

DOI: 10.15690/vsp.v15i2.1530

А.О. Анушенко^{1, 2}, А.С. Потапов^{1, 3}, Е.Г. Цимбалова¹, О.Б. Гордеева¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Контактная информация:

Анушенко Антон Олегович, врач-педиатр, гастроэнтеролог, сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-82, e-mail: anoushenko@nczd.ru

Статья поступила: 29.01.2016 г., принята к печати: 26.04.2016 г.

Анемия — одно из наиболее частых осложнений воспалительных заболеваний кишечника, встречающихся, по разным данным, у 6–74% пациентов с такими формами патологии. Патогенез и лечение анемии при воспалительных заболеваниях кишечника имеют ряд особенностей. Так, например, не всякая анемия — железодефицитная и, соответственно, ее коррекция не ограничивается применением только препаратов железа. В обзоре проанализирована многофакторная природа анемии при воспалительных заболеваниях кишечника, ее влияние на течение и прогноз основного заболевания, описаны современные терапевтические средства.

Ключевые слова: дети, анемия, воспалительные заболевания кишечника, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, лечение.

(Для цитирования: Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (2): 128–140. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1530)

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят в т.ч. язвенный колит и болезнь Крона, — одна из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. Ее важность обусловлена хроническим рецидивирующим течением этих заболеваний, частым развитием жизнеугрожающих осложнений, необходимостью проведения дорогостоящей пожизненной терапии [1]. Пик заболеваемости ВЗК приходится на 2–3-е десятилетие жизни, однако 25–30% случаев диагностируют в детском возрасте [1]. Наибольшая распространенность характерна для стран

Западной Европы и Северной Америки [2], причем заболеваемость изменяется в зависимости от географической широты проживания: увеличивается по направлению от юга к северу [2]. В последние десятилетия отмечают тенденцию к увеличению общей заболеваемости ВЗК [3]. Так, в Канаде за период с 1994 по 2005 г. этот показатель среди детского населения увеличился с 9,5 до 11,4 случаев на 100 тыс. человек [4], причем статистически значимый прирост заболеваемости зафиксирован в группах детей в возрасте 0–4 (+5%) и 5–9 (+7,6%) лет. Самая высокая заболеваемость в Европе и в мире отмечена на Фарерских островах, где частота случаев ВЗК за 54 года изучения возросла

А.О. Anushenko^{1, 2}, A.S. Potapov^{1, 3}, Ye.G. Tsimbalova¹, O.B. Gordeeva¹¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in Children

Anemia is one of the most frequent complications of inflammatory bowel diseases, which occur, according to various sources, in 6–74% of patients with these forms of pathology. The pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel diseases have a number of peculiarities. Thus, for example, not every anemia — iron deficiency and, accordingly, its correction is limited to only iron administration. The review analyzed the multifactorial nature of anemia in inflammatory bowel diseases, its influence on the course, and prognosis of the main disease; modern therapeutic agents are described.

Key words: children, anemia, inflammatory bowel diseases, iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, treatment.

(For citation: Anushenko A. O., Potapov A. S., Tsimbalova Ye. G., Gordeeva O. B. Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (2): 128–140. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1530)

с 8 в 1960–1979 до 75 на 100 тыс. человек в 2014 г. [5]. Как отмечают сами исследователи, такой стремительный рост заболеваемости связан не только с улучшением диагностики данной патологии, но и с факторами окружающей среды.

В структуре ВЗК зарегистрирован существенный прирост числа случаев болезни Крона: по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, на долю болезни Крона в педиатрической практике приходилось 60% всех случаев ВЗК и только 29% — на долю язвенного колита [6]. По данным, опубликованным в 2015 г., заболеваемость ВЗК с 1962 г. во всей Европе выросла с 6,0 на 100 тыс. человек/год для язвенного колита и 1,0 на 100 тыс. человек/год для болезни Крона до 9,8 и 6,3, соответственно [7].

Течение ВЗК в детском возрасте имеет ряд особенностей, что вызывает определенные трудности в диагностике [8]. Только 25% детей в дебюте заболевания имеют классическую триаду — боль в животе, диарейный синдром и снижение веса [8]. ВЗК являются не только проблемой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но справедливо могут считаться системным заболеванием [8]. Так, помимо описанной выше триады классических симптомов, язвенный колит и болезнь Крона включают такие внекишечные проявления, как поражение опорно-двигательного аппарата и гепатобилиарной системы, гематологические нарушения, кожные, офтальмологические изменения. В настоящий момент описано более 130 внекишечных проявлений ВЗК [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Анемия — патологическое состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина, а также, как правило (но не всегда), и числа эритроцитов в единице объема крови [9]. Число эритроцитов является менее чувствительным показателем анемии, чем гемоглобин, поскольку не всегда коррелирует со степенью его снижения [9]. В связи с этим основным лабораторным критерием анемии и степени ее тяжести является концентрация гемоглобина в единице объема крови [10]. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под термином «анемия» принято понимать состояние, при котором отмечается уменьшение числа эритроцитов или их способности связывать кислород для обеспечения физиологических потребностей организма [11]. К факторам, способным влиять на эти показатели, относятся пол, возраст, высота проживания над уровнем моря, курение и беременность [11].

Анемия — один из наиболее частых признаков ВЗК, значительно ухудшающих качество жизни, когнитивные функции, а также увеличивающих число и продолжительность госпитализаций таких больных [12]. Анемия вносит свой вклад и в структуру смертности больных ВЗК [13].

Природа анемии при ВЗК многофакторная, является, как правило, совокупностью железодефицитных состояний и хронического течения воспалительного заболевания.

К железодефицитным состояниям относятся железодефицитная анемия (ЖДА) и латентный дефицит железа

[9]. Клинически железодефицитные состояния проявляются двумя синдромами — *анемическим* и *сидеропеническим*. Для латентного дефицита железа характерно наличие изолированного сидеропенического синдрома, тогда как для ЖДА — сочетание обоих синдромов. Основными причинами железодефицитных состояний являются алиментарный дефицит железа в результате недостаточного поступления железа в организм. Наиболее часто к истинному дефициту железа при ВЗК приводят сниженная абсорбция железа и потери железа, превышающие физиологические (синдром гемоколита) [14].

Латентный дефицит железа — это состояние, при котором имеются скрытый (латентный) дефицит железа, снижение запасов железа в организме и недостаточное его содержание в тканях (сидеропенический синдром и гипосидероз), но еще не регистрируется анемия [15].

Железодефицитная анемия — это «вершина айсберга», финальная стадия железодефицитных состояний, характеризующаяся сидеропенией, микроцитозом и гипохромией эритроцитов. Анемический синдром заключается в снижении концентрации гемоглобина в крови, что приводит к недостаточному обеспечению тканей организма кислородом.

Одной из основных причин ЖДА у детей с ВЗК является гемоколит, распространенность которого в тот или иной период болезни составляет 83–84% при язвенном колите и 22–43% — при болезни Крона [16]. Неадекватная коррекция дефицита железа без учета полного восстановления депо железа может приводить сначала к латентному железодефициту, а затем к рецидиву анемического синдрома [17]. Как результат, снижение поступления железа и повышение его потерь отрицательно сказываются на параметрах обмена железа.

Другая частая причина анемии при ВЗК — это анемия хронических заболеваний (анемия хронических болезней, цитокининдуцированная анемия, англ. *anemia of chronic disease*), описанная G. Cartwright в 1946 г. в монографии «Инфекционная анемия» [18]. Анемия хронических заболеваний — это вид анемии, при которой нарушается утилизация железа вследствие ингибирующего действия провоспалительных цитокинов. Более верное название для этого синдрома — «анемия воспаления», т.к. воспаление, в т.ч. острое, является центральным звеном в патогенезе развития анемии, и не все хронические заболевания могут приводить к развитию анемии хронических заболеваний [19]. Распространенность анемии хронических заболеваний у взрослых в структуре анемии составляет 33%, у подростков — 17%, у детей в возрасте до 10 лет — 7% [20].

