



Обзор

# Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике

Губонина И.В.<sup>1</sup> • Щукина О.Б.<sup>2</sup> • Стулков Н.И.<sup>3</sup> • Гапонова Т.В.<sup>4</sup> • Абдулганиева Д.И.<sup>5,6</sup> • Князев О.В.<sup>7</sup> • Губонина Н.С.<sup>8</sup>

**Губонина Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>  
✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 271 26 11. E-mail: giv70@bk.ru

**Щукина Оксана Борисовна** – д-р мед. наук, руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31»; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)<sup>2</sup>. E-mail: burmao@gmail.com

**Стуклов Николай Игоревич** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>. E-mail: stuklovn@gmail.com

**Гапонова Татьяна Владимировна** – канд. мед. наук, заместитель генерального директора по трансфузиологии, заведующая отделом трансфузиологии<sup>4</sup>, главный внештатный специалист-трансфузиолог Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>; ResearcherID: M-6017-2014. E-mail: gentech@nm.ru

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** – д-р мед. наук, профессор, шеф терапевтической клиники<sup>5</sup>; заведующая кафедрой госпитальной терапии<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana\_s@mail.ru

**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника<sup>7</sup>. E-mail: o.knyazev@mknsc.ru

**Губонина Надежда Сергеевна** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней<sup>8</sup>

Анемия – частое системное осложнение и внекишечное проявление воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Несмотря на значительные успехи в терапии ВЗК, в рутинной медицинской практике остается проблема несвоевременной диагностики и неполной коррекции сопутствующей анемии. В настоящем обзоре описаны основные патогенетические механизмы развития анемии при ВЗК: железодефицит, элемент хронического воспалительного процесса (анемия хронической болезни) и дефицит витаминов В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>. Авторы осветили основные принципы диагностики данных состояний, а также привели тактику дифференциального диагноза. Показаны современные пути коррекции железодефицитной анемии при ВЗК, определено место пероральных и парентеральных форм лекарственных препаратов для заместительной терапии. Указаны оптимальные цели лечения и способы профилактики железодефицитного состояния. Особое внимание уделено принципам переливания эритроцитсодержащих компонентов крови при острой массивной кровопотере. При освещении проблемы анемии хронической болезни авторы описали ее основные отличительные признаки и способы коррекции данного состояния при различной активности воспалительного процесса

у больных с ВЗК. В статье приведены показания и схемы лечения В<sub>12</sub>- и фолиеводифицитных анемий с учетом течения ВЗК. Авторы статьи входят в рабочую группу Российского общества по изучению ВЗК и полагают, что проведенный анализ данных литературы позволит использовать его для создания Российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с анемией при язвенном колите и болезни Крона.

**Ключевые слова:** диагностика анемии, железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лечение анемии

**Для цитирования:** Губонина ИВ, Щукина ОБ, Стулков НИ, Гапонова ТВ, Абдулганиева ДИ, Князев ОВ, Губонина НС. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):721–32. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-078.

Поступила 13.12.2019; доработана 18.12.2019; принята к публикации 20.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

<sup>7</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация



**А**немия – частое системное осложнение и внекишечное проявление воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1, 2]. В большинстве случаев при ВЗК речь идет об анемии смешанного генеза: анемия на фоне железодефицита и хронического заболевания (болезни). Реже причиной анемии выступает недостаток витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также токсическое воздействие лекарственных препаратов (цитостатиков, антималярийных препаратов). Наличие анемии усугубляет течение ВЗК и влияет на разные аспекты жизни пациента – когнитивные возможности, физическую активность, эмоциональное состояние, трудоспособность, число и длительность госпитализаций, стоимость лечения [3, 4]. Анемия при ВЗК – не просто лабораторная находка, но состояние, которое нуждается в своевременной диагностике и терапевтической коррекции.

### Диагностика

Анемия – снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся уменьшением числа эритроцитов в единице объема крови. Определение анемии среди пациентов с ВЗК не отличается от такового при других нозологиях, поэтому следует руководствоваться границами нормальных значений, установленных в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [5]. С 1968 года определены минимальные значения гемоглобина и гематокрита для населения, живущего на уровне моря, которые могут варьировать в зависимости от возраста, пола, статуса курения и этнической принадлежности (табл. 1) [6].

Риск развития анемии напрямую зависит от активности ВЗК, поскольку хроническое

**Таблица 1.** Минимальный уровень гемоглобина и гематокрита для населения, живущего на уровне моря [6]

Возраст или пол	Гемоглобин		Гематокрит, %
	г/дл	Ммоль/дл	
Дети от ½ до 5 лет	11,0	6,83	33
Дети от 5 до 11 лет	11,5	7,14	34
Дети от 12 до 13 лет	12,0	7,45	36
Небеременные женщины	12,0	7,45	36
Беременные женщины	11,0	6,83	33
Мужчины	13,0	8,07	39

воспаление слизистой оболочки кишки приводит к кровопотере и анемии хронического заболевания. Развернутый клинический анализ крови, уровень С-реактивного белка (СРБ) и уровень ферритина сыворотки (ФС) крови – минимальный набор лабораторных показателей, позволяющий обнаружить анемию, обострение основного заболевания и железодефицит на ранних этапах [5].

В европейском консенсусе 2015 года по тактике ведения анемии при ВЗК рекомендуется среди пациентов, находящихся в стадии ремиссии или обострения легкой степени, проводить скрининг анемии каждые 6–12 месяцев. Пациентам с более активным ВЗК анализы для выявления анемии должны быть выполнены каждые 3 месяца или чаще [5]. При этом пациентам с локализацией воспаления в тонкой кишке или резекцией тонкой кишки в анамнезе следует оценивать уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты сыворотки по меньшей мере ежегодно. Более часто данное исследование рекомендуется проводить при обнаружении макроцитоза в клиническом анализе крови без сопутствующего приема тиопуринов [5].

