АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Садыгова Г.Г.

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра терапии (с курсом физиотерапии), г. Баку, Азербайджан
(ректор – д.м.н., профессор Н.А.Касымов)

[Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, анемия, болезнь Крона, язвенный колит]

ANEMIA OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (review)

Sadigova G.H.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors after A.ALIYEV, Department of Therapy (with a course of physiotherapy), Baku, Azerbaijan

[Key words: IBD, anemia, ulcerative colitis, Chron's diseases]

Адрес для переписки: Садыгова Г.Г., ул. Ага-Нейматуллы, 28/6, Баку, Азербайджан, AZ1012, e-mail: doctorabu@mail.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – условно обобщенный термин, включающий в себя, в основном, две группы хронических воспалительных заболеваний кишечника неизвестной этиологии. Речь идет о болезни Крона и язвенном колите, заболеваниях не только с неизвестной этиологией, но и неизученным до конца патогенезом.

Язвенный колит (ЯК) – хронический патологический процесс, характеризующийся иммунным воспалением слизистой оболочки всей толстой кишки или ее части, которое начинается с прямой кишки и распространяется в проксимальном направлении. По локализации поражений язвенный колит (по Монреальской классификации) подразделяется на:

- дистальный колит (поражение прямой кишки);
- левосторонний колит (начиная с проктосигмоидита до селезеночного изгиба);
- тотальный колит.

Болезнь Крона (БК) – хронический патологический процесс, характеризующийся трансмуральным, гранулематозным, сегментарным поражением всего пищеварительного тракта и всех слоев кишечной стенки. По локализации поражений болезнь Крона (по Монреальской классификации) подразделяется на:

- поражение тонкой кишки (терминальный илеит);
- поражение тонкой и толстой кишки (илеоколит);
- поражение толстой кишки (колит);
- поражения перианальной зоны;
- поражения проксимальных отделов пищевари-

тельного тракта.

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) имеют склонность к хронизации патологического процесса, хотя встречается и острое начало, подразделяющееся на постепенный острый дебют и фульминантное течение. Хронизация при ВЗК идет в двух направлениях: хроническое рецидивирующее и хроническое непрерывное течение заболевания. Болезнь Крона, в основном, характеризуется хроническим непрерывным течением, а язвенному колиту больше свойственно хроническое рецидивирующее течение. Оба заболевания имеют как кишечные проявления, так и внекишечные проявления и проявления, связанные с метаболическими нарушениями при данных патологиях. Среди клинико-лабораторных проявлений ВЗК необходимо отметить диарею (в том числе, и с кровью, слизью, гноем), абдоминальные боли, лихорадка, потеря массы тела, анемии, внекишечные проявления и т.д.

Одним из самых частых клинико-лабораторных проявлений воспалительных заболеваний кишечника являются анемии. Анемия – не только клинико-лабораторное проявление, но и самое частое осложнение ВЗК.

До 70% больных ВЗК имеют снижение уровня гемоглобина, но в большинстве исследований это значение составляет 35–50% [6,9,10,15,21,23,27,38].

Наиболее частый генез анемии при ВЗК: железодефицитная, анемия хронического заболевания, В₁₂- и фолиевоедефицитная, а также гемолитическая

анемия, гипо- и апластические анемии.

Железодефицитная анемия (ЖДА). Частота выявляемости при ВЗК, в целом, до 42% [24-26,46,54,57], а частота выявления при болезни Крона – 36-90% [52,60]. ЖДА – наиболее частая форма анемий в гастроэнтерологии и причиной ее развития являются кровотечения, нарушения всасывания железа, диетические ограничения. Второй по распространенности после ЖДА в гастроэнтерологии является анемия хронического заболевания (АХЗ).

Анемия хронического заболевания (АХЗ), по данным литературы, частота выявления при ВЗК свыше 42% [1,2,12,28,29,53,58]; отличается достаточными запасами железа в организме, но снижением насыщения им трансферрина, нормальным или сниженным уровнем сывороточного железа. Причина развития АХЗ заключается в действии провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1-альфа и интерлейкина 1-бета, фактора некроза опухоли альфа, гамма-интерферона и др.) [5,6], что приводит как к нарушению метаболизма железа, так и к угнетению костно-мозгового кроветворения [30].

