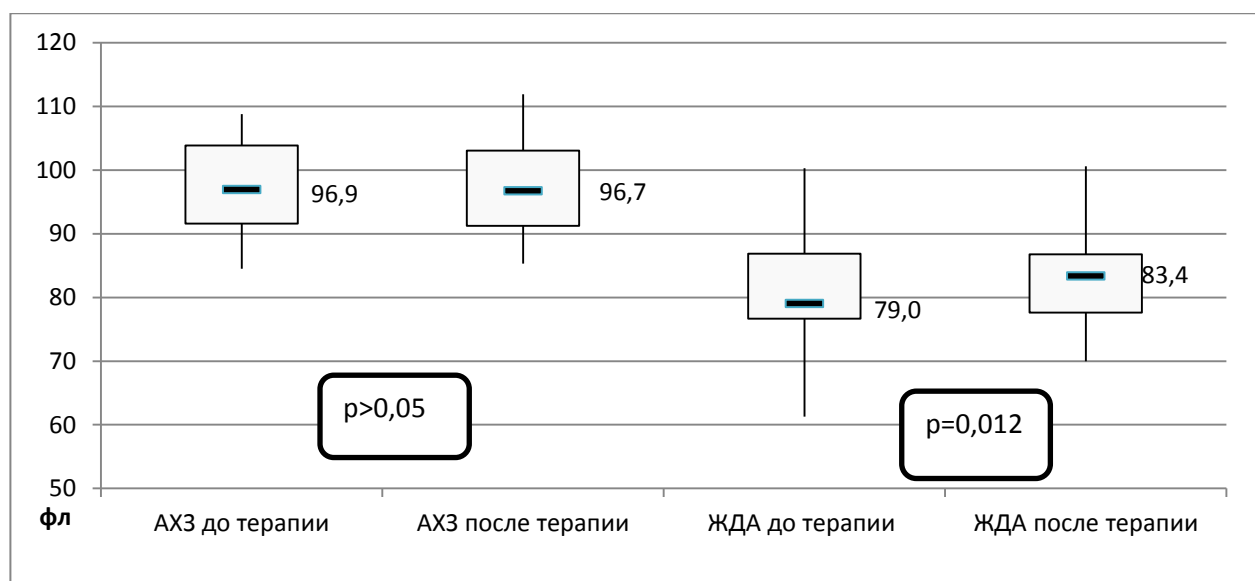


Рисунок 15 — Сравнительный анализ показателей среднего объема эритроцита (MCV) у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

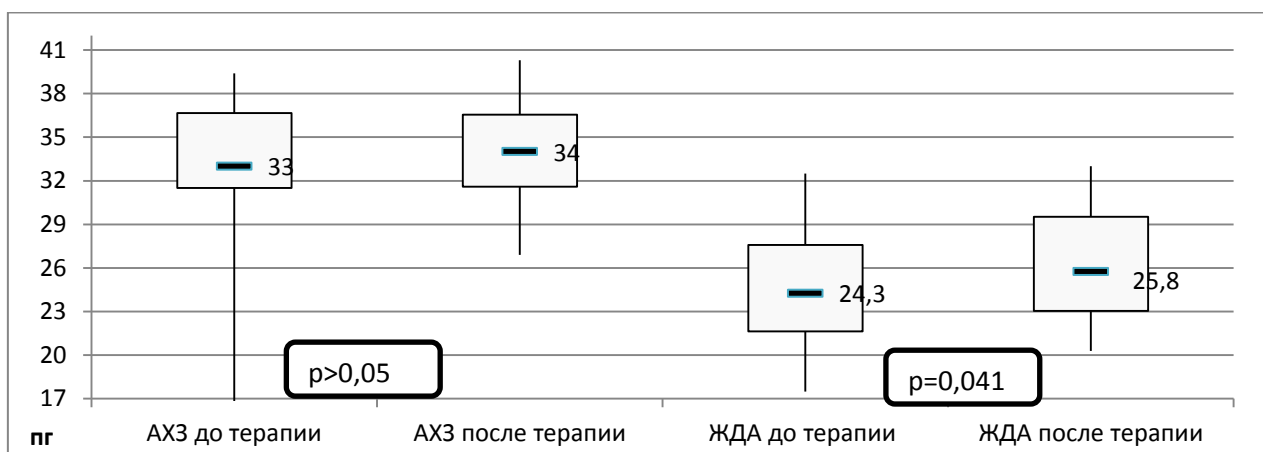


Рисунок 16 — Сравнительный анализ показателей среднего содержания гемоглобина в эритроцитах а (МСН) у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], р

При анализе полученных данных каждый вариант анемии соответствовал определенным критериям. В группе АХЗ наблюдался нормоцитоз (96,9 (91,6–103,9) фл), нормохромия (33 (31,5–36,7) пг). Дополнительный анализ феррокинетики показал гипоферремию (6,9 (4–8,7) мкмоль/л), гиперферретинемию (525 (370–960) нг/мл), повышение уровня СРБ (22 (13–33) мг/л), уменьшение ОЖСС ниже порога референсных значений (34,9 (29,6–45,2) мкмоль/л), дефицит трансферрина (1,5 (1,1–2,1) г/л), что указывает на хроническое воспаление, как ведущий фактор развития анемии в данной группе.

Для ЖДА была характерна гипохромия (24,3 (21,6–27,6) пг) и микроцитоз (79 (76,7–86,9) фл). Несмотря на небольшое повышение уровня СРБ (10,2 (7,5–13) мг/л), медиана этого показателя была более чем в 2 раза ниже по сравнению с группой АХЗ. Низкие показатели сывороточного железа (6,3 (4,5–6,7) мкмоль/л), истощение депо (ферритин 13,1 (8,8–24,7) нг/мл), а также повышение показателей железосвязывающей способности (ОЖСС — 83,9 (72–85,4) мкмоль/л, НЖС — 82,9 (73,1–92,8) мкмоль/л), показатель трансферрина у верхней границы референсного интервала (3,2 (2,7–3,4) г/л) говорят в пользу

дефицита железа, как основного патогенетического фактора развития анемии у данной группы пациентов.

Уровень витамина В12 был в пределах нормальных значений в обеих группах.

У пациентов с АХЗ на фоне проводимого лечения без применения антианемических препаратов зарегистрировано достоверное снижение уровня СРБ ($p=0,001$), что указывает на положительную динамику течения основного заболевания. Хотя при анализе динамики показателей эритропоэза в результате проведенной терапии в данной группе не было выявлено ни одного статистически значимого изменения ($p > 0,05$) при медиане наблюдения 10 (8–16) дней.

У пациентов с ЖДА установлено достоверное повышение только эритроцитарных индексов (МСН ($p = 0,041$) и MCV ($p= 0,012$)) и ферритина ($p=0,018$) без изменения уровня гемоглобина и эритроцитов ($p > 0,05$). Так как терапия препаратами железа проводилась в 11 из 12 наблюдений при медиане наблюдения 14 (8–16) дней, ожидалось, что прирост гемоглобина в данной группе составит не менее 10 г/л [96; 170]. Несмотря на это, снижение выраженности гипохромии и микроцитоза указывает на положительный эффект от лечения. Возможно, для регистрации статистически значимого повышения гемоглобина в данной группе необходимо проведение терапии препаратами железа и наблюдение в течение более длительного периода времени.

Так как группу смешанной анемии составил только один пациент, анализ показателей не проводился.

Для оценки эффективности вариантов лечения каждая группа была разделена на несколько подгрупп в зависимости от терапевтического подхода.

В группе АХЗ ($n=23$) у большинства пациентов проводилась терапия только гастроэнтерологической патологии ($n=15$). 5 пациентов получали ЭСА и у 3х человек применяли терапию препаратами железа.

У пациентов с ЖДА (n=12) в 58% (n=7) наблюдений проводилась терапия парентеральными препаратами железа, в 42% (n=5) — пероральная терапия препаратами железа.

В связи с неравномерным распределением клинических наблюдений по вариантам проводимого лечения, решено оценивать эффективность терапии следующим образом:

1) у пациентов с АХЗ проводился анализ динамики показателей на фоне применения только гастроэнтерологической патологии без использования антианемических препаратов (1 группа) и после введения ЭСА (4 группа);

2) у пациентов ЖДА проводился сравнительный анализ эффективности терапии между пероральными (2 группа) и парентеральными (3 группа) препаратами железа.

Ни в одной из групп не было выявлено статистически значимой динамики эритроцитов ($>0,05$) (таблицы 10–11). Также в обеих группах прослеживалось некоторое снижение уровня гемоглобина, хотя статистически значимое изменение этого показателя не было зарегистрировано ($p>0,05$).

Таблица 10 — Сравнительный анализ показателей крови у пациентов с АХЗ при различных терапевтических подходах, М [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)*	1–я группа** n=15	p	4–я группа** n=5	p
RBC, $10^{12}/л$	3,33 (3,2–3,9) / 3,4 (3–3,7)	$>0,05$	3,3 (2,8–3,4) / 2,9 (2,7–3,3)	$>0,05$
Hb, г/л	124 (111–128) / 117 (109–125)	$>0,05$	115 (102–115) / 110 (95–120)	$>0,05$
HCT, %	34,6 (31–36,1) / 33,2 (30,2–35,3)	$>0,05$	32 (29,2–35,8) / 31,8 (26,7–36,2)	$>0,05$

Продолжение таблицы 10

MCV, фл	96,9 (91,2–102,5) / 96,7 (91,3–102)	>0,05	95,1 (91,4–103,9) / 97,4 (95,5–110)	>0,05
MCH, пг	32,8 (31,6–36,7) / 33,6 (32,2–36,6)	>0,05	34,2 (33–36,3) / 34,7 (34,2–36,7)	0,043
MCHC, г/л	349 (346–360) / 352 (346–356)	>0,05	349 (338–360) / 334 (333–356)	>0,05
RDW–SD, фл	58,1 (51,4–61,3) / 58,2 (49,9–61,3)	>0,05	54,1 (51,3–66,3) / 70,9 (61,2–73,9)	>0,05
RDW–CV, %	13,6 (12,8–14,4) / 13,6 (12,8–14,4)	>0,05	14,2 (13,1–16,7) / 17,9 (15,1–18,6)	>0,05
*Медиана наблюдения составила 10 (7–16) дней, 14 (10–16) дней в 1 и 4 группах, соответственно				
**1 группа — терапия только гастроэнтерологической патологии, 4 группа — применение ЭСА				

MCH — единственный маркер, который достоверно изменился после проведенной терапии ($p=0,041$) в 4 группе. Возможно, отсутствие какой-либо динамики показателей в 4 группе связано с ее малочисленностью ($n=5$) и требуется более длительное наблюдение и большее количество пациентов. Тем не менее, оценить эффективность лечения на основании одного показателя невозможно.

При сравнении обеих групп, пероральная терапия препаратами железа проводилась при более высоком уровне гемоглобина (119 (116–121) г/л) по сравнению с пациентами в 3 группе (96 (80–112) г/л) (Таблица 11).

Таблица 11 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с ЖДА до и после терапии пероральными и парентеральными препаратами железа, M [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)*	Пероральные препараты железа n=5	p	Парентеральные препараты железа n=7	p
RBC, 10 ¹² /л	4,4 (4,1–4,6) / 4,1 (3,9–4,4)	>0,05	3,5 (3,2–4,8) / 4 (3,6–4,6)	>0,05
Hb, г/л	119 (116–121) / 122 (119–123)	>0,05	96 (80–112) / 95 (82–111)	>0,05
HCT, %	36,9 (36,4–37,6) / 36,8 (35,6–38,4)	>0,05	27,3 (23,2–39,2) / 29,7 (28–35,7)	>0,05
MCV, фл	84,3 (81,3–90,1) / 85,2 (82,4–91)	>0,05	78 (70–78,5) / 79,1 (72,6–84,9)	>0,05
MCH, пг	27,1 (24,8–30,1) / 29 (27,8–30,3)	>0,05	22,1 (19,4–23,8) / 23,5 (21,1–24,7)	>0,05
MCHC, г/л	316 (307–328) / 332 (324–338)	>0,05	285 (279–309) / 301 (293–303)	>0,05
RDW–SD, фл	49,4 (46,6–54,8) / 51,8 (47,9–56)	>0,05	53,4 (50,7–60,1) / 55,4 (50,4–63,1)	>0,05
RDW–CV, %	15,7 (14,3–16,5) / 14 (13,2–14,6)	>0,05	17,7 (16,2–20,6) / 18,7 (16–21,2)	>0,05
*Медиана наблюдения составила 8 (7–12) дней от начала введения парентеральных препаратов железа и 15 (15–16) дней от начала терапии пероральными формами препаратов железа				

Хотя у пациентов с ЖДА в таблице 10 был выявлен эффект от терапии препаратами железа в виде прироста эритроцитарных индексов, при детальном анализе эффективности терапии препаратов железа, в зависимости от способа

введения препарата, не было выявлено ни одного статистически значимого изменения показателей эритропоза ($p > 0,05$). Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов в обеих группах, что привело к уменьшению достоверности. Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие достоверного изменения уровня гемоглобина, во 2 группе отмечалось повышение уровня гемоглобина с 119 (116–121) г/л до 122 (119–123) г/л и эритроцитарных индексов, в то время как после введения парентеральных форм данного макроэлемента какой-либо динамики гемоглобина не прослеживалось.

3.1.3 Динамика показателей крови у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД

В 25,2% ($n=25$) наблюдений, включенных в исследование, проводилась оценка эффективности терапии анемии, которая развилась в результате атрофического гастрита и НЭРБ с ГПОД.

Динамика показателей эритропоза кроветворения оценивалась через 11 (9–14) дней от начала терапии.

Среди включенных в исследование пациентов у 61% была диагностирована ЖДА ($n=16$), у 30% — АХЗ. Смешанная форма анемии была диагностирована только у 2-х пациентов, что составило всего 9% от всех наблюдений.

Терапия только гастроэнтерологической патологии (группа 1) проводилась 2 пациентам (8%), лечение пероральными препаратами железа применялось в 9 историях болезни (36%), 13 клинических наблюдений было посвящено терапии парентеральными препаратами железа (52%) и у 1-го пациента с целью повышения уровня гемоглобина вводили ЭСА (4%) (рисунок 17).