При обнаружении сниженного уровня гемоглобина крови рекомендуется определить причину этого снижения. Минимальный объем лабораторного обследования включает параметры эритроцитов (ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) и средний объем эритроцита (MCV)), количество ретикулоцитов, уровни ФС и СРБ сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) (табл. 2). Внутри развернутого клинического анализа крови также должны быть значения тромбоцитов и лейкоцитов для того, чтобы дифференцировать изолированную анемию от панцитопении и других нарушений кроветворения.

Более глубокое обследование включает определение доли гипохромных эритроцитов, количества ретикулоцитов, содержания витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, гаптоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), растворимого рецептора к трансферрину, креатинина и мочевины крови, пробы (теста) Кумбса на наличие антиэритроцитарных антител (см. табл. 2). Если после углубленного исследования причина анемии не установлена или выявлена анемия вследствие заболевания крови, рекомендуется консультация гематолога [5].

Поскольку активность ВЗК не всегда ассоциирована с повышением белков острой фазы воспаления (особенно при язвенном колите) и может не проявляться клиническими симптомами, для оценки активности заболевания у пациентов

**Таблица 2.** Выявление причины анемии в соответствии со средним объемом эритроцита и уровнем ретикулоцитов [5 с модификацией]

1-й этап – определение MCV	Микроцитарная анемия		Нормоцитарная анемия		Макроцитарная анемия	
2-й этап – уровень ретикулоцитов	↓ или N	↑	↓ или N	↑	↓ или N	↑
3-й этап – уточнение причины анемии	ФС НТЖ СРБ	ФС НТЖ СРБ Электрофорез гемоглобина	ФС НТЖ СРБ Креатинин Лейкоциты Тромбоциты	Фракции билирубина ЛДГ Гаптоглобин Тест Кумбса (прямой, непрямой) Тромбоциты	ФС НТЖ Витамин В <sub>12</sub> Фолаты сыворотки (эритроцитов)	Витамин В <sub>12</sub> Фолаты Фракции билирубина ЛДГ Гаптоглобин Тест Кумбса (прямой, непрямой) Тромбоциты
Причина анемии	ЖДА ФДЖ АХЗ Наследственная анемия	ЖДА Наследственная анемия	АХБ ХБП Нарушение кровообразования (mts, заболевания крови)	Постгеморрагическая анемия Гемолитическая анемия	Дефицит витамина В <sub>12</sub> , фолиевой кислоты Прием тиопуринов МДС	Гемолитическая анемия

MCV – средний объем эритроцита, mts – метастазы солидных опухолей, N – норма, ↓ – низкое значение, ↑ – высокое значение, АХБ – анемия хронической болезни, АХЗ – анемия, вторичная к другому заболеванию (злокачественное новообразование, заболевание почек и т.д.), ЖДА – железодефицитная анемия, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МДС – миелодиспластический синдром, НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, СРБ – С-реактивный белок, ФДЖ – функциональный дефицит железа, ФС – ферритин сыворотки, ХБП – хроническая болезнь почек

с низким или нормальным уровнем СРБ необходимо провести эндоскопию [5].

Дефицит железа при воспалительных заболеваниях кишечника – железодефицитные синдромы

Наиболее частая причина развития анемии у больных ВЗК – дефицит железа. При характеристике анемий, развитие которых связано с дефицитом железа, традиционно выделяют три основных состояния в зависимости от степени его нехватки: 1) абсолютный дефицит железа, или железодефицитную анемию (ЖДА), 2) функциональный дефицит железа (ФДЖ) и 3) депонирование железа, или анемию хронической болезни (АХБ). Различаются они не только количеством железа в депо, но и причиной развития и ответом на терапию препаратами железа. Наличие хронического воспаления часто приводит к развитию анемии, схожей с ЖДА, но с более высокими показателями ФС и плохо отвечающей на ферротерапию. Такие состояния составляют половину всех железодефицитных синдромов в медицинской практике, а при ВЗК встречаются значительно чаще.

#### Железодефицитная анемия

Абсолютный железодефицит может быть вызван продолжительной кровопотерей, недостатком питания при диете со сниженным количеством железа в пище или ослабленным всасыванием

железа через слизистую оболочку двенадцатиперстной и тощей кишки. В отсутствие биохимических (СРБ, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитоз) или клинических (диарея, примесь крови в стуле, данные эндоскопического исследования) проявлений воспаления железодефицит вероятен при снижении уровня ферритина сыворотки < 30 мкг/л. ЖДА всегда имеет гипохромный и микроцитарный характер, для нее типичен низкий уровень сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) < 20%. Другими важными маркерами абсолютного дефицита железа служат уровни трансферрина и растворимого рецептора к трансферрину (sTfR), которые повышаются в плазме в случаях, когда красному костному мозгу требуется большее количество железа: как при усиленном эритропоэзе, так и при железодефиците [7]. Повышение уровня sTfR – самый надежный маркер железодефицитного эритропоэза, особенно значимый для обнаружения железодефицита на фоне хронического воспаления (с нормальным или даже повышенным уровнем ферритина).

#### Функциональный дефицит железа

При наличии воспаления уровень ФС может быть высоким, несмотря на истощение депо железа в организме [8].

При ФДЖ сывороточное железо и НТЖ снижены. Так же как при ЖДА, железа не достаточно

**Таблица 3.** Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания

Показатель	ЖДА	АХБ
Наличие хронического воспалительного заболевания	Нет	Есть
Сывороточное железо	↓	↓
Насыщение трансферрина	↑	N или ↓
Ферритин	↓	↑
Растворимые трансферриновые рецепторы	↑	N

N – норма, ↓ – низкое значение, ↑ – высокое значение, АХБ – анемия хронической болезни, ЖДА – железодефицитная анемия

для нормального кроветворения, вследствие этого развивается гипохромная микроцитарная анемия. Для воспалительных процессов ФДЖ характеризуется содержанием ФС от 30 до 100 мкг/л. Доказательством наличия анемии по типу ФДЖ будет присутствие других лабораторных признаков железодефицита в сочетании с высокими маркерами воспаления или при условии использования эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА), таких как препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) или витамины группы В при лечении мегалобластных и полидефицитных анемий.