В развитии анемии при ВЗК всегда играют роль несколько механизмов [13,32,33,35,41]. Условно можно выделить следующие группы причин возникновения анемии при ВЗК [44,45,60,61,62]:

Патогенетические аспекты анемии при болезни Крона (БК)

1. Основные механизмы развития ЖДА при БК:
 - потери железа с кровью из дефектов слизистой оболочки;
 - нарушение всасывания железа в тонкой кишке;
 - снижение потребления железа с пищей
2. Механизмы развития V_{12} - и фолиеводефицитной анемий:
 - нарушение всасывания при воспалении в тонкой кишке или ее резекции;
 - прием некоторых препаратов (сульфасалазин);
 - снижение потребления витаминов (V_{12} и фолатов) с пищей
3. Механизмы развития анемии при воспалении:
 - прямое подавление процессов эритропоэза в костном мозге;
 - блокада транспорта железа из макрофагов в ретикуло-эндотелиальной системе (рэс) и далее в эритробласты («функциональный дефицит железа»)

Нарушение всасывания. Нарушения всасывания различных нутриентов встречаются и при ЯК, и при БК, однако наибольшей выраженности они достигают у больных с БК при вовлечении в процесс тощей и подвздошной кишки или резекции последней [1,2,13]. С позиции развития анемии

особое значение имеет нарушение всасывания железа (железодефицитная анемия), фолиевой кислоты, витамина V_{12} (V_{12} -фолиеводефицитная анемия), нарушение всасывания белков с развитием белково-энергетической недостаточности [13,63], которая может приводить к гипотрансферринемии, нарушению транспорта железа и адекватного эритропоэза [49].

Хроническая кровопотеря. Хроническая кровопотеря является наиболее частым состоянием при ВЗК, причем степень ее может варьировать, достигая порой значительных масштабов, особенно при ЯК [64], результатом чего является развитие железодефицитной постгеморрагической анемии [10,24,25].

Воздействие лекарственных препаратов. Многие препараты, применяемые при лечении ВЗК, такие как сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, меркаптопурин, оказывают выраженное угнетающее действие на эритропоэз, приводя к развитию гипорегенераторной анемии [4,15,40].

Гемолитическая анемия. Данный вид анемии описан, в основном, при ЯК и обусловлен аутоиммунными механизмами [41,44,64].

Миелодиспластический синдром и аплазия. Эти нарушения регистрируются, в основном, у пациентов с ВЗК старше 60 лет [35,45].

Наследственные гемолитические анемии. Некоторыми исследователями описано сочетание ВЗК с наследственными гемолитическими анемиями, обусловленными дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Однако на сегодняшний день не установлено достоверной генетической связи между этими заболеваниями [32,55,64].

По данным Европейского консенсуса по диагностике и лечению железодефицита и анемии при ВЗК (2015), при выявлении низкого уровня гемоглобина рекомендовано обследование [15].

Наиболее часто у больных с ВЗК комбинируются АХЗ и железодефицитная анемия [15,17,23,24], однако роль других факторов тоже велика и выраженность анемии может усиливаться вследствие повторных эпизодов кровотечения, дефицита витаминов и нутриентов, влияния лекарственных препаратов. Анемия хронических заболеваний была впервые описана Maxwell Wintrobe и George Cartwright в 1949 году. На сегодняшний день главным звеном в патогенезе АХЗ считается гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Они приводят к угнетению синтеза эритропоэтина и значительно снижают его эффекты, направленные на усиление пролиферации и созревания эритроидных предшественников [1,6,10,25]. Нарушение метаболизма железа при АХЗ во многом опосредо-

вано экспрессией гепсидина. Гепсидин — это белок острой фазы воспаления, который синтезируется печенью в ответ на воздействие липополисахаридов бактерий и интерлейкина-6. Гепсидин снижает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, блокирует высвобождение железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема [8,15,21]. Участие провоспалительных цитокинов в генезе АХЗ при ВЗК обусловлено как прямым их ингибирующим действием (в первую очередь, гамма-интерферона) на созревание эритроидных клеток и усилением процессов апоптоза, так и опосредованными эффектами: подавлением синтеза эритропоэтина, снижением чувствительности к нему эритроидных клеток, активацией синтеза гепсидина и нарушением утилизации железа, а также усилением свободно-радикальных реакций [5,25].