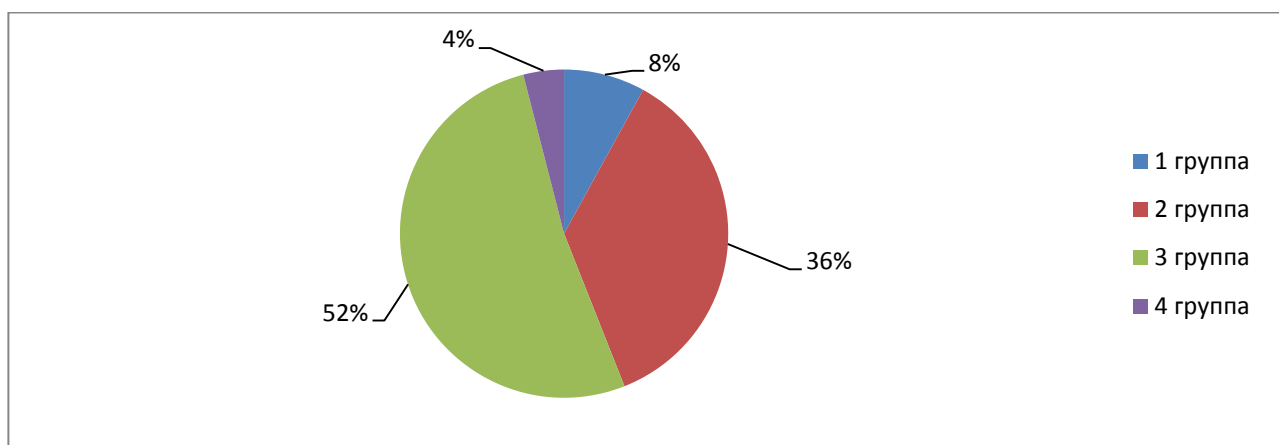


Рисунок 17 — Распределение вариантов терапии в пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД

Первоначальная оценка динамики показателей эритропоза у пациентов в группе С проводилась независимо от характера анемии и варианта терапии (таблица 12).

Таблица 12 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД, M [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)		p
RBC, $10^{12}/л$	4 (3,7–4,5) / 4,4 (4–4,6)	0,002
Hb, г/л	92 (82–104) / 100 (94–113)	<0,001
HCT, %	29,6 (26,9–34,2) / 34,5 (31,5–36,8)	<0,001
MCV, фл	73,3 (70,2–82,3) / 78,7 (74 –84,3)	0,004
MCH, пг	22,7 (18,6–25,3) / 23,7 (20,7–25,4)	0,008
MCHC, г/л	309 (276– 315) / 305 (283–321)	>0,05
RDW–SD, фл	48,4 (46,8– 53) / 57,5 (50,1–64,6)	0,031
RDW–CV, %	16,7 (15,6–20,8) / 19 (15,9–24)	>0,05

Согласно данным таблицы 12, у включенных в исследование пациентов зарегистрирован достоверный прирост практически всех показателей.

Важно отметить, что в отличие от двух предыдущих групп, у пациентов в группе С, анемия носила гипохромный микроцитарный характер, что вероятнее всего обусловлено преобладанием ЖДА над АХЗ.

В зависимости от ведущего механизма снижения гемоглобина все наблюдения были разделены на 2 группы: АХЗ и ЖДА (Таблица 13). Пациентов со смешанной формой анемии решено не оценивать (n=2).

Таблица 13 — Сравнительный анализ показателей крови у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, M [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии / после терапии)*	ЖДА n=16	p	АХЗ n=7	p
RBC, $10^{12}/л$	4 (3,6–4,4) / 4,4 (4–4,9)	0,004	4,3 (4,0–4,5) / 4,5 (4,1–4,5)	>0,05
Hb, г/л	84,5 (76,5–98) / 96,5 (93–109)	0,001	100 (97,5–111,5) / 103 (97,5–113)	>0,05
HCT, %	28,2 (26,2–32,1) / 34,2 (32,1–35,8)	0,004	33,3 (29,4–36,6) / 36,1 (30,9–37,5)	>0,05
MCV, фл	72 (64,4–78,6) / 74,7 (71,9–81,5)	0,009	78 (74,4–84,8) / 80,8 (75–84,2)	>0,05
MCH, пг	21 (17,5–23) / 22,5 (19,8–23,8)	0,001	25,1 (24,1–27,6) / 24,5 (22,4–27,5)	>0,05
MCHC, г/л	285 (265–311) / 293 (282–305)	>0,05	328 (308–337) / 321 (308–334)	>0,05
RDW–SD, фл	48,4 (47,2–52,2) / 58,8 (54,3–65,1)	0,011	46,6 (44,9–48,3) / 52,1 (48,7–56,7)	>0,05
RDW–CV, %	17 (16,3–20,8) / 22,7 (18,9–24,9)	0,048	15,1 (13,1–15,7) / 16 (13,3–16,9)	>0,05

Продолжение таблицы 13

СРБ, мг/л	5,3 (3–6,7)	–	35,5 (19,1–69,5)	–
Железо, мкмоль/л	3,8 (2,7–5,7)	–	5 (4,3–6,51)	–
ОЖСС, мкмоль/л	77,1 (73,8–80,4)	–	43,3 (29,6–45,2)	–
НЖСС, мкмоль/л	73,4 (69,7–79,1)	–	47,6 (32,9–63,8)	–
Трансферрин, г/л	3,4 (3,3– 3,7)	–	2 (1,4–2,8)	–
Ферритин, нг/мл	12,7 (8,6–16,1) / 279 (176–383)	0,018	553 (178–729)	–
Витамин В12, пмоль/л	279 (200–363)	–	267 (167–400)	–
ЭПО, мМе/мл	62,6 (30,9–134,1)	–	20,4 (13,9–34,8)	–
*Медиана наблюдения составила 12 (8–13) дней от начала терапии в группе ЖДА и 10 (9–16) дней от начала терапии в группе АХЗ				

У пациентов с ЖДА уровень гемоглобина до терапии 84,5 (76,5–98) г/л указывал на среднюю степень тяжести анемии, в то время как у пациентов с АЗХ была диагностирована анемия легкой степени тяжести (100 (97,5–111,5) г/л).

У пациентов с ЖДА отмечалось снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН 21 (17,5–23) пг), среднего объема эритроцита (МСV 72 (64,4–78,6) фл), сывороточного железа (3,8 (2,7–5,7) мкмоль/л), ферритина (12,7 (8,6–16,1) нг/мл), повышение железосвязывающих способностей (ОЖСС 77,1 (73,8–80,4) мкмоль/л, НЖСС 73,4 (69,7–79,1) мкмоль/л). Показатель трансферрина на верхней границе нормы 3,4 (3,3–3,7)

г/л). Все перечисленные изменения указывают на дефицит железа, как ведущий механизм в патогенезе анемии у данной категории пациентов.

В группе АХЗ также наблюдалось снижение эритроцитарных индексов: MCV — 78 (74,4–84,8) фл, MCH — 25,1 (24,1–27,6) пг, однако их значения были выше по сравнению с пациентами, у которых анемия развилась в результате дефицита железа. Уровень сывороточного железа находился ниже нормы (5 (4,3–6,51) мкмоль/л) как и в группе ЖДА, однако гиперферритинемия (ферритин 553 (178–729) нг/мл) и высокий уровень СРБ 35,5 (19,1–69,5) мг/л указывают на воспаление, как ведущий патогенетический фактор снижения гемоглобина. В пользу этого также говорит сниженный уровень ОЖСС 43,3 (29,6–45,2) мкмоль/л и нижние пороговые значения показателей НЖСС 47,6 (32,9–63,8) мкмоль/л и трансферрина 2 (1,4–2,8) г/л.

Уровень витамина В12 находился в пределах референсных значений в обеих группах.

ЭПО был выше референсных значений в обеих группах: 20,4 (13,9–34,8) и 62,6 (30,9–134,1) мМе/мл в группе АХЗ и ЖДА, соответственно. Однако у пациентов с ЖДА медиана этого показателя была в 3 раза выше, чем у пациентов с АХЗ, что возможно обусловлено более низкими значениями гемоглобина в этой группе.

Повышение уровня гемоглобина ($p=0,001$), гематокрита ($p=0,004$), эритроцитов ($p=0,004$), а также некоторых эритроцитарных индексов (MCV ($p=0,009$), MCH ($p=0,001$), RDW–SD ($p=0,011$), RDW–CV ($p=0,048$)) зарегистрировано только в группе ЖДА. У пациентов с АХЗ не было выявлено ни одного статистически значимого изменения показателей эритропоэза ($p>0,05$) Сравнение показателей эритропоэза представлено на рисунках 18–22.

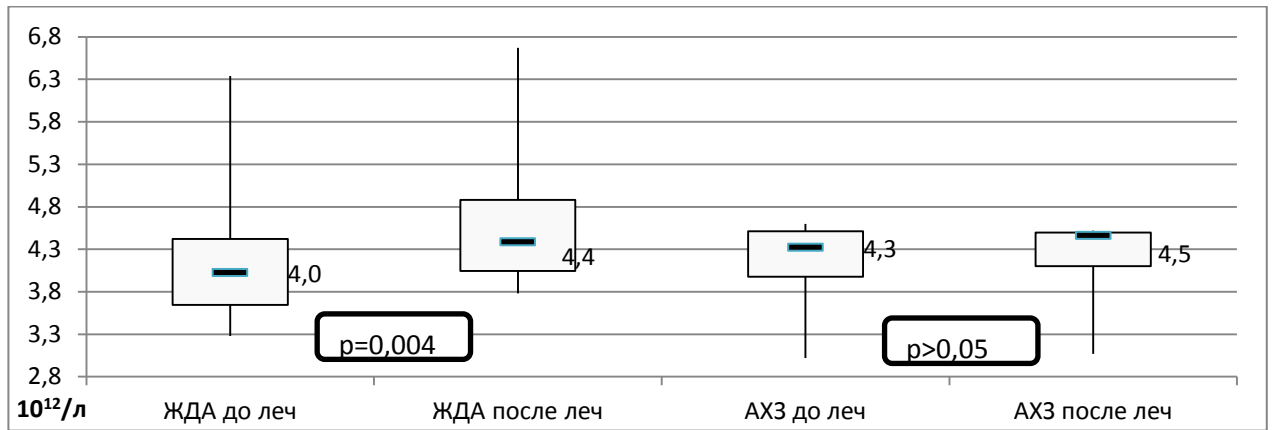


Рисунок 18 — Сравнительный анализ уровня эритроцитов у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

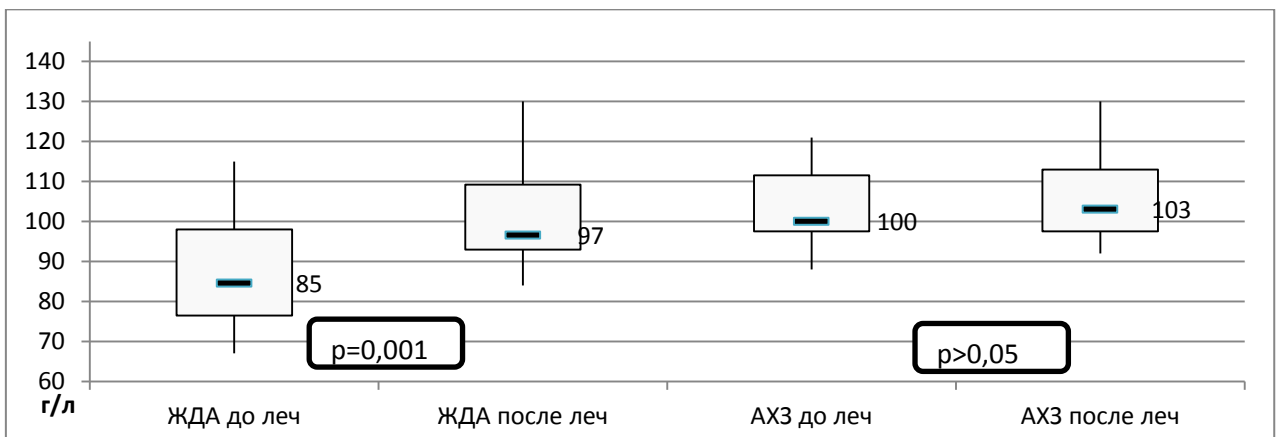


Рисунок 19 — Сравнительный анализ уровня гемоглобина у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

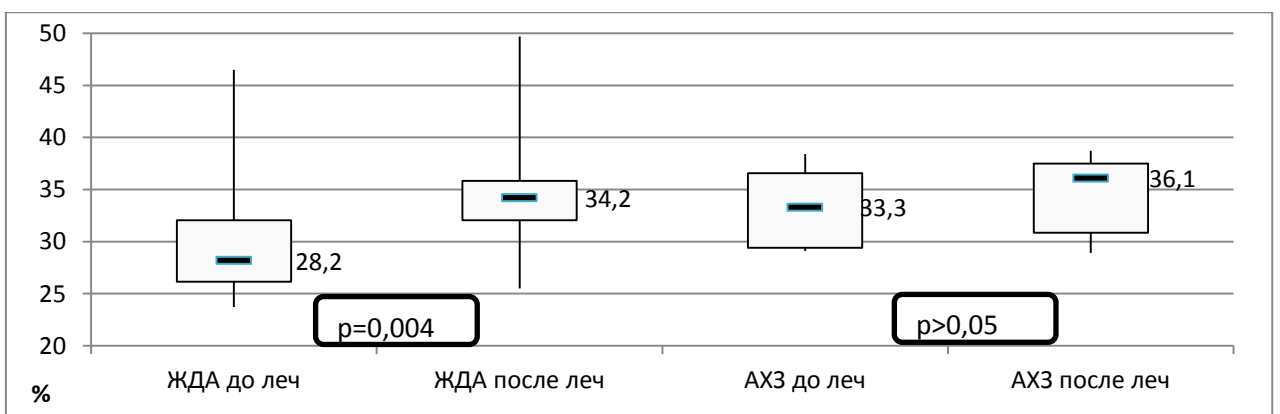


Рисунок 20 — Сравнительный анализ уровня гематокрита у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

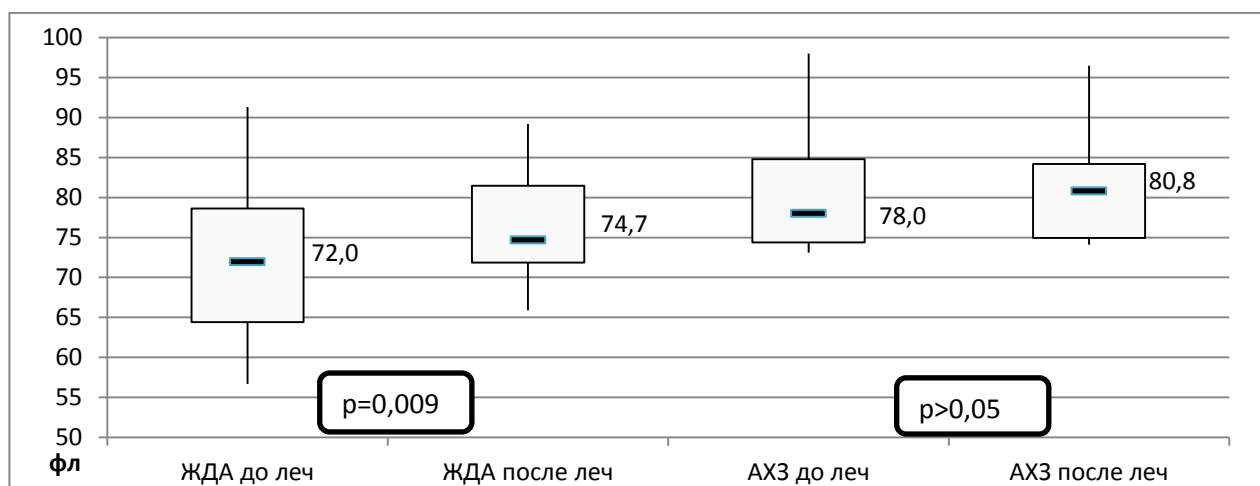


Рисунок 21 — Сравнительный анализ показателей среднего объема эритроцита (MCV) у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

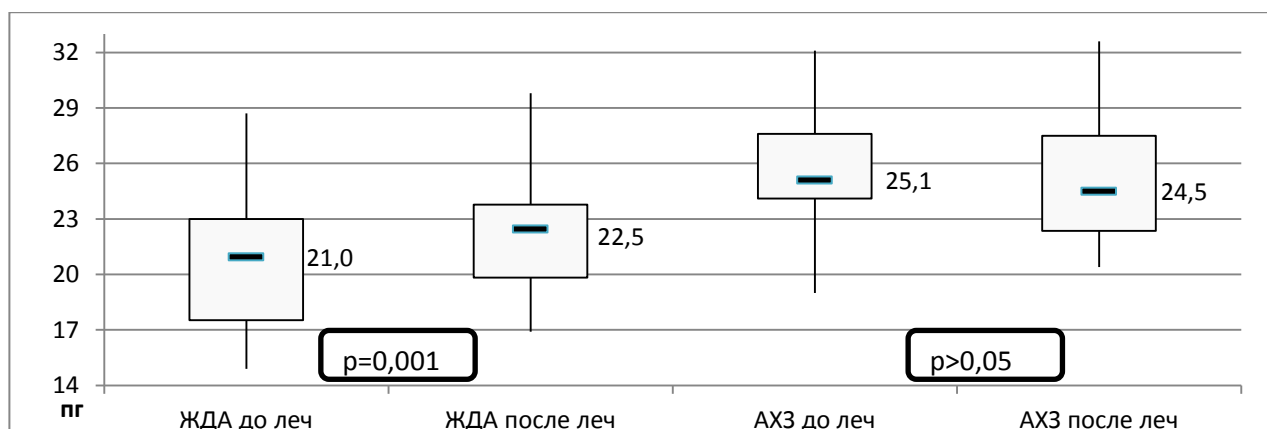


Рисунок 22 — Сравнительный анализ показателей среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) у пациентов с АХЗ и ЖДА, независимо от лечебной тактики, М [LQ–UQ], p

У пациентов с ЖДА дополнительно проведен анализ динамики показателей эритропоэза на фоне терапии пероральными и парентеральными препаратами железа (Таблица 14).

