

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ АНЕМИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Одним из самых частых клинико-лабораторных проявлений и осложнений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является анемия. В представленном обзоре рассмотрены причины, критерии диагностики и терапевтической коррекции различных вариантов анемии при болезни Крона.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, анемия, болезнь Крона.

V.A. AKHMEDOV, M.N. IVANYUK, G.R. BIKBAVOVA, M.R. IBRAGIMOVA, A.R. IBRAGIMOVA
Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
FEATURES OF THE ANEMIA AT PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

One of the most frequent clinical and laboratory manifestations and complications of inflammatory bowel diseases (IBD) is anemia. In the presented review the reasons, criteria of diagnostics and therapeutic correction of various variants of anemia in Crohn's disease are considered.

Keywords: inflammatory bowel disease, anemia, Crohn's disease.

Блезнь Крона (БК) – хронический патологический процесс, характеризующийся трансмуральным, гранулематозным, сегментарным поражением всех слоев кишечной стенки пищеварительного тракта [1].

Впервые Болезнь Крона была описана в 1932 г. американским врачом-гастроэнтерологом Crohn В.В. с колл. (Ginzburg L, Oppenheimer G.) при анализе большого количества случаев онкологического поражения тонкой кишки [2].

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в 2012 г. [3], сообщается о частоте и распространенности ВЗК (табл. 1), в которых продемонстрирован достоверно значимый рост заболеваемости болезнью Крона. Актуальна проблема ранней диагностики заболевания, так как средний срок постановки диагноза в настоящее время составляет 6,5 года от времени появления первых симптомов [4].

Анемия является наиболее распространенным осложнением и внекишечным проявлением болезни Крона. До 80% больных ВЗК имеют клинические проявления анемии [5]. Частота встречаемости анемии колеблется от 13 до 60% [6, 7]. Анемия – это лабораторный и клинический маркер, который затрагивает такие аспекты, как качество жизни и трудоспособность пациентов, прогноз основного заболевания, и становится причиной госпитализаций.

Основными видами анемии при ВЗК являются железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, В12-фолиеводефицитная анемия и анемия вследствие токсического воздействия ряда лекарственных препаратов.

В соответствии с 2.2.1. European Crohn's and Colitis Organisation Anaemia Consensus (2015) Statement 1B, 1C скрининг диагностики анемии включает: клинический анализ крови, определение уровня ферритина, процента насыщения трансферрина и уровня С-реактивного белка. Пациентам в стадии ремиссии или с легкой формой заболевания обследование следует проводить каждые 6–12 месяцев. Особо отмечается, что при атаках средней сте-

пени тяжести кратность обследования амбулаторных больных должна быть не реже одного раза в 3 месяца, а по показаниям и чаще [8].

Железодефицитная анемия (ЖДА) выявляется при ВЗК в 42%, а при БК – в 90% случаев [9].

Этиология ЖДА при БК связана с потерями железа из язвенных дефектов желудочно-кишечного тракта, недостаточным питанием, нарушением абсорбции железа (особенно при локализации воспалительного процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта) [10]. В итоге нарушаются процессы эритропоэза и развивается микроцитарная гипохромная анемия [11].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) является второй по частоте встречаемости анемией у пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с хронической активацией клеточного иммунитета (при ВЗК свыше 42%) [12]. В патогенезе данного вида анемии основную роль играют провоспалительные цитокины (в частности, интерлейкин-6) [13], которые ведут к избыточной экспрессии гепсидина в печени. Гепсидин – белок, ингибирующий

Таблица 1. Наивысшие годовые показатели частоты и распространенности ВЗК

Регион	Наивысший годовой показатель частоты (на 100 000 человек в год)		Наивысшие показатели распространенности (на 100 000 человек)	
	Язвенный колит	Болезнь Крона	Язвенный колит	Болезнь Крона
Европа	24,3	12,7	505	322
Азия/Ближний Восток	6,3	5,0	114	29
Северная Америка	19,2	20,2	249	319
Австралия и Океания	11,2	17,4	145	155

активность ферропортина, что приводит к нарушению поступления железа из энтероцитов в кровоток и вызывает задержку железа в макрофагах и моноцитах [14]. Этот механизм приводит к «функциональной недостаточности железа» и означает, что, несмотря на обилие железа в организме, он не доступен для эритропоэза (рис.).