ДИАГНОСТИКА ЖДА (ЕССО, 2015) [15].

Клинический анализ крови:

1. микроцитоз-снижение среднего объема эритроцита (MCV);
2. гипохромия-снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCV);
3. снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC);
4. снижение или нормальный уровень ретикулоцитов.

Биохимический анализ крови:

1. низкий уровень сывороточного железа;
2. низкий уровень ферритина:
 - при отсутствии признаков активности ВЗК ферритин <30 мкг/л свидетельствует о железодефиците;
 - при наличии признаков воспаления ферритин <100 мкг/л может являться маркером дефицита железа в тканях;
3. снижение процента насыщения трансферрина при значениях <20% вероятна ЖДА;
4. повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

ДИАГНОСТИКА В₁₂ И/ИЛИ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ (ЕССО, 2015) [15].

Клинический анализ крови:

1. макроцитоз-повышение среднего объема эритроцита (MCV), размеры эритроцитов могут быть нормальными при сочетании ЖДА и дефицита витамина В₁₂ и/или фолатов;
2. гиперхромия-высокое среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH);
3. нормальный или сниженный уровень ретикуло-

цитов.

Биохимический анализ крови:

1. нормальный или повышенный уровень сывороточного железа, ферритина;
2. нормальная или низкая ОЖСС.

ИФА

1. определение уровня витамина В₁₂ в крови:
 - может повышаться при заболеваниях печени (острый и хронический гепатит, цирроз печени, печеночная кома);
2. определение уровня фолатов:
 - определение уровня витамина В₁₂ и фолатов в крови должно выполняться всем пациентам с макроцитозом. В сомнительных случаях показано определение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в крови.
3. повышение гомоцистеина – более точный маркер дефицита тканевого витамина В₁₂ или фолатов, чем определение уровня витаминов в крови [15]. Метилмалоновая кислота-высокоспецифичный маркер дефицита В₁₂ [31,48].

Особенности диагностики анемии хронического заболевания (АХЗ) [15].

По рекомендациям Европейского консенсуса по диагностике и лечению железодефицита и анемии при ВЗК (2015) [15]:

1. процент насыщения трансферрина <20%+;
2. ферритин <100 мкг/л (уровень ферритина 30-100 мкг/л свидетельствует о сочетании ЖДА+АХЗ);
3. определение в сыворотке растворимых рецепторов к трансферрину – снижены при АХЗ, повышены при ЖДА.

В соответствии с 2.2.1. ЕССО Anaemia (2015) Statement 1B, 1C. минимальная диагностика при выявлении анемии включает: выполнение клинического анализа крови, определение уровня ферритина, процента насыщения трансферрина и С-реактивного белка.

Расширенная диагностика анемии включает: определение уровня витамина В₁₂ и фолатов, растворимых рецепторов к трансферрину.

Кратность обследования амбулаторных больных:

1 раз в 6-12 месяцев – при легком течении или ремиссии, и не реже 1 раза в 3 месяца – при активном заболевании.

Прочие положения

В соответствии с положением ЕССО anemia (2015) 2A, терапия препаратами железа рекомендована всем пациентам с ВЗК, у которых выявлена ЖДА (EL1).

По положению ЕССО Anemia (2015) 2B, целью лечения препаратами железа является нормализация уровня гемоглобина и восстановления запасов

железа (EL1). Скорость прироста уровня гемоглобина не менее 20 г/л, в течении 4 недель терапии считается адекватной [15].

Как лечить?

Пероральные препараты железа

(Положение ЕССО Anemia (2015) 2 E).

Пероральные препараты железа эффективны у пациентов с ВЗК без признаков активности заболевания, с анемией легкой степени и не имеющие в анамнезе указания на непереносимость этой группы препаратов (EL1) [15]. В большинстве исследований, представленных на рассмотрение ЕССО, при БК использовался железа сульфат. Так, по некоторым данным [7,11,14,34,42], оптимальные дозы элементарного железа составляют не более 100 мг в сутки и побочные эффекты от пероральных препаратов железа дозозависимы; а в тонкой кишке всасывается всего лишь от 10 до 30 мг железа в сутки [39].