Таблица 14 — Сравнительный анализ показателей крови у пациентов с ЖДА при различных вариантах терапии, М [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии/ после терапии)*	Пероральные препараты железа n=7	p	Парентеральные препараты железа n=9	p
RBC, 10 ¹² /л	3,8 (3,8–4,5) / 4,1 (4,1–4,3)	>0,05	4 (3,6–4,5) / 4,5 (4,2–4,9)	0,015
Hb, г/л	87 (81–93) / 96 (93–103)	0,042	82 (74–92) / 97 (93–110)	0,007
HCT, %	29,6 (28,3–31,3) / 30,3 (29,7–31,4)	>0,05	26,3 (25,9–30,7) / 34,5 (32,5–35,9)	0,008
MCV, фл	74,8 (62,5–78) / 74,7 (69,8–76,2)	>0,05	71,6 (65,1–72,8) / 74,5 (72,7–81)	0,012
MCH, пг	22,6 (16,2–24,5) / 24 (18,1–25)	0,041	20,4 (17,6–22,6) / 22 (20,5–23,7)	0,008
MCHC, г/л	302 (263–309) / 321 (282–323)	0,042	285 (270–312) / 292 (282–299)	>0,05
RDW–SD, фл	57,2 (47,9–57,8) / 59,4 (56,7–64)	>0,05	48,3 (46,8–49,9) / 59,1 (57,5–69,1)	0,015
RDW–CV, %	18,3 (17,6–19,7) / 18,3 (17,3–23,1)	>0,05	16,8 (16,2–21,2) / 23,2 (22,1–22,1)	0,021
* Медиана наблюдения составила 12 (9–16) дней и 11 (7–13) дней во 2–ой и 3–ей группах, соответственно.				

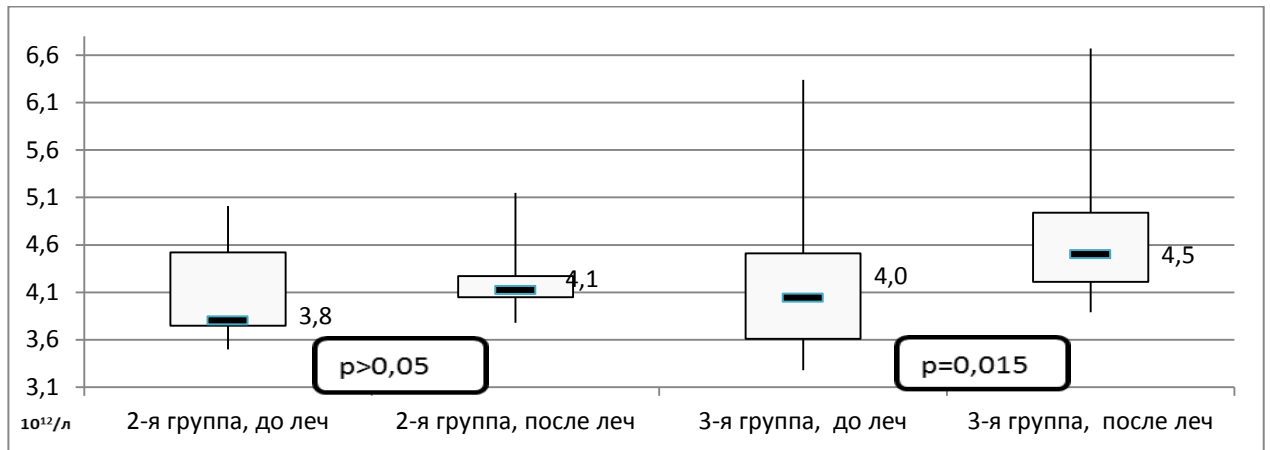


Рисунок 23 — Сравнительный анализ показателей эритроцитов у пациентов с ЖДА при различных вариантах терапии, М [LQ–UQ], p

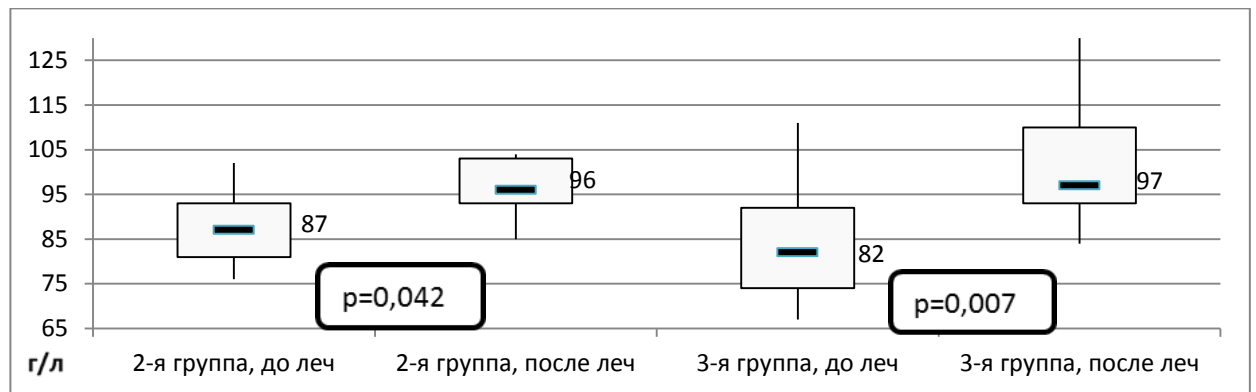


Рисунок 24 — Сравнительный анализ показателей гемоглобина у пациентов с ЖДА при различных вариантах терапии, М [LQ–UQ], p

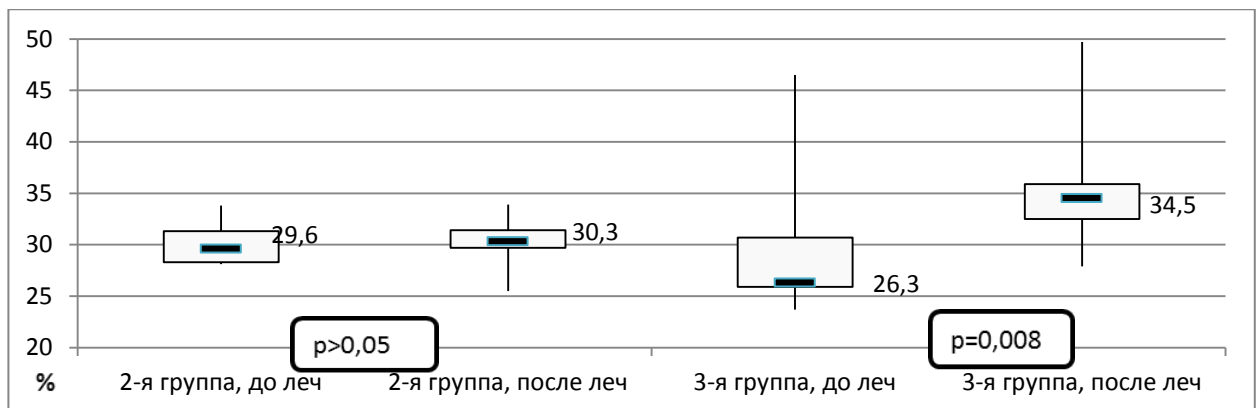


Рисунок 25 — Сравнительный анализ показателей гематокрита у пациентов с ЖДА при различных вариантах терапии, М [LQ–UQ], p

Период наблюдения за пациентами был примерно одинаковый во всех группах и составил 12 (9–16) дней и 11 (7–13) дней во 2–ой и 3–ей группах, соответственно.

У пациентов с ЖДА применение пероральных препаратов железа привело к достоверному приросту гемоглобина ($p=0,042$) без изменения уровня эритроцитов, гематокрита ($p>0,05$) (Рисунки 23–25). Дополнительно отмечено снижение выраженности гипохромии (МСН $p=0,041$, МСНС $p=0,042$), что также говорит о положительном эффекте от терапии.

Лечение анемии, включающее парентеральные формы препаратов железа, привело к повышению уровня эритроцитов ($p=0,015$), гемоглобина ($p=0,007$), гематокрита ($p=0,008$) (Рисунки 23–25), эритроцитарных индексов (MCV $p=0,012$, МСН $p=0,008$, RDW–SD ($p=0,015$) и RDW–CV ($p=0,021$)), что говорит о более выраженном положительном эффекте данного лечебного подхода по сравнению с пероральными препаратами.

Вклад какого–либо варианта терапии в динамику показателей крови у пациентов с АЗХ не был подвергнут анализу из–за небольшого количества пациентов в каждой группе: терапия только гастроэнтерологической патологии проводилась у 2–х пациентов; терапия препаратами железа — 4–м пациентам (пероральная терапия препаратами железа: $n=1$, парентеральная терапия препаратами железа: $n=3$); у 1го пациента применялись ЭСА.

Учитывая различные патогенетические механизмы, вовлеченные в развитие анемии у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД, в таблице 15 дополнительно представлены результаты оценивающие динамику показателей крови отдельно для каждой из этих нозологий.

Таблица 15 — Сравнительный анализ показателей крови у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД при различных вариантах терапии, независимо от характера анемии, M [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии / после терапии)*	НЭРБ с ГПОД (1 группа) n=15	p	Атрофический гастрит (2 группа) n=10	p
RBC, $10^{12}/л$	4,3 (4–4,5) / 4,5 (4,3–4,9)	0,016	3,6 (3,3–4) / 3,9 (3,8–4,3)	>0,05
Hb, г/л	92 (81–106) / 107 (93–118)	0,001	93 (83–100) / 99 (95–103)	0,036
HCT, %	32,3 (28,3–35) / 35,9 (33,9–38,7)	0,006	28,6 (26,6–29,5) / 32 (30–34)	0,033
MCV, фл	71,6 (64,2–75,3) / 74,5 (71,6–85,1)	0,028	79,2 (73,2–82,9) / 81,3 (79,2–83,3)	>0,05
MCH, пг	19 (17,5–22,5) / 21,1 (19,6–25,3)	0,002	24,8 (23,2–26) / 24,2 (23,7–25,3)	>0,05
MCHC, г/л	281 (261–309) / 298 (274–310)	0,003	314 (310–335) / 314 (296–326)	>0,05
RDW–SD, фл	48,2 (47–51,8) / 58 (50,8–64,2)	>0,05	48,6 (46,8–56) / 56 (50,8–64,8)	>0,05
RDW–CV, %	18,7 (16,4–24,3) / 22,2 (15,3–24,5)	>0,05	15,8 (15,4–16,7) / 16,9 (16–22,1)	>0,05
СРБ, мг/л	6 (3,2–7,9)	–	15,8 (5,9–63)	–
Железо, мкмоль/л	4,6 (3,2–5,7)	–	4,8 (3,37–6,1)	–
ОЖСС, мкмоль/л	76,2 (74–81,3)	–	52,6 (33,4–73,7)	–

Продолжение таблицы 15

НЖСС, мкмоль/л	75,5 (68,2–79,8)	–	54,9 (40,2–69,3)	–
Трансферрин, г/л	3,4 (3,3–3,7)	–	2,3 (1,5–3,2)	–
Ферритин, нг/мл	15,9 (8,2–40,3)	–	104 (14,8–555)	–
Витамин В12, пмоль/л	316 (248–378)	–	207 (158–333)	–
ЭПО, мМе/мл	64,2 (17,1–112,2)	–	31,1 (16,1–62,3)	–
* Медиана наблюдения составила 11 (8–12) дней от начала терапии у пациентов с НЭРБ с ГПОД и 12 (10–15) дней от начала терапии у пациентов с атрофическим гастритом				

В обеих группах была диагностирована анемия легкой степени тяжести (медиана гемоглобина составила более 90 г/л).

У пациентов с НЭРБ, ассоциированной с ГПОД отмечено снижение всех эритроцитарных индексов (MCV 71,6 (64,2–75,3) фл, MCH 19 (17,5–22,5) пг, MCHC 281 (261–309) г/л), что указывает на гипохромный микроцитарный характер анемии. Уровень СРБ составил 6 (3,2–7,9) мг/л, что незначительно превышало референсные значения. Также в пользу развития анемии в результате дефицита железа, как ведущего патогенетического фактора говорит дефицит железа (4,6 (3,2–5,7) мкмоль/мл) и медиана других показателей феррокинетики, превышающая референсные значения (ОЖСС 76,2 мкмоль/л, НЖСС 75,5 мкмоль/л). Сниженный показатель ферритина подтверждает преобладание ЖДА в данной группе.

У пациентов с атрофическим гастритом характер анемии не так однозначен. Также как и в группе НЭРБ с ГПОД наблюдалось уменьшение

объема эритроцитов (MCV 79,2 (73,2–82,9) фл) и снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH 24,8 (23,2–26) пг, MCHC 314 (310–335) г/л). Хотя при атрофическом гастрите гипохромия и микроцитоз менее выражены по сравнению с этими же значениями при НЭРБ с ГПОД. При оценке показателей феррокинетики также как и в ранее описанной группе наблюдался дефицит железа (4,8 (3,37–6,1) мкмоль/л), однако медиана обоих показателей железосвязывающей способности находилась в пределах референсных значений (ОЖСС 52,6 мкмоль/л, НЖСС 54,9 мкмоль/л), а уровень ферритина составил 104 (14,8 — 555) нг/мл. Суммируя все вышесказанное, несмотря на показатель ферритина более 100 нг/мл, анемия у данной группы пациентов носит скорее смешанный характер (АХЗ+ЖДА).