Нарушение реутилизации железа при анемии хронических заболеваний заключается в захвате свободно циркулирующего сывороточного железа клетками мононуклеарной фагоцитарной системы, что приводит к снижению доступности его для клеток эритроидного ростка гемопоэза (эритроидных предшественников) [21]. Генетически детерминированная дисрегуляция иммунной системы у больных ВЗК приводит к аутоиммунному воспалению: активации Т-клеток (CD3+) и моноцитов, что в свою очередь стимулирует выработку ими интерферона (ИФН) γ , интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 10, ФНО α [22]. ИЛ 6 и липополисахариды стимулируют выработку остро-

фазного белка гепсидина в печени, который ингибирует всасывание диетического железа в двенадцатиперстной кишке [19]. ИФН γ и липополисахариды повышают интенсивность экспрессии дивалентного транспортера металлов-1 на поверхности макрофагов, через который железо транспортируется внутрь макрофага [21]. Противовоспалительный цитокин ИЛ 10 стимулирует выработку рецепторов трансферрина и с их помощью усиливает захват трансферринсвязанного железа внутрь моноцита [19]. ФНО α повреждает мембрану старых эритроцитов и стимулирует их фагоцитоз макрофагами. Гепсидин, интерферон γ и липополисахариды подавляют образование транспортера железа ферропортина-1, что уменьшает поступление железа из макрофага в кровеносное русло [21]. Вместе с тем ФНО α , ИЛ 1, 6 и 10 стимулируют образование ферритина и депонирование железа, что приводит к снижению концентрации сывороточного железа и его биодоступности красному росту кроветворения [21]. Кроме того, ФНО α и ИФН γ угнетают выработку основного гормона эритропоэза — эритропоэтина — в почках, а также напрямую ингибируют пролиферацию эритроидных клеток-предшественников в костном мозге [21]. В результате происходит ограничение биодоступности железа и снижение выработки эритропоэтина, что приводит к подавлению процесса эритропоэза и развитию анемии. Для анемии хронических заболеваний характерны:

- развитие на фоне инфекционной, аутоиммунной или онкологической патологии;
- нормохромный и нормоцитарный характер анемии;
- умеренная степень тяжести;
- снижение общей железосвязывающей способности сыворотки;
- нормальный или повышенный уровень ферритина в крови.

Анализ результатов эпидемиологических исследований показывает, что частота анемии при ВЗК варьирует от 6 до 74% [23]. Большой разброс данных обусловлен различиями диагностических критериев анемии. По данным экспертов ВОЗ, нижняя граница нормы для юношей в возрасте 15–18 лет — 130 г/л (табл. 1) [11]. Такой результат был рассчитан в 1968 г. при обследовании американских юношей без дефицита железа в сыворотке крови [11]. Однако, по нашим данным, многие лаборатории и во многих методических материалах в качестве наименьшего допустимого уровня гемоглобина в крови

приводится значение 120 г/л. Кроме того, значения нормы могут зависеть от среды проживания. Так, при проживании выше 2000 м над уровнем моря нижняя граница нормы должна быть на 10 единиц выше [24].

Различия в данных о распространенности анемии при ВЗК могут быть обусловлены гетерогенностью изучаемых выборок. Пациенты, включаемые в эпидемиологические исследования, могут иметь разную активность основного заболевания (более низкая у амбулаторных больных, высокая у пациентов, находящихся на стационарном лечении), его длительность, получать разное лечение основного заболевания, быть разного возраста. Среди амбулаторных больных с ВЗК анемия определяется в 16% случаев, но в когорте пациентов, наблюдающихся в стационаре, частота анемии достигает 68% [14]. Перекрестное исследование, проведенное в 2010 г. в Швейцарии, показало, что распространенность анемии среди стационарных пациентов с ВЗК, больных, наблюдающихся амбулаторно, и здоровых доноров крови составила 29, 13 и 3%, соответственно [25]. У детей младшего возраста анемия встречается чаще, чем у подростков. Так, по данным клиник по изучению ВЗК в Лондоне, частота анемии у детей в возрасте до 10 лет составила 70%, а у подростков — 42% [26]. Анемия более характерна для пациентов с болезнью Крона (63%), чем для больных язвенным колитом (32%) [26]. Возможно, указанное различие объясняется вероятностью вовлечения в воспалительный процесс большей протяженности ЖКТ при болезни Крона, в т. ч. поражением желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки, что обуславливает наличие синдрома мальабсорбции и, как следствие, развитие B_{12} - и/или фолиеводефицитной анемии, которые нехарактерны для язвенного колита. Высокая частота обнаружения анемии приходится на дебют заболевания и/или на момент постановки диагноза (65%) [20]. Далее, в первые 4 года заболевания, доля пациентов с анемией снижается (35%) и остается на этом уровне в последующем, что, по-видимому, связано с успешной медикаментозной терапией и компенсаторными способностями самого организма [20]. Степень анемии коррелирует с воспалительной активностью ВЗК (по оценке индекса активности по балльным шкалам PCDAI и PUCAI) [27]. Таким образом, анемию следует рассматривать в качестве частого осложнения ВЗК. В этой связи у врачей должна присутствовать настороженность в отношении данного состояния уже при первом визите больного с ВЗК.

Таблица 1. Референсные значения концентрации гемоглобина (Hb) для диагностики анемии у детей согласно критериям экспертов ВОЗ [11]

Пол и возраст	Норма	Степень анемии (Hb, г/л)		
		Легкая	Умеренная	Тяжелая
6 мес–4 года	> 110	100–109	70–99	< 70
5–11 лет	> 115	110–114	80–109	< 80
12–14 лет	> 120	110–119	80–109	< 80
Девушки	> 120	110–119	80–109	< 80
Юноши	> 130	110–129	80–109	< 80

Примечание. Для детей младше 15 лет любого пола референсные значения будут одинаковыми.

ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Сидеропенический синдром, обусловленный дефицитом железа в тканях, характеризуется многообразием клинических симптомов, что объясняется широтой спектра метаболических нарушений вследствие дисфункции железосодержащих ферментов [28]. К наиболее частым симптомам относятся сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, изменение слизистых оболочек, мышечная слабость. В ряде фундаментальных работ изучалась связь сидеропенического синдрома с нарушениями когнитивной функции [29, 30]. Было показано, что дефицит железа вызывает повреждение клеток головного мозга на митохондриальном уровне [29]. Когнитивные нарушения, связанные с дефицитом железа, выражаются в снижении внимания, замедлении скорости реакции, отставании в умственном развитии, расстройствах поведения и эмоциональных нарушениях [29]. Необходимо отметить, что данные нарушения свойственны дефициту железа как таковому и могут манифестировать еще до развития анемии, что дает основание считать необходимой раннюю диагностику латентного дефицита железа.

Диагностическими маркерами латентного дефицита железа являются снижение сывороточной концентрации ферритина < 15 нг/мл (при норме 15–300), сывороточного железа в плазме < 9 (при норме 9–30) и увеличение содержания трансферрина > 360 (при норме 130–360) [15]. Истощение депо железа приводит к недостатку транспортируемого железа, хотя синтез гемоглобина при сидеропеническом синдроме еще не нарушен (по этой причине показатели красной крови находятся в пределах нормы) [15].

Для анемического синдрома характерны неспецифические симптомы, которые совпадают с другими симптомами ВЗК [12]. Чаще всего при анемии отмечают бледность кожного покрова, слизистых оболочек, конъюнктив глаз. Обращают на себя внимание вялость, снижение аппетита (вплоть до его отсутствия), капризность, плаксивость. Для детей грудного и раннего детского возраста характерны гипотония, срыгивания, потливость, легкая возбудимость и поверхностный сон [31]. У детей первого года жизни может происходить регресс моторных навыков. В старшем возрасте отмечается снижение толерантности к физическим нагрузкам, отмечаются жалобы на слабость, утомляемость. Аналогичные симптомы развиваются при ВЗК в рамках синдрома интоксикации [6].

При длительном течении анемии и анемии тяжелой степени могут отмечаться признаки поражения эпителиальной ткани: ангулярный стоматит, глоссит. Кожа становится сухой, волосы — ломкими и тусклыми [31]. Также могут выявляться симптомы со стороны органов и систем: сердечно-сосудистой (тахикардия, появление патологических шумов в сердце); нервной (головокружение, головная боль, обморочные состояния, извращения вкуса (поедание несъедобного)) [15].