#### Анемия хронической болезни

При ВЗК создаются предпосылки для развития перераспределительного варианта дефицита железа (депонирования железа) и возникновения АХБ. У пациентов с активным воспалением происходит секреция провоспалительных цитокинов, которые стимулируют продукцию гепсидина печенью. Высокий уровень гепсидина приводит к снижению абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке [9], уменьшает экспорт железа из селезенки и печени в кровь, тем самым снижая содержание сывороточного железа, насыщение трансферрина железом и резко ограничивая транспорт железа к эритроблестам, то есть создавая относительную недостаточность железа и угнетая эритропоэз [10].

Анемия хронического заболевания с перераспределительным дефицитом железа весьма вероятна при уровне ферритина > 100 мкг/л. Аналогично другим железодефицитным синдромам АХБ характеризуется склонностью к гипохромии и микроцитозу (при выраженном подавлении кроветворения может быть и нормохромная нормоцитарная анемия), низким сывороточным железом и НТЖ < 20%.

Дополнительно удобно применять параметр sTfR/log ferritin (отношение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов к логарифму концентрации ферритина сыворотки) для исключения истинной ЖДА (при значении показателя < 1) [10, 11].

В практике обязательно проведение дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ (табл. 3).

Анемии, связанные с дефицитом витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>. Дефицит витаминов В<sub>9</sub> (фолиевая кислота) и В<sub>12</sub> (кобаламин) у пациентов с ВЗК обычно возникает из-за нарушения всасывания в тонкой кишке на фоне воспаления или как следствие оперативного вмешательства (резекции). Более редкими причинами становятся снижение потребления витаминов с пищей (в том числе вегетарианцами), снижение абсорбции фолиевой кислоты при приеме сульфасалазина, подавление синтеза активной формы витамина В<sub>9</sub> при лечении метотрексатом.

Дефицит витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> часто приводит к повышению MCV (макроцитозу) в клиническом анализе крови [5]. Однако до 25% случаев недостаточности витамина В<sub>12</sub> при ВЗК она не сопровождается макроцитозом даже при наличии клинических проявлений (так называемая полидефицитная анемия) [12]. Подтверждающим тестом нехватки витаминов является определение уровней витамина В<sub>12</sub> и фолатов в крови (лучше в эритроцитах). Высокую чувствительность в диагностике дефицита указанных витаминов имеет обнаружение повышенного уровня гомоцистеина в крови [5]. При высокой вероятности дефицита витамина В<sub>12</sub> (при его нормальных значениях в сыворотке крови) рекомендуются дополнительные тесты: определение «активного» витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, метилмалоновой кислоты в крови и моче [13].

#### Лечение и профилактика

Железодефицитная анемия и функциональный дефицит железа

Основной принцип лечения ЖДА состоит в устранении причин, вызывающих ее развитие, и назначении препаратов железа.

Надо понимать, что у больных ВЗК с любым уровнем активности заболевания (отсутствие ремиссии) имеется хроническое воспаление, отмечаются высокие уровни СРБ, что даже при наличии абсолютного дефицита железа приводит к развитию анемии как сочетания ЖДА и АХБ или ФДЖ [14]. Таким образом, лечение анемии у больных ВЗК, по лабораторным данным характеризующейся как ЖДА, вне ремиссии



заболевания должно обязательно включать в себя длительную противовоспалительную терапию и препараты железа.

Цель лечения препаратами железа состоит не только в нормализации концентрации гемоглобина, но и в обязательном восстановлении запасов железа в организме [5], при этом приемлемой скоростью повышения уровня гемоглобина считается увеличение показателя на 20 г/л каждые 4 недели лечения [15]. Терапия пероральными препаратами железа у больных ВЗК чаще, чем в других когортах пациентов, сопровождается побочными эффектами, поэтому может применяться при легкой степени анемии и в отсутствие признаков активности заболевания, непереносимости пероральных препаратов в анамнезе и необходимости в госпитализации [5, 16, 17].

Пероральные препараты железа для лечения ЖДА могут быть разделены на солевые (содержащие двухвалентное железо) и препараты железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса (содержащие трехвалентное железо). Несмотря на большую абсорбционную способность солевых препаратов железа, в некоторых рандомизированных клинических исследованиях показана одинаковая эффективность двух- и трехвалентных препаратов железа в лечении ЖДА при ВЗК, что связано, вероятно, с лучшей переносимостью последних [14, 18]. Всегда необходимо помнить о побочных эффектах пероральных препаратов железа и о том, что они обычно дозозависимы. Именно поэтому в европейском консенсусе 2015 года рекомендуется использовать не более 100 мг перорального элементарного железа в сутки для лечения анемии у пациентов с ВЗК [5], при этом желательно разделять эту дозу на несколько приемов. На животных моделях ВЗК было показано, что применение пероральных препаратов железа может сопровождаться усугублением течения язвенного колита и болезни Крона, они могут стимулировать канцерогенез, изменять состав микробиоты [19–21] и иметь низкую эффективность лечения. В связи с этим ведется работа над альтернативными возможностями терапии пероральным железом.

В последнее время появились публикации об успешном применении новой пероральной сукросомальной (липосомальной) формы железа в лечении различных железодефицитных состояний, связанных как с дефицитом железа, так и с хроническим воспалением. Это обусловлено способностью всасывания на всем протяжении тонкой кишки. Сукросомальное (липосомальное) железо обладает высокой биодоступностью,

которая не зависит от морфологических изменений состояния энтероцитов, уровня гепсидина и степени воспаления [22–24]. В достаточном количестве исследований была показана возможность его эффективного и безопасного использования в качестве перорального средства для лечения анемии при ВЗК [14, 25]. Оптимальной дозой препарата для больных ВЗК в настоящее время принято считать 60 мг элементарного железа в день [12], а продолжительность лечения должна составлять не менее 3 месяцев [14].