Дефицита В12 не наблюдалось ни в одной из групп. Уровень эритропоэтина, наоборот, повышен в обеих группах, причем его медиана у пациентов с НЭРБ, ассоциированной с ГПОД была более чем в 2 раза выше, по сравнению с пациентами с атрофическим гастритом.

В обеих группах большинству пациентов проводилась терапия различными формами препаратов железа (12–ти из 15 пациентов в группе 1 и 8–и из 10 пациентов в группе 2).

При оценке эффективности терапии (рисунок 26) у пациентов в обеих группах отмечалось повышение уровня гемоглобина ($p = 0,001$ и $p = 0,036$ в группе 1 и 2, соответственно) и уровня гематокрита ($p = 0,006$ и $p = 0,033$ в группе 1 и 2, соответственно). У пациентов с НЭРБ, ассоциированной с ГПОД также был выявлен прирост уровня эритроцитов ($p = 0,016$), и эритроцитарных индексов (MCV $p = 0,028$, MCH $p = 0,002$, MCHC $p = 0,003$). Менее выраженный эффект от терапии у пациентов с атрофическим гастритом, вероятнее всего обусловлен тем, что у половины пациентов этой группы ($n=5$) была диагностирована АХЗ. Согласно данным таблицы 13, у пациентов с АХЗ, развившейся на фоне атрофического гастрита и НЭРБ с ГПОД, не было выявлено какой-либо динамики показателей эритропоэза в результате

проведенной терапии. Следовательно, прирост гемоглобина и гематокрита у пациентов с атрофическим гастритом обусловлен только динамикой показателей эритропоэза при лечении ЖДА.

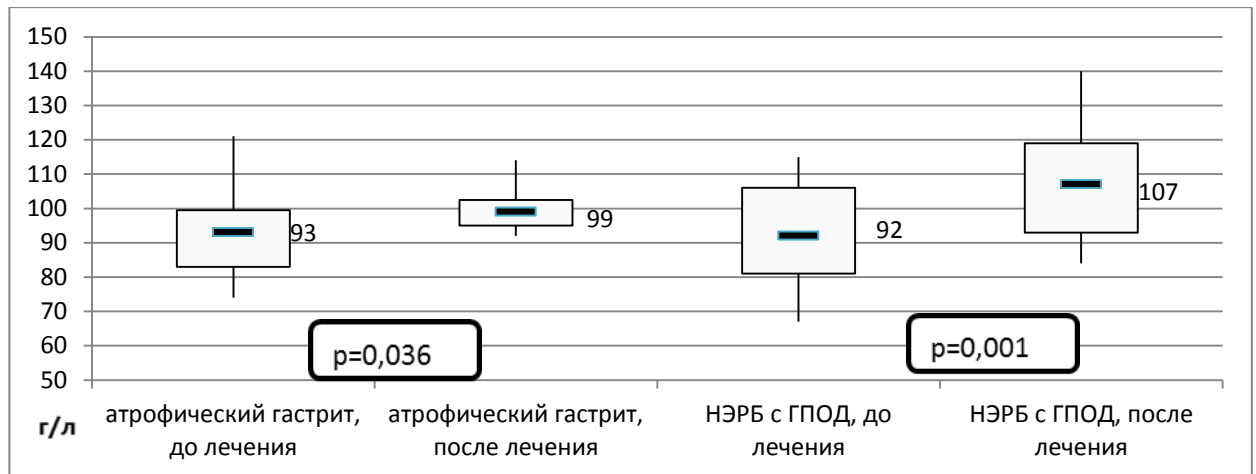


Рисунок 26 — Сравнительный анализ показателей гемоглобина у пациентов с НЭРБ с ГПОД и атрофическим гастритом при различных вариантах терапии, М [LQ–UQ], p

3.2 Оценка динамики показателей в долгосрочной перспективе

У 33 пациентов, включенных в исследование, контроль показателей крови оценивался динамике с интервалом в несколько месяцев. Распределение по группам, в зависимости от вида гастроэнтерологической патологии, оказалось следующим: 1) 42,4% (N=14) — пациенты с ВЗК — группа А; 2) 36,4% (N=12) — пациенты с циррозом печени — группа В; 3) 21,2% (N=7) — пациенты с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД — группа С. Медиана наблюдения за пациентами составила 8 (6–16) месяцев. Минимальная длительность наблюдения составила 2 месяца (во всех трех группах), максимальная — 33 месяца (у пациента в группе В).

В группе А установленная форма анемии не изменялась в течение последующих госпитализаций: у 7 пациентов была выявлена ЖДА, у 6 — АХЗ,

у 1 — АХЗ+ЖДА. В двух остальных группах у одного пациента могло быть диагностировано несколько форм анемии в течение всего периода наблюдения, поэтому разделение пациентов, в зависимости от формы анемии, не проводилось.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия гастроэнтерологической патологии непрерывно как в стационарном, так и в амбулаторном режиме. Применение препаратов железа или ЭСА осуществлялось только в период госпитализации и не продолжалось в амбулаторном режиме (таблица 16).

Таблица 16 — Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови у пациентов с патологией ЖКТ различного характера, М [LQ–UQ], p

Показатель (до терапии / после терапии)*	Группа А** N=14	p	Группа В** N=12	p	Группа С** N=7	p
РВС, 10 ¹² /л	4,0 (3,5– 4,4)/ 4,4 (3,7– 4,8)	0,025	3,6 (3,3– 4,1)/ 3,3 (2,6–4,1)	0,048	4,1 (4–4,4)/ 4,1 (3,9–4,2)	>0,05
Нв, г/л	110 (98– 117)/ 116 (110–130)	0,029	122 (106– 125)/ 105 (84–122)	0,048	100(87– 113)/ 103 (89– 113)	>0,05
НСТ, %	33,3 (30,8– 36,1)/ 37,2 (34,5–41,4)	0,001	35,8 (31,4– 37)/ 30,1 (24,8–36,6)	>0,05	31 (26,3– 36,5)/ 33,6 (28,4–36,5)	>0,05

Продолжение таблицы 16

MCV, фл	83,6 (82,1–89,3)/ 86,7 (83,3–92,5)	>0,05	93 (85,6–100,7)/ 91,4 (86,3–102,4)	>0,05	73,7(71,4–83,9)/ 74,5 (73,3–87,6)	>0,05
MCH, пг	26,8 (25,9–30,2)/ 26,9 (26,6–30,2)	>0,05	31,1(28,5–34,7)/ 31,6 (29,6–34,9)	>0,05	23,3(22,3–26,2)/ 23,8 (22,4–28,3)	0,033
MCHC, г/л	324 (314–330)/ 317 (306–324)	>0,05	341 (327–354)/ 349 (335–354)	>0,05	313 (309–323)/ 312 (305–336)	>0,05
RDW–SD, фл	50,2 (47,6–53,8)/ 52,4 (47–64,3)	>0,05	50,8(49,8–60)/ 52,4 (45,5–60,5)	>0,05	48,6 (48,1–52,6)/ 52,5 (48,5–60)	>0,05
RDW–CV, %	15 (13,8–16,7)/ 16,4 (13,8–18,5)	0,033	13,9 (12,6–15,6)/ 13,7 (13,1–15,5)	>0,05	16,7 (15,3–18,5)/ 16,6 (14,6–20,6)	>0,05
СРБ, мг/л	12,9 (10,5–15)/ 12,3 (7,7–19,6)	>0,05	15,2(11,5–22,5)/ 12 (11–23,4)	>0,05	19 (5,8–35,5)/ 18,4 (9–19)	>0,05
Железо, мкмоль/л	6 (4,6–8,9)/ 5,3 (5–6,9)	>0,05	7 (5,5–9,5)/ 6,6 (5,5–12)	>0,05	4,5 (3,7–5,9)/ 4 (3,1–6,3)	>0,05
ОЖСС, мкмоль/л	56,5 (35,6–70,3)/ 48 (46,1–52)	>0,05	Не оценивался	–	67 (49,8–74,3)/ 60,8 (32,8–71,7)	>0,05
НЖСС, мкмоль/л	Не оценивался	–	Не оценивался	–	Не оценивался	–

Продолжение таблицы 16

Трансферрин, г/л	2,4 (1,6–2,8)/ 1,8 (1,5–2,3)	>0,05	2,3 (1,1–2,9)/ 2,1 (1,8–2,4)	>0,05	2,8 (2–3,3) / 2,6 (1,3–3,3)	>0,05
Ферритин, нг/мл	57,5 (10,1–162)/ 94,6 (11,5–197)	>0,05	410 (36–567)/ 441 (308–547)	>0,05	62 (11–163)/ 115 (15–546)	>0,05
В12, пмоль/л	439 (303 – 698)/ 677 (385–869)	>0,05	737 (584–1323)/ 1091 (658–1474)	>0,05	206 (174 – 361)/ 207 (207–371)	>0,05
ЭПО, мМе/мл	Не оценивался	–	25,5 (17,8–55,1)/ 148 (123–173)	0,004	40,2 (12–90,3)/ 71,7 (58,7–136,8)	0,032
<p>Медиана наблюдения составила 7 (7–9), 12 (5–25) и 13 (6–20) месяцев от начала терапии в группах пациентов с ВЗК, циррозом печени, атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД, соответственно</p> <p>**Группа А — пациенты с ВЗК, группа В — пациенты с циррозом печени, группа С — пациенты с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД</p>						

У всех пациентов (таблица 16) была диагностирована анемия легкой степени тяжести (медиана гемоглобина в трех группах составила ≥ 100 г/л). В группе В размер эритроцитов (MCV =93 (85,6–100,7) фл) и концентрация в них гемоглобина (MCH=31,1(28,5–34,7) пг) находились в пределах референсных значений, что говорит о преобладании АЗХ у этих пациентов. У пациентов с ВЗК, атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД анемия носила гипохромный и микроцитарный характер (MCV =83,6 (82,1–89,3) фл, MCH=26,8 (25,9–30,2) пг

и $MCV = 73,7(71,4-83,9)$ фл и $MCH = 23,3(22,3-26,2)$ пг, соответственно) что указывает на преобладании ЖДА в этих группах.

При оценке показателей феррокинетики в группе В гипохромия ($7(5,5-9,5)$ мкмоль/л) и гиперферритинемия ($410(36-567)$ нг/мл), показатель трансферрина на нижней границе референсных значений ($2,3(1,1-2,9)$ г/л) указывают на преобладание АХЗ у пациентов с циррозом печени. При оценке в динамике ни один показатель обмена железа не изменился ($p > 0,05$), характер анемии остался прежним. Показатель СРБ был повышенным $15,2(11,5-22,5)$ мг/л и оставался таким же в последующих госпитализациях $12(11-23,4)$ мг/л без достоверно значимых изменений ($p > 0,05$).

У пациентов в группе А в первичных госпитализациях в патогенезе анемии преобладал дефицит железа, на что указывает более низкий уровень ферритина $57,5(10,1-162)$ нг/мл и показатели трансферрина $2,4(1,6-2,8)$ г/л и ОЖСС $56,5(35,6-70,3)$ в пределах референсных значений. При последующих госпитализациях усредненный показатель трансферрина стал ниже референсных значений ($1,8(1,5-2,3)$ г/л), снизилась ОЖСС до $48(46,1-52)$ мкмоль/л, увеличилось депо железа (ферритин $94,6(11,5-197)$ нг/мл).

В группе С, также как и в группе А, в качестве ведущего патогенетического фактора в первичных госпитализациях преобладал дефицит железа (сниженный уровень железа $4,5(3,7-5,9)$ мкмоль/л, показатели трансферрина $2,8(2-3,3)$ г/л, ОЖСС $67(49,8-74,3)$ и ферритина $62(11-163)$ нг/мл в пределах референсных значений). При повторных госпитализациях отмечалось снижение ОЖСС $60,8(32,8-71,7)$ мкмоль/л и нарастание депо железа $115(15-546)$ нг/мл (хотя и достоверно незначимое $p > 0,05$). И также, как и в группах А и В, в течение всех госпитализаций регистрировался повышенный уровень СРБ $19(5,8-35,5)$ мг/л.

Во всех трех группах уровень витамина В12 находился в пределах нормальных значений.

При оценке динамики показателей эритропоеза (рисунки 27–29) в течение 7 (7–9) месяцев у пациентов с ВЗК отмечался подъем уровня гемоглобина

($p=0,029$), эритроцитов ($p=0,025$) и гематокрита ($p=0,001$). В группе С при наблюдении в течение 13 (6–20) месяцев терапия только гастроэнтерологической патологии не привела к достоверному приросту ни одного из показателей ($p>0,05$), кроме МСН ($p=0,033$). Однако крайне сложно интерпретировать влияние терапии на основании одного из показателей. У пациентов с циррозом печени при наблюдении в течение 12 (5–25) месяцев отмечалось достоверно значимое снижение уровня гемоглобина ($p=0,048$) и эритроцитов ($p=0,048$).