О наличии изолированной ЖДА у пациентов с ВЗК с уверенностью можно говорить при сочетании анемического синдрома (снижение концентрации гемоглобина в крови ниже границы нормы) и низкого сывороточного ферритина (< 15 нг/мл) при отсутствии признаков воспаления (нормальные значения С-реактивного бел-

ка как наиболее чувствительного маркера воспаления) [32]. При наличии признаков клинико-лабораторной и эндоскопической воспалительной активности заболевания кроме ЖДА следует рассматривать другие причины анемии, в особенности анемию хронических заболеваний [33]. Ряд исследователей предлагают оценивать любое снижение сывороточной концентрации ферритина < 30 нг/мл в качестве диагностического критерия ЖДА [21, 34], однако пристальное изучение подгрупп пациентов с различным содержанием сывороточного ферритина показало, что 52% пациентов с сывороточной концентрацией ферритина < 30 нг/мл имели признаки анемии хронических заболеваний [32]. В свою очередь, в группах с нормальным (> 30 нг/мл) и даже высоким (> 100 нг/мл) содержанием ферритина дефицит железа был обнаружен в 67 и 25% случаев, соответственно [32]. Эти данные объясняются тем, что в условиях воспаления сывороточный ферритин выступает не только в качестве маркера депо железа в организме, но и маркера воспаления. Молекула ферритина состоит из 2 компонентов — белковой «раковины» (апоферритина) и кристаллической «сердцевины» в виде коллоидного гидроксида железа. Полностью насыщенная железом молекула ферритина содержит железа лишь до 27% своей молекулярной массы. Апоферритин является белком острой фазы, и повышение его содержания в условиях воспаления не способно отображать реальный дефицит железа [35].

В руководстве С. Gasche и соавт. по диагностике и лечению дефицита железа и анемии при ВЗК рекомендовано рассматривать дефицит железа при снижении концентрации ферритина < 100 нг/мл и/или насыщении трансферрина железом $< 16\%$ у больных с признаками активного воспалительного процесса (повышение клинико-лабораторных индексов активности ВЗК PUCAI — Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index и PCDAI — Pediatric Crohn's Disease Activity Index > 10 баллов) [36].

В 2015 г. группа экспертов по анемии при ВЗК опубликовала Европейский консенсус диагностики и лечения дефицита железа при ВЗК [33]. Целью консенсуса было создание единого руководства по диагностике, лечению и профилактике дефицита железа и ЖДА, а также нежелезодефицитных анемий при ВЗК. Согласно консенсусу, параметры обмена железа, а также уровень С-реактивного белка должны исследоваться у больных с ВЗК каждые 6–12 мес; у пациентов вне ремиссии — каждые 3 мес. После лечения анемии параметры обмена железа контролируются каждые 3 мес на протяжении 1 года, затем 1 раз в 6–12 мес. Рецидивирующий анемический синдром может свидетельствовать о сохранении эндоскопической активности ВЗК при наличии клинической ремиссии и низкого уровня С-реактивного белка [37].

В большинстве случаев анемия при ВЗК представляет собой сочетание дефицита железа и анемии хронических заболеваний [19]. Наличие смешанного варианта анемии можно заподозрить при нормальных или слегка повышенных значениях сывороточного ферритина (16–100 нг/мл) и признаках воспаления (клинических, лабораторных, эндоскопических; острого или хронического) [21].

Более редкими причинами анемии при ВЗК являются дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. Частота их не превышает 18% у взрослых с болезнью Крона и чаще всего ассоциирована с резекцией части тонкого кишечника и желудка [38]. Для детского возраста этот вид анемии нехарактерен [39]. Кроме того, прием некоторых лекарственных препаратов (таких как сульфасалазин; аналоги тиопуринового ряда: 6-меркаптопурин и азатиоприн; метотрексат) для лечения ВЗК может напрямую ингибировать процесс эритропоэза и вызывать лекарственную анемию [36].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Диагностическую сложность представляют случаи, когда воспаление одновременно сопровождается дефицитом железа в организме [40, 41]. В качестве стандартных лабораторных параметров для диагностики ЖДА и анемии хронических заболеваний ранее анализировали уровни ферритина, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, трансферрина и степень насыщения трансферрина железом [29]. Необходимо учитывать, что на точность определения этих показателей влияют преаналитический этап исследования, суточные ритмы и активность воспаления [42]. К примеру, сывороточное железо — высоколабильный показатель, который зависит как от циркадных (суточных) ритмов, так и подвержен ятрогенным влияниям (механические погрешности на этапе забора крови) [43]. Пик содержания сывороточного железа отмечается в 8–10 ч утра, во второй половине дня его содержание минимально. Циркадные колебания концентрации сывороточного железа способны составлять до 30% от абсолютных значений [43]. Даже при изолированной анемии хронических заболеваний его концентрация может быть снижена [44]. Расчет степени насыщения трансферрина железом по формулам отражает заполнение железотранспортных резервов, но данный показатель также вариабелен [45]. Все это диктует необходимость разработки и внедрения новых диагностических маркеров различных форм анемии.

Растворимые рецепторы трансферрина

Содержание сывороточного трансферринового рецептора (сТФР) — высокочувствительный и высокоспецифичный маркер для диагностики дефицита железа [46]. сТФР является единственным маркером дефицита железа, концентрация которого не зависит от наличия сопутствующего воспаления [41]. Это позволяет проводить наиболее точную дифференциальную диагностику ЖДА и анемии хронических заболеваний [29]. Рецепторы трансферрина — это трансмембранные клеточные белки, которые экспрессируются на поверхности тех клеток, которые нуждаются в железе [41]. Содержание растворимых форм в сыворотке и плазме повышается как ответная реакция на дефицит железа [47]. Уровень ферритина отражает запасы железа в депо, в то время как сТФР — биодоступность железа для организма. Расчет логарифмического сТФР-ферритинового индекса позволяет оценить обмен

железа в целом, на каждом его этапе (запасы железа, транспорт железа, утилизация железа) [46]. По данным исследований, расчет сТФР-ферритинового индекса имеет преимущества в диагностике различных форм анемии, особенно в условиях активного воспаления [48]. Так, в 2011 г. группой ученых из США был предложен алгоритм, основанный на анализе концентрации ферритина, сТФР, расчете сТФР-ферритинового индекса в зависимости от наличия или отсутствия воспаления [29]. Данный алгоритм с использованием показателя сТФР несложен в применении и значительно упрощает дифференциальную диагностику и, соответственно, лечение ЖДА, смешанного варианта анемии и анемии хронических заболеваний [29].

Гепсидин

Гепсидин рассматривают в качестве одного из основных регуляторов метаболизма железа, который играет ключевую роль в развитии анемии хронических заболеваний [49, 50]. Концентрацию этого синтезируемого в печени мелкого пептида, состоящего из 25 аминокислот, можно определять как в сыворотке крови, так и в моче [51, 52]. Биологическая роль гепсидина заключается в ограничении поступления железа в организм и потреблении его инфекционными агентами, а также в предупреждении перегрузки железом и интоксикации свободными радикалами в условиях воспаления. Гепсидин можно рассматривать как в качестве маркера воспаления, так и индикатора обмена железа. Так, например, в англоязычной научной литературе можно встретить следующие характеристики гепсидина: «iron-hormone» (железный гормон) и «antimicrobial peptide» (противомикробный белок) [53].

Наиболее высокая концентрация гепсидина отмечается у пациентов с анемией хронических заболеваний; чуть ниже его содержание при смешанном варианте анемии (сочетание ЖДА и анемии хронических заболеваний). Наиболее низкие значения гепсидина выявляют у здоровых и пациентов с изолированной ЖДА [54]. Однако в случае ВЗК-ассоциированной анемии в литературе встречаются противоречивые данные о корреляционной связи гепсидина и активности ВЗК, взаимосвязи параметров обмена железа, маркеров воспаления и концентрации гепсидина [55, 56]. В этих исследованиях не было обнаружено четкой связи между концентрацией гепсидина и уровнем ИЛ 6 и С-реактивного белка при том, что связь последних со степенью активности ВЗК и участие в процессах выработки гормона гепсидина были доказаны ранее [53, 54].