Парентеральные формы препаратов железа

(Положение ЕССО anemia (2015) 2 C).

Внутривенно препараты железа применяются в качестве терапии первой линии у пациентов, имеющих активность ВЗК, с непереносимостью пероральных препаратов железа в анамнезе и уровнем гемоглобина менее 100 г/л (EL 1) [15]. Парентеральные препараты железа при БК эффективны как для лечения ЖДА, так и для поддержания депо железа [16,18,19,20,36,37].

Основные препараты железа для парентерального введения:

- железа(3) сахарат (венофер)
- железа(3) изомальтозат (монофер)
- железа(3) гидроксид декстран (космофер)
- железа карбоксимальтозат (феринжент) [25]

Венофер – вводится 3 раза в неделю, разовая доза: 200-300 мг железа (45-90 мин.), максимальная разовая доза – 500 мг (3,5 ч); монофер – вводится болюсно (100-200 мг) 3 раза в неделю (50 мг/мин.) или капельно до 20 мг/кг (30-60 мин.); космофер – вводится болюсно (100-200 мг) 3 раза в неделю или капельно до 20 мг/кг (4-6 часов); феринжент – вводится болюсно (200 мг в/в струйно) до 3 раз в неделю или капельно (до 1000 мг) 1 раз в неделю, требует тестовой дозы (25 мг) ввиду нередких побочных эффектов (до 4-15%), в т. ч. анафилактических реакций (0,5-5%). Венофер был более эффективен, чем пероральные препараты железа (прирост Нв >20 г/л наблюдали у 66% против 47% больных) [36,37] и лучше переносился (частота побочных эффектов 4% и 24%, соответственно) [14,51]. Феринжент, для разовых доз vs болюсного введения (максимум 3 инфузии по 1000 или

500 мг железа), эффективнее венофера (до 11 инфузий по 200 мг железа), в результате нормализация Нв наблюдалась у 72,8% против 61,8% пациентов [43,47,50].

Расчет потребностей в железе

(Положение ЕССО Anemia (2015) 2 D)

Установление потребностей в железе в случае лечения ЖДА при ВЗК, основанное на учете исходного уровня Нв и массы тела пациента, более эффективно, чем индивидуализация дозы с использованием традиционной формулы Ганзони (EL2). Формула Ганзони позволяет рассчитать кумулятивный дефицит железа в организме:

Дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (целевой Нв – фактический Нв в г/дл) × 2,4 + 500 мг

– целевой уровень Нв у пациента с массой тела <35 кг равен 13 г/дл;

– целевой уровень Нв у пациента с массой тела >35 кг 15 г/дл.

Переливание крови

(Положение ЕССО anemia (2015) 4 D)

Заместительная гемотрансфузия может быть обсуждена при анемии <70 г/л (EL4), а после гемотрансфузии показана дальнейшая терапия парентеральными препаратами железа (EL4) [15]. Показаниями для переливания крови при ВЗК являются: угрожающая жизни тяжелая анемия, нестабильность гемодинамики, неэффективность/непереносимость парентеральных форм железа [3,22,56].

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается ответом на проведенную терапию: прирост уровня гемоглобина на 20 г/л и более; целью же терапии являлась нормализация уровня гемоглобина и достижение целевого уровня (оптимально >400) [15]. Эффективность лечения не исключает повторного развития анемии при БК (50% случаев в течение 10 месяцев) [16].

Рецидивирование анемии

(Положение ЕССО anemia (2015) 3 B).

Рецидив анемии может быть признаком сохраняющейся активности кишечного воспаления, даже если сохраняется клиническая ремиссия и маркеры воспаления (С-РБ) в норме (EL5) [15]. В таких случаях необходимо обратить взор на анемию хронического заболевания, В₁₂ и фолиеводефицитную анемию и их коррекцию.

Лечение анемии хронического заболевания (АХЗ)

1. оптимизация терапии основного заболевания.

Наличие АХЗ является явным свидетельством активности ВЗК;

2. пациентам с АХЗ, имеющим недостаточный эффект от оптимизации терапии и в/в препаратов железа, могут быть назначены препараты, стимулирующие эритропоэз (ЕL1), целевой уровень гемоглобина – 120 г/л (ЕL5) [15].