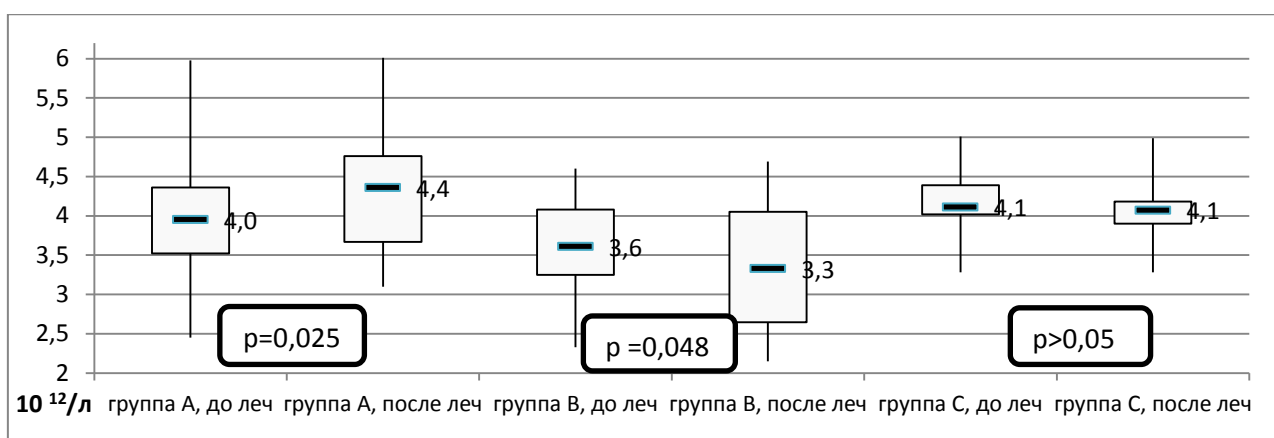


Рисунок 27 — Сравнительный анализ показателей эритроцитов у пациентов с патологией ЖКТ различного характера, М [LQ–UQ], р

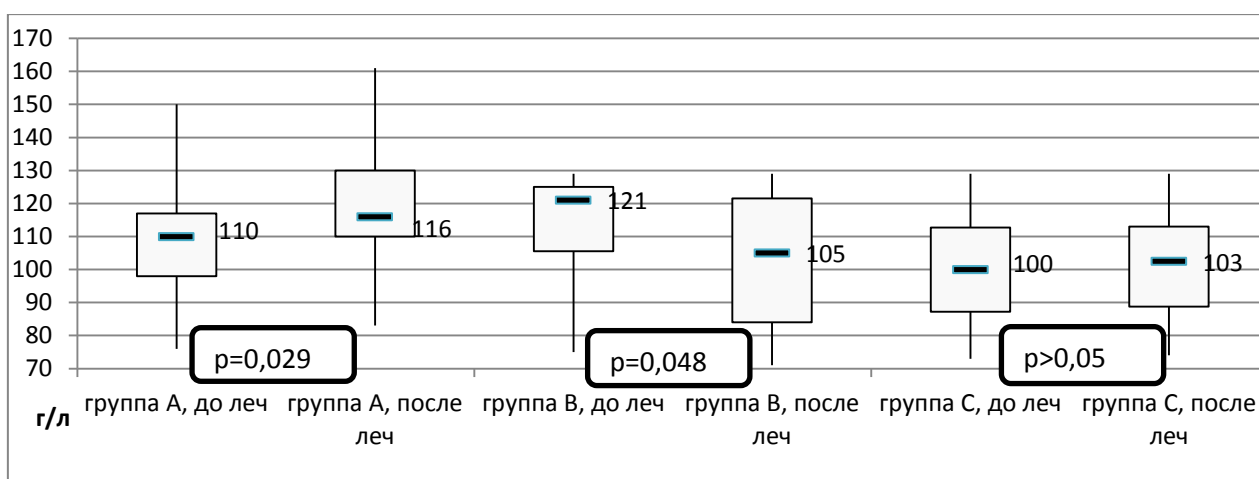


Рисунок 28 — Сравнительный анализ показателей гемоглобина у пациентов с патологией ЖКТ различного характера, М [LQ–UQ], р

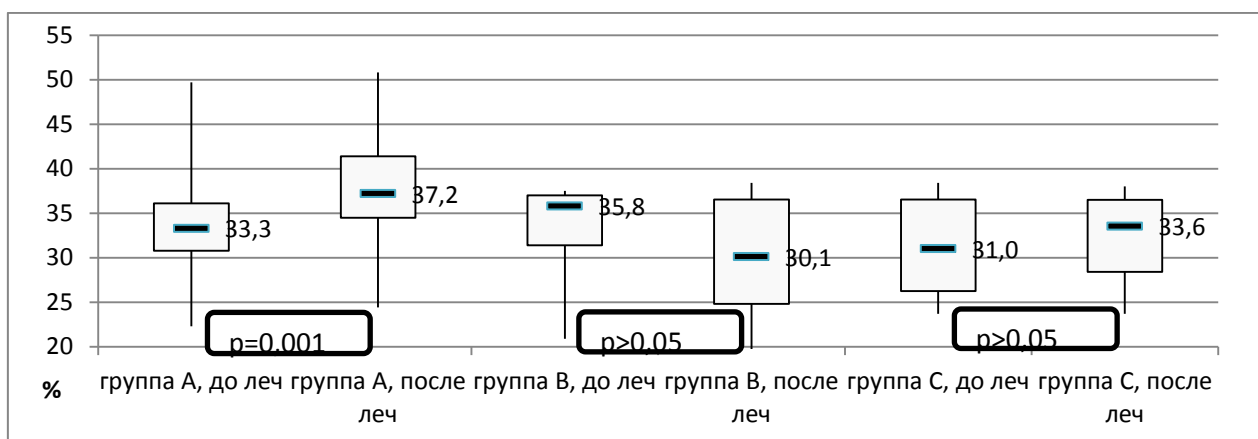


Рисунок 29 — Сравнительный анализ показателей гематокрита у пациентов с патологией ЖКТ различного характера, M [LQ–UQ], p

Возможно повышение уровня гемоглобина в группе А, связано с возможностью достижения ремиссии у пациентов с ВЗК, в то время как в двух остальных группах (цирроз печени, НЭРБ с ГПОД, атрофический гастрит) достижение ремиссии невозможно.

Уровень ЭПО повышен в группе В (25,5 (17,8–55,1) мМе/мл) и С (71,7 (58,7–136,8) мМе/мл) (в группе А не оценивался) при первичных госпитализациях.

Однако при оценке в динамике выявлен достоверно значимый прирост этого показателя в обеих группах (p= 0,004 в группе В и p=0,032 в группе С), что косвенно указывало на повышение затрат ресурсов для поддержания оптимального уровня гемоглобина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты полученных исследований показывают примерно равное распределение между ВЗК (группа А) 38,4% (n=38) и циррозом печени (группа В) 36,4% (n=36) у пациентов с патологией пищеварительной системы, осложненной анемией. Пациенты с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД (группа С) госпитализировались реже и составили 25,2% (n=25). Возможно, малочисленность 3-й группы обусловлена тем, что анемия у данной категории пациентов легко поддается коррекции и зачастую не требует госпитализации.

АХЗ заняла первое место среди всех анемий, т.к. была диагностирована у 48,5 % клинических наблюдений (n=48). На втором месте находилась ЖДА, которая по частоте встречаемости практически не уступала АХЗ и составила 46,5% (n=46). Реже наблюдалось сочетание АХЗ и ЖДА — 5% (n=5). Остальные формы анемий встречались еще реже, поэтому не были включены в исследование.

В группе А снижение гемоглобина в результате дефицита железа и хронического воспаления развивалась одинакового часто — по 47,4% (n=18). В группе В чаще наблюдалась АХЗ — 63,9% (n=23); а ЖДА находилась на втором месте по частоте верификации 33,3 % (n=12). В группе С преобладала ЖДА — 61 % (n=16), а АХЗ наблюдалась лишь у трети пациентов в 30% (n=7) наблюдений.

Независимо от характера гастроэнтерологической патологии смешанная форма анемии была диагностирована реже всего (5,2% — в 1-й группе, 2,8% — во 2-й группе, 9% — 3-й группе).

Введение внутривенных препаратов железа применялось в 38,4% (n=36) наблюдений. Это один из наиболее часто применяемых терапевтических подходов в исследовании. У пациентов в 1-й и 3-й группах это был наиболее

часто используемый вариант лечения (42% (n=16) и 52% (n=13), соответственно, расчёт выполнен от числа наблюдений в каждой из групп).

Коррекция анемии посредством пероральных препаратов железа, несмотря на множество преимуществ, использовалась реже — в 33,3% (n=33). Скорее всего, это обусловлено тем, что у большинства пациентов этот вариант лечения применялся на амбулаторном этапе. Те, для кого прием пероральных препаратов железа не повлиял на динамику гемоглобина, были госпитализированы для дальнейшего подбора терапии. В 1-й терапия пероральными препаратами железа использовалась также часто, как и парентеральными — в 42% (n=16) наблюдений. В 3-й группе применение пероральных препаратов железа было на втором месте по частоте применения — 36 % (n=9), а во 2-й группе — лишь на третьем (22,2%, n=8) после терапии только гастроэнтерологической патологии и применения парентеральных препаратов железа.

Лечение только гастроэнтерологического заболевания проводилось в 17,1% (n=17) от всех наблюдений. Однако это наиболее применяемый терапевтический подход у пациентов с заболеваниями печени (38,9%, n=14). Возможно, это связано с тем, что у большинства пациентов была диагностирована АЗХ с ферритином >400 нг/мл, что резко ограничило применение препаратов железа. При ВЗК, атрофическом гастрите и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД, лечение только гастроэнтерологического заболевания также применялось, но гораздо реже: 3% (n=1) и 8% (n=2), соответственно. В выбор этой тактики у единичных пациентов в 1-й и 3-й группах обусловлено небольшим снижением уровня гемоглобина и отсутствием признаков анемического синдрома. В тоже время, терапия с использованием препаратов железа (независимо от формы введения) и ЭСА у данных пациентов может усугубить течение основного заболевания и увеличить риск осложнений, связанных с лечением, без достижения положительного эффекта.

Коррекция анемии с использованием ЭСА применялась всего у 11 пациентов (по 5 пациентов в 1-й и 2-й группах и в 1- и 3-й группах), у всех была диагностирована АХЗ. И хотя прирост гемоглобина наблюдался в 10 клинических наблюдениях из 11 (отсутствие положительной динамики роста гемоглобина отмечалось только у одного пациента во 2-й группе), использование данного варианта лечения ограничено. Это может быть связано с отсутствием единого стандарта ведения пациентов с гастроэнтерологической патологией на фоне терапии ЭСА, а также с небольшим количеством пациентов, у которых данная терапия оправдана.

Исследование эффективности различных терапевтических подходов проводилось отдельно в каждой группе, в зависимости от характера патологии ЖКТ.

У пациентов с ЖДА легкой степени тяжести в группе А статистически значимый прирост уровня гемоглобина ($p=0,046$), эритроцитов ($p=0,046$), наблюдался через 8 (6–10) дней от начала введения парентеральных форм препаратов железа. Применение пероральных препаратов железа не оказало влияния на эритропоэз (отсутствие прироста гемоглобина $p>0,05$), хотя динамика показателей оценивалась через более длительный промежуток времени (13 (11–19) дней). Учитывая вышесказанное, с целью повышения гемоглобина пациентам с ЖДА, развившейся на фоне ВЗК, предпочтительнее парентеральное введение препаратов железа.

У пациентов с АЗХ в группе А средней степени тяжести, положительный эффект от терапии (прирост эритроцитов ($p=0,043$), гемоглобина ($p=0,039$) и гематокрита ($p=0,043$)) был достигнут после использования ЭСА.

Прием пероральных препаратов железа достоверно не изменил ни один из показателей крови ($p>0,05$). Введение парентеральных препаратов железа привело к статистически значимому увеличению трех показателей: среднего содержания гемоглобина в эритроците ($p=0,042$) и индексов анизоцитоза эритроцитов — RDW-SD ($p=0,034$) и RDW-CV ($p=0,018$). Однако, учитывая

нормохромный, нормоцитарный характер анемии, изменение этих эритроцитарных индексов скорее говорит о негативном влиянии терапии.

Таким образом, у пациентов с ВЗК в период легкой и среднетяжелой атаки, осложненной АХЗ средней степени тяжести, для коррекции анемии целесообразно применение ЭСА, а терапия препаратами железа, независимо от способа их введения, была не оправдана.

При патологии печени, независимо от характера анемии, ни одна выбранных лечебных тактик не повлияла на динамику гемоглобина.

Тем не менее, через 10 дней от начала терапии препаратами железа, независимо от способа их введения, у пациентов с ЖДА диагностировано статистически значимое увеличение размеров эритроцитов и повышение содержания в них гемоглобина (MCV — $p=0,012$; MCH — $p=0,041$).

При разделении терапии парентеральные и пероральные формы, не было выявлено ни одного статистически значимого изменения показателей эритропоэза ($p>0,05$). Статистическая значимость показателей MCH и MCV была утеряна. Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов в обеих группах, что привело к уменьшению достоверности. Тем не менее, стоит отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимого изменения уровня гемоглобина, во 2 группе отмечалось повышение уровня гемоглобина с 119 (116–121) г/л до 122 (119–123) г/л и эритроцитарных индексов, в то время как после введения парентеральных форм данного макроэлемента какой-либо динамики гемоглобина не прослеживалось (96 (80–112) г/л— 95 (82–111) г/л).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии препаратов железа, в первую очередь, пероральных, на показатели эритропоэза у пациентов с ЖДА, сформировавшейся на фоне субкомпенсированного и компенсированного цирроза печени. Т.к. гиперферритинемия, возникающая в результате парентерального введения препаратов железа, может вызвать оксидативный стресс и повреждение тканей печени, усугубляя течение

основного заболевания. Однако эффект от лечения был отсроченный, что требует более длительной терапии и дальнейшего наблюдения за пациентами.

У пациентов с АХЗ в группе В применение ЭСА достоверно не повлияла на динамику гемоглобина. Отсутствие эффекта от терапии возможно обусловлено небольшой выборкой ($n=5$). Также у 1 из 5 пациентов, констатировано дальнейшее снижение уровня гемоглобина, несмотря на терапию ЭСА, что также повлияло на динамику данного показателя в группе. Необходим дальнейший набор подобных пациентов для повышения достоверности исследования.

У пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД, в группе АЗХ ($n=7$) эффекта от лечения не наблюдалось ($p>0,05$). Разделение на группы, в зависимости от вариант лечения, было нецелесообразным из-за небольшого количества пациентов в каждой из них. Необходимо дальнейшее наблюдение для выявления наиболее эффективного варианта терапии.

Для коррекции ЖДА, в группе С применялась терапия пероральными ($n=7$) и парентеральными препаратами железа ($n=9$).

Оценка ответа на лечение проводилась примерно через равный период времени в каждой группе: через 12 дней от начала терапии основного заболевания и приема пероральных препаратов железа и через 11 дней от начала введения парентеральных препаратов железа.

Достоверно значимый прирост практически всех показателей эритропоэза (RBC — $p=0,015$; Hb — $p=0,007$; HCT — $p=0,008$; MCV — $p=0,012$; MCH — $p=0,008$; RDW-SD — $p=0,015$; RDW-CV — $p=0,021$) наблюдался после применения парентеральных препаратов железа.

Повышение уровня гемоглобина ($p=0,042$) и эритроцитарных индексов (MCH $p=0,041$, MCHC $p=0,042$) наблюдалось также у пациентов после терапии пероральными препаратами железа. Однако эффект от лечения был более скромным, т.к. статистически значимого повышения других показателей эритропоэза выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, в группе С, в тех наблюдениях, где была диагностирована ЖДА средней степени тяжести, предпочтение следует отдавать парентеральным формам препаратов железа, особенно, если эффекта от терапии необходимо достичь в наименее короткое время. В том случае, когда данный вариант лечения не приемлем (затрудненный венозный доступ, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, неконтролируемое повышение АД на фоне введения и т.д.) для повышения гемоглобина подходит также пероральный прием препаратов железа.

У пациентов в долгосрочной перспективе, независимо от характера гастроэнтерологической патологии, проводилась только терапия основного заболевания.

Пациенты в группе А чаще всего госпитализировались повторно — 42,4% (n=14). Скорее всего, это связано с волнообразным рецидивирующим характером течения патологии, требующей наблюдения и терапии в условиях стационара.

Реже всего повторных госпитализаций отмечено у пациентов в группе С — 21,2 % (n=7). Вероятно, это также связано с клиническими особенностями данной патологии. В отличие от группы А, анемия в группе С, легко поддается коррекции на догоспитальном этапе.

Более, чем в половине наблюдений в группе А была диагностирована ЖДА — 50% (n=7). В то же время, у пациентов в группе В и С разделение анемии на основании ведущего патогенетического фактора было затруднено, т.к. одна форма анемии переходила в другую при наблюдении в динамике. Несмотря на наименьшую медиану наблюдения — 7 месяцев, достоверный прирост показателей эритропоза наблюдался только в группе А: RBC — $p=0,025$; Hb — $p=0,029$; HCT — $p=0,001$. В группе С, при медиане наблюдения 13 месяцев, не зарегистрировано ни одного значимого изменения показателей ($p>0,05$). А группе В при медиане наблюдения 12 месяцев отменено

статистически значимое снижение уровня гемоглобина и эритроцитов (RBC — $p=0,048$; Hb — $p=0,048$).