Эритропоэтин

Процесс эритропоэза в организме человека регулируется гормоном эритропоэтином (ЭПО), который вырабатывается в кортикальных интерстициальных клетках почек, циркулирует в крови и поступает в костный мозг, где связывается с рецепторами на поверхности эритроидных предшественников (бурстобразующих единиц эритропоэза и колониобразующих эритроцитарных единиц), что стимулирует их пролиферацию и дальнейшую дифференцировку [57]. Экспрессия этих рецепторов происходит в клетках не только гемопоэтической, но и многих

других тканей, органов и систем: в центральной нервной и сердечно-сосудистой системе (клетки эндотелия, эпителиоцита, эндо- и перикарда, но не миокарда), а также в легких, почках, репродуктивных органах (яичниках, железистой эндометрии) [58].

Главная функция эндогенного ЭПО — регуляция процесса обеспечения тканей оптимальным количеством кислорода путем регулирования циркулирующей эритроцитарной массы [59]. В случае адекватной продукции ЭПО в костном мозге (как это наблюдается при ЖДА) отмечается сильная обратная связь между сывороточным уровнем ЭПО и гемоглобином. Для анемии хронических заболеваний, напротив, характерна неадекватно низкая продукция ЭПО, что характеризуется слабой обратной зависимостью между ЭПО и концентрацией гемоглобина [58].

Врачи зачастую сталкиваются с резистентностью к препаратам железа при лечении анемии при ВЗК [39]. В этом случае с целью более тщательной оценки состояния гемопоэза актуально определять сывороточный уровень ЭПО. Этот дополнительный диагностический метод помогает разделить все случаи анемии на 2 большие группы: с адекватной продукцией ЭПО и с низкой продукцией ЭПО. Последние служат показанием для назначения препаратов рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО). Такой подход позволяет эффективно корректировать анемию хронических заболеваний, избегая необоснованного и избыточного назначения препаратов железа [59].

Интерлейкин 6

Прослеживается зависимость тяжести течения ВЗК от концентрации ИЛ 6 в сыворотке крови [60]. Результаты исследований демонстрируют ключевую роль повышенного содержания ИЛ 6 в крови в развитии гормонозависимого течения ВЗК [61]. Это связано с тем, что кортикостероидная терапия не вызывает снижения гиперпродукции ИЛ 6: его значения остаются стабильными, несмотря на активное лечение ВЗК [61]. Установлена обратная зависимость между концентрацией ИЛ 6 и гемоглобина в крови [60]. Как отмечалось выше, именно ИЛ 6 стимулирует гиперпродукцию гепсидина, ключевого параметра в развитии анемии хронических заболеваний. Все это позволяет рассматривать биологическую терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ 6 перспективным способом лечения больных ВЗК. В пилотном клиническом исследовании у 80% пациентов с активной формой болезни Крона отмечался положительный терапевтический ответ на терапию ингибитором ИЛ 6 тоцилизумабом [62].

Ретикулоциты

Одним из наиболее информативных и доступных дополнительных тестов для оценки состояния эритропоэза при ВЗК могут служить сведения о ретикулоцитах (абсолютное и относительное число, содержание гемоглобина в них) и доле фракции незрелых ретикулоцитов [63].

Классические характеристики ретикулоцитов, к которым относят относительное и абсолютное их число, позволяют различить гипо- (ЖДА, анемия хронических заболеваний) или гиперпролиферативный (гемолитиче-

ская анемия) характер течения анемии [63]. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) — наиболее ранний и чувствительный маркер дефицита железа, поскольку ретикулоциты циркулируют в крови лишь в течение 1–2 сут, тогда как классические индексы красной крови (средний объем эритроцита, MCV, среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCH) и гемоглобин отражают изменения в эритропоэзе на поздних его стадиях [64]. С помощью показателя Ret-He можно провести дифференциальную диагностику функционального и абсолютного дефицита железа. В совокупности с нормальным или повышенным содержанием ферритина низкий уровень Ret-He позволяет заподозрить функциональный дефицит железа, что особенно актуально при воспалительных заболеваниях [28]. В одном исследовании наглядно показано, что, ориентируясь на маркер Ret-He в своей практике, врачи вводили препараты железа внутривенно реже, нежели чем когда использовали только классические показатели для диагностики анемии [65]. По другим данным, измерение содержания Ret-He у здоровых людей и пациентов на гемодиализе, получающих рч-ЭПО, позволяло точно судить о недостатке железа [66]. Основываясь на этих сведениях, Ret-He можно рассматривать в качестве одного из основных параметров обмена железа и использовать его для диагностики функционального дефицита железа у пациентов с анемией при ВЗК [66]. В исследовании С. Thomas и L. Thomas ретикулоцитарный индекс сТФР при совместном использовании с индексом сТФР/СФ был признан наиболее чувствительным и специфичным маркером для дифференциальной диагностики дефицита железа у больных, в т. ч. пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [17].

Фракция незрелых ретикулоцитов — самый ранний показатель ответа на терапию при анемии [67]. Увеличение содержания незрелых ретикулоцитов в периферической крови отмечается на несколько дней раньше, чем повышение классических ретикулоцитарных показателей [67].

Анализ данных литературы позволил обнаружить большое число исследований, посвященных использованию новых перспективных маркеров для диагностики анемии в педиатрической практике, особенно у детей с ВЗК [28, 29, 60]. Однако проблемой является низкая распространенность (а порой и недоступность) этих диагностических тестов, их высокая стоимость, недостаточная заинтересованность врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов в дифференциальной диагностике анемии, которые считают углубленное изучение данной проблемы прерогативой врачей-гематологов [12, 16, 30].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Анемия может протекать как бессимптомно, так и с яркой клинической картиной, отражающей степень поражения систем и органов [68]. Основными компенсаторными механизмами адаптации организма к анемии являются усиление сердечного выброса и коронарного кровотока, перераспределение (централизация) кровоснабжения, усиление утилизации кислорода тканями, образование 2,3-дифосфоглицерата в эритроци-

тах, который снижает сродство гемоглобина к кислороду [68]. Анемическая гипоксия и расстройство нутритивного статуса (вследствие дефицита микроэлементов, частности железа) способны вызывать как соматические, так и нервно-психические нарушения. Снижение концентрации гемоглобина при ВЗК-ассоциированной анемии зачастую значительное вследствие многофакторной природы и хронического течения. Особенно актуально это для детского возраста, когда потребности растущего организма наиболее высоки [68].

Длительное течение анемии ведет к нарушению нутритивного статуса ребенка, прежде всего за счет дефицита железа [22]. Наравне с йодом, железо является жизненно важным микроэлементом, участвующим в психомоторном развитии ребенка. Влияние анемического синдрома на когнитивную функцию изучалось в ряде фундаментальных исследований [23, 24]. В экспериментальных исследованиях доказано, что дефицит железа вызывает повреждение головного мозга на митохондриальном уровне [69]. Когнитивные нарушения, связанные с дефицитом железа, выражаются снижением внимания, замедлением скорости реакции, отставанием в умственном развитии, расстройством поведения и эмоциональными нарушениями [22]. Следует отметить, что данные нарушения свойственны дефициту железа и могут отмечаться еще до развития анемии, что обуславливает необходимость диагностики латентного дефицита железа и тщательного наблюдения за больным в последующем.

ЖДА, которая дебютирует в первые 2 года жизни, может иметь отдаленные последствия даже при ее скором разрешении [70]. Так, доказано, что в дошкольном возрасте дети, перенесшие анемию в раннем возрасте, менее активные, имеют признаки задержки умственного развития чаще, чем сверстники [71]. О поражении центральной нервной системы у детей с ЖДА можно судить по изменениям, выявляемым посредством электроэнцефалографии: психомоторные нарушения сопровождаются низкой амплитудностью волны P300 (отвечает за рабочую память). При анемии и латентном дефиците железа могут отмечаться глазовдвигательные расстройства и снижение остроты зрения [72].

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С АНИЕМИЕЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Наибольшее значение в коррекции анемии у детей с ВЗК имеет лечение основного заболевания. Существует сильная корреляция между активностью ВЗК и степенью тяжести анемии [35]. Из всех видов лечения ВЗК наиболее эффективной считается терапия ингибиторами ФНО α . Было доказано, что уже в течение 2 нед после первого введения инфликсимаба наряду со снижением активности болезни Крона отмечается повышение выработки эндогенного ЭПО [19]. Инфликсимаб нейтрализует подавляющий эффект ФНО α на синтез ЭПО, тем самым повышая биодоступность железа для процессов эритропоэза, препятствует цитокиноассоциированному образованию ферритина и выработке гепсидина, что приводит к улучшению абсорбции железа в кишечнике и высвобождению его из макрофагов (ферропортинопопосредованный процесс экспорта железа из клетки) [73].

Кроме того, антицитокиновая терапия улучшает пролиферацию ранних эритроидных предшественников, блокируя супрессивный эффект цитокинов на эритропоэз [74]. Снижение концентрации провоспалительных цитокинов в стенке кишечника способствует заживлению слизистой оболочки и уменьшению объема кровопотери.

С другой стороны, за последние 15 лет подход к лечению анемии при ВЗК претерпел существенные изменения [16]. Современный взгляд на проблему анемии при ВЗК диктует агрессивный подход к диагностике и лечению любой степени тяжести анемии [16]. Главным недостатком во врачебных подходах к проблеме анемии при ВЗК является то, что лечащие врачи уделяют мало внимания, а зачастую игнорируют наличие анемии у пациента, считая ее неотъемлемым спутником ВЗК. Недооценивается также и влияние анемии на качество жизни ребенка. Врачи полагают, что его снижение продиктовано лишь самим основным заболеванием [12], а активное лечение может быть опасно для пациента вследствие развития побочных эффектов применения пероральных и парентеральных форм железа [75]. Любое снижение концентрации гемоглобина ниже критериев ВОЗ должно рассцениваться у больных ВЗК как анемия, что требует адекватного лечения. Некоторыми авторами рассматривается возможность лечения латентного дефицита железа без анемии [44]. В целом, коррекция концентрации гемоглобина, насыщение запаса (депо) железа в организме и улучшение качества жизни — главная цель лечения анемии [16].

Гемотрансфузии эритроцитарной массы

Проведение гемотрансфузии — быстрый традиционный способ лечения анемии тяжелой степени, а также у детей с выраженным гемоколитом и существенной потерей крови за короткий период времени [76]. Проведение гемотрансфузий эритроцитарной массы нельзя отнести к терапии выбора анемии в связи с риском развития ряда осложнений, в т. ч. жизнеугрожающих: немедленных, а также отсроченных реакций на введение препаратов крови [77]. Преимущества и недостатки, а также наиболее частые побочные эффекты, связанные с гемотрансфузиями, представлены в табл. 2.

Необходимо учитывать, что гемотрансфузия дает лишь временный результат и не воздействует на процессы, лежащие в основе анемии [78]. Продолжительность жизни перелитых эритроцитов гораздо короче, чем у собственных, и составляет примерно 50–60 сут (еще короче в случае сохранения этиопатогенетических факторов анемии). В среднем после проведения гемотрансфузии в стандартной дозе 10 мл/кг концентрация гемоглобина у детей повышается на 10 г/л, гематокрит — на 3%. Однако результаты могут быть еще хуже ожидаемых при течении активного иммунологического процесса, что свойственно для ВЗК [79].

В настоящее время отсутствуют единые стандарты, которые бы определяли показания к переливанию компонентов крови с целью лечения анемии у детей. Концентрация гемоглобина не может являться самостоятельным основанием для проведения гемотрансфузии. Необходимо оценивать общее состояние больного, фазу патологического процесса (острое или хроническое тече-

Таблица 2. Побочные эффекты, преимущества и недостатки, связанные с проведением гемотрансфузии

Факторы	Эффекты
Неиммунные побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции (вирусные и бактериальные) • Гиперволемический синдром • Синдром перегрузки железом
Иммунные побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Реакция «трансплантат против хозяина» • Иммуносупрессивный эффект • Аллоиммунные реакции к эритроцитарным и тромбоцитарным антигенам, плазменным белкам
Недостатки	<ul style="list-style-type: none"> • Длительность процедуры (около 6 ч) • Риск синдрома перегрузки железом • Риск инфицирования
Преимущества	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрый эффект • Более дешевая, чем длительный курс терапии эритропоэтином

ние), наличие клинических проявлений гипоксии и факторов риска (сопутствующие заболевания, продолжающееся кровотечение).

Большинство руководств не рекомендует проведение гемотрансфузий при уровне гемоглобина > 70 г/л [79, 80]. При развитии острой постгеморрагической анемии в дебюте ВЗК показанием для гемотрансфузии по жизненным показаниям служит потеря крови в объеме 30–40% от общего количества, или 15–30% объема у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также у пациентов с предшествующей анемией [79, 80].

В случае хронической анемии показаниями к началу трансфузионной терапии в соответствии с Национальным стандартом по применению компонентов донорской крови [81] являются:

- 1) концентрация гемоглобина < 40 г/л (или гематокрита $< 12\%$) при отсутствии признаков гипоксии (ацидоз, одышка, синкопальные состояния);
- 2) концентрация гемоглобина 40–60 г/л при наличии симптомов гипоксии.

Согласно международным руководствам, показанием к гемотрансфузии при наличии клинической картины анемии является уровень гемоглобина 64–80 г/л [79, 80]. Существуют и российские рекомендации, предполагающие проведение гемотрансфузий при концентрации гемоглобина 70–80 г/л и наличии гипоксии [82].

Препараты железа для перорального приема

Применение препаратов железа *per os* у больных ВЗК имеет ряд существенных ограничений.

1. Большая часть из принятого перорально железа не усваивается и, находясь в просвете кишечника, наоборот, может провоцировать так называемый локальный оксидативный стресс, который проявляется в виде активного воспаления слизистой оболочки кишечника, что способствует нарастанию симптомов ВЗК [83]. Железо — питательный компонент для микроорганизмов, поэтому секвестрация железа в мононуклеарной фагоцитарной системе в условиях воспаления может рассматриваться в качестве защитного механизма против прогрессирования основного заболевания [84]. Исследования показывают, что пациенты с показателем степени насыщения трансферрина железа выше 20% и концентрацией ферритина > 100 мкг/г, получающие препараты

железа парентерально, имеют больший риск бактериемии, чем пациенты, которые их не получают [85].

2. Зачастую такая терапия плохо переносится пациентами ввиду частых побочных диспепсических явлений на прием препаратов железа (боль в желудке, тошнота, диарея). В одном из исследований подобные изменения приводили к досрочному прекращению терапии в 20% случаев [86].
3. У больных с болезнью Крона и поражением или резекцией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, где всасывается железо, пероральные препараты железа также могут оказаться неэффективными [30].
4. Необходимость длительного лечения в течение нескольких месяцев (вследствие низкой абсорбции перорального железа в кишечнике) даже при условии хорошей приверженности к терапии и отсутствия синдрома гемоколита [87]. При сохранении синдрома гемоколита зачастую потери превышают количество усвоившегося железа.
5. Низкая приверженность к терапии, учитывая детский возраст и ежедневный прием большого числа других медикаментов.
6. Наличие смешанного варианта или других форм анемии (анемия хронических заболеваний, B_{12} -дефицитная, другие анемии). Монотерапия пероральными препаратами железа в этих случаях будет неэффективной.
7. Окрашивание кала в черный цвет, что может имитировать синдром гемоколита, вызывая переживания у пациента и его родителей.

Препараты железа для парентерального введения

Терапией выбора, или «золотым стандартом» лечения ЖДА при ВЗК является парентеральное введение препаратов железа. Для внутривенного введения используют такие его препараты, как глюконат железа, декстран железа, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс и препарат последнего поколения — карбоксимальтозат железа. Внутривенные формы первых двух препаратов — глюконата и декстрана железа — практически не применяют в клинической практике по причине высокой иммуногенности (риск развития анафилаксии, декстраниндуцированной реакции при использовании декстрана железа) или выраженных токсических эффектов лабильного железа (вплоть до развития некротиче-

ского геморрагического энтероколита и некроза печени или почек при использовании глюконата железа) [88]. Наиболее распространенным парентеральным препаратом железа является железа (III) гидроксид сахарозный комплекс [89]. Препарат разрешен в педиатрической практике, обладает низким риском анафилаксии (< 1/10 000) [89]. Однако и он не лишен нежелательных явлений. Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависит от молекулярной массы, стабильности и состава. Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс обладает средней молекулярной массой (ниже, чем у декстрана железа, но выше, чем у глюконата железа) и является полустабильным комплексом (в отличие от стабильного комплекса декстрана железа) [89]. Хотя риск анафилаксии и развития токсических осложнений при использовании железа (III) гидроксид сахарозного комплекса ниже, чем при применении декстрана или глюконата, тем не менее он не равняется нулю.

Таким образом, парентеральная терапия указанными выше препаратами железа накладывает определенные ограничения, сопряжена с риском анафилактических реакций или токсических осложнений. Как правило, эти препараты вводят медленно, и чаще всего они требуют назначения тест-дозы. Так, введение максимально переносимой разовой дозы железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, составляющей 7 мг железа на кг массы тела, следует производить в течение минимум 3,5 ч независимо от общей дозы препарата. Инфузии можно повторять не чаще 1 раза в 3 сут.

Все вышеперечисленные факты о применении внутривенных препаратов железа создают ряд проблем в лечении анемии у больных с ВЗК: эта терапия удлиняет время госпитализации и увеличивает число койко-дней (как результат — высокие материальные затраты), а также сопряжена с высоким риском развития осложнений [87]. Кроме того, необходимость регулярных венопункций для проведения инфузий снижает качество жизни, сопряжена с эмоциональными переживаниями, что особенно актуально в педиатрической практике. Указанных неблагоприятных эффектов можно избежать при использовании препарата нового поколения — карбоксимальтозата железа, который позволяет эффективно корректировать дефицит железа за счет возможности введения высокой разовой дозы (до 1000 мг железа) с высокой скоростью (болюсно — до 200 мг, капельно за 15 мин — 1000 мг) [87]. При этом данный препарат обладает низким иммуногенным потенциалом: в его составе отсутствует декстран, и он не требует введения тестовой дозы. Карбоксимальтозат железа после введения быстро поступает в печень и селезенку, затем железомедленно высвобождается из комплексов и избирательно поступает в костный мозг, тем самым предупреждая риск развития синдрома вторичной перегрузки железом. Применение препарата изучено в большом числе клинических испытаний у разных групп пациентов, при этом феррокинетика проанализирована с помощью позитронной эмиссионной томографии с целью оценки распределения железа после введения препарата [90]. Эффективность лечения препаратом подтверждена данными, приведенными в систематическом обзоре и метаанализе результатов рандомизированных исследований

[91]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании эффективность и безопасность инфузий карбоксимальтозата железа изучена у пациентов с вторичной ЖДА на фоне ВЗК [92]. По результатам исследования, средняя концентрация гемоглобина увеличивалась в среднем с 87 до 123 г/л при оценке через 12 нед. Частота ответа на терапию карбоксимальтозатом железа на 2-й и 4-й нед была значимо выше, чем при использовании плацебо; частота нежелательных явлений составила 1,5%, что значимо ниже, чем при применении сульфата железа (7,9%) [92].

В Российской Федерации препарат разрешен в педиатрической практике с 14 лет, однако существуют данные о его эффективном и безопасном применении у детей с рождения [93]. В исследовании S. Nachemi и соавт. карбоксимальтозат железа применяли у 102 детей с анемией при ВЗК [93]. Средний прирост концентрации гемоглобина через 4–6 нед от начала лечения составил 19 г/л, ферритина — 117 мг/л. Лишь у 5% отмечены нежелательные явления в виде лихорадки, озноба и тошноты; у 92% детей купировались клинические проявления анемии, такие как повышенная утомляемость, слабость. В исследовании M.W. Laass и соавт. лечение анемии проводилось 72 детям в возрасте от 0 до 18 лет с ВЗК (> 70% пациентов) и другой патологией ЖКТ [94]. Всего у 72 детей проведено 147 инфузий карбоксимальтозата железа (в среднем 2 инфузии на ребенка, или 821 мг железа на 1 инфузию). Средняя концентрация гемоглобина повысилась с 95 до 119 г/л через 5–12 нед после введения препарата. Только у 2 пациентов зарегистрированы незначительные нежелательные явления вследствие излишнего разведения препарата физиологическим раствором и большей продолжительности инфузии [94]. Таким образом, в настоящее время препарат карбоксимальтозата железа, который можно вводить 1 раз/нед в дозе до 1000 мг за 15 мин, рассматривается в качестве эффективной и безопасной опции коррекции ЖДА при ВЗК, в т. ч. у детей.

Препараты эритропоэтина

В настоящее время применяют препараты рч-ЭПО 3 групп: эпоэтин α , эпоэтин β и дарбэпоэтин α . Препараты различаются степенью аффинности связывания с рецептором-мишенью и периодом полувыведения, что позволяет применять различные схемы дозирования и кратности применения [95].

Терапевтический эффект рч-ЭПО связан со стимуляцией захвата железа для синтеза гема в эритроцитарных клетках-предшественниках, а также с подавлением выработки цитокинов (антипролиферативное свойство) [54].

В многочисленных исследованиях подтвержден быстрый эффект рч-ЭПО, что позволяет избежать проведения гемотрансфузий [96]. Ряд исследователей свидетельствует о положительном влиянии эритропоэтина на течение основного заболевания, в частности, о способности эпоэтина вмешиваться в каскад иммунных реакций [97]. К примеру, долгосрочное использование эпоэтина снижает концентрацию ФНО α , повышает экспрессию CD28+ Т клетками и снижает концентрацию ИЛ 10, 12 и ИФН γ в сыворотке крови. Таким образом, противовоспалительный эффект эритропоэтина может

быть использован в лечении не только анемии хронических заболеваний, но и ВЗК [97].

Противоречивы данные о канцерогенном действии эритропоэтина. Так, по данным экспериментальных моделей и биопсийным материалам обнаружено большое число рецепторов к эритропоэтину в ряде злокачественных клеток [98]. Именно с этим связана чувствительность злокачественных новообразований к гипоксии [97]. Гормон может вызывать неоваскуляризацию вследствие перераспределения эндотелиальных клеток-предшественников. В одном из исследований в группе больных карциномой молочной железы с признаками метастазирования смертность была выше у тех, кто получал рч-ЭПО [99].

Целевые значения гемоглобина у больных анемией хронических заболеваний, получающих рч-ЭПО, должны быть ниже нормы на 20 г/л, что связано с риском развития побочных реакций при избыточном использовании препарата [100]. Перед началом терапии анемии хронических заболеваний с помощью препаратов рч-ЭПО должен быть исключен дефицит железа. В случае дефицита железа (абсолютного или функционального) показано комбинированное использование рч-ЭПО с препаратами железа [28, 30, 101]. Стоит помнить, что даже в случае изолированной анемии хронических заболеваний терапия с помощью препаратов рч-ЭПО способна вызывать истинный дефицит железа вследствие стимуляции эритропоэза, поэтому комбинированная терапия рч-ЭПО с парентеральными формами железа демонстрирует лучший результат при анемии хронических заболеваний, чем монотерапия рч-ЭПО [100].

Рекомендуется проводить контроль концентрации гемоглобина ежемесячно, а при плохом ответе на терапию (прирост содержания гемоглобина за месяц меньше чем 10 г/л) — каждые 2 нед [100]. Должен осуществляться не только контроль клинического анализа крови, но и биохимических параметров обмена железа. В слу-

чае дефицита железа рекомендуется корректировать терапию парентеральными препаратами железа [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи зачастую недооценивают степень влияния анемии на общее состояние больных ВЗК, а порой игнорируют и сам факт наличия анемии у пациента. Также уделяют недостаточно внимания влиянию анемии на качество жизни, полагая, что его снижение продиктовано только основным заболеванием, а активное лечение, наоборот, может быть опасно для пациента с учетом побочных эффектов пероральных и парентеральных форм железа. Такие представления противоречат данным доказательной медицины, которые указывают на противоположное. Таким образом:

- анемия — самое частое внекишечное проявление ВЗК;
- этиология анемии при ВЗК многофакторная, а патогенез крайне сложен, чаще всего имеет место смешанный вариант анемии (сочетание анемии хронического заболевания и ЖДА);
- рациональное лечение анемии при ВЗК невозможно без адекватной терапии основного заболевания;
- современные парентеральные формы препаратов железа обладают высокой эффективностью и удовлетворительным профилем безопасности;
- лечение анемии улучшает показатели качества жизни пациентов с ВЗК;
- при определенных формах анемии или при ее рефрактерном течении на фоне лечения препаратами железа необходимо рассмотреть целесообразность применения препаратов эритропоэтина.

Своевременное лечение анемии у больных ВЗК способно снизить частоту гемотрансфузий, применяемых при тяжелой степени анемии, избежать трансфузионных осложнений, а также предотвратить инфицирование возбудителями с парентеральным механизмом передачи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med Port.* 2011; 24 Suppl 2:333–338.
2. Benchimol E, Guttman A, Griffiths A, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut.* 2009;58(11): 1490–1497. doi: 10.1136/gut.2009.188383.
3. Hammer T, Nielsen KR, Burisch J, et al. DOP010. Incidence of inflammatory bowel diseases in the Faroe Islands from 1960–2014: A 54-year overview from a population-based cohort. *J Crohns Colitis.* 2015;9 (suppl 1):S24. doi:10.1093/ecco-jcc/jju027.038.
4. Nielsen KR, Hammer T, Burisch J, et al. Su1070 Incidence of inflammatory bowel diseases in the Faroe Islands from 1960–2014: A 54-year overview from a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2015;148(4):S399. doi: 10.1016/S0016-5085(15)31342-1.
5. Ravikumara M, Sandhu B. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in childhood. *Indian J Pediatr.* 2006;73(8):717–721. doi: 10.1007/bf02898451.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
7. Jose F, Garnett E, Vittinghoff E, et al. Development of Extraintestinal Manifestations in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):63–68. doi: 10.1002/ibd.20604.

8. Mamula P, Markowitz J, Baldassano R. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. New York, Springer; 2008. Vol. 8. p. 88.
9. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей / Под ред. А.Г. Румянцева, Н.А. Коровиной. — М.; 2004. 48 с. [Diagnostika i lechenie zhelezodefitsitnoi anemii u detei. Ed by Rumyantsev A.G., Korovina N.A. Moscow; 2004. 48 p. (In Russ).]
10. Тарасова И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2013. 67 с. [Tarasova IS. *Razrabotka i nauchnoe obosnovanie skringinga zhelezodefitsitnykh sostoyanii u podrostkov*. [dissertation abstract] Moscow; 2013. 67 p. (In Russ).]
11. World Health Organization. *Anaemia* [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2011 [cited 2016 Apr 19]. Available from: <http://www.who.int/topics/anaemia/en/>.
12. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(2):142–150. doi: 10.1002/ibd.3780060214.
13. Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):250–255. doi: 10.1097/00054725-200108000-00011.
14. Gomollon F, Gisbert J. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4659–4665. doi: 10.3748/wjg.15.4659.
15. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. *Лабораторная диагностика нарушений обмена железа*. — СПб.: Витал Диагностикс; 2002. 52 с. [Dolgov VV, Lugovskaya SA, Pochtar' ME, Fedorova MM. *Laboratornaya diagnostika narushenii obmena zheleza*. St. Petersburg: Vital Diagnostiks; 2002. 52 p. (In Russ).]
16. Kugathasan S, Judd R, Hoffmann R, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a state wide population-based study. *J Pediatr*. 2003;143(4):525–531. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00444-x.
17. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clinical Chem*. 2002;48(7):1066–1076.
18. Cartwright GE, Lauritsen MA, Jones PJ, et al. The anemia of infection. I. Hypoferremia, hypercupremia, and alterations in porphyrin metabolism in patients. *J Clin Invest*. 1946;25(1):65–80. doi: 10.1172/JCI101690.
19. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 2010;95(2):175–178. doi: 10.3324/haematol.2009.017046.
20. 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(2):199–205. doi: 10.3324/haematol.2009.009985.
21. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–1023. doi: 10.1056/nejmra041809.
22. Grimm MC. Inflammatory bowel disease: genes, germs and the gastrointestinal immune system. *Today's Life Science*. 2001;13(1):24–30.
23. 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(7Suppl.1):44–49. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011.
24. Ruiz-Arguelles G. Altitude above sea level as a variable for definition of anemia. *Blood*. 2006;108(6):2131–2132. doi: 10.1182/blood-2006-04-016352.
25. Voegtlin M, Vavricka S, Schoepfer A, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis*. 2010;4(6):642–648. doi: 10.1016/j.crohns.2010.07.008.
26. Goodhand J, 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(3):513–519. doi: 10.1002/ibd.21740.
27. naspghan.org [Internet]. Monitoring disease activity in pediatric IBD patients. A case-based monograph focusing on pediatric IBD [updated 2009 Dec 15; cited 2016 Mar 12]. Available from: http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/cme/podcasts/MonitoringDiseaseActivity_PediatricIBDPatients.pdf.
28. Beard J. One person's view of iron deficiency, development, and cognitive function. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(4):709–710.
29. Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(6):997–1001.
30. Lozoff B, Beard J, Connor J, et al. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev*. 2006;64(5):34–43. doi: 10.1301/nr.2006.may.s34-s43.
31. Bridges K, Pearson H. *Anemias and other red cell disorders*. USA: McGraw-Hill; 2008. 97 p.
32. Skikne B, Punnonen K, Caldron P, 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(11):923–927. doi: 10.1002/ajh.22108.
33. Dignass A, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
34. Wallach J. *Interpretation of diagnostic test*. New York; 2008. 1200 p.
35. Brailsford S, Lunec J, Winyard P, et al. A possible role for ferritin during inflammation. *Free Radic Res Commun*. 1985;1(2):101–109. doi: 10.3109/10715768509056542.
36. 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(12):1545–1553. doi: 10.1002/ibd.20285.
37. Cronin C, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2296–2298. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04032.x.
38. Headstrom P, Rulyak S, Lee S. Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(2):217–223. doi: 10.1002/ibd.20282.
39. Alkhoury R, Hashmi H, Baker R, et al. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):89–92. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826a105d.
40. Goldberg N. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013; 6: 61-70. doi: 10.2147/CEG.S43493.
41. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92(8):2934-2939.
42. Ботвиньева В.В., Гордеева О.Б., Потапов А.С., и др. Оценка показателей воспалительного ответа и состояния периферического гемопоэза при неспецифическом язвенном колите у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — №5. — С. 52–55. [Botvin'eva VV, Gordeeva OB, Potapov AS, et al. Assessment of inflammatory response indicators and peripheral hemopoiesis at non-specific ulcerative colitis in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10(5):52–55. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.823.

43. Баркова Э.Н. Патфизиологическое обоснование хронодиагностики и хронотерапии дефицита железа / Сб. научных статей: Патогенез и фармакокоррекция экстремальных и терминальных состояний. — М.; 1995. С. 11–14. [Barkova EN. *Patofiziologicheskoe obosnovanie khronodiagnostiki i khronoterapii defitsita zheleza*. In: *Patogenez i farmakokorreksiya ekstremal'nykh i terminal'nykh sostoyanii*. Moscow; 1995. p. 11–14. (In Russ).]
44. Stein J, Dignass A. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(2):104–113.
45. Baynes R. Assessment of iron status. *Clin Biochem*. 1996; 29(3):209–215. doi: 10.1016/0009-9120(96)00010-k.
46. Thorstensen K, Romslo I. The transferrin receptor: Its diagnostic value and its potential as therapeutic target. *Scand J Clin Lab Invest*. 1993;53(suppl215):113–120. doi: 10.3109/00365519309090703.
47. Baillie F, Morrison A, Fergus I. Soluble transferrin receptor: A discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2003;25(6):353–357. doi: 10.1046/j.0141-9854.2003.00548.x.
48. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med*. 1989;114(4):368–377.
49. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E. Hepcidin and its role in inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22(4):585–591.
50. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(3): 62–72. doi: 10.4291/wjgp.v6.i3.62.
51. Sanad M, Gharib A. Urinary hepcidin level as an early predictor of iron deficiency in children: A case control study. *Ital J Pediatr*. 2011;37:37. doi: 10.1186/1824-7288-37-37.
52. Konz T, Montes-Bayon M, Vulont S. Hepcidin quantification: methods and utility in diagnosis. *Metallomics*. 2014;6(9): 1583–1590. doi: 10.1039/c4mt00063c.
53. Arnold J, Sangwaiya A, Manglam V, et al. Presence of hepcidin-25 in biological fluids: Bile, ascitic and pleural fluids. *World J Gastroenterol*. 2010;16(17):2129–2133. doi: 10.3748/wjg.v16.i17.2129.
54. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, et al. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):425–429. doi: 10.1097/MEG.0b013e32830e2885.
55. Pakoz Z, Cekic C, Arabul M, et al. Evaluation of the Correlation between Hepcidin Serum Levels and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;810942. doi: 10.1155/2015/810942.
56. Nagy J, Lakner L, Poor VS, et al. Serum prohepcidin levels in chronic inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(6):649–653. doi: 10.1016/j.crohns.2010.07.010.
57. Павлов А.Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негемопоэтических тканях // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2004. — Т.3. — №1. — С. 12–20. [Pavlov AD. Biological and clinical role of erythropoietin and its receptor in non-hematopoietic tissues. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2004;3(1):12–20. (In Russ).]
58. Павлов А.Д., Морщак Е.Ф. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина на анемию // *Гематология и трансфузиология*. — 1999. — Т. 44. — №3. — С. 30–32. [Pavlov AD, Morshchakova EF. Sindrom neadekvatnoi produktsii eritropoetina na anemiyu. *Gematol Transfuziol*. 1999;44(3):30–32. (In Russ).]
59. Katsanos KH, Tatsioni A, Natsi D, et al. Recombinant human erythropoietin in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a 15-year single center experience. *J Crohns Colitis*. 2012;6(1):56–61. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.004.
60. Basseri R, Nemeth E, Vassilaki M, et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):286–291. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.013.
61. Wine E, Mack D, Hyams J, et al. Interleukin-6 is associated with steroid resistance and reflects disease activity in severe pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):916–922. doi: 10.1016/j.crohns.2012.12.012.
62. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(4):989–996. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.012.
63. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol*. 2010;16(22):2720–2725. doi: 10.3748/wjg.v16.i22.2720.
64. Moreno Chullilla JA, Romero Colas MS, Gutierrez Martin M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4627–4637. doi: 10.3748/wjg.15.4627.
65. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2001;60(6):2406–2411. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00077.x.
66. d'Onofrio G, Chirillo R, Zini G, et al. Simultaneous measurement of reticulocyte and red blood cell indexes in healthy subjects and patients with microcytic and macrocytic anemia. *Blood*. 1995;85(3):818–823.
67. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med*. 2015;35(1):133–163. doi: 10.1016/j.cll.2014.10.004.
68. Rodak B. *Hematology: clinical principles and applications*. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2007. 220 p.
69. Black M. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 2):3927–3931.
70. de Andraca Oyarzun I, Salas Aliaga I, de la Parra Cieciva A, Gonzalez Lopez B. Mother–child interaction and child behavior in preschool children with a history of iron-deficiency anemia in infancy. *Arch Latinoam Nutr*. 1993;43(3):191–198.
71. Olson C, Acosta L, Hochberg N, et al. Anemia of inflammation is related to cognitive impairment among children in Leyte, the Philippines. *PLoS Neglect Trop D*. 2009;3(10):533. doi: 10.1371/journal.pntd.0000533.
72. Gonzalez H, Malpeli A, Etchegoyen G. Acquisition of visuomotor abilities and intellectual quotient in children aged 4–10 years: relationship with micronutrient nutritional status. *Biol Trace Elem Res*. 2007;120(1-3):92–101. doi: 10.1007/s12011-007-8023-5.
73. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18(8):555–559. doi: 10.1089/jir.1998.18.555.
74. Nemeth E, Tuttle M, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090–2093. doi: 10.1126/science.1104742.
75. Gisbert J, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1299–1307. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
76. Cable R, Carlson B, Chambers L, et al. *Practice guidelines for blood transfusion: a compilation from recent peer reviewed literature* [Internet]. New York; 2002 [cited 2016 Jan 27]. Available from: <http://chapters.redcross.org/br/indianaoh/hospitals/transfusioguidelines.htm>.
77. Davies P, Robertson S, Hedge S, et al. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion*. 2007;47(2):212–216. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01091.x.

78. Elzik M, Dirschl D, Dahners L. Correlation of transfusion volume to change in hematocrit. *Am J Hematol.* 2006;81(2):145–146. doi: 10.1002/ajh.20517.
79. Joint Working Party of the Transfusion and Clinical Haematology Task Forces of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol.* 2001;113(1):24–31. doi: 10.1046/j.1365-2257.1998.00151.x.
80. Crosby E, Ferguson D, Hume H, et al. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J.* 1997;156 Suppl 11:1–24.
81. Национальный стандарт РФ. Кровь донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. — М.; 2010. [*Natsional'nyi standart RF. Krov' donorskaya i ee komponenty. Rukovodstvo po primeneniyu komponentov donorskoj krvi.* Moscow; 2010. (In Russ).]
82. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. — М.: Макс Пресс; 2002. 643 с. [Rumyantsev AG, Agranenko VA. *Gemotransfuzionnaya terapiya v pediatrii i neonatologii.* Moscow: Maks Press; 2002. 643 p. (In Russ).]
83. Oldenburg B, Koningsberger J, Van Berge Henegouwen G, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(4):429–438. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00930.x.
84. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53(8):1190–1197. doi: 10.1136/gut.2003.035758.
85. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res.* 2008;6(3–4):93–102. doi: 10.3121/cmr.2008.811.
86. de Silva A, Mylonaki M, Rampton D. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(5):316–320. doi: 10.1097/00054725-200309000-00005.
87. Авдеев В.Г., Моисеев С.В. Анемия при болезни Крона // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2013. — Т. 22. — №1. — С. 1–6. [Avdeev VG, Moiseev SV. Anemiya pri bolezni Krona. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2013;22(1):1–6. (In Russ).]
88. Toblli J, Cao G, Olivieri L, et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3631–3140. doi: 10.1093/ndt/gfq260.
89. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Добросмыслов И.А. Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер) или его копии в лечении анемии у больных хронической болезнью почек: на что ориентироваться при выборе препарата? // *Клиническая нефрология.* — 2012. — №1. — С. 49–59. [Milovanov YuS, Milovanova LYu, Dobrosmyslov IA. Iron sucrose in treatment of anemia in chronic kidney disease — original and generic drugs: what are the guidelines in drug choose? *Klinicheskaya nefrologiya.* 2012;(1):49–59. (In Russ).]
90. Beshara S, Sorensen J, Lubberink M. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120(5):853–859. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x.
91. Moore R, Gaskell H, Rose H, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disorders.* 2011;11:4. doi: 10.1186/1471-2326-11-4.
92. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT®) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;103(5):1182–1192. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
93. Hachemi S, Mutalib M, Chadokufa S, et al. Assessment of safety and efficacy of ferric carboxymaltose (Ferinject®) in the management of iron deficiency with anaemia (IDA) or without anaemia in children and adolescents with inflammatory bowel disease (IBD). Abstracts of the 10th Congress of ECCO — European Crohn's and Colitis Organisation. New York; 2015. p. 266.
94. Laass MW, Straub S, Chainey S, et al. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:184. doi: 10.1186/1471-230x-14-184.
95. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol.* 2003;14(4):511–519. doi: 10.1093/annonc/mdg167.
96. Littlewood T, Bajetta E, Nortier J, et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(11):2865–2874.
97. Kaltwasser J, Kessler U, Gottschalk R, et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001; 28(11):2430–2436.
98. Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, et al. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis.* 2003; 24(9):1021–1029. doi: 10.1093/carcin/bgg126.
99. Arcasoy M, Amin K, Karayal A, et al. Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest.* 2002;82(7):911–918. doi: 10.1097/01.lab.0000020415.72863.40.
100. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. — М.; 2003. 448 с. [Rumyantsev AG, Morshchakova EF, Pavlov AD. *Eritropoetin: diagnostika, profilaktika i lechenie anemii.* Moscow; 2003. 448 p. (In Russ).]
101. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009;113(21): 5277–5286. doi: 10.1182/blood-2008-12-195651.