Лечение В₁₂ и фолиеводефицитной анемий

1. при дефиците витамина В₁₂ у пациентов с БК оптимальным является парентеральный путь введения витамина (прежде всего, у пациентов с резекцией подвздошной/тонкой кишки);

2. доказательной базы ЕССО по решениям введения витамина В₁₂ нет (Консенсус по диагностике и лечению анемий при ВЗК не дает рекомендаций по дозам и схемам лечения);

3. при дефиците фолиевой кислоты возможен пероральный (1-5 мг в сутки) и парентеральный путь введения [15].

К сожалению, в нашей стране пока нет национальных рекомендаций по лечению ВЗК и их осложнений. Существуют Национальные рекомендации России и США по лечению В₁₂-дефицитной анемии при ВЗК. Представляем данные рекомендации к вашему вниманию.

Российские Национальные Рекомендации:

1000 мкг цианокобаламина ежедневно 3 дня, далее по 500 мкг ежедневно, после нормализации показателей крови – 500 мкг 1 раз в месяц п/к или в/м (пожизненно при резекции подвздошной кишки).

Национальные Рекомендации США:

1000 мкг ежедневно 1 раз в неделю, в течении следующего месяца – по 1000 мкг 1 раз в неделю, затем 1000 мкг 1 раз в месяц.

Оценка эффективности проводимой терапии заключается в обнаружении «ретикулоцитарного криза» на 4-10 сутки лечения.

Таким образом, согласно обзору мировой медицинской литературы по ВЗК и положениям ЕССО (2015), диагностика и рациональная, адекватная и своевременная коррекция анемий при ВЗК является одним из важнейших аспектов и требований, предъявляемых к терапии и реабилитации больных с ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника. В кн. Анемия – скрытая эпидемия / Пер. с англ. М.: МегатПро, 2004. – с. 57-59.
2. Козловская Л.В., Рамеев В.В. и соавт. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний. Анемия. – 2005. – № 4. – с. 4-10.

3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology. – 2006. – 105:198-208.

4. Andrews J.M., Travis S.P., Gibson P.R. et al. Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009;29:459-69.

5. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J.Clin. Invest. – 2004; 113: 1251-1253.

6. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Albertini R. et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. Haematologica. – 2010;95:199-205.

7. Bodemar G., Kechagias S., Almer S. et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand. J. Gastroenterol. – 2004;39:454-8.

8. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A. et al. Heparin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Am. J. Hematol. – 2013;88:97-101.

9. Colombel J.F., Ferrari N., Debuysere H. et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. Gastroenterology. – 2000;118:1025-30.

10. Cronin C.C., Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. – 2001;96:2296-8.

11. De Silva A.D., Tsironi E., Feakins R.M. et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005;22:1097-105.

12. Domenech E., Manosa M., Masnou H. et al. Infliximab for the treatment of chronic anemia in Crohn's disease. Am. J. Gastroenterol. – 2005;100:496.

13. Duerksen D.R., Fallows G., Bernstein C.N. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. Nutrition. – 2006;22:1210-3.

14. Erichsen K., Ulvik R.J., Nysaeter G. et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. – 2005;40:1058-65.

15. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. Journal of Crohn's and Colitis. – 2015. – v. 9, Issue 3. – p. 211-222.