Также в группе В и С оценивался уровень ЭПО в динамике. И у пациентов с циррозом печени и с атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД отмечался достоверно значимый прирост гемоглобина: $p=0,004$ и $p=0,032$, соответственно. Это подразумевает, что с течением времени, даже при постоянной терапии этих нозологий, все большее количество ресурсов требуется для поддержания оптимального уровня гемоглобина. У пациентов с циррозом печени даже значимое повышение уровня ЭПО 25,5 (17,8–55,1) → 148 (123–173) мМе/мл не удержало показатель гемоглобина на прежнем уровне 122 (106–125) → 105 (84–122) г/л.

Таким образом, в долгосрочной перспективе, при эффективном лечении ВЗК возможно самостоятельное восстановление гемоглобина, независимо от формы анемии, без применения дополнительных лекарственных препаратов.

Также важно отметить, что у всех пациентов диагностирована анемия легкой и средней степени тяжести. И, вероятно, полученные результаты наблюдения, могут быть неприменимы при анемии тяжелой степени.

У пациентов с циррозом печени, атрофическим гастритом и НЭРБ с ГПОД для нормализации показателей эритропоэза, данный терапевтический подход нецелесообразен. Необходимы дополнительные терапевтические мероприятия для восстановления и поддержания гемоглобина в пределах нормальных значений.

Такие результаты, скорее всего, обусловлены особенностями течения заболеваний ЖКТ. Для цирроза печени и заболеваний верхних отделов ЖКТ (у пациентов диагностированы атрофический гастрит и НЭРБ с ГПОД) характерно длительное течение и необратимые изменения в органах и тканях. При патологии кишечника, наоборот, возможно достижение стойкой длительной ремиссии, при которой два основных патогенетических механизма

снижения гемоглобина — кровопотеря, приводящая к ЖДА, и хроническое воспаление, индуцирующее АХЗ, регрессируют.

Все полученные результаты этого исследования позволят оптимизировать эффект от терапии и минимизировать риск осложнений, что в конечном итоге, улучшит качество жизни пациентов.

В рамках нашего исследования и имеющихся к настоящему времени литературных данных, мы смогли сформировать алгоритм лечения пациентов с патологией пищеварительной системы, осложненной анемией, который представлен на рисунке 30.



Рисунок 30 — Алгоритм выбора тактики лечения при анемии у пациентов с заболеваниями ЖКТ

Тем не менее, для формирования окончательного алгоритма коррекции анемии у пациентов с гастроэнтерологической патологией, необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами и исследование эффективности различных лекарственных средств, направленных на коррекцию сниженных показателей эритропоэза.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с патологией пищеварительной системы, в условиях круглосуточного стационара чаще всего диагностировалась АХЗ и ЖДА: в 48,5% (n=48) и 46,5% (n=46), соответственно. При ВЗК в условиях стационара отмечалось равное распределение между ЖДА и АХЗ: по 47,4% (n=18). У пациентов с циррозом печени чаще наблюдалась АХЗ — 63,9% (n=23); а ЖДА находилась на втором месте по частоте верификации 33,3 % (n=12). У пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД преобладала ЖДА — 61 % (n=16), а АХЗ наблюдалась лишь у трети пациентов — в 30% (n=7) наблюдений. Смешанная форма анемии (АХЗ+ЖДА) была диагностирована реже всего (5,2% — у пациентов с ВЗК, 2,8% — у пациентов с циррозом печени, 9% — у пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД).

2. У пациентов с ВЗК, осложненным ЖДА, с целью восстановления гемоглобина эффективны только парентеральные формы препаратов железа (прирост гемоглобина с 96 (89–98) г/л до 101 (96–103) г/л (p=0,046) наблюдался через 8 дней от начала терапии). При лечении ЖДА у пациентов с циррозом печени эффект от терапии пероральными препаратами железа отсроченный: в среднем через 14 дней от начала терапии значительно увеличились только эритроцитарные индексы: MCV с 79 (76,7–86,9) фл до 83,4 (77,6–86,8) фл p=0,012; MCH — с 24,3 (21,6–27,6) пг до 25,8 (23,1–27,5) пг p=0,041. У пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД, осложненной ЖДА повышение уровня гемоглобина наблюдалось как после терапии парентеральными препаратами железа с 82 (74–92) г/л до 97 (93–110) г/л (p=0,007), так и после приема пероральных препаратов железа — с 87 (81–93) г/л до 96 (93–103) г/л (p=0,042).

3. У пациентов с ВЗК, осложненным АХЗ, эффект от терапии наблюдался при введении ЭСА (повышение показателей эритроцитов с 3,1 (3,0–3,4) $\times 10^{12}$ /л до 3,6 (3,3–3,9) $\times 10^{12}$ /л, p=0,043, гемоглобина с 89 (88–91) г/л

до 104 (101–104) г/л ($p=0,039$) и гематокрита с 27,1 (24,7–28,2)% до 33,3 (28,5–33,9) % ($p=0,043$). У пациентов с циррозом печени, осложненным АХЗ, при применении ЭСА, прирост гемоглобина оказался незначимым ($p>0,05$).

4. При стандартной терапии патологии пищеварительной системы без применения антианемических препаратов повышение гемоглобина с 110 (98–117) г/л до 116 (110–130) г/л $p=0,029$; эритроцитов с 4,0 (3,5–4,4) $\times 10^{12}/л$ до 4,4 (3,7–4,8) $\times 10^{12}/л$ $p=0,025$; гематокрита с 33,3 (30,8–36,1)% до 37,2 (34,5–41,4)% $p=0,001$ наблюдалась только у пациентов с ВЗК и только в долгосрочной перспективе (медиана наблюдения 8 месяцев). У пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД, динамики показателей красного ростка кроветворения на любом периоде наблюдения отмечено не было ($p>0,05$). У пациентов с циррозом печени в долгосрочной перспективе выявлено умеренное снижение гемоглобина с 122 (106–125) г/л до 105 (84–122) г/л $p=0,048$ и эритроцитов с 3,6 (3,3–4,1) $\times 10^{12}/л$ до 3,3 (2,6–4,1) $\times 10^{12}/л$ ($p=0,048$).

5. На основании имеющихся данных и результатов исследования разработан алгоритм, согласно которому пациентам с легкой и средней АХЗ рекомендовано введения ЭСА, независимо от характера заболевания. Пациентам с ЖДА легкой и средней степени тяжести, развившейся на фоне ВЗК необходимо введение парентеральных препаратов железа, на фоне цирроза печени — пероральных препаратов железа, на фоне атрофического гастрита и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД эффективны как пероральные, так и парентеральные препараты железа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ВЗК, в период легкой и среднетяжелой атаки, с целью коррекции АХЗ средней степени тяжести рекомендовано применение ЭСА. Для коррекции АХЗ легкой степени тяжести возможно проведение стандартной терапии гастроэнтерологической патологии без обязательного применения антианемических препаратов.
2. У пациентов с ВЗК, в период легкой и среднетяжелой атаки, с целью коррекции ЖДА легкой и средней степени тяжести, рекомендовано применение парентеральных форм препаратов железа.
3. У пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени, осложненным ЖДА, рекомендован прием пероральных препаратов железа
4. У пациентов с атрофическим гастритом и НЭРБ, ассоциированной с ГПОД, осложненными ЖДА средней степени тяжести, возможно применение как пероральных, так и парентеральных препаратов железа в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, переносимости препаратов и длины временного промежутка, в течение которого необходимо поднять уровень гемоглобина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает проблему коррекции анемии у пациентов с патологией пищеварительной системы. Заложенные в диссертационной работе основы, принципы и положения требуют дальнейшего развития и внедрения в практическую деятельность. Необходимо провести дальнейшие исследования, направленные на уточнение показаний к применению эритропоэтин-стимулирующих агентов у пациентов с АХЗ, развившейся на фоне цирроза печени, окончательно установить роль препаратов железа при лечении анемии у пациентов с заболеваниями ЖКТ, а также изучить эффективность антианемических препаратов при лечении других патологий пищеварительной системы, которые не вошли в работу.

Важное практическое и теоретическое значение имеет дальнейшее изучение патогенеза анемии при заболеваниях ЖКТ, а также поиск методов коррекции. Необходима дальнейшая разработка научно-обоснованных рекомендаций по диагностике различных форм анемии и выработка оптимальных режимов терапии при разных степенях тяжести анемии для получения максимально быстрого и безопасного эффекта у пациентов с заболеваниями ЖКТ как на амбулаторном, так и на стационарном этапе.

СПОСОК СОКРАЩЕНИЙ

Hb — hemoglobin — гемоглобин

Ht — haematocrit — гематокрит

MCH — mean corpuscular hemoglobin — среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration — средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV — mean corpuscular volume — средний объем эритроцита

RBC — red blood cells — эритроциты

RDW–CV — red cell distribution width — ширина распределения эритроцитов

RDW–SD — red cell distribution width — Ширина распределения эритроцитов, стандартное отклонение

sTfR–Soluble Transferrin Receptor — растворимый рецептор трансферрина

АХЗ — анемия хронический заболеваний

ВДА — витаминдефицитная анемия

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ЖДА — железодефицитная анемия

ЖКТ — желудочно–кишечный тракт

ЛДГ — лактатдегидрогиназа

НЭРБ — неэрозивная форма гастроэзофагиальной рефлюксной болезни

ПЖ — препараты железа

СРБ — С–реактивный белок

ФКС — фиброколоноскопия

ЭПО — эритропоэтин

ЭСА — эритропоэз–стимулирующие агенты (препараты)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордиенко, А.В. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями / А.В. Гордиенко, В.Т. Сахин, Е.В. Крюков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, №3. – С. 91-94.
2. Баранов, И.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г / И.И. Баранов, И.А. Сальникова, Л.А. Нестерова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 2. С. 56-64.
3. Губонина, И.В. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике / И.В. Губонина, О.Б. Щукина, Н.И. Стуклов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, №8. – С. 721-732.
4. Драпкина, О.М. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» / О.М. Драпкина, И.В. Маев, И.Г. Бакулин [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, №3. – С. 2120-2152.
5. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект) / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. – 2020. – №2. – С. 8-38.
6. Лохматова, М.Е. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве / М.Е. Лохматова, Н.С. Сметанина, Н.А. Финогенова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2009. – №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-gemoglobinopatiy-v-moskve>
7. Лузина, Е.В. Анемия и заболевания желудочно-кишечного тракта / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, №4. – С. 102-105.

8. Романенко, Н.А. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Н.А. Романенко, А.В. Четкин, Л.Ю. Жигулева [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. – Т. 11, №3. – С. 265-72.
9. Российский статистический ежегодник. – 2022: Стат. сб. / Росстат. – Р76 М., 2021. – 691 с.
10. Рукавицын, О.А. Анемии: краткое руководство для практикующих врачей всей специальностей / Е. В. Крюков, В. Т. Сахин, О. А. Рукавицын [и др.]; под общей редакцией О. А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2021. – С. 144-226.
11. Рыбина, О. В. Особенности патогенеза анемии у пациентов с патологией пищеварительной системы. Обзор литературы и собственные данные / О.В. Рыбина, В.Т. Сахин, А.В. Губкин [и др.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5, №2. – С. 5-12.
12. Рыбина, О.В. Целесообразность назначения различных вариантов терапии для коррекции анемии у пациентов с гастроэнтерологической патологией / О.В. Рыбина, В.Т. Сахин, А.В. Губкин [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, №2. – С. 254-64.
13. Рыбина, О.В. Анемический синдром при гастроэнтерологических заболеваниях: состояние проблемы и пути решения / О.В. Рыбина, А.В. Губкин, В.Т. Сахин, О.А. Рукавицын // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 6, №3. – С. 357-71.
14. Рыбина, О.В. Терапия парентеральными препаратами железа для коррекции анемии у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями / О.В. Рыбина, В.Т. Сахин, А.В. Губкин [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, №3. – С. 383-90.
15. Сахин, В.Т. Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 33-37.

16. Стуклов, Н.И. Анемия и дефицит железа. Глобальные проблемы и алгоритмы решений / Н.И. Стуклов, А.А. Митченкова // Терапия. – 2018. – №6. – С. 147-156.
17. Троян, В.Н. Некоторые аспекты применения компьютерной томографии в оценке степени анемий / В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, Э.А. Баланюк [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 337, №6. – С. 62-64.
18. Трухан, Д.И. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения / Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, В.А. Никоненко, Д.В. Самойлов // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22 №8. – С. 71-77.
19. Allen, R.H. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces / R.H. Allen, S.P. Stabler // Am J Clin Nutr. – 2008. – Vol. 87, №5. – P. 1324-1335.
20. Alshaibani, A. Hepatitis-associated aplastic anemia / A. Alshaibani, C. Dufour, A. Risitano [et al.] // Hematol Oncol Stem Cell Ther. – 2022. – №15. P. 8-12.
21. Anderson, C.P. Mechanisms of iron metabolism in *Caenorhabditis elegans* / C.P. Anderson, E.A. Leibold // Front Pharmacol. – 2014. – №5. – P. 113.
22. Arezes, J. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6 / J. Arezes, N. Foy, K. McHugh [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 132, №14. – P. 1473-1477.
23. Arosio, P. The importance of eukaryotic ferritins in iron handling and cytoprotection / P. Arosio, F. Carmona, R. Gozzelino [et al.] // Biochem J. – 2015. – Vol. 472, №1. – P. 1-15.
24. Atkinson, M.A. Changes in Hepcidin and Hemoglobin After Anti-TNF-alpha Therapy in Children and Adolescents With Crohn Disease / M.A. Atkinson, M.B. Leonard, R. Herskovitz [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2018. – Vol. 66, №1. – P. 90-94.
25. Atkinson, S.H. Tumor necrosis factor SNP haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children / S.H. Atkinson, K.A. Rockett, G. Morgan [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112, №10. – P. 4276-83.

26. Avni, T. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease– systematic review and meta-analysis / T. Avni, A. Bieber, T. Steinmetz [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №12. – P: e75540.
27. Balcerzak, S.P. Mechanism of anemia in Zieve's syndrome / S.P. Balcerzak, M.P. Westerman, E.W. Heinle // Am J Med Sci. – 1968/ – №255. – P. 277-87.
28. Ballester-Clau, R. Efficacy and Safety of Treatment with Ferric Carboxymaltose in Patients with Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding / R. Ballester-Clau, V.G. Torres, M.C. Ramos [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – №7. – P. 128.
29. Basrowi, R. Optimizing iron adequacy and absorption to prevent iron deficiency anemia: The role of combination of fortified iron and vitamin C / R. Basrowi, C. Dilantika // World Nutrition Journal. – 2021. – №5. – P. 33-39.
30. Bellos, I. Comparative risk of hypophosphatemia following the administration of intravenous iron formulations: a network meta-analysis / I. Bellos, M. Frountzas, V. Pergialiotis // Transfus. Med. Rev. – 2020. – №34. – P. 188-194.
31. Bergamaschi, G. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders / G. Bergamaschi, A. Di Sabatino, G. R. Corazza // Br J Haematol. – 2018. – №182. – P. 319-329.
32. Bergamaschi, G. Prevalence, Pathogenesis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An IG-IBD Multicenter, Prospective, and Observational Study / G. Bergamaschi, F. Castiglione, R. D'Inca [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2023. – Vol. 29, №1. – P. 76-84.
33. Bhandari, S. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice / S. Bhandari, D.I.A. Pereira, H.F. Chappell, H. Drakesmith // Pharmaceuticals (Basel). – 2018. – Vol. 11, №3. – P. 82.
34. Boergermann, J.H. Dorsomorphin and LDN-193189 inhibit BMP-mediated Smad, p38 and Akt signalling in C2C12 cells / J.H. Boergermann, J. Kopf, P.B. Yu, P. Knaus // Int J Biochem Cell Biol. – 2010. – Vol. 42, №11. – P. 1802-7.

35. Bokemeyer, C. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update / C. Bokemeyer, M.S. Aapro, A. Courdi [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2007. – Vol. 43, №2. – P. 258-70.
36. Bolcato, M. Organizational Strategies for the Management of Intravenous Iron Therapy in Non-Hospitalized Settings: A Safe Opportunity to Implement Patient Blood Management in Italy / M. Bolcato, I. Beverina, D. Rodriguez [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2021. – Vol. 9, №9. – P. 1222.
37. Bonovas, S. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Bonovas, G. Fiorino, M. Allocca [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, №2. – P. e2308.
38. Böttcher, M. First-in-man-proof of concept study with molidustat: a novel selective oral HIF-prolyl hydroxylase inhibitor for the treatment of renal anaemia / M. Böttcher, S. Lentini, E.R. Arens [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2018. – Vol. 84, №7. – P. 1557-1565.
39. Boyce, M. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptapid pegol in healthy subjects / M. Boyce, S. Warrington, B. Cortezi [et al.] // *Br J Pharmacol*. – 2016. – Vol.173, №10. – P. 1580-8.
40. Brandt, J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab / J. Brandt, H. Haibel, D. Cornely [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol. 43, № 6. – P. 1346-52.
41. Bulle, S. Association between alcohol-induced erythrocyte membrane alterations and hemolysis in chronic alcoholics / S. Bulle, V.D. Reddy, P. Padmavathi [et al.] // *J Clin Biochem Nutr*. – 2017. – Vol. 60, №1. – P. 63-69.
42. Burisch, J. Occurrence of Anaemia in the First Year of Inflammatory Bowel Disease in a European Population-based Inception Cohort-An ECCO-EpiCom Study / J. Burisch, Z. Vegh, K.H. Katsanos [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2017. – Vol. 11, №10. – P. 1213-1222.

43. Cappellini, M.D. Anemia in clinical practice-definition and classification: Does hemoglobin change with aging? / M.D. Cappellini, I. Motta // *Semin Hematol.* – 2015. – №52. – P. 261-269.
44. Casadevall, N. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin / N. Casadevall, J. Nataf, B. Viron [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346, №7. – P. 469-75.
45. Casparis, D. Effectiveness and tolerance of oral doses of liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anaemia during pregnancy and in the immediate post-natal period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron / D. Casparis, P. Del Carlo, F. Branconi [et al.]// *Minerva Ginecologica.* – 1996. – Vol. 48, №11. – P. 511-518.
46. Casper, C. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients with Multicentric Castleman Disease / C. Casper, S. Chaturvedi, N. Munshi // *Clin Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, №19. – P. 4294-304.
47. Cavalcoli, F. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review / F. Cavalcoli, A. Zilli, D. Conte, S. Massironi // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, №4. – P. 563-572.
48. Chen, N. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis / N. Chen, C. Hao, B.C. Liu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381, №11. – P. 1011-1022.
49. Cook, J.D. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet / J.D. Cook, M.B. Reddy // *Am J Clin Nutr.* – 2001. – Vol. 73 №1. – P. 93-8.
50. Danese, S. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II) / S. Danese, S. Vermeire, P. Hellstern [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68, №1. – P. 40-48.

51. de Las Cuevas Allende, R. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment / R. de Las Cuevas Allende, L. Díaz de Entresotos, S. Conde Díez // *Med Clin (Barc)*. – 2021. – Vol. 156, № 5. – P. 235-242.
52. del Vecchio, L. Investigational Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors (HIF-PHI) for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease / L. del Vecchio, F. Locatelli // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2018. – №27. – P. 613-621.
53. Devalia, V. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders / V. Devalia, M.S. Hamilton, A.M. Molloy // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 166, №4. – P. 496-513.
54. Dietrich, C.G. Paraesophageal hernia and iron deficiency anemia: Mechanisms, diagnostics and therapy / C.G. Dietrich, D. Hübner, J.W. Heise // *World J Gastrointest Surg*. – 2021. – Vol. 13, №3. – P.222-230.
55. Dignass, A. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions / A. Dignass, K. Farrag, J. Stein // *Int. J. Chronic Dis*. – 2018. – 2018: 9394060.
56. Dignass, A.U. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases / A.U. Dignass, C. Gasche, D. Bettenworth [et al.] // *J CrohnsColitis*. – 2015. – Vol. 9, №3. – P. 211-222.
57. Dohil, R. Recombinant human erythropoietin for treatment of anemia of chronic disease in children with Crohn's disease / R. Dohil, E. Hassall, L.D. Wadsworth, D.M. Israel // *J Pediatr*. – 1998. – Vol. 132, №1. – P. 155-159.
58. Dorelo, R. Anemia y patología digestiva / R. Dorelo, D. Méndez, M. Oricchio, C. Olano // *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. – 2021. – Vol. 8, №1. – P. e301.
59. Dunbar, K.B. Abdominal hernias and gastric volvulus. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* / K.B. Dunbar, D. Rohan Jeyarahjah // Elsevier. – 2016. – P. 409.

60. Ebbing, M. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12 / M. Ebbing, K.H. Bønaa, O. Nygård [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302, №19. – P. 2119-26.
61. Emery, P. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis / P. Emery, R.M. Fleischmann, L.W. Moreland [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, №8. – P. 2272-83.
62. Erichsen, K. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease / K. Erichsen, T. Hausken, R.J. Ulvik [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 38, №5. – P. 543-548.
63. Evstatiev, R. FERGI Study Group. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease / R. Evstatiev, P. Marteau, T. Iqbal [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, №3. – P. 846–853.e1-2.
64. Fact Sheet for Health Professionals – Folate». National Institutes of Health. Archived from the original on 2 April 2011; Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. 446. Washington, DC: The National Academies Press. – 2000.
65. Ferritin as a model for developing 3rd generation nano architecture organic/inorganic hybrid photo catalysts for energy conversion / R.K. Watt, O. Petrucci, T. Smith // *Catal. Sci. Technol.* – 2013. – Vol. 3, №12. – P. 3103-3110.
66. Frazier, R. Effects of ferric carboxymaltose on markers of mineral and bone metabolism: A single-center prospective observational study of women with iron deficiency / R. Frazier, A. Hodakowski, X. Cai [et al.] // *Bone*. – 2020. – №141. – P. 1155-59.

67. Fung, E. High-throughput screening of small molecules identifies hepcidin antagonists / E. Fung, P. Sugianto, J. Hsu [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2013. – Vol. 83, №3. – P. 681-90.
68. Ganz, T. Erythropoietic regulators of iron metabolism / T. Ganz // *Free Radic Biol Med.* – 2019. – №133. – P. 69-74.
69. Georgiev, P. The anti-hepcidin Spiegelmer Lexaptetid Pegol (NOX-H94) as treatment of anemia of chronic disease in patients with multiple myeloma, low grade lymphoma, and CLL: A phase II pilot study / P. Georgiev, M. Lazaroiu, L. Ocroteala [et al.] // *Cancer Res.* – 2014. – №74 (19 Suppl.). – P. 3847.
70. Gkamprela, E. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment / E. Gkamprela, M. Deutsch, D. Pectasides // *Ann Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 30, №4. – P. 405-413.
71. Glaspy, J.A. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review / J.A. Glaspy, M.Z. Lim-Watson, M.A. Libre [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2020. – №16. – P. 245-259.
72. Glaspy, J.A. Intravenous Iron-Induced Hypophosphatemia: An Emerging Syndrome / J.A. Glaspy, M. Wolf, W.E. Strauss // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38, №7. – P. 3531-3549.
73. Goddard, A.F. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia / A.F. Goddard, M.W. James, A.S. McIntyre, B.B. Scott // *Gut.* – 2011. – Vol. 60, №10. – P. 1309.
74. Gozzelino, R. Iron Homeostasis in Health and Disease / R. Gozzelino, P. Arosio // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, №1. – P. 130.
75. Green, R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist / R. Green // *Blood.* – 2017. – Vol. 129, №19. – P. 2603-2611.
76. Gremida, A. Hemolysis in Alcoholic Liver Disease: Zieve's Syndrome / A. Gremida, S. Paleti, E.T. Perez, D. McCarthy // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63, №3. – P. 601-604.

77. Horina, J.H. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients / J.H. Horina, W. Petritsch, C.R. Schmid // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104, №6. – P. 1828-31.
78. Ito, H. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease / H. Ito, M. Takazoe, Y. Fukuda [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126, №4. – P. 989–96; discussion 947.
79. Jacobs, P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors / P. Jacobs, D. Fransman, P. Coghlan // *Journal of Clinical Apheresis*. – 1993. – Vol. 8, №2. – P 89-95.
80. Jimenez, K.M. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease / K.M. Jimenez, C. Gasche // *Acta Haematol*. – 2019. – Vol. 142, №1. – P. 30-36.
81. Kamei, A. Dietary iron-deficient anemia induces a variety of metabolic changes and even apoptosis in rat liver: a DNA microarray study / A. Kamei, Y. Watanabe, T. Ishijima [et al.] // *Physiol Genomics*. – 2010. – №42. – P. 149-156.
82. Kanamori, Y. Regulation of hepcidin expression by inflammation-induced activin B / Y. Kanamori, M. Sugiyama, O. Hashimoto // *Sci Rep*. – 2016. – №6. – P. 38702.
83. Katsanos, K.H. Recombinant human erythropoietin in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a 15-year single center experience / K.H. Katsanos, A. Tatsioni, D. Natsi [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2012. – Vol. 6, №1. – P. 56-61.
84. Katsarou, A. Hepcidin Therapeutics / A. Katsarou, K. Pantopoulos // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11, №4. – P. 127.
85. Kaundal, R. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia / R. Kaundal, P. Bhatia, A. Jain [et al.] // *Ann Hematol*. – 2020. – №99. – P. 57-63.
86. Kavaklı, K. Safety profiles of Fe⁺² and Fe⁺³ oral preparations in the treatment of iron deficiency anaemia in children / K. Kavaklı, D. Yılmaz, B. Çetinkaya [et al.] // *Pediatric Hematology-Oncology*. – 2004. – Vol. 21, № 5. – P. 403-410.

87. Khalil, S. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor / S. Khalil, L. Delehanty, S. Grado [et al.] // *J Exp Med.* – 2018. – Vol. 215, №2. – P. 661-679.
88. Ko, C.W. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia / C.W. Ko, Sh.M. Siddique, A. Patel [et al.] // 2020. – Vol. 159, №3. – P. 1085-1094.
89. Koutroubakis, I.E. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study / I.E. Koutroubakis, K. Karmiris, S. Makreas [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 18, №4. – P. 421-425.
90. Kulnigg, S. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment / S. Kulnigg, L. Teischinger, C. Dejaco [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, №6. – P. 1460-7.
91. Lahner, E. Single nucleotide polymorphisms related to vitamin B12 serum levels in autoimmune gastritis patients with or without pernicious anaemia / E. Lahner, G. Gentile, F. Purchiaroni [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, №4. – P. 285-90.
92. Laliberte, A.S. Changes in Hemoglobin Levels in Patients with Hiatal Hernia and Anemia Demonstrates a Durable Resolution When Surgery Utilized / A.S. Laliberte, J. J. Brandabur, S.C. Chang [et al.] // *Foregut.* – 2022. – Vol. 2, №1. – P. 4-10.
93. Lee, J.G. Benefit of capsule endoscopy in the setting of iron deficiency anemia in patient above 65 / J.G. Lee, C. Galorport, J. Yonge, R.A. Enns // *J Can Assoc Gastroenterol.* – 2020. – №3. – P. 36-43.
94. Li, N. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial / N. Li, G. Zhao, W. Wu [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3, №11. – P. e2023644.
95. Ling, W. Common Mechanism of Pathogenesis in Gastrointestinal Diseases Implied by Consistent Efficacy of Single Chinese Medicine Formula: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis / W. Ling, Y. Li, W. Jiang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, №27. – P. e1111.

96. Lopes, A. I., Azevedo, S. Anemia and IBD: Current Status and Future Perspectives. In: Khan, J., editor. Current Topics in Anemia [Internet]. London: IntechOpen; 2017. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/55526>.
97. Lucendo, A.J. Effects of anti-TNF-alpha therapy on hemoglobin levels and anemia in patients with inflammatory bowel disease / A.J. Lucendo, Ó. Roncero, M.T. Serrano-Duenas [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2020. – Vol. 52, №4. – P. 400-407.
98. Lugg, S. Iron treatment and inflammatory bowel disease: what happens in real practice? / S. Lugg, F. Beal, P. Nightingale [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2014. – Vol. 8, №8. – P. 876-80.
99. Macdonald, T.T. Immunity, inflammation, and allergy in the gut / T.T., Macdonald, G. Monteleone // *Science.* – 2005. – Vol. 307, №5717. – P. 1920-5.
100. Macdougall, I.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lexaptetid, a novel anti-hepcidin molecule, in ESA-resistant haemodialysis patients / I.C. Macdougall, A. Rumjon, J. Cinco [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – №30 (Suppl. 3). – P. 294-295.
101. Manrai, M. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity / M. Manrai, S. Dawra, R. Kapoor [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2022. – Vol. 10, №3. – P. 777-789.
102. Mastrogiannaki, M. The gut in iron homeostasis: Role of HIF-2 under normal and pathological conditions / M. Mastrogiannaki, P. Matak, C. Peyssonau // *Blood.* – 2013. – №122. – P. 885-892.
103. Mayeur, C. Oral administration of a bone morphogenetic protein type I receptor inhibitor prevents the development of anemia of inflammation / C. Mayeur, S.A. Kolodziej, A. Wang [et al.] // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, №2. – P. e68-71.
104. Mehershahi, S. Cameron Ulcers: Rare Case of Overt Upper Gastrointestinal Bleed in a Patient with Alcohol Use Disorder / S. Mehershahi, A. Jog, D. M. Ronderos [et al.] // *Cureus.* – 2020. – № 12. – P. e7644.
105. Mehta, K.J. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects / K. J. Mehta, S. J. Farnaud, P.A. Sharp // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, №5. – P. 521-538.

106. Mehta, S. A prospective, randomized, interventional study of oral iron supplementation comparing daily dose with alternate day regimen using hepcidin as a biomarker in iron deficiency anemia / S. Mehta, B.S. Sharma, S. Gulati [et al.] // J Assoc Physicians India. – 2020. – № 68. – P. 39-41.
107. Mehta, S. Reticulocyte Hemoglobin vis-a-vis Serum Ferritin as a Marker of Bone Marrow Iron Store in Iron Deficiency Anemia / S. Mehta, L. Goyal, D. Kaushik [et al.] // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2016. – №64. – P. 38-42.
108. Miller, J.W. Transcobalamin II 775G.C polymorphism and indices of vitamin B12 status in healthy older adults / J.W. Miller, M.I. Ramos, M.G. Garrod [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100, №2. – P. 718-720.
109. Miyanishi, M. Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor / M. Miyanishi, K. Tada, M. Koike [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 450, №7168. – P. 435-439.
110. Mohd Rosli, R.R. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis / R.R. Mohd Rosli, M.N. Norhayati, S.B. Ismail // PeerJ. – 2021. – Vol. 13 №9. – P. e10527.
111. Mohedas, A.H. Development of an ALK2-biased BMP type I receptor kinase inhibitor / A.H. Mohedas, X. Xing, K.A. Armstrong [et al.] // ACS Chem Biol. – 2013. – Vol. 8, №6. – P. 1291-302.
112. Mücke, V. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease / V. Mücke, M.M. Mücke, T. Raine, D. Bettenworth // Ann Gastroenterol. – 2017. – Vol. 30, №1. – P. 15-22.
113. Murawska, N. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / N. Murawska, A. Fabisiak, J. Fichna // Inflamm Bowel Dis. – 2016. – Vol. 22, №5. – P. 1198-208.

114. Murray-Kolbe, L.E. Iron. In: Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Inform a Health care / L.E. Murray-Kolbe, J. Beard, P.M. Coates [et al.] // 2010. – P. 432-8.
115. Nairz, M. “Pumping iron” – how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels / M. Nairz, I. Theurl, F.K. Swirski, G. Weiss // Pflugers Arch. – 2017. – Vol. 469, №3-4. – P. 397-418
116. Nakanishi, T. Acute effect of human recombinant erythropoietin administration on soluble transferrin receptor / T. Nakanishi, R. Moriguchi, R. Itahana [et al.] // Nephron. – 2001. – Vol. 89, №1. – P. 119-20.
117. Newman, A.C. One-carbon metabolism in cancer / A.C. Newman, O.D.K. Maddocks // Br J Cancer. – 2017. – Vol. 116, №12. – P. 1499-504.
118. Nole, S.C. Cancer – incidence, prevalence and mortality in the oldest-old. A comprehensive review / S.C. Nolen, M.A. Evans, A. Fischer [et al.] // Mech Ageing Dev. – 2017. – №164. – P. 113-26.
119. Oliai Araghi, S. Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial / S. Oliai Araghi, J.C. Kiefte-de Jong, S.C. van Dijk [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2019. – Vol. 28, №2. – P. 275-282.
120. Patil, P. Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial / P. Patil, P. Geevarghese, P. Khaire [et al.] // Indian J Pediatr. – 2019. – Vol. 86 №12. – P. 1112-1117.
121. Pergola, P.E. Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease / P.E. Pergola, S. Fishbane, T. Ganz // Adv Chronic Kidney Dis. – 2019. – Vol. 26, №4. – P. 272-291.
122. Piskin, E. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods / E. Piskin, D. Cianciosi, S. Gulec [et al.] // ACS Omega. – 2022. – Vol. 7 №24. – P. №20441-20456.

123. Poli, M. Non-anticoagulant heparins are hepcidin antagonists for the treatment of anemia / M. Poli, M. Asperti, P. Ruzzenenti [et al.] // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22, №4. – P. 598.
124. Pollock, R.F. Indirect methods of comparison of the safety of ferric derisomaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia / R.F. Pollock, P. Biggar // *Expert Rev Hematol*. – 2020. – Vol. 13, №2. – P. 187-195.
125. Pompili, M. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review / M. Pompili, M. Biolato, L. Miele, A. Grieco // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19, №44. – P. 7867-7873.
126. Qassim, A. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review / A. Qassim, B.W. Mol, R.M. Grivell, L.E. Grzeskowiak // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2018. – Vol. 58, №1. – P. 22-39.
127. Qin, X. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Qin, Y. Cui, L. Shen [et al.] // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 133, №5. – P. 1033-41.
128. Qureshi, T. Improving anemia in inflammatory bowel disease: Impact of the anemia care pathway / T. Qureshi, N.T. Peter, R. Wang [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2019. – Vol. 64, № 8. – P. 2124-31.
129. Raffatellu, M. Lipocalin-2 resistance confers an advantage to *Salmonella enterica* serotype Typhimurium for growth and survival in the inflamed intestine / M. Raffatellu, M.D. George, Y. Akiyama [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2009. – Vol. 5, №5. – P. 476-86.
130. Rampton, D.S. Oral Iron Treatment Response and Predictors in Anaemic Adolescents and Adults with IBD: A Prospective Controlled Open-Label Trial / D.S. Rampton, J.R. Goodhand, N.M. Joshi [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2017. – Vol. 11, №6. – P. 706-715.
131. Reddy, P.S.N. Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) versus iron formulation (ferrous fumarate) in female patients

- with anaemia / P.S.N. Reddy, B.B. Adsul, K. Gandewar [et al.] // *Journal of the Indian Medical Association*. – 2001. – Vol. 99, № 3. – P. 154-155.
132. Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg te Eindhoven. (Regional Disciplinary Medical Board Eindhoven verdict) Uitspraak van 15 april 2009 nr. 113b Juni 2011
133. Reinisch, W. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease / W. Reinisch, M. Staun, S. Bhandari, M. Muñoz // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2013. – Vol. 7, №6. – P. 429-440.
134. Renassia, C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis / C. Renassia, C. Peyssonnaud // *Curr. Opin. Hematol.* – 2019. – №26. – P. 125-130.
135. Renders, L. First-in-human Phase I studies of PRS-080#22, a hepcidin antagonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis / L. Renders, K. Budde, C. Rosenberger [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, №3. – P. e0212023.
136. Rimon, E. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians / E. Rimon, N. Kagansky, M. Kagansky [et al.] // *Am J Med*. – 2005. – №118. – P. 1142-1147.
137. Rodriguez-Castro, K. I. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis / K. I. Rodriguez-Castro, M. Franceschi, A. Noto [et al.] // *Acta Biomed*. – 2018. – Vol. 89, №8-S. – P. 88-92.
138. Rognoni, C. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials / C. Rognoni, S. Venturini, M. Meregaglia [et al.] // *Clin Drug Investig.* – 2016. – Vol. 36, №3. – P. 177-94.
139. Rosano, G. A Pooled Analysis of Serum Phosphate Measurements and Potential Hypophosphataemia Events in 45 Interventional Trials with Ferric Carboxymaltose / G. Rosano, I. Schiefke, U.M. Göhring [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol.9 №11. – P. 3587.

140. Rothe, C. Anticalin Proteins as Therapeutic Agents in Human Diseases / C. Rothe, A. Skerra // *BioDrugs*. – 2018. – Vol. 32, №3. – P. 233-243.
141. Saha, L. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women / L. Saha, P. Pandhi, S. Gopalan [et al.] // *Medscape General Medicine*. – 2007. – Vol. 9, №1, article 1.
142. Sakaguchi, Y. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis / Y. Sakaguchi, T. Hamano, A. Wada, I. Masakane // *J Am Soc Nephrol*. – 2019. – Vol. 30, №6. – P. 1037-1048.
143. Santana-Codina, N. The Role of NCOA4-Mediated Ferritinophagy in Health and Disease / N. Santana-Codina, J.D. Mancias // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11, №4. – P. 114.
144. Sanyal, A.J. Evidence that bile salts are important for iron absorption / A.J. Sanyal, J.I. Hirsch, E.W. Moore // *Am. J. Physiol*. – 1994. – №266. – P. 318-323.
145. Sawada, A. Effect of hiatus hernia on reflux patterns and mucosal integrity in patients with non-erosive reflux disease / A. Sawada, B. Rogers, P. Visaggi [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2022. – №34. – P. e14412.
146. Schaefer, B. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis / B. Schaefer, M. Tobiasch, A. Viveiros [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2021. – Vol. 87 №5. – P. 2256-2273.
147. Schaefer, B. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management / B. Schaefer, M. Tobiasch, S. Wagner [et al.] // *Bone*. – 2022. – №154. – P. 116-202.
148. Scheiner, B. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease / B. Scheiner, G. Semmler, F. Maurer [et al.] // *Liver Int*. – 2020. – №40. – P. 194-204.

149. Schwoebel, F. The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys / F. Schwoebel, L.T. van Eijk, D. Zboralski [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, №12. – P. 2311-5.
150. Sheetz, M. Targeting the hepcidin-ferroportin pathway in anaemia of chronic kidney disease / M. Sheetz, P. Barrington, S. Callies [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2019. – Vol. 85, №5. – P. 935-948.
151. Singh, S. Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? / S. Singh, M. Manrai, D. Kumar [et al.] // *Ann Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 33, №3. – P. 272-276.
152. Skikne, B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index / B.S. Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron [et al.] // *Am J Hematol*. – 2011. – Vol. 86, №11. – P. 923-7.
153. Sobhani, I. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? / I. Sobhani, A. Amiot, Y. Le Baleur [et al.] // *Therap Adv Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 6, №3. – P. 215-29.
154. Stein, J. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions / J. Stein, S. Connor, G. Virgin [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22, №35. – P. 7908-7925.
155. Stein, J. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD / J. Stein, F. Hartmann, A.U. Dignass // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Vol. 7, №11. – P. 599-610
156. Suzuki, S. Heparin-25 gives an indication of the therapeutic effectiveness of tocilizumab in rheumatoid arthritis – Relationship between disease activity of rheumatoid arthritis and anemia / S. Suzuki, S. Nakano, S. Ando [et al.] // *Ando Rev Bras Reumatol Engl Ed*. – 2017. – Vol. 57, №6. – P. 637-640.
157. Talarico, V. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients* / V.Talarico, L. Giancotti, G.An. Mazza [et al.] // 2021. – Vol. 13, №5. – P. 1695.

158. Talarico, V. Iron Deficiency Anemia Refractory to Conventional Therapy but Responsive to Feralgine in a Young Woman with Celiac Disease / V. Talarico, L. Giacotti, R. Miniero, M. Bertini // *Int Med Case Rep J.* – 2021. – №14. – P. 89-93.
159. Tomasevic, R. Anemia as a Problem: GEH Approach / R. Tomasevic, Z. Gluvic, Dr. Mijac [et al.] // *Dig Dis.* – 2022. – Vol. 40, №2. – P. 133-141.
160. Torti, F.M. Regulation of ferritin genes and protein / F.M. Torti, S.V. Torti // *Blood.* – 2002. – Vol. 99, №10. – P. 3505-16.
161. Tulewicz-Marti, E. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice / E. Tulewicz-Marti, A. Moniuszko, G. Rydzewska Prz // *Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 12, №4. – P. 239-243.
162. Uzzan, M. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: Insights from a multicenter retrospective cohort / M. Uzzan, L. Galicier, J.M. Gornet [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2017. – Vol. 49, №4. – P. 397-404.
163. Vadhan-Raj, S. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia / S. Vadhan-Raj, R. Abonour, J.W. Goldman [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2017. – Vol. 10, №1. – P. 73.
164. van Eijk, L.T. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans / L.T. van Eijk, A.S. John, F. Schwoebel [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, №17. – P. 2643-6.
165. van Wijngaarden, J.P. Rationale and design of the B-PROOF study, a randomized controlled trial on the effect of supplemental intake of vitamin B12 and folic acid on fracture incidence / J. P. van Wijngaarden, R.A. Dhonukshe-Rutten, N.M. van Schoor [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2011. – №11, P. 80.
166. Vanrenterghem, Y. European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis / Y. Vanrenterghem, P. Bárány, J.F. Mann [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, №6. – P. 2167-75.
167. Velkova, A. The FUT2 secretor variant p.Trp154Ter influences serum vitamin B12 concentration via holo-haptocorrin, but not holo-transcobalamin, and is associated

- with haptocorrin glycosylation / A. Velkova, J.E.L. Diaz, F. Pangilinan [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2017. – Vol. 26, №24. – P. 4975-4988.
168. Verma, A. Phase 1/2 Study of Oral TP-0184 for the Treatment of Anemia in Adults with Low- or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes / A. Verma, A.M. Brunner, G. Pennock [et al.] // *Blood.* – 2021. – №138 (Suppl 1). – P. 1534.
169. Vollset, S. E. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals / S.E. Vollset, R. Clarke, S. Lewington [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381, №9871. – P. 1029-36.
170. Weiss, G. Iron metabolism and its disorders. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, №1. – P. 40-50.
171. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization. – 1998.
172. Wiciński, M. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics – Better Treatment? / M. Wiciński, G. Liczner, K. Cadelski [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, №6. – P. 1784.
173. Williams, E. Structural basis for the potent and selective binding of LDN-212854 to the BMP receptor kinase ALK2 / E. Williams, A.N. Bullock // *Bone.* – 2018. – №109. – P. 251-258.
174. Williams, E.A. Folate, colorectal cancer and the involvement of DNA methylation / E.A. Williams // *Proc Nutr Soc.* – 2012. – Vol. 71, №4. – P. 592-7.
175. Witcher, D.R. LY2928057, An Antibody Targeting Ferroportin, Is a Potent Inhibitor Of Hepcidin Activity and Increases Iron Mobilization In Normal Cynomolgus Monkeys / D.R. Witcher, D. Leung, K.A. Hill [et al.] // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, №21. – P. 3433.
176. Woodburn, K.W. Hematide is immunologically distinct from erythropoietin and corrects anemia induced by antierythropoietin antibodies in a rat pure red cell aplasia

- model / K.W. Woodburn, Q. Fan, S. Winslow // *Exp Hematol.* – 2007. – Vol. 35, №8. – P. 1201-8.
177. Wu, X.G. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression / X.G. Wu, Y. Wang, Q. Wu [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, №8. – P. 1335-43.
178. Zanella, A. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects / A. Zanella, E. Fermo, P. Bianchi, G. Valentini // *Br J Haematol.* – 2005. – Vol. 130, №1. – P. 11-25.
179. Zhang, D.L. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis – an update / D.L. Zhang, M.C. Ghosh, T.A. Rouault // *Front Pharmacol.* – 2014. – №5. – P. 124.
180. Zhu, A. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective / A. Zhu, M. Kaneshiro, J.D. Kaunitz // *Dig Dis Sci.* – 2010. – №55. – P. 548-559.
181. Zieve, L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis / L. Zieve // *Ann Intern Med.* – 1958. – №48. – P. 471-49.
182. Zimmermann, M.B. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: randomized control trial in Cote d'Ivoire / M.B. Zimmermann, J. Chassard, F. Rohner [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 92, №6. – P. 1406-15.
183. Zullo, A. Cameron lesions: A still overlooked diagnosis. Case report and systematic review of literature / A. Zullo, R. Manta, V. De Francesco [et al.] // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2018. № 42. – P. 604-609.