Одним из вариантов анемии при БК является дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, развивающийся вследствие нарушения всасывания в тонкой кишке при воспалении или резекции; прием лекарственных препаратов, например сульфасалазина, азатиоприна, а также снижение потребления витаминов с пищей [15].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, для анемии характерен уровень гемоглобина менее 120 г/л у небеременных женщин и менее 130 г/л у мужчин (табл. 2).

Этих же значений придерживается опубликованный в 2015 г. европейский консенсус по диагностике и лечению анемий при ВЗК. При снижении уровня гемоглобина необходимо дополнительное обследование с целью уточнения генеза и назначения адекватной терапии [8].

ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ

Лабораторные признаки ЖДА хорошо известны, к ним относятся [16]: микроцитоз, гипохромия, сниженный или

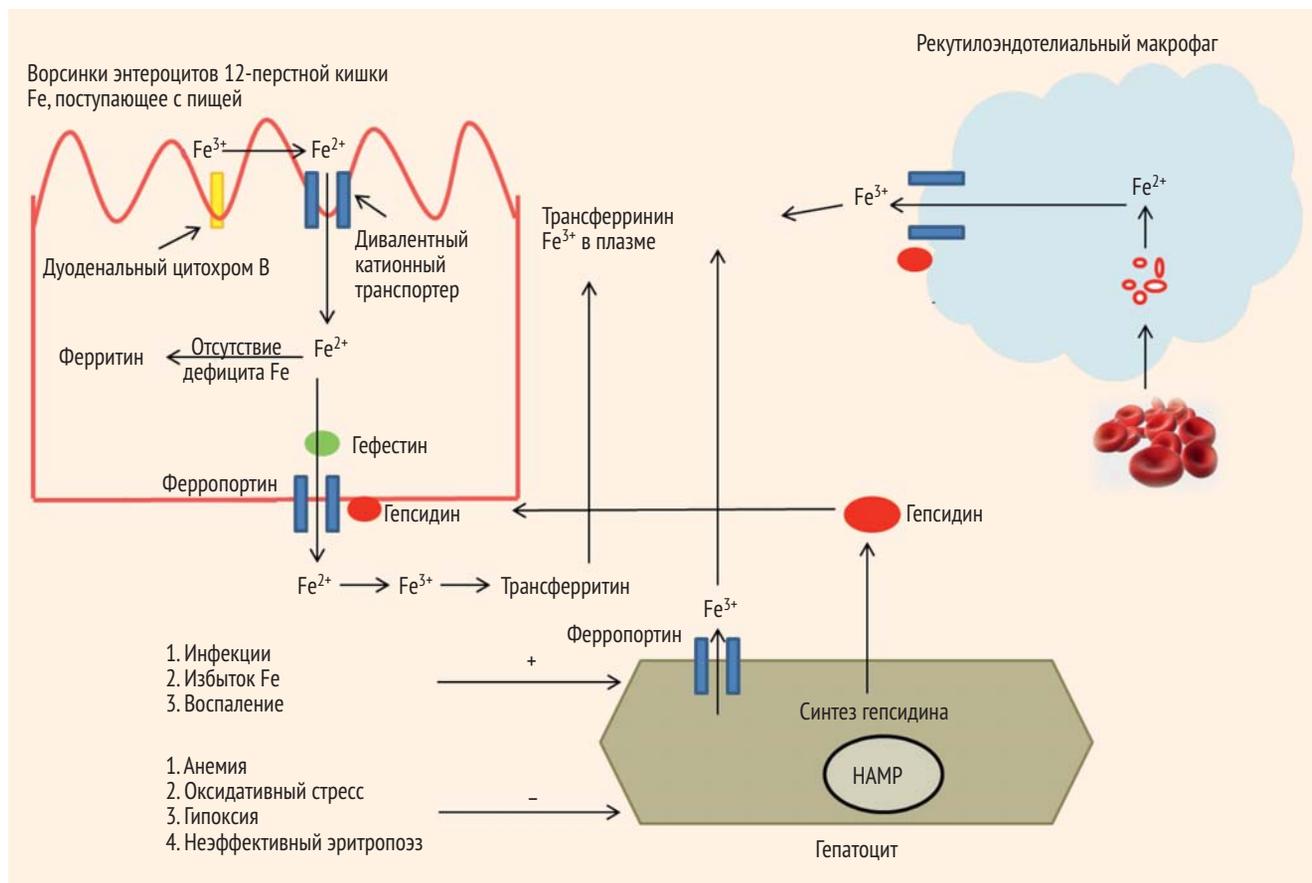
Таблица 2. Минимальные нормальные значения гемоглобина и гематокрита (ВОЗ, 1999)