Внутримышечное введение препаратов железа на настоящий момент не применяется, поскольку инъекции болезненные, травматичны и ассоциированы с большим числом неприемлемых побочных эффектов [26].

Внутривенное введение железа при ВЗК показано для пациентов с клинически активным ВЗК в следующих случаях [16, 27–30]:

- предшествующая непереносимость пероральных препаратов железа;
- уровень гемоглобина ниже 100 г/л (показание для госпитализации);
- необходимость введения ЭСА.

Группа внутривенных препаратов железа включает высокомолекулярный декстран железа, низкомолекулярный декстран железа, натрия глюконат железа, сахарат железа, карбоксимальтозат железа и ферумокситол. Данные препараты парентерального железа считаются равно эффективными, но различаются по размеру молекулы, фармакокинетике и профилю неблагоприятных реакций.

*Высокомолекулярный декстран железа (III).* Использование высокомолекулярного декстрана железа было связано с повышенным риском анафилаксии и анафилактоидных реакций; он не разрешен к применению в Европе, а в России не зарегистрирован [31, 32].

*Низкомолекулярный декстран железа (железа (III) гидроксид декстран).* Использование препарата возможно только в стационаре в условиях доступности средств противошоковой терапии [33] и предполагает проведение пробного теста и медленное введение [34]. Обычно рекомендуемая доза – 100–200 мг железа 2–3 раза в неделю, в зависимости от содержания гемоглобина.

*Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.* Однократная доза составляет до 7 мг/кг сахарозного комплекса гидроксида железа (III) [35], повторные дозы – 200–300 мг на внутривенную инфузию.

*Карбоксимальтозат железа.* Однократная доза варьирует от 500 до 1000 мг (до 20 мг/кг

**Таблица 4.** Простая схема для оценки общей потребности в железе на курс лечения [5]

Уровень гемоглобина, г/дл	Масса тела < 70 кг	Масса тела ≥ 70 кг
10–12 (женщины) 10–13 (мужчины)	1000 мг	1500 мг
7–10	1500 мг	2000 мг

массы тела). Введение препарата может составлять 15 минут [27, 36, 37]. Согласно данным метаанализа, карбоксимальтозат железа показал достоверно более высокую эффективность по сравнению с пероральными препаратами железа в лечении железодефицитной анемии у пациентов с ВЗК [38].

*Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат* имеет структуру матрицы, обеспечивающую контролируемое медленное высвобождение биологического железа с минимальным риском токсичности свободного железа [39], что позволяет восполнить дефицит железа в виде быстрой внутривенной инфузии в высоких дозах или выполнять болюсные инъекции (в том числе возможность полной компенсации потребности железа путем введения одной насыщающей дозы). Максимальная разовая доза железа (III) гидроксида олигоизомальтозата для внутривенного струйного введения составляет 500 мг, для внутривенного капельного введения – до 20 мг/кг [40].

Все внутривенные препараты железа могут способствовать развитию реакций гиперчувствительности, вызванных лабильным железом, поэтому их применение возможно только при участии медицинского персонала, способного выявлять анафилактические реакции и оказывать необходимую помощь [33, 40, 41].

Оценка потребности в железе обычно основана на исходном уровне гемоглобина и массе тела (табл. 4) [5]. Среди пациентов с железодефицитной анемией при ВЗК такая методика предпочтительнее, чем индивидуализированное дозирование железа с использованием формулы Ганзони [5, 42].

Терапия внутривенным железом проводится до целевых значений ФС 100–400 мкг/л [43]. Однако следует иметь в виду: на протяжении 8 недель после внутривенной терапии железом уровень ФС меньше коррелирует с реальными запасами железа в организме, и, поскольку терапия железом индуцирует синтез ферритина, уровень последнего может быть неадекватно высоким [44]. Для безопасного введения внутривенного железа рекомендуется модифицировать

(прекратить) терапию препаратами железа при повышении НТЖ на 50% и более, а также при уровне ФС более 800 мкг/л для предупреждения перегрузки железом [45].