16. Evstatiev R., Alexeeva O., Bokemeyer B. et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013; 11: 269-77.
17. Evstatiev R., Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut.* – 2012; 61: 933-52.
18. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* – 2011; 141: 846-53, e841-42.
19. Favrat B., Balck K., Breymann C. et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER, a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One.* – 2014;9:e94217.
20. Ford D., Cohen M., Strauss W. et al. Evaluation of ferumoxytol treatment for iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disorders who have a history of unsatisfactory oral iron therapy: results of a Phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* – 2013;144:S754.
21. Hepcidin G.T. A key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* – 2003; 102: 783-788.
22. Garcia-Erce J.A., Gomollon F., Munoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J. Gastroenterol.* – 2009;15:4686-94.
23. Gasche C., Berstad A., Befrits R. et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007;13:1545-53.
24. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I. et al. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* – 2004;53:1190-7.
25. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* – 2000;6:142-50.
26. Gasche C. Anemia in Inflammatory Bowel Disease. Bremen, Germany: Unimed. – 2008.
27. Gasche C., Kulnigg S. Intravenous Iron in Inflammatory Bowel Disease. *Seminars in Hematology.* 2006. – v. 43. – №4. – Suppl 6, S18-S22.
28. Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* – 2008;103:1299-307.
29. Gomollon F., Gisbert J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* – 2009;15:4659-65.
30. Goodhand J.R., Kamperidis N., Rao A. et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012;18:513-9.
31. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011;94:666S-672S.
32. Hochman J.A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002;8:98-100.
33. Kallel L., Boubaker J., Filali A. Autoimmune hemolytic anemia in a young adult with Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: an unusual association. *J. Crohns Colitis.* – 2009;3:134-5.
34. Khalil A., Goodhand J.R., Wahed M. et al. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011;23:1029-35.
35. Kishikawa H., Nishida J., Nakano M. et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. *Dig. Dis. Sci.* – 2003;48:1376-9.
36. Koutroubakis I.E., Karmiris K., Makreas S. et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006;18:421-5.
37. Koutroubakis I.E., Oustamanolakis P., Karakoidas C. et al. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* – 2010;55:2327-31.
38. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006;24:1507-23.
39. Kulnigg S., Stoinov S., Simanenkov V. et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose [FERINJECT] randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* – 2008;103:1182-92.
40. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut.* – 2002;51:143-6.
41. Leo Carnerero E., Aoufi S., Montero Cuadrado I. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:2370-1.
42. Lindgren S., Wikman O., Befrits R. et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009;44:838-45.
43. Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anemia. *Drugs.* – 2009;69:739-56.
44. Molnar T., Farkas K., Szepes Z. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis: the most important step is to induce complete remission. *Am. J. Gastroenterol.* – 2010;105:1203-4.
45. Naithani R., Mahapatra M., Kumar R. et al.

- Aplastic anemia and Crohn's disease – coincidence or association? *Indian J. Gastroenterol.* – 2005;24:183.
46. Oldenburg B., Koningsberger J.C., Berge Henegouwen G.P. et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2001;15:429-38.
47. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington R.A. et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion.* – 2014;54:306-15.
48. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Kouroumalis E.A. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J. Crohns Colitis.* – 2011;5:381-91.
49. Oustamanolakis P., Koutroubakis I.E., Messaritakis I. et al. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* – 2011;5:295-300.
50. Reinisch W., Staun M., Tandon R.K. et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 [Monofer] compared with oral iron for treatment of anemia in IBD [PROCEED]. *Am. J. Gastroenterol.* – 2013;108:1877-88.
51. Schroder O., Mickisch O., Seidler U. et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* – 2005;100:2503-9.
52. Semrin G., Fishman D.S., Bousvaros A. et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006;12:1101-6.
53. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H. et al. 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. *Am. J. Hematol.* – 2011;86:923-7.
54. Stein J., Hartmann F., Dignass A.U. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010;7:599-610.
55. Tsiopoulos F.D., Manolakis A.C., Kapsoritakis A.N. et al. Autoimmune hemolytic anemia and ophthalmic artery thrombosis preceding the intestinal manifestations of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2009;15:487-8.
56. Villanueva C., Colomo A., Bosch A. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* – 2013;368:11-21.
57. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* – 2010;95:175-8.
58. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* – 2005;352:1011-23.
59. Werner T., Wagner S.J., Martinez I. et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut.* – 2011;60:325-33.
60. Wiesen A., Wiesen J., Limaye S. et al. Mesalazine-induced aplastic anemia. *Am. J. Gastroenterol.* – 2009;104:1063.
61. Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* – 2004;116 Suppl 7A:44S-9S.
62. Wu C.H., Wong J.M., Hsieh S.C. An unusual case of ulcerative colitis with concurrent extraintestinal manifestations of primary sclerosing cholangitis, thromboembolism, hemolytic anemia, and hemochromatosis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2005;38:224-9.
63. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G. et al. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Intern. Med.* – 2010;21:320-3.
64. Yu L.Z., Qian S., Hong M. et al. A case of ulcerative colitis associated with autoimmune hemolytic anemia successfully treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* – 2010;105:2302-4.