Пол и возраст	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)
Дети 0,5–5 лет	110	33
Дети 5–11 лет	115	34
Дети 12–13 лет	120	36
Небеременные женщины	120	36
Беременные женщины	110	33
Мужчины	130	39

нормальный уровень ретикулоцитов, снижение уровня сывороточного железа и ферритина, снижение процента насыщения трансферрина ниже 20% и увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

У пациентов с ВЗК имеются свои особенности интерпретации значений уровня ферритина. При отсутствии клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности болезни Крона уровень ферритина ниже 30 мкг/л является признаком железодефицита, а в случае активности воспалительного процесса уровень ферритина может быть повышен несмотря на «пустые» запасы железа. В этой ситуации его значение ниже 100

Рисунок. Роль гепсидина в регуляции гомеостаза железа



мкг/л может являться признаком дефицита железа в тканях [17, 18].

Диагностическими критериями анемии хронического заболевания являются [8]: нормальный или низкий средний объем эритроцитов, низкое или нормальное число ретикулоцитов, процент насыщения трансферрина менее 20% и уровень ферритина более 100 мкг/л. Уровень ферритина 30–100 мкг/л свидетельствует о сочетании анемии хронического заболевания с ЖДА. Как при ЖДА, так и при анемии хронического заболевания нередко наблюдается снижение железа в сыворотке. Это может ввести в заблуждение врача относительно генеза анемии и назначения адекватной терапии. Точным маркером дифференциальной диагностики двух видов анемии является определение в сыворотке растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR). Концентрация sTfR в сыворотке – своеобразный маркер доставки железа для эритропоэза, и хроническое воспаление не оказывает влияния на уровень sTfR. Таким образом, при анемии хронического заболевания концентрация sTfR в сыворотке крови снижена, при ЖДА повышена [19].

При отсутствии клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности болезни Крона уровень ферритина ниже 30 мкг/л является признаком железодефицита, а в случае активности воспалительного процесса уровень ферритина может быть повышен несмотря на «пустые» запасы железа

При мегалобластной анемии в клиническом анализе крови выявляется [16]: макроцитоз (размеры эритроцитов могут быть нормальными при сочетании ЖДА и дефицита витамина B12 и/или фолатов), гиперхромия, нормальная или низкая ОЖСС, нормальный или низкий (наиболее часто) уровень ретикулоцитов и нормальный или повышенный уровень железа в сыворотке, ферритина. Наиболее информативным методом доказательства дефицита витамина B12 и фолиевой кислоты является определение их концентрации в крови методом ИФА [20].

Если в общеклиническом исследовании крови выявляется макроцитоз, такому пациенту с болезнью Крона необходимо определить содержание витамина B12 и фолатов [8]. В сомнительных случаях показано определение в крови метилмалоновой кислоты и гомоцистеина. Повышение последнего – более точный маркер недостатка тканевого витамина B12 или фолатов, чем определение содержания витаминов в крови, а метилмалоновая кислота является высокоспецифичным маркером дефицита B12 [21, 22].

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

Согласно положениям ECCO Anaemia (2015), лечение препаратами железа показано пациентам с болезнью Крона, у которых диагностирована ЖДА. Цель лечения

ЖДА у пациентов с болезнью Крона – нормализация уровня гемоглобина и резервов железа. Чем ниже содержание гемоглобина, тем больше времени требуется для его восстановления. Увеличение уровня гемоглобина на 20 г/л в течение месяца лечения препаратами железа является приемлемой скоростью прироста.

Существуют следующие формы препаратов железа: пероральные, парентеральные.

Проведенные клинические исследования доказали эффект от лечения пероральными формами железа при анемии легкой степени (женщины – 110–119 г/л, мужчины – 110–129 г/л по данным ВОЗ, 1999), низкой активности заболевания или его ремиссии и у лиц, в анамнезе которых отсутствуют указания на непереносимость этой группы препаратов (Положение ECCO Anaemia 2E, EL1) [8].

В большинстве исследований при болезни Крона был использован железа сульфат. Оптимальные дозы элементарного железа – не более 100 мг/сут [23]. При этом в тонкой кишке всасывается от 10 до 30 мг железа в сутки [6]. Побочные эффекты от пероральных препаратов железа зависят от дозы [24]. При болезни Крона поглощение железа из желудочно-кишечного тракта ограничено, и неиспользованное железо оказывает токсическое воздействие [6].

Парентеральные формы препаратов железа следует рассматривать в качестве терапии первой линии у пациентов при болезни Крона, с клинически активным воспалением, анамнестическими данными о непереносимости пероральных форм, уровнем гемоглобина ниже 100 г/л и у пациентов, которые нуждаются в эритропоэз-стимулирующих препаратах [25]. Они более эффективны, безопасны и хорошо переносятся как для коррекции ЖДА, так и для поддержания запасов железа [26, 27]. Основными препаратами железа для внутривенного введения считаются железа сахарат, железа карбоксимальтозат, железа гидроксид декстран, железа изомальтозат [28].

Для большинства этих препаратов допустимо введение болюсно средних доз железа с частотой 3 раза в неделю и капельное введение однократно больших доз элементарного железа до 1000 мг за 1 введение. В связи с тем, что декстран является компонентом бактериальной стенки, нередко аллергические реакции (0,5–5%), поэтому для железа декстрана необходимо проведение и введение тестовой дозы (25 мг) перед основной дозой [23, 29].

Внутривенные препараты в целом более эффективны, чем пероральные формы, и значительно лучше переносятся. Так, железа сахарат был более эффективен, чем пероральные препараты железа (прирост гемоглобина более 20 г/л наблюдался у 66% против 47% больных), и лучше переносился (частота побочных эффектов 4 и 24% соответственно) [29, 30]. Показано, что разовые большие дозы элементарного железа более эффективны по сравнению с неоднократным введением средних доз железа у пациентов с болезнью Крона. Железа карбоксимальтозат эффективнее железа сахарата, что связано с замедленным высвобождением железа в кровь, в связи с чем возможно введение больших доз препарата за одну инъекцию:

нормализация гемоглобина наблюдалась у 72,8% пациентов при введении максимум 3 инфузий по 1000 или 500 мг железа против 61,8% при введении 11 инфузий по 200 мг железа [27].

Оценка потребности в железе, как правило, основана на исходном уровне гемоглобина и массы тела, и это является более эффективным для лечения ЖДА у больных с болезнью Крона, чем индивидуализированное дозирование, основанное на традиционной формуле Ganzoni (ECCO Anaemia 2D, EL2, 2015) [8].

Формула Ганзони фиксирует общий дефицит железа в организме в миллиграммах: (масса тела в кг x [целевой гемоглобин фактический уровень гемоглобина в г/дл] x 0,24 + 500).

■ Целевой уровень Hb у человека с массой тела < 35 равен 13 г/дл.

■ Целевой уровень Hb у человека с массой тела > 35 равен 15 г/дл.

В повседневной практической деятельности пришли к выводу, что данная формула неудобна для применения, склонна к ошибкам и в итоге приводит к недооценке реальных потребностей в железе. Исследования (FERGIcor) наглядно продемонстрировали, что при проведении терапии парентеральными формами железа при расчете потребности железа по формуле Ганзони только в 25% случаев пациенты к окончанию лечения достигали целевого уровня ферритина [31, 32].

Поэтому консенсусом была предложена альтернативная схема расчета потребностей в железе, которая учитывала исходный уровень гемоглобина и исходную массу тела пациента (табл. 3).

Таблица 3. Схема общей потребности в железе в зависимости от уровня гемоглобина и массы тела [39]

Гемоглобин г/л	Масса тела < 70 кг	Масса тела > 70 кг
100–120 (женщины) 100–130 (мужчины)	1000 мг	1500 мг
70–100	1500 мг	2000 мг

Ограничения использования этой схемы включают пациентов с гемоглобином ниже 70 г/л, которым потребуется дополнительное введение 500 мг железа. Кроме того, при дефиците железа без признаков анемии рекомендовано введение железа в дозе 500–1000 мг на один курс [33].

Заместительная гемотрансфузия может быть рассмотрена при анемии менее 70 г/л, угрожающей жизни тяжелой анемии, нестабильности гемодинамики, неэффективности или непереносимости парентеральных форм железа. Однако после заместительной гемотрансфузии показана дальнейшая терапия парентеральными препаратами железа (ECCO Anaemia 4D, EL 4, 2015) [9, 36]. Ответом на лечение будет прирост уровня гемоглобина на 20 г/л и более. Целью же терапии является нормализация уровня

гемоглобина и достижение целевого уровня ферритина (больше 400 мкг/л) [8].

При эффективно проведенном лечении не исключается рецидив анемии (50% случаев в течение 10 месяцев), что может свидетельствовать о сохраняющейся активности заболевания, несмотря на имеющуюся у пациента клиническую ремиссию и нормальные показатели маркеров воспаления (СРБ и т.д.) (ECCO Anemia 3B, EL 5, 2015) [8, 26, 34].

Заместительная гемотрансфузия может быть рассмотрена при анемии менее 70 г/л, угрожающей жизни тяжелой анемии, нестабильности гемодинамики, неэффективности или непереносимости парентеральных форм железа

При лечении анемии хронического заболевания необходима оптимизация терапии основного заболевания, так как появление анемии является свидетельством активности болезни Крона. В случае если все предпринятые меры, а именно лечение основного заболевания, использование парентеральных форм железа, оказываются неэффективными, могут быть назначены препараты, стимулирующие эритропоэз. Целевой уровень гемоглобина при этом 120 г/л [8]. К таким препаратам относится инфликсимаб. Было показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб, на фоне терапии значительно увеличивались в сыворотке эритропоэтин и растворимые трансферриновые рецепторы [35, 36]. Это связано с высоким аффинитетом инфликсимаба к фактору некроза опухоли альфа (TNF), при этом снижается функциональная активность провоспалительных цитокинов, что ведет к активации процессов эритропоэза в костном мозге и транспорта железа из макрофагов в ретикуло-эндотелиальной системе и далее в эритробласты [12].

При дефиците витамина B12 у пациентов с болезнью Крона оптимальным является парентеральный путь введения витамина, прежде всего у пациентов с резекцией подвздошной или тонкой кишки. Доказательной базы по режимам введения витамина B12 нет. Консенсус также не дает рекомендаций по дозам и схемам лечения. Согласно Российским национальным рекомендациям, 1000 мкг цианокобаламина вводят ежедневно подкожно или внутримышечно на протяжении 3 дней, далее 500 мкг ежедневно и после нормализации показателей крови 500 мкг 1 раз в месяц. Больным с болезнью Крона, которым была выполнена резекция тонкой, подвздошной кишки, даже если это изолированная резекция терминального отдела подвздошной кишки, необходимо помнить о целесообразности постоянной поддерживающей дозы [37]. В США другая схема лечения: 1000 мкг ежедневно в течение недели, в течение следующего месяца 1000 мкг 1 раз в неделю, затем 1000 мкг 1 раз в месяц [38]. При дефиците фолиевой кислоты возможен пероральный – 1–5 мг/сут, а также парентеральный путь введения [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев ВЗК-ассоциированная анемия – это сочетание железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания. К другим причинам анемии при ВЗК причисляют дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, токсическое воздействие медикаментов. Влияние анемии

на качество жизни больных ЯК и БК существенно. При ВЗК анемия является не только лабораторным маркером, но и осложнением заболевания, что требует рациональных диагностических и терапевтических подходов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Диагностика и лечение взрослых пациентов с болезнью Крона (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 6: 6./ Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI. Diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease (the Russian Gastroenterological Association Guidelines for the Treatment of Crohn's Disease in Adults). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2012, 6: 6.
- Болезнь Крона и язвенный колит. Под ред. Г. Адлера. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001: 527./ Crohn's disease and ulcerative colitis. Edited by Adler G. Moscow: GEOTAR-Med, 2001: 527
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, 142: 46-54. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. М.: Миклош, 2008: 400 с./ Nonspecific inflammatory bowel disease. Edited by Vorobyova GI, Khalifa IL. Moscow: Miklosh, 2008: 400 p.
- Gisbert J, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1299-1307.
- Kullnigg S, Gasche C. Systemic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 24: 1507-1523.
- Ershler W, Chen K, Reyes E, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*, 2005, 8: 629-638. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.
- European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2014, 9: 211-222.
- Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, Yaniv I, Shamir R. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*, 2000, 159: 585-589. doi: 10.1007/s004310000491.
- Stein J, Hartmann F, Dignas A. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(11): 599-610.
- Патофизиология системы крови: учебное пособие. Под ред. проф. В.Т. Долгих. О.: ОГМА, 2015: 112./ Pathophysiology of the blood system: a textbook. Edited by Prof. Dolgikh VT. O.: OGMA, 2015: 112.
- Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 4798-806.
- Collins J, Wessling-Resnick M, Knutson M. Hcpidin regulation of iron transport. *J Nutr*, 2008, 138: 2284-2288. doi: 10.3945/jn.108.096347.
- Wrighting D, Andrews N. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 2006, 108: 3204-3209. doi: 10.1182/blood-2006-06-027631.
- Babior BM. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. *Williams Hematology*. 6-th Edition. 2001: 305-318.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006, 55: 1-15. doi: 10.1016/j.crohns.2007.11.001.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1011-1023. doi: 10.1056/nejmra041809.
- Gasche C, Lomer JC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2004, 53: 1190-1197. doi: 10.1136/gut.2003.035758.
- Beguini Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*, 2003, 329: 9-22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6.
- Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*, 2006, 22: 1210-1213. doi: 10.1016/j.nut.2006.08.017.
- Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 666-672. doi: 10.3945/ajcn.110.009613.
- Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis*, 2011, 5: 381-391. doi: 10.1016/j.crohns.2011.03.010.
- Khalil A, Goodhand JR, Wahed M, Yeung J, Ali FR, Rampton DS. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23: 1029-1035. doi: 10.1002/ibd.21846.
- Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung K, Hjortswang H, Lindgren A, Ungel P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicenter study. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 838-845. doi: 10.1080/00365520902839667.
- Gasche C, Berstad, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kullnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13: 1545-1553. doi: 10.1002/ibd.20285.
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chopey I, Felder M, Gudehus M, Iqbal T, Khalif I, Marteau P, Stein J, Gasche C. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 269-277. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.013.
- Onken JE, Bregman DB, Harrington PA et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*, 2014, 54: 306-315.
- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*, 2000, 6: 142-150.
- 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: 2327-2331.
- Schroder O, Mickisch O, Seidler U et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2503-2509.
- Kullnigg S, Stoinov S, Simanenkov V et al. Anovel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose [FERINJECT] randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1182-1192.
- Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohns Colitis*, 2010, 4: 427-430.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGLcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011, 141: 846-53, e841-42.
- Reinisch W, Staun M, Tandon RK, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 [Monofer] compared with oral iron for treatment of anemia in IBD [PROCEED]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 1877-88.
- Bergamaschi G, Di Sabato A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica*, 2010, 95: 199-205.
- Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohns Colitis*, 2007, 1: 97-105.
- Демихов В.Г., Скобин В.Б., Журина О.Н. Диагностика и лечение анемии, обусловленной дефицитом В12 (федеральные клинические рекомендации). *Российский журнал онкогематологии*, 2014, 4: 6/ Demikhov VG, Skobin VB, Zhurina ON. Diagnosis and treatment of anemia caused by B12 deficiency (Federal Clinical Guidelines). *Rossiyskiy Zhurnal Onkogematologii*, 2014, 4: 6
- Vidal-Alabal J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 3: CD004655.