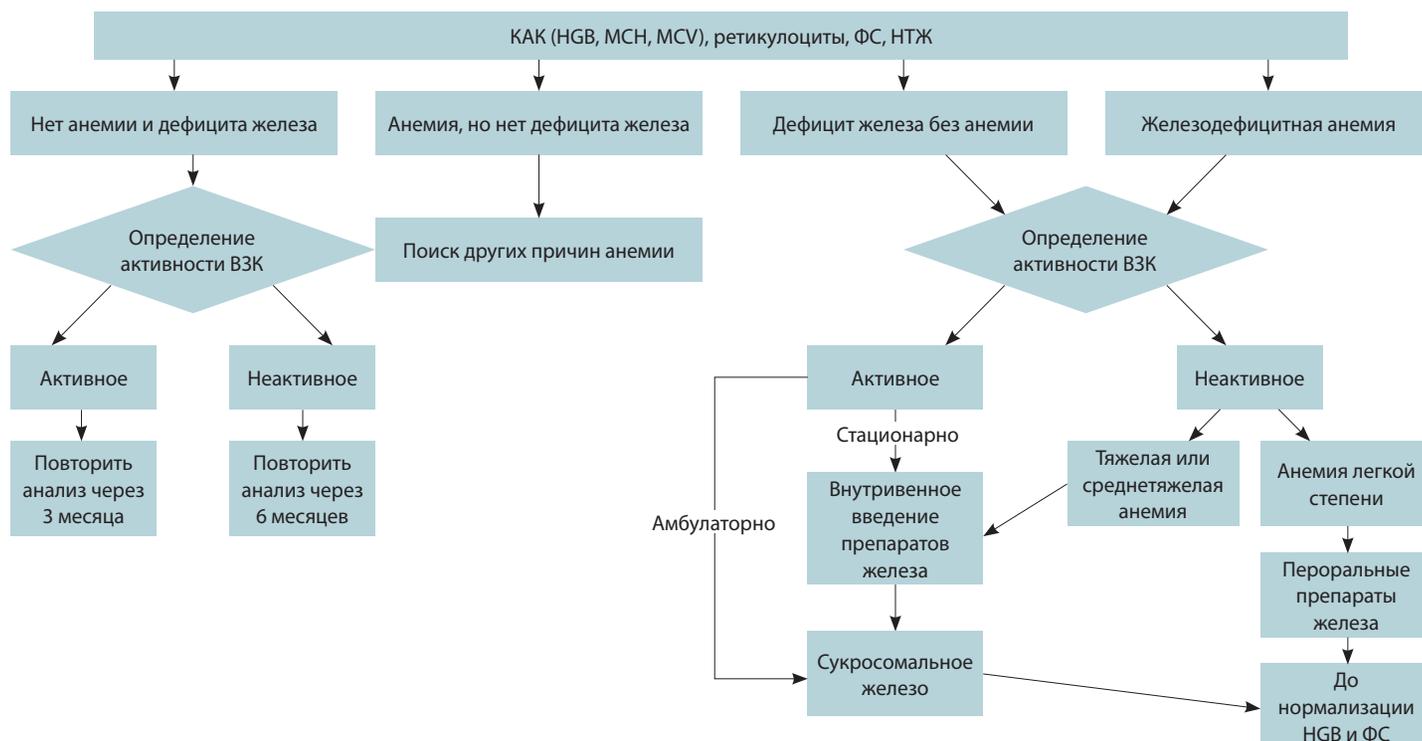
Введение внутривенных препаратов железа не показано при избытке железа в организме (высокие значения ФС): мегалобластных, гемолитических анемиях, заболеваниях крови, не используется в монотерапии при лечении АХБ.

При ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитсодержащей массы, так как риск применения трансфузий явно превышает пользу от них. Трансфузия эритроцитсодержащей массы требуется при снижении гемоглобина менее 70 г/л или если присутствуют риски [5]: больные старших возрастных групп с прогрессирующей стенокардией, декомпенсацией кровообращения и общемозговыми гипоксическими расстройствами.

Основные положения по переливанию эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) при острой массивной кровопотере представлены в российских рекомендациях 2018 года «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови» [13]. Показаниями к переливанию ЭСК считаются следующие ситуации:

- 1) кровопотеря, составляющая 15–30% объема циркулирующей крови (ОЦК), при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний;
- 2) кровопотеря, составляющая 30–40% ОЦК и более, даже у исходно здоровых лиц;
- 3) триггером для начала трансфузии ЭСК является концентрация гемоглобина крови 70 г/л и ниже, кроме отдельных категорий больных (с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, кардиохирургические больные, с хронической дыхательной недостаточностью, пожилые, с ишемической болезнью сердца);
- 4) у больных с активным кровотечением следует поддерживать концентрацию гемоглобина в рамках 70–90 г/л;
- 5) у больных с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических больных, пожилых больных триггером для начала трансфузий ЭСК является концентрация гемоглобина крови 100 г/л.

Рекомендуется формула заместительной трансфузионной терапии при острой кровопотере 1:1:1, обозначающая должное долевого количество ЭСК, свежзамороженной плазмы



Выбор способа коррекции анемии препаратами железа при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК); HGB – концентрация гемоглобина, MCV – средний объем эритроцита, KAK – клинический анализ крови, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, ФС – ферритин сыворотки

и тромбоцитов.

После трансфузии ЭСК должно быть продолжено внутривенное введение препаратов железа.

При ведении пациентов с ВЗК необходимо помнить о профилактике железодефицита. Целью предупредительной терапии ЖДА служит поддержание гемоглобина и ферритина в пределах нормальных значений. После успешного лечения ЖДА назначение повторной терапии железом должно быть рассмотрено при снижении уровня ФС менее 100 мкг/л или гемоглобина менее 120 или 130 г/л (в зависимости от пола) [5].

Одной из важных мер профилактики рецидивов ВЗК-ассоциированной анемии признано лечение основного заболевания и контроль над воспалительным процессом [2, 46].

Выбор способа коррекции гипохромной микроцитарной анемии препаратами железа при ВЗК предлагается на рисунке.

Анемия хронической болезни

Поскольку АХБ относится к вторичным проявлениям основного заболевания, его лечение и будет корректировать анемию. Лечение непосредственно

анемии рассматривается в том случае, если она ухудшает течение основного заболевания. Гепсидин, вырабатываемый при хроническом воспалении, блокирует всасывание железа в кишечнике и выход его в кровь из депо, следовательно, лечение АХБ пероральными препаратами железа не эффективно. При АХБ у больных ВЗК выявлены очень высокие значения ФС и неадекватная продукция эндогенного эритропоэтина, что говорит о выраженном нарушении обмена железа и эритропоза [14]. В таких случаях для коррекции анемии необходимо лечение основного заболевания; при наличии симптомов анемии возможно использование ЭСА – рекомбинантного человеческого эритропоэтина, при выраженных симптомах анемии – гемотранфузионная терапия. При условии эффективного лечения активного ВЗК, а также других сопутствующих состояний (инфекции, опухоли), которые служат причиной системного воспалительного процесса, первой линией терапии АХБ до сих пор остается внутривенное введение железа [5]. Другими показаниями к ферротерапии выступают развитие гипохромии и микроцитоза эритроцитов на фоне



лечения препаратами ЭСА, отсутствие эффективности такой терапии. В любом случае при АХБ предпочтительнее назначение внутривенных лекарственных форм однако при амбулаторном ведении пациента, когда внутривенные препараты противопоказаны, возможно назначение перорального сукросомального железа. Лечение АХБ препаратами железа должно проводиться с учетом обязательного контроля за показателями ФС и НТЖ для профилактики развития вторичного гемохроматоза. Надо помнить, что избыток железа в организме увеличивает активность воспалительных процессов и может утяжелить течение ВЗК при неадекватном его назначении.

Анемия, связанная с дефицитом витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> в Российской Федерации не утверждены стандарты или клинические рекомендации для лечения дефицита кобаламина и фолиевой кислоты у взрослых. В Национальном руководстве по гематологии под ред. О.А. Рукавицына (2019) [47] предложен следующий режим лечения мегалобластных анемий. При В<sub>12</sub>-дефицитной анемии необходимо введение 1000 мкг цианкобаламина (гидроксикобаламина, оксикобаламина) внутримышечно или подкожно ежедневно до нормализации гемоглобина, далее – поддерживающая терапия в дозе 1000 мкг 1 раз в неделю в течение 8 недель, после проводится введение профилактической дозы по 500–1000 мкг в месяц (при необходимости – пожизненное введение препарата в дозе 1000 мкг 1 раз в месяц). Лечение

В<sub>9</sub>-дефицитной анемии необходимо проводить большими дозами фолиевой кислоты по 5 мг в день до полной нормализации картины периферической крови с последующим переходом на поддерживающую дозу 1 мг в день до устранения причины развития анемии, однако при наличии синдрома мальабсорбции, ставшего причиной развития В<sub>9</sub>-дефицитной анемии, дозу следует увеличить до 15 мг в сутки [47] или использовать доступную в настоящее время в России парентеральную форму препарата в дозе 5 мг в день. При отсутствии гиперхромии и макроцитоза в периферической крови можно говорить о функциональном дефиците данных витаминов, при котором не проводится интенсивная терапия высокими дозами препаратов. В случае адекватного устранения причины развития витаминной недостаточности и нормализации гемоглобина не требуется дополнительных введений витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>, а при сохранении активности ВЗК возможно проводить коррекцию дефицита данных витаминов в поддерживающих дозах. Необходима заместительная терапия фолиевой кислотой при использовании метотрексата в лечении пациентов с ВЗК.

## Заключение

В статье представлены современные подходы к диагностике и лечению анемии при ВЗК. Накопленные данные будут использованы для внедрения клинических рекомендаций по ведению пациентов с анемией при ВЗК. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена без финансовой поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

И.В. Губонина, Н.И. Стуклов – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи; О.Б. Шукина, Т.В. Гапонова, Д.И. Абдулганиева, О.В. Князев – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка

исходного материала, написание и редактирование текста; Н.С. Губонина – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(2):142–50. doi: 10.1097/00054725-200005000-00013.
2. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1299–307. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
3. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005;8(6):629–38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x.
4. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, Martorano M, Rea M, Gravina A, Nardone OM, Patturelli M, Pellino G, Miranda A, Caporaso N, Castiglione F. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):267–70. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.012.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollón F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
6. World Health Organization (WHO); de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME, editors. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005; WHO Global Database on Anaemia.* Gene-



- va: WHO; 2008 [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf).
7. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1–2):9–22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6.
  8. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Hølund B, Lorenzen I. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(4):353–9. doi: 10.3109/03009748309099740.
  9. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(2):97–101. doi: 10.1002/ajh.23354.
  10. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
  11. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. 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(11):923–7. doi: 10.1002/ajh.22108.
  12. Tarantino G, Brilli E, Zambito Y, Giordano G, Equitani F. Sucrosomial Iron®: a new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood*; 2015;126(23):4561. doi: 10.1182/blood.V126.23.4561.4561.
  13. Аксельрод БА, Балашова ЕН, Баутин АЕ, Баховаддинов ББ, Бирюкова ЛС, Буланов АЮ, Быстрых ОА, Виноградова МА, Галстян ГМ, Гапонова ТВ, Головкина ЛЛ, Гороховский ВС, Еременко АА, Жибурт ЕБ, Журавель СВ, Кохно АВ, Кузьмина ЛА, Кулабухов ВВ, Купряшов АА, Лубнин АЮ, Мазурок ВА, Меньшугин ИН, Минеева НВ, Михайлова ЕА, Никитин ЕА, Оловникова НИ, Ошоров АВ, Певцов ДЭ, Попцов ВН, Рогачевский ОВ, Салимов ЭЛ, Титков КВ, Трахтман ПЕ, Троицкая ВВ, Федорова ТА, Фидарова ЗТ, Цветаева НВ, Чжао АВ, Шестаков ЕФ. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(4):372–435. doi: 10.25837/NAT.2019.62.39.006.
  14. Стуклов НИ, Басиладзе ИГ, Ковальчук МС, Пивник АВ, Князев ОВ, Парфенов АИ. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2):143–50. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.
  15. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W; Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2382–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x.
  16. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Ramp-ton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545–53. doi: 10.1002/ibd.20285.
  17. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. 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(11):2503–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00250.x.
  18. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia /review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–8. doi: 10.1055/s-0031-1296692.
  19. Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(5):391–7. doi: 10.1097/00004836-200605000-00006.
  20. Seril DN, Liao J, Yang CS, Yang GY. Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4):696–707. doi: 10.1007/s10620-005-2560-6.
  21. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, Kisling S, Schuemann K, Haller D. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut*. 2011;60(3):325–33. doi: 10.1136/gut.2010.216929.
  22. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Карпов АА, Немцов ВИ, Осипенко МФ, Радченко ВГ, Федоров ЕД, Медведева ОИ, Селиверстов ПВ, Соловьева ЕА, Шабанова АА, Журавлева МС. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):3–12.
  23. Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A, Doneda L, Roncoroni L. Sucrosomial iron supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: a prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(3):330. doi: 10.3390/nu10030330.
  24. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97. doi: 10.3390/ph11040097.
  25. Abbati G, Incerti F, Boarini C, Pileri F, Bocchi D, Ventura P, Buzzetti E, Pietrangelo A. Safety and efficacy of sucrosomial iron in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia. *Intern Emerg Med*. 2019;14(3):423–31. doi: 10.1007/s11739-018-1993-9.
  26. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Beguin Y, Kaltwasser P, Littlewood T, Macdougall IC, Wilson K. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4):731–7. doi: 10.1185/030079906X100096.
  27. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, Barish C, Bhaskar BS, Smith-Nguyen GN, Butcher A, Koch TA, Goodnough LT. 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(2):306–15. doi: 10.1111/trf.12289.
  28. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(3):267–75. doi: 10.1016/j.crohns.2011.09.010.
  29. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):838–45. doi: 10.1080/00365520902839667.
  30. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, Lochs H, Gangl A. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion*. 1999;60(3):262–7. doi: 10.1159/000007667.
  31. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL, Bergstralh EJ. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. *Am J Nephrol*. 2000;20(6):455–62. doi: 10.1159/000046199.
  32. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378–82. doi: 10.1093/ndt/gfi253.
  33. КосмоФер® – Инструкция по медицинскому применению препарата. РУ № ЛС-002435-110911. Фармакосмос А/С (Дания).
  34. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. 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(8):2327–31. doi: 10.1007/s10620-009-1022-y.
  35. Schröder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation



- of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol.* 2004;42(8):663–7. doi: 10.1055/s-2004-813106.
36. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Ripopel L, Gasche C; FERG Study Group. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846–53.e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005.
37. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. 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(5):1182–92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
38. Aksan A, Isik H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1303–18. doi: 10.1111/apt.14043.
39. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):90–103. doi: 10.1053/ajkd.2002.33917.
40. Монофер® – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. РУ № ЛП-001499-080916.
41. Венофер® – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. РУ П N014041/01-290916. Вифор (Интернэшнл) Инк. (Швейцария).
42. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thilainayagam AV, Gratzner C, Nijhawan S, Thomson LL. 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(12):1877–88. doi: 10.1038/ajg.2013.335.
43. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1460–7. doi: 10.1038/ajg.2009.114.
44. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet.* 1982;1(8273):652–5. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92204-8.
45. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):599–610. doi: 10.1038/nrgastro.2010.151.
46. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(4):429–38. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00930.x.
47. Рукавицын ОА, ред. Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 784 с.

## References

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(2):142–50. doi: 10.1097/00054725-200005000-00013.
2. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1299–307. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
3. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005;8(6):629–38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x.
4. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, Martorano M, Rea M, Gravina A, Nardone OM, Patturelli M, Pellino G, Miranda A, Caporaso N, Castiglione F. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):267–70. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.012.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
6. World Health Organization (WHO); de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME, editors. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005; WHO Global Database on Anaemia.* Geneva: WHO; 2008 [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf).
7. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.* 2003;329(1–2):9–22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6.
8. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Hølund B, Lorenzen I. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(4):353–9. doi: 10.3109/03009748309099740.
9. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(2):97–101. doi: 10.1002/ajh.23354.
10. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
11. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. 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(11):923–7. doi: 10.1002/ajh.22108.
12. Tarantino G, Brilli E, Zambito Y, Giordano G, Equitani F. Sucrosomial Iron®: a new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood.* 2015;126(23):4561. doi: 10.1182/blood.V126.23.4561.4561.
13. Akseleod BA, Balashova EN, Bautin AE, Bakhovadinov BB, Biryukova LS, Bulanov AY, Bystrykh OA, Vinogradova MA, Galstyan GM, Gaponova TV, Golovkina LL, Gorokhovskiy VS, Eremenko AA, Zhiburt EB, Zhuravel SV, Kokhno AV, Kuzmina LA, Kulabukhov VV, Kupyashov AA, Lubnin AY, Mazurok VA, Menshugin IN, Mineeva NV, Mihailova EA, Nikitin EA, Olovnikova NI, Oshorov OV, Pevtsov DE, Poptsov VN, Rogachevskiy AV, Salimov EL, Titkov KV, Trakhtman PE, Troitskaya VV, Fedorova TA, Fidarova ZT, Tsvetaeva NV, Chzhao AV, Shestakov EF. [Clinical guidelines for red blood cell transfusion]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2018;63(4):372–435. Russian. doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
14. Stuklov NI, Basiladze IG, Kovalchuk MS, Pivnik AV, Knyazev OV, Parfenov AI. [New options in management of iron-deficiency syndromes in inflammatory bowel disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2):143–50. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.
15. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W; Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2382–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x.
16. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(12):1545–53. doi: 10.1002/ibd.20285.



17. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. 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(11):2503–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00250.x.
18. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia/review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(6A):431–8. doi: 10.1055/s-0031-1296692.
19. Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(5):391–7. doi: 10.1097/00004836-200605000-00006.
20. Seril DN, Liao J, Yang CS, Yang GY. Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci.* 2005;50(4):696–707. doi: 10.1007/s10620-005-2560-6.
21. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, Kisling S, Schuemann K, Haller D. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut.* 2011;60(3):325–33. doi: 10.1136/gut.2010.216929.
22. Lazebnik LB, Tkachenko Yel, Oreshko LS, Sitkin SI, Karpov AA, Nemtsov VI, Osipenko MF, Radchenko VG, Fedorov ED, Medvedeva OI, Seliverstov PV, Solov'yeva YeA, Shabanova AA, Zhuravleva MS. [Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;117(5):3–12. Russian.
23. Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A, Doneda L, Roncoroni L. Sucrosomial iron supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: a prospective Study. *Nutrients.* 2018;10(3):330. doi: 10.3390/nu10030330.
24. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):97. doi: 10.3390/ph11040097.
25. Abbati G, Incerti F, Boarini C, Pileri F, Bocchi D, Ventura P, Buzzetti E, Pietrangelo A. Safety and efficacy of sucrosomial iron in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia. *Intern Emerg Med.* 2019;14(3):423–31. doi: 10.1007/s11739-018-1993-9.
26. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Bequin Y, Kaltwasser P, Littlewood T, Macdougall IC, Wilson K. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(4):731–7. doi: 10.1185/030079906X100096.
27. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, Barish C, Bhaskar BS, Smith-Nguyen GN, Butcher A, Koch TA, Goodnough LT. 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(2):306–15. doi: 10.1111/trf.12289.
28. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(3):267–75. doi: 10.1016/j.crohns.2011.09.010.
29. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):838–45. doi: 10.1080/00365520902839667.
30. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, Lochs H, Gangl A. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion.* 1999;60(3):262–7. doi: 10.1159/000007667.
31. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL, Bergstralh EJ. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. *Am J Nephrol.* 2000;20(6):455–62. doi: 10.1159/000046199.
32. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):378–82. doi: 10.1093/ndt/gfi253.
33. CosmoFer® – Instruction for medical use. RU No. LS-002435-110911. *Pharmacosmos A/S (Denmark).*
34. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. 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(8):2327–31. doi: 10.1007/s10620-009-1022-y.
35. Schröder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnle J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol.* 2004;42(8):663–7. doi: 10.1055/s-2004-813106.
36. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERG1 Study Group. FERG1, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846–53.e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005.
37. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. 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(5):1182–92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
38. Aksan A, Işık H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1303–18. doi: 10.1111/apt.14043.
39. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):90–103. doi: 10.1053/ajkd.2002.33917.
40. Monofer® – Instruction for medical use. RU No. LP-001499-080916. *Pharmacosmos A/S (Denmark).*
41. Venofer® – Instruction for medical use. RU P N014041/01-290916. *Vifor (International) Inc. (Switzerland).*
42. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thilainayagam AV, Gratzler C, Nijhawan S, Thomsen LL. 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(12):1877–88. doi: 10.1038/ajg.2013.335.
43. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1460–7. doi: 10.1038/ajg.2009.114.
44. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet.* 1982;1(8273):652–5. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92204-8.
45. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):599–610. doi: 10.1038/nrgastro.2010.151.
46. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(4):429–38. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00930.x.
47. Rukavitsyn OA, editor. [Gematology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 784 p. Russian.



# Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention

I.V. Gubonina<sup>1</sup> • O.B. Shchukina<sup>2</sup> • N.I. Stuklov<sup>3</sup> • T.V. Gaponova<sup>4</sup> • D.I. Abduganieva<sup>5,6</sup> • O.V. Knyazev<sup>7</sup> • N.S. Gubonina<sup>8</sup>

Anemia is a frequent systemic complication and extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel diseases (IBD). Despite significant progress in IBD treatment, late diagnosis and insufficient correction of concomitant anemia remain a problem in routine clinical practice. The review describes the main pathophysiological mechanisms of IBD-associated anemia, such as iron deficiency, chronic inflammation (anemia of chronic disease) and B<sub>9</sub> and B<sub>12</sub> deficiencies. The authors highlight the main diagnostic principles of these conditions, present the strategy for their differential diagnosis, describe the state-of-the-art approaches to the correction of iron-deficient anemia in IBD, and delineate the role of oral and parenteral medications for replacement therapy. Optimal treatment goals and prevention methods of an iron-deficient condition are given. Special attention is focused on the principles on red cell mass transfusions in acute massive blood loss. The authors describe the main differentiating features of anemia of chronic disease and its treatment in IBD patients with various grades of the inflammation. The paper contains

the indications and treatment regimens for B<sub>12</sub>- and foliate-deficient anemia with consideration of the IBD course. The authors of the article are members of the Working Group of the Russian Society on the study of IBD and believe that the literature analysis performed would allow for its use to issue the Russian clinical guidelines on the management of patients with anemia in ulcerative colitis and Crohn's disease.

**Key words:** anemia diagnosis, iron-deficient anemia, anemia of chronic disease, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment of anemia

**For citation:** Gubonina IV, Shchukina OB, Stuklov NI, Gaponova TV, Abduganieva DI, Knyazev OV, Gubonina NS. Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):721–32. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-078.

Received 13 December 2019; revised 18 December 2019; accepted 20 December 2019; published online 27 December 2019

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Authors' contributions

I.V. Gubonina, N.I. Stuklov, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing, final approval of the manuscript; O.B. Shchukina, T.V. Gaponova, D.I. Abduganieva, O.V. Knyazev, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing; N.S. Gubonina, literature search and analysis, data management. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

**Irina V. Gubonina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy No. 2 (Postgraduate Training)<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>  
✉ 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 271 26 11. E-mail: giv70@bk.ru

**Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Head of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Municipal Clinical Hospital No. 31; Associate Professor, Chair of Family Medicine<sup>2</sup>. E-mail: burmao@gmail.com

**Nikolai I. Stuklov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>. E-mail: stuklovn@gmail.com

**Tatiana V. Gaponova** – MD, PhD, Deputy Director, Head of Transfusion Service<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>; ResearcherID: M-6017-2014. E-mail: gentech@nm.ru

**Diana I. Abduganieva** – MD, PhD, Professor, Chief of the Therapeutic Clinic<sup>5</sup>; Head of the Chair of Hospital Therapy<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana\_s@mail.ru

**Oleg V. Knyazev** – MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases<sup>7</sup>. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

**Nadezhda S. Gubonina** – MD, Clinical Ordinator, Chair of Internal Diseases<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>2</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>4</sup>National Research Center for Hematology; 4 Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russian Federation

<sup>5</sup>Republican Clinical Hospital, Department of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, 420064, Russian Federation

<sup>6</sup>Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

<sup>7</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

<sup>8</sup>Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation