

На правах рукописи

БАСИЛАДЗЕ ИРАКЛИЙ

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ
СИНДРОМОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент

Стуклов Николай Игоревич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Дворецкий Леонид Иванович

доктор медицинских наук, профессор, начальник Гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», главный внештатный гематолог Минобороны России

Рукавицын Олег Анатольевич

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г.Москва, ул.Миклухо-Маклая, д.6.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее частых и серьезных внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является анемия (Filmann N, 2014; Testa A., 2016). Она значительно влияет на качество жизни больных, отражает тяжесть течения и активность заболевания (Cronin C.C., Shanahan F., 2001; Pizzi L.T., Weston C.M., Goldfarb N.I., Moretti D., Cobb N., Howell J.B., Infantolino A., Dimarino A.J., Cohen S., 2006). Частота анемии зависит от степени выраженности и активности воспалительного процесса (Wilson A., Reyes E., Ofman J., 2004; Testa A., 2016).

Считается, что ведущим компонентом развития анемии является дефицит железа (ДЖ), который определяется чаще, чем анемия (Gomollón F, Gisbert J., 2009). Формирование абсолютного ДЖ связано с нарушением всасывания при воспалении тонкого кишечника у пациентов с болезнью Крона (БК), постгеморрагическим характером анемии, связанным с поражением толстой кишки при язвенном колите (ЯК) (Vijverman A., Piront P., Belaiche J., Louis E., 2006; Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D., 2015). Однако ведущая роль в развитии анемии и другого перераспределительного варианта ДЖ принадлежит хроническому воспалению, которое определяет патогенез ВЗК (Goodnough L.T., Nissenon A.R., 2004; Weiss G., Goodnough L.T., 2005; Лищинская А.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И., Князев О.В., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В., 2016).

Все варианты анемий, развивающиеся в результате железодефицитного эритропоэза, являются по морфологическим характеристикам гипо- нормохромными микро- нормоцитарными анемиями и называются железодефицитными синдромами (ЖДС). Они характеризуются низкими значениями сывороточного железа (СЖ) и коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ). При абсолютном ДЖ с низким показателем ферритина сыворотки (ФС <30 мкг/л), анемия относится к ЖДА и требует обязательного использования препаратов железа (Стуклов Н.И., 2015; Auerbach M., Adamson J.W., 2016). При выявлении высокого уровня маркеров воспаления, неадекватной продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и показателей ФС более 100 мкг/л (перераспределительный ДЖ, депонирование железа) состояния называют анемией хронической болезни (АХБ). Этот вариант ЖДС в первую очередь требует проведения противовоспалительной терапии, от эффективности которой будет зависеть успешность коррекции гемоглобина (Goodnough, L.T., 2004; Gomollón F., 2009; Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г., 2011; Стуклов Н.И., 2016; Рукавицын О.А., 2016), есть данные об успешном применении препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО), в том числе и у больных ВЗК (Horina J.H., 1993; Gasché C., 1997; Koutroubakis I.E., 2006). Часто в клинической практике выявляется сочетание истинного ДЖ и высоких показателей воспаления, этот вариант ЖДС обозначается как ЖДА+АХБ, то есть АХБ в сочетании с низким ФС (<100 мкг/л). Данная форма нуждается в особом подходе к лечению, так как требует одновременного использования и препаратов железа, и

противовоспалительной (специализированной) терапии (Gasché, C. 1994; Munoz M., 2011; Ganz T., 2012; Стуклов Н.И., 2014).

В настоящее время до конца не определена роль абсолютного и перераспределительного ДЖ в развитии анемии, не выяснено соотношение и сочетание различных форм ЖДС у больных ВЗК, что является причиной отсутствия адекватных, эффективных и безопасных методов лечения анемии в этой категории больных.

В клинической практике применяются как препараты железа, так и рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО). Причем классические пероральные препараты плохо переносятся, внутривенные усугубляют течение воспалительного процесса, не назначаются рутинно, имеют большое количество ограничений в использовании (Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S., 2013; Dignass A.U., 2015). Препараты рч-ЭПО требуют обязательного обследования пациента для исключения другого характера анемии, исследования содержания ЭПО, используются при резистентной к препаратам железа анемии, являются дорогостоящими (Tobu M., Iqbal O., Fareed D., 2004; Koutroubakis I.E., Karmiris K., Makreas S., Xidakis C., Niniraki M., Kouroumalis E.A., 2006).

В последнее время появились публикации об успешном применении новой пероральной липосомальной формы железа в лечении различных ЖДС. Это связано с уникальной способностью всасывания на всем протяжении тонкого кишечника без участия энтероцитов и без контроля со стороны гепцидина, что обеспечивает высокую эффективность и безопасность использования. Помимо этого, препарат позволяет использовать оптимальную суточную дозу для больных ВЗК 60 мг элементарного железа (Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., 2013; Tarantino G., Brillì E., Zambito Y., Giordano G., Equitani F., 2015).

Все эти факторы заставляют принять решение о необходимости проведения научной работы по исследованию характеристик ЖДС при ВЗК., оценке эффективности и переносимости новой пероральной липосомальной формы железа и сравнении ее эффективности со стандартным лечением внутривенными препаратами железа.

Цель работы

Определить особенности ЖДС при ВЗК для проведения адекватного патогенетического лечения препаратами железа.

Задачи:

1. Для решения вопроса о возможных подходах к лечению анемии охарактеризовать ЖДС при ВЗК по морфологическим показателям, обмену железа, маркерам воспаления и маркерам гипоксии.
2. Исследовать эффективность и переносимость пероральной липосомальной формы железа у больных ВЗК с анемией.

3. Оценить результаты внутривенной ферротерапии у больных ВЗК с анемией.
4. Провести сравнение эффективности между пероральной терапией и лечением внутривенными препаратами железа.

Научная новизна

Проведен анализ характеристик ЖДС у больных ВЗК не только по обмену железа, содержанию витаминов группы В и стандартным маркерам воспаления, но и исследованы уровни основного железорегуляторного белка гепцидина, адекватность продукции ЭПО. Все это позволило выделить основные две группы ЖДС, ассоциированных с ВЗК: ЖДА+АХБ и АХБ, вычислить их соотношение (85% и 15% соответственно).

Полученные характеристики ЖДС обеспечили возможность определить показания для противовоспалительной и ферротерапии для коррекции анемии при ВЗК.

Подробно изучена лабораторная, клиническая эффективность и безопасность использования липосомального перорального железа.

Исследована динамика эритроцитарных показателей и обмена железа в процессе парентерального лечения.

Проведено сравнение эффективности данных способов коррекции анемии и выявлены достоинства и недостатки обоих методов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены точные характеристики ЖДС при ВЗК, которые позволили создать простую схему обследования больных для принятия решения о тактике лечения.

При высоком содержании ФС (более 100 мкг/л) доказано отсутствие необходимости проведения ферротерапии.

У 85% больных, у которых выявлен абсолютный или относительный (функциональный) ДЖ представлены возможности использования различных схем его коррекции.

Доказана возможность использования липосомального перорального железа, разработаны рекомендации для лечения нетяжелой анемии при ВЗК. Представленная схема показала свою безопасность и эффективность, превышающую стандартное использование внутривенных препаратов железа.

Получены данные о недостаточной эффективности стандартной внутривенной терапии у госпитализированных больных с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК), доказана необходимость продолжения лечения препаратами железа после выписки из стационара.

По полученным данным составлены практические рекомендации по дифференциальной диагностике и дифференцированной терапии ЖДС при ВЗК.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анемии при ВЗК связаны с нарушением обмена железа. В большинстве случаев выявляется абсолютный ДЖ (78%), реже функциональный (7%) и депонирование железа (15%). В случаях с абсолютным и функциональным ДЖ (ФС <100 мкг/л) помимо признаков ЖДА определяются высокие маркеры воспаления, что характеризует данные анемии, как ЖДА+АХБ. При депонировании железа (ФС >100 мкг/л) помимо высоких показателей воспаления получены данные о неадекватной продукции ЭПО, что характеризует эти анемии, как типичные АХБ.

2. Через три месяца наблюдения прием перорального липосомального железа в сочетании со специфической противовоспалительной терапией обеспечивает значимый подъем Hb, MCH, MCV ($p < 0,01$) и RBC ($p = 0,01$), значимо повышает СЖ, снижает ОЖСС ($p < 0,01$). При оценке клинического эффекта отмечено динамическое снижение анемических и сидеропенических жалоб, достоверное уменьшение «шума в ушах» ($p < 0,05$), что характеризует данный метод лечения, как лабораторно и клинически эффективный. Отмечена положительная динамика по снижению общих кишечных проявлений ВЗК ($p < 0,05$), достоверное снижение жалоб на диарею ($p < 0,05$), что в совокупности с антианемическим эффектом позволяет говорить о безопасности данного лечения и рекомендовать его для использования у пациентов с нетяжелой формой ВЗК и анемией.

3. Доказан достоверный прирост Hb и RBC ($p < 0,01$) при использовании внутривенных препаратов железа в период стационарного лечения больных в сочетании со специфической противовоспалительной терапией. Однако не удалось нормализовать медиану Hb. Большинство пациентов (82%) через 3 месяца лечения имели низкие показатели СЖ, что свидетельствует о недостаточной дозе введенного железа. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения ферротерапии в данной группе больных.

4. При сравнении результатов лечения между пероральной липосомальной формой и внутривенным введением железа выявлена статистически достоверная разница по подъему Hb ($p < 0,05$), СЖ ($p < 0,01$), количеству пациентов с Hb >120 г/л ($p < 0,01$) через 3 месяца лечения. Полученные данные свидетельствуют, что пероральная ферротерапия, проводимая постоянно в течение 3 месяцев, более эффективна, чем внутривенное лечение, используемое в период госпитализации больных в стационар.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу отделения воспалительных заболеваний кишечника отдела патологии кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗ г. Москвы.

Апробация работы проведена на заседании кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 25 декабря 2018 г.

Основные положения диссертации доложены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 2016), 42-ой Научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (Москва, 2016), 4th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia (Испания, Мадрид, 2016), VII Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 2017), IV межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (Рязань, 2017), XXIII Объединенной российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017), 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia (Италия, Флоренция, 2017), XXIV Объединенной российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2018), 6th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia (Португалия, Лиссабон, 2018), 2nd World Congress on Gastroenterology & Hepatology (Великобритания, Лондон, 2019), V межрегиональной научно-практической конференции "Диагностика и лечение анемий в XXI веке" (Рязань 2019 год).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 3 публикации в журналах перечня РУДН, 4 публикации в международных базах данных Web of Science/Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 20 отечественных и 83 зарубежных источников. Работа содержит 19 таблиц и 11 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работу включены данные 77 больных с доказанным диагнозом ВЗК и анемией, госпитализированные в отделение воспалительных заболеваний кишечника (зав. отделением д.м.н. Князев О.Н.) отдела патологии кишечника (руководитель, д.м.н., профессор Парфенов А.И.) МКНЦ им. А.С. Логинова. Всем пациентам диагнозы ЯК и БК подтверждали с помощью колоноскопии, ирригоскопии, рентгенологического исследования тонкой кишки, гистологического исследования.

Диагноз ЯК устанавливали при обследовании по «Рекомендациям Российской гастроэнтерологической Ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом», 2015 год. Диагноз БК устанавливали при

обследовании по «Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической Ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона», 2017 года.

Наличие анемии устанавливалось согласно критериям ВОЗ: при снижении концентрации Hb менее 130 г/л у пациентов мужского пола и менее 120 г/л – у женского.

Критерии включения:

- наличие доказанного диагноза ВЗК,
- снижение Hb менее 130 г/л у пациентов мужского пола и менее 120 г/л – у женского,
- отсутствие терапии препаратами железа в течение последних 3 месяцев,

Критерии исключения:

▪ Тяжелая форма ВЗК. Тяжесть атаки ЯК определяли по критериям Truelove–Witts (1955г.), индексу Мейо. Тяжесть атаки БК оценивали по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов. Указанные критерии активности ВЗК включают в себя частоту стула более 7 раз в сутки, сильные боли в животе, фебрильную лихорадку, увеличения СРБ более 10 мг/л, СОЭ более 30 мм/час, выраженную гипопроотеинемию, обязательное наличие внекишечных проявлений и кишечных осложнений.

- тяжелая анемия (Hb <80 г/л) (критерии ВОЗ для тяжелой ЖДА, 3 степени тяжести АХБ),
- доказанная острая постгеморрагическая анемия,
- гиперхромная макроцитарная анемия при среднем содержании гемоглобина в эритроците (MCH) >32 пг, среднем объеме эритроцита (MCV) >100 фл,
- злокачественные опухоли, нарушение функции почек, заболевания крови.

Все пациенты в зависимости от поставленных задач были разделены на три группы:

- **Группа I:** 27 первичных пациентов до начала лечения для получения характеристик анемии (задача 1).
- **Группа II:** 28 пациентов для исследования эффективности пероральной терапии липосомальным железом (задача 2).
- **Группа III:** 22 больных для оценки результатов внутривенной ферротерапии (задача 3).
- Две последние группы для сравнения эффективности между пероральной терапией и внутривенными препаратами железа (задача 4).

Исследуемые параметры:

Эритроцитарные показатели: концентрация гемоглобина (Hb), количество эритроцитов (RBC), MCV, MCH. Обмен железа: сывороточное железо (СЖ), коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ), общая железосвязывающая способность (ОЖСС), ферритин сыворотки (ФС). Маркеры воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), гепцидин (ГП). Маркеры гипоксии: фактор, индуцированный гипоксией (HIF), эритропоэтин (ЭПО).

АНКЕТА

(заполняется до лечения, через месяц и через 3 месяца от его начала)

ФИО пациента _____

Показатели		Баллы (1- практически не беспокоит, 5 – очень сильно беспокоит)				
		1	2	3	4	5
<i>Анемические жалобы</i>						
1	Слабость					
2	Утомляемость					
3	Шум в ушах					
4	Головокружение					
5	Одышка					
<i>Сидеропенические жалобы</i>						
1	Сухость кожи					
2	Ломкость ногтей					
3	Выпадение волос					
4	Нарушение вкуса					
5	Нарушение обоняния					
<i>Нарушение функции желудочно-кишечного тракта</i>						
1	Тошнота, рвота					
2	Боли в животе					
3	Запоры					
4	Поносы					
5	Кровь в стуле, черный стул					

Дата _____ Подпись _____

Рисунок 1. Анкета, заполняемая пациентом, получающим липосомальное железо. Заполнение анкеты проходило до начала лечения, через месяц и три месяца после начала. Отметки пациент ставил в соответствующие клетки по 5-ти бальной системе. 1 балл, если пациента данная жалоба не беспокоит, 5 баллов – очень сильно беспокоит.

Анкетирование

В группе пациентов, получающих пероральное железо для оценки степени выраженности симптомов анемии, сидеропении и нарушений функции ЖКТ использовали анкету, в которой были отражены по 5 основных жалоб указанных групп симптомов (рисунок 1). Данные записывались до начала лечения, через 1 и 3 месяца после. Всего оценили данные у 20 пациентов из Группы I.

Пациенты по каждому пункту заполняли анкету в баллах. Максимальное количество баллов было 5. При отсутствии или минимальном проявлении жалоб пациенты ставили 1, при максимальном – 5. Результаты данной анкеты сравнивались в динамике лечения препаратами железа по каждой жалобе и по группе жалоб (анемические, сидеропенические и нарушения функции ЖКТ).

Дизайн исследования

Для решения первой задачи исследовали показатели анемии по морфологическим характеристикам, обмену железа, маркерам воспаления и маркерам гипоксии у 27 пациентов, подходящих по своим характеристикам. Клинический анализ крови проводили в день обследования, для получения остальных показателей брали кровь из вены в сухую пробирку, центрифугировали и замораживали сыворотку. Все исследования в Группе I проводили при первичном обследовании до начала специализированного противовоспалительного лечения.

Исследование эффективности терапии препаратов железа проводилось проспективно. Для этих задач (2, 3, 4) отбирали подходящих для исследования пациентов с ФС менее 100 мкг/л. Клиническое и биохимическое исследование крови проводилось в день взятия анализов.

Для решения второй задачи изучили 28 больных (Группа II), которые подписали информированное согласие. Эти больные получали липосомальное железо по 1 капсуле (30 мг элементарного железа в капсуле) дважды в день в течение 3 месяцев. Они сдавали анализы крови (эритроцитарные показатели, показатели обмена железа и маркеры воспаления) и заполняли анкету до начала лечения и в течение лечения через 1 и 3 месяца. Результаты анкетирования получены только у 20 из 28 пациентов.

Для получения результатов по третьей задаче проанализировали данные 22 пациентов (Группа III), которые не подписали информированное согласие, поэтому получали стандартное лечение анемии во время нахождения в стационаре. Им вводили препараты железа (III) гидроксид сахарозного комплекса внутривенно по 100 мг за инъекцию ежедневно в течение 7-13 дней. До начала лечения и через 3 месяца после выписки исследовали результаты их первичных и контрольных лабораторных анализов (эритроцитарные показатели, показатели обмена железа и маркеры воспаления).

Все пациентам, получающим пероральную и внутривенную терапию железом, одновременно назначали противовоспалительное лечение ГКС, сульфасалазином или месалазином согласно протоколам лечения ВЗК, которое продолжали весь период наблюдения (3 месяца).

Для решения четвертой задачи сравнили эффективность липосомального перорального железа и внутривенной ферротерапии (Группа II и Группа III) по показателям Hb и СЖ, количеству пациентов с показателями Hb >120 г/л, СЖ >10 мкмоль/л через 3 месяца после начала лечения.

Статистическая обработка результатов

При сравнении групп между собой рассчитывали медиану (Me) и квартили (Q1 и Q3). Результаты указывали как Me (Q1; Q3). Достоверность разницы между выборками определяли по критерию Манна-Уитни. При сравнении относительных исходов нормализации показателей после лечения использовали критерий согласия Пирсона (χ^2). Разницу определяли значимой при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

1. Определение характеристик ЖДС при ВЗК по морфологическим показателям, обмену железа, маркерам воспаления и маркерам гипоксии

1.1. Общая характеристика ЖДС при ВЗК

Для изучения характеристик анемии у больных с доказанными ВЗК использовали Группу I. Она была представлена 27 первичными пациентами до начала специализированного лечения: возраст 38 (25,5; 52) лет, пол (м – 12, ж – 16), диагноз (ЯК – 15, БК – 12).

Получены данные, что анемии в исследованной группе по показателям медианы значений характеризуются гипохромией, низкими показателями СЖ, НТЖ и высокими значениями ОЖСС, которые свидетельствуют о недостатке железа для кроветворения. Это подтверждается низкими показателями ФС, что в целом свидетельствует о железодефицитном характере анемий при ВЗК. При этом определяются завышенные показатели маркеров воспаления (СОЭ и ЦИК). Медиана показателя НIF в общей группе выше референсных значений, что характеризует нормальную реакцию организма на гипоксию. Однако, несмотря на это, медиана ЭПО, хотя должна быть выше нормы, находится в пределах референсных значений, что говорит об отсутствии адекватной реакции эритропоэза на степень выраженности анемии. Высокие маркеры воспаления и неадекватная продукция ЭПО степени тяжести анемии (адекватное анемии повышение ЭПО выявлено всего в 18,5%) характеризуют данные состояния как анемию воспаления. Данные обследования представлены в таблице 1.

Выявленный дефицит витаминов В₁₂ (сниженная концентрация В₁₂ определена у 66,7% больных) не влияет на морфологические характеристики анемии, что исключает мегалобластный тип кроветворения и, вероятнее всего, не требует коррекции.

Таблица 1. Эритроцитарные показатели, показатели обмена железа, витаминов группы В, маркеры воспаления, маркеры гипоксии у пациентов с анемией и ВЗК

Показатели (ед. изм.)		Значения	Референсные значения
Эритроцитарные показатели	НЬ (г/л)	110 (90,5; 121)	>120 (ж), >130 (м)
	RBC ($\times 10^{12}/л$)	4,2 (3,8; 4,5)	>3,7 (ж), >4,2 (м)
	MCH (пг)	26,2 (23,2; 27,9)	28-32
	MCV (фл)	80,3 (75,3; 85,4)	80-100
Показатели обмена железа	ФС (мкг/л)	8,2 (2,7; 86,4)	10-250
	СЖ (мкмоль/л)	5,4 (4; 9,7)	10-25
	ОЖСС (мкмоль/л)	73 (63,7; 80)	40-70
	НТЖ (%)	9,9 (5,4; 12,9)	20-35
Показатели витаминов В	Витамин В ₁₂ (пг/л)	200 (135; 450)	300-800
	Фолаты (нг/л)	7 (3,6; 9,9)	4-14
Маркеры воспаления	СОЭ (мм/час)	23 (14; 42)	2-15
	ЦИК (ед)	185 (157,5; 247,5)	<120
	ГП (пг/мл)	65 (31; 250)	40-80
Маркеры гипоксии	НIF (пг/мл)	7,5 (4; 16,5)	<5
	ЭПО (МЕ/мл)	13 (4,75; 37)	8-20

Наиболее существенные факторы развития анемии при ВЗК с зафиксированными отклонениями от референсных значений представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. Относительная частота встречаемости пониженных (↓) или повышенных (↑) параметров анемии при ВЗК (сплошное окрашивание у наиболее измененных показателей).

Таким образом, выявлены для основных механизма развития анемий у данной категории больных – это ДЖ и хроническое воспаление.

1.2. Характеристика ЖДС в зависимости от содержания ФС (абсолютный, функциональный дефицит железа и депонирование)

Общие лабораторные показатели позволили охарактеризовать анемии при ВЗК, выяснить основные две причины их развития – это ДЖ (чаще абсолютный) и наличие хронического воспаления. Эти факторы конкурируют друг с другом и не позволяют отнести данные ЖДС в конкретную группу ЖДА или АХБ. А значит и не позволяют принять решение о тактике лечения, так как при ДЖ надо использовать препараты железа, а при воспалении – воздействовать на основное заболевание.

С этой целью всех пациентов Группы I разделили на 3 подгруппы: с ФС менее 30 мкг/л (абсолютный ДЖ, характерный для ЖДА), с ФС от 30 до 100 мкг/л (относительный или функциональный ДЖ) и с ФС более 100 мкг/л (депонирование железа, характерное для АХБ).

Разделение ЖДС на 3 группы в зависимости от уровня ФС позволило выделить особенности регуляции обмена железа и активности эритропоэза в зависимости от тяжести ДЖ. По полученным данным вне зависимости от степени ДЖ во всех подгруппах выявлены высокие средние значения исследованных маркеров воспаления (СОЭ и ЦИК). Таким образом, ни в одной группе не получено истинной ЖДА, но везде выявлены признаки АХБ. Только в группе с высоким ФС получены крайне высокие показатели ГП, что с одной стороны объясняет гипохромный микроцитарный характер анемии без абсолютного ДЖ, а с другой – позволяет предположить крайне плохой ответ на монотерапию препаратами железа (таблица 2).

Таблица 2. Показатели обмена железа [МСН (пг), MCV (фл), СЖ (мкмоль/л), НТЖ (%)], маркеров воспаления и гипоксии [СОЭ (мм/час), ЦИК (ед), ГП (пг/мл), НIF (пг/мл), ЭПО (МЕ/мл)] в зависимости от содержания ФС

ФС (мкг/л)	n (%)	Обмен железа	Маркеры воспаления	Маркеры гипоксии
<30	21 (78%)	СЖ =5,4 (4,2; 9,7)** НТЖ =8,9 (5,4; 12,6)**	СОЭ =23 (16; 44,5)**** ЦИК =170 (157,5; 270)**** ГП =55 (28,5; 150)	НIF =5 (4; 15,8) ЭПО =16,5 (8,5; 29)
30-100	2 (7%)	СЖ =3,8* НТЖ =7,2*	СОЭ =56*** ЦИК =220*** ГП =26,5*	НIF =3,3 ЭПО =26,5***
>100	4 (15%)	СЖ =30,1 (10,4; 40,9) НТЖ =40,3 (9,9; 70,4)	СОЭ =48 (18; 54)**** ЦИК =230 (160; 240)**** ГП =360 (105; 380)****	НIF =17,5 (5,5; 17,5)**** ЭПО =5,3 (4,0; 6,6)**

*- Ме ниже нормы, **- Ме, Q1 и Q3 ниже нормы, ***- Ме выше нормы, ****- Ме, Q1 и Q3 выше нормы

По результатам исследования содержания ЭПО в зависимости от тяжести ДЖ получены следующие результаты: при наличии ДЖ пациенты адаптированы к анемии и имеют нормальные показатели ЭПО, а в группе больных с депонированием железа (ФС более 100 мкг/л) выявляется значительное угнетение эритропоэза, показатели эндогенного ЭПО имеют крайне низкие значения, что говорит об отсутствии адекватной реакции эритропоэза на степень выраженности анемии. Данный показатель, вероятно, определяет необходимость использования препаратов рч-ЭПО в качестве основного патогенетического средства для коррекции анемии в этой группе больных.

Таким образом, получены данные, что все ЖДС при ВЗК сопровождаются хроническим воспалением, характеризуются ДЖ в 85%, что требует проведения специфической противовоспалительной терапии и назначения препаратов железа при ФС менее 100 мкг/л.

2. Исследование эффективности и переносимости пероральной липосомальной формы железа у больных ВЗК с анемией

2.1. Лабораторная эффективность липосомального железа

Для исследования эффективности лечения анемии провели сравнение эритроцитарных показателей и обмена железа в группе больных ВЗК и анемией на фоне терапии пероральным железом и специализированной противовоспалительной терапии в Группе II. Она была представлена 28 пациентами: возраст 40 (29; 56) лет, пол (м – 8, ж – 20), диагноз (ЯК – 14, БК – 14). Учитывая известный факт неудовлетворительной переносимости классических форм железа, использовали липосомальную форму. Лабораторную эффективность оценивали по эритроцитарным показателям и параметрам обмена железа в течение 3 месяцев терапии. Данные указаны в таблице 3.

Таблица 3. Показатели эритроцитов обмена железа и воспаления на фоне лечения липосомальным железом

Показатели (ед. изм.)	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
НЬ (г/л)	102,5 (90; 113)	116 (101, 128) ***	129,5 (112; 134) ***
МСН (пг)	24,2 (22,7; 27,1)	25,6 (23,5; 28,5)	28,3 (26,6; 29,9) ***
MCV (фл)	77,4 (71; 81,5)	79,6 (75; 87,5)	84,6 (78,9; 91,8) ***
RBC ($\times 10^{12}/л$)	4,1 (3,9; 4,6)	4,5 (4,1; 4,7)	4,6 (4,2; 5,0) **
СЖ (мкмоль/л)	4,2 (2,9; 5,5)	5,9 (3,8; 18) *	9,8 (5,9; 15) ***
ОЖСС (мкмоль/л)	64,8 (58,8; 74,7)	61,8 (56; 71,1)	59,1 (52,9; 69,3) ***
ТФ (г/л)	282,8 (260; 308)	271,6 (235,6; 325)	253 (231,3; 280)
ФС (мкг/л)	11,5 (5,4; 30,2)	10,6 (6,7; 18)	17,5 (14,5; 21,8)
НТЖ (%)	4,8 (4,5; 6,8)	8 (6,7; 9,3)	13,3 (11,2; 17,3)
ЛЖСС (мкмоль/л)	60,8 (48,4; 65,1)	55,9 (41; 66,2)	48,7 (45,7; 55)
СРБ (мг/л)	4,2 (1,1; 7,5)	4,5 (1,0; 7,9)	1,2 (0,6; 8,3) *
СОЭ (мм/час)	28 (18; 35)	13 (11; 19) ***	12 (10; 19) ***

*- $p < 0,05$, **- $p = 0,01$, ***- $p < 0,01$

В течение 3 месяцев приема липосомального железа в сочетании со специфической противовоспалительной терапией доказали значимый подъем Hb, MCH, MCV и RBC, значимый рост СЖ и снижение ОЖСС. По данным статистических изменений показателя СОЭ как через 1 месяц, так и через 3 месяца специализированной противовоспалительной терапии ВЗК показано достоверное его снижение, видна практически полная нормализация данного маркера воспаления. Медиана показателя СРБ в конце лечения соответствует нормальным значениям, что свидетельствует об адекватности противовоспалительного лечения. Однако отмечен недостаточный эффект по росту ФС, что требует применения данного метода лечения более длительный период, чем использованный в работе (3 месяца).

2.2. Клиническая эффективность и переносимость липосомального железа

По литературным данным анемия является одним из ключевых факторов, определяющих качество жизни пациентов с ВЗК. Учитывая, что по полученным данным в 85% анемия связана с ДЖ, то для оценки влияния анемии на состояние больных использовали опросник, включающий симптомы ДЖ (сидеропенические симптомы). Данная анкета состояла из трех основных пунктов, отражающих три группы жалоб: анемические жалобы, сидеропенические симптомы (обусловленные именно ДЖ) и непосредственно жалобы, связанные с патологией и воспалением кишечника. Полученная анкета отражена на рисунке 1, полученные результаты представлены в таблице 4.

Основываясь на анализе выраженности представленных симптомов можно утверждать, что анемия действительно является важнейшим фактором снижения качества жизни. По полученным данным до начала специализированного противовоспалительного и антианемического лечения видно наибольшее значение баллов по анемическим жалобам 2,1 (1,2; 3,6), меньшее по сидеропеническим 1,9 (1,2; 2,8) и аналогичное по органам ЖКТ 1,9 (1,4; 2,8), что подтверждает важнейшее влияние анемии на самочувствие больных ВЗК. Поэтому лечение анемии при ВЗК должно обязательно быть как противовоспалительным, так и антианемическим, а именно, насыщающим организм железом.

По данным таблицы видно динамическое снижение всех симптомов анемии, сидеропении и дисфункции ЖКТ на фоне проводимой терапии (антианемической и противовоспалительной). Статистически значимо различие в ходе наблюдения за пациентами получено по анемическим жалобам на «шум в ушах» как через месяц, так и через 3 месяца, по жалобам со стороны органов ЖКТ на диарею как через месяц, так и через 3 месяца после начала лечения. Помимо этого, имеется тенденция к снижению общеанемических симптомов, совокупных проявлений сидеропении и нарушений функции ЖКТ. Ни один пациент не отказался от предложенного лечения. Отсутствие статистически достоверных изменений по проявлениям сидеропении, возможно, обусловлено

отсутствием достоверного роста ФС и НТЖ, то есть требует продолжения терапии препаратами железа.

Таблица 4. Выраженность симптомов анемии, сидеропении и жалоб на нарушение функции ЖКТ до, через 1 и 3 месяца после начала лечения

Симптомы	Средний балл		
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Анемические жалобы (средние значения)	2,1 (1,2; 3,6)	2 (1,4; 2,6)	1,6 (1,2; 2,2)
Слабость	2,5 (1; 4)	3 (2;4)	2(1;3)
Утомляемость	3 (2;4)	2 (1; 4)	2(1;3)
Шум в ушах	1,5 (1;3)	1 (1;2) *	1 (1;1) **
Головокружение	2 (1;3)	1 (1;2)	1 (1;2)
Одышка	1,5 (1;3)	2 (1;3)	2(1;3)
Сидеропенические жалобы (средние значения)	1,9 (1,2; 2,8)	1,6 (1,2; 1,8)	1,4 (1,2; 1,6)
Сухость кожи	3 (2;4)	2 (1; 4)	2 (1;3)
Ломкость ногтей	1,5 (1; 4)	1 (1;2)	1 (1;2)
Выпадение волос	2 (1;3)	1 (1;3)	2 (1;2)
Нарушение вкуса	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1)
Нарушение обоняния	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)
Нарушение функции ЖКТ (средние значения)	1,9 (1,4; 2,8)	1,8 (1,2; 2,4)	1,6 (1,2; 1,8) **
Тошнота, рвота	1 (1;1)	1 (1;2)	1 (1;1)
Боли в животе	2 (1; 4)	2 (1;3)	2 (1;3)
Запоры	1 (1; 4)	1 (1; 4)	1 (1;2)
Поносы	2 (1;3)	2 (1; 4) *	1 (1;2) **
Кровь в стуле, черный стул	1 (1;3)	1 (1;3)	2 (1;3)

*- $p = 0,05$, **- $p < 0,01$

Таким образом, по результатам данной части работы сделано заключение, что данный метод лечения является лабораторно и клинически эффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать его для использования у пациентов с нетяжелой формой ВЗК и анемией.

3. Оценка результатов внутривенной ферротерапии у больных ВЗК с анемией

Учитывая большое количество побочных эффектов при пероральной терапии классическими препаратами железа, в настоящее время стандартом лечения анемии у госпитализированных больных ВЗК являются внутривенные препараты. Однако существующие ограничения, такие как обязательное доказательство абсолютного ДЖ (а по нашим данным у 15% больных выявлены высокие значения ФС), введение только в условиях стационара, введение только расчетной дозы, существенно усложняет, а главное, ограничивает использование внутривенной терапии. Так, амбулаторные больные вынуждены пользоваться плохо переносимыми классическими пероральными препаратами или госпитализироваться с утратой трудоспособности только для введения препаратов железа парэнтерально, при этом получая специфическое

противовоспалительное лечение амбулаторно. С другой стороны, часто, неправильное назначение парэнтеральной ферротерапии не приводит к успеху, а усугубляет течение основного заболевания.

Все эти проблемы, однако, не позволяют отказаться от внутривенных препаратов, как наиболее эффективных (как принято было считать до настоящего времени) в лечении анемии при ВЗК. После установления диагноза ВЗК, подтверждения анемии, определения ФС менее 100 мкг/л на фоне начала противовоспалительной терапии использовали стандартную схему лечения внутривенными инъекциями препарата железа ежедневно по 100 мг в течение всего периода госпитализации. Вводили от 500 до 1300 мг железа. В среднем, количество введенного препарата составило 900 (750; 1200) мг.

Данные эритроцитарных показателей, обмена железа и маркеров воспаления анализировали до начала лечения и через 3 месяца (Группа III). Группа III состояла из 22 больных: возраст 36 (29, 43,5) лет, пол (м – 12, ж – 10), диагноз (ЯК – 15, БК – 7). Данные указаны в таблице 5.

Таблица 5. Показатели эритроцитов на фоне лечения внутривенным железом

Показатели (ед. изм.)	До лечения	Через 3 месяца
НЬ (г/л)	98 (87; 114,5)	117 (104,5; 126)**
МСН (пг)	25,4 (24,2; 28,1)	26,8 (23,2; 30,7)
МСV (фл)	83 (77,8; 87,3)	85,7 (76,9; 90,4)
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,9 (3,6; 4,4)	4,4 (4,1; 5,1)**
СЖ (мкмоль/л)	3,4 (2,7; 8,4)	6,15 (3,5; 10,05)
СРБ (мг/л)	12,7 (3,7; 53,3)	2,1 (0,3; 12,6)*

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$

По данным анализов, взятых через три месяца после проведенного лечения, показано, что внутривенные препараты железа, применяемые в период стационарного лечения больных в сочетании со специфической противовоспалительной терапией, имеют значимую эффективность по достоверному приросту НЬ и RBC. Отмечено достоверное снижение СРБ, что говорит об эффективности специфической противовоспалительной терапии. При оценке результатов влияния на обмен железа, оказалось, что у большинства пациентов (82%) через 3 месяца лечения сохранялись низкие показатели СЖ, что свидетельствует о недостаточной дозе введенного железа. Полученные результаты доказывают необходимость продолжения ферротерапии в данной группе больных.

4. Сравнение эффективности между пероральной терапией и внутривенными препаратами железа в группе больных с анемией и ВЗК

Получив позитивные результаты по эффективности липосомального и внутривенного железа, доказав, что новая липосомальная форма является в отличие от классических пероральных

препаратов безопасной, согласно данных проведенного нами анкетирования больных, не усиливает проявления ВЗК, провели сравнение этих двух методов коррекции ДЖ. Причем, еще раз надо отметить, что применение внутривенных средств имеет ограничения, что не позволяет говорить об абсолютной их безопасности, требует определенных условий использования, тогда как пероральная терапия может назначаться и в условиях стационара, и амбулаторно, не требует расчета дозы и контроля за показателями обмена железа. Надо учитывать, что у ряда больных (15%) выявлены крайне высокие показатели ФС (850,0 (109; 917,5) мкг/л), что является противопоказанием для внутривенных препаратов железа и не позволяет их использовать рутинно, в отличие от пероральных.

Таким образом, сравнение эффективности до настоящего времени основного метода лечения (внутривенных препаратов железа, Группа III) и инновационного подхода в пероральном использовании липосомального железа (Группа II), является не только правомерным, но и логически вытекающим из проделанной работы и полученных результатов.

Учитывая, что не было достоверной разницы по показателям Нб ($p > 0,05$) и СЖ ($p > 0,05$) до лечения между группами II и III, провели сравнение этих показателей в двух исследованных группах через 3 месяца лечения. В Группе II удалось получить нормальные показатели медианы гемоглобина Нб 129,5 (112; 134) г/л, а Группе III – только 117 (104,5; 126) г/л, в Группе II подъем Нб стал значимо больше, чем в Группе III ($p < 0,05$), Нб выше 120 г/л установлен у 19 из 28 больных (68% случаев), а в Группе III – только у 10 из 22 больных (45% случаев), что также является значимым отличием [$\chi^2 = 8,4$ ($p < 0,01$)]. При исследовании СЖ его показатели после использования липосомального железа значимо превышали таковые при внутривенной терапии ($p < 0,01$), нормализация СЖ (> 10 мкмоль/л) выявлена у 11 из 28 больных (39%) после пероральной терапии, а при внутривенном введении – у 4 из 22 (18%), $\chi^2 = 2,59$ ($p > 0,05$). То есть, несмотря на лучшие результаты в Группе II, и в том, и в другом случае не достигнута нормализация обмена железа, что требует более длительного лечения.

Таким образом, клиническая, эффективность липосомального железа, которое можно применять непрерывно в течение и госпитального, и амбулаторного этапов лечения, оказалась значительно выше по сравнению с классическим способом лечения – внутривенным введением железа, ограниченного только стационарным этапом. В связи с тем, что введение необходимой дозы внутривенного железа, требуемой для нормализации запасов металла в депо, невыполнимо в современных условиях (не удастся ввести все необходимое количество препарата в связи с коротким пребыванием больных в стационаре), то по нашим данным, более предпочтительной оказалась липосомальная пероральная форма, которая не имеет ограничений по длительности использования.

Выводы:

1. ЖДС при ВЗК являются ЖДА+АХБ в 85% и АХБ в 15%. Для коррекции анемии необходимо обязательное использование противовоспалительного лечения, рутинное назначение препаратов железа не показано без определения ФС.

2. Доказана значимая эффективность и безопасность пероральной формы липосомального железа по нормализации медианы Hb, статистически значимому росту Hb, MCH, MCV ($p < 0,01$), RBC ($p = 0,01$), СЖ ($p < 0,01$), снижению ОЖСС ($p < 0,01$), выраженности симптома анемии «шум в ушах» ($p < 0,05$), общих кишечных проявлений ВЗК ($p < 0,05$), жалоб на диарею ($p < 0,05$).

3. Терапия внутривенными препаратами железа в периоде госпитализации сопровождается ростом показателей Hb и RBC ($p < 0,01$) через 3 месяца после лечения, недостаточна для повышения СЖ, и полной нормализации Hb, в связи с высокими значениями ФС (850,0 (109; 917,5) мкг/л) противопоказана у 15% больных ВЗК с анемией.

4. При использовании пероральных препаратов липосомального железа в течение 3 месяцев получены достоверно более высокие значения показателей Hb ($p < 0,05$), СЖ ($p < 0,01$), количества пациентов с Hb > 120 г/л ($p < 0,01$), чем при внутривенной терапии, проводимой в период госпитализации, однако данные схемы лечения не обеспечивают полную нормализацию запасов железа в организме.

Практические рекомендации

По результатам исследования и имеющихся данных может быть рекомендована следующая тактика обследования и проведения антианемической терапии у больных ВЗК не тяжелого течения (рисунок 3).

Если анемия является гипо- нормохромной, микро- нормоцитарной, то она относится в ЖДС, чаще всего связана с ДЖ, поэтому необходимо на первом этапе определить тяжесть анемии и запасы железа (содержание ФС).

При ФС менее 100 мкг/л речь идет о сочетании ЖДА и АХБ. В этой ситуации необходимо проведение специализированной противовоспалительной терапии с обязательным сочетанием с препаратами железа. При тяжелой анемии во время госпитализации, учитывая клинические рекомендации и опыт специалистов по ВЗК, лечение предпочтительнее начинать с внутривенных препаратов. Далее, в связи с доказанной в работе недостаточностью такой терапии, в обязательном порядке после выписки из стационара переводить пациентов на прием липосомального железа перорально. При нетяжелой анемии, отсутствии выраженных симптомов анемии и необходимости стационарного лечения, терапию можно начинать с липосомального железа перорально. Длительность такого лечения должна составлять не менее 3 месяцев в суточной дозе 60 мг. Лечение

считается законченным при нормальной концентрации Hb и ФС. Во всех случаях использования препаратов железа должна проводиться адекватная противовоспалительная терапия.

При ФС более 100 мкг/л доказана неадекватная продукция ЭПО и отсутствие выраженного нарушения обмена железа, поэтому препараты железа в этих случаях не показаны. При такой анемии лечение надо начинать со специализированной терапии ВЗК. При отсутствии эффекта от противовоспалительной терапии в виде роста Hb, отсутствии потребности в гемотрансфузии согласно данным литературы и полученным в работе характеристикам анемии, в связи с доказанной неадекватной продукцией ЭПО, показано использование препаратов рч-ЭПО. А при тяжелой анемии и потребности в трансфузии эритроцитарной массы показана гемотрансфузионная терапия с дальнейшим переходом на рч-ЭПО. Лечение препаратами рч-ЭПО проводить до Hb 120 г/л. При отсутствии нормализации гемоглобина показан мониторинг обмена железа для возможного добавления к лечению препаратов железа. Схема алгоритма антианемической терапии при ВЗК указана на рисунке 3.

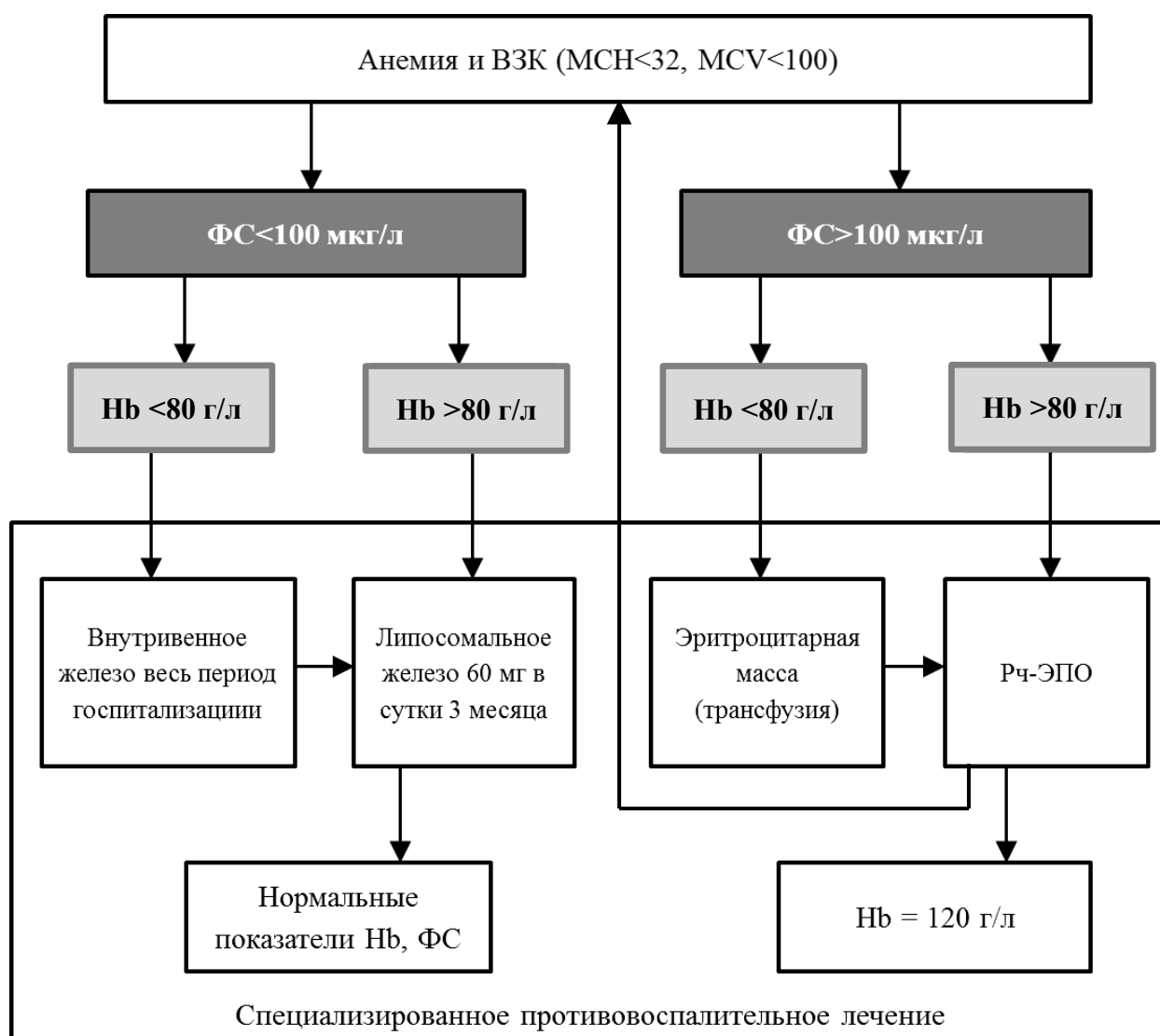


Рисунок 3. Схема лечения анемии при нетяжелой форме ВЗК.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах из перечня РУДН

1. Стуклов, Н.И. Сидерал Форте - первый опыт патогенетической терапии анемий при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, А.В. Пивник, А.А. Лищинская, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парфенов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2016. – № 4. – С. 21–30.

2. Стуклов, Н.И. Сравнительная эффективность применения новой сукросомальной формы железа для перорального приёма и внутривенной ферротерапии в лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника / Н.И. Стуклов, О.В. Князев, А.И. Парфёнов, **И.Г. Басиладзе**, А.В. Пивник // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 1112 – 1117.

3. Стуклов, Н.И. Оценка эффективности и безопасности новой сукросомальной пероральной формы железа в лечении анемии при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, О.В. Князев, А.И. Парфенов, **И.Г. Басиладзе**, А.В. Пивник // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.2, № 20 (357). – С. 10–14.

Публикации в международных базах данных Web of Science/Scopus

4. Stuklov, N.I. Sideral Forte – the first experience of 3 month therapy of anemia in inflammatory bowel diseases / N.I. Stuklov, **I.G. Basiladze**, A.P. Pivnik, A. Leyghton, A.V. Chistiakova, A.A. Lichinskaya, N.A. Fadeeva, O.V. Knyazev, K.K. Noskova, A.I. Parfenov // Expert Review of Hematology. – 2017. – № 10. S1. – P. 19–20.

5. Стуклов, Н.И. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, М.С. Ковальчук, А.В. Пивник, О.В. Князев, А.И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 2 (162). – С.143-150.

6. Stuklov, N.I. Characteristics and modern treatment of iron-deficiency syndromes in inflammatory bowel disease / N.I. Stuklov, **I.G. Basiladze**, A.V. Pivnik, O.V. Knyazev, A.I. Parfenov. // Blood Transfusion. - 2019. – № 17. S1. – P. 13.

7. Stuklov, N.I. Sucrosomial iron vs intravenous iron sucrose: results of a comparative study in inflammatory bowel disease patients with anaemia / N.I. Stuklov, **I.G. Basiladze**. // Blood Transfusion. - 2020. – № 18. S1. – P. 15.

Другие публикации

8. **Басиладзе, И.Г.** Железодефицитная анемия при болезни Крона / **И.Г. Басиладзе**, Н.И. Стуклов, А.В. Пивник // Сборник тезисов 42-ой Научной сессии ЦНИИГ "Принципы доказательной медицины в клиническую практику" (Москва, 2-3 марта 2016 г., Центральный Научно-исследовательский институт гастроэнтерологии). – 2016. – С. 61–62.

9. Стуклов, Н.И. Настоящее и будущее в лечении анемии при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе** // Материалы I Международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы клинической медицины", посвященной 25-летию

Независимости Республики Казахстан (Республика Казахстан, Алма-Ата, 10 июня 2016 г.). – 2016. – С. 169–170.

10. Стуклов, Н.И. Патогенетические варианты анемий при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, А.В. Пивник, А.А. Лищинкая, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парферов // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции "Современные аспекты гематологии и гепатологии" (Москва, 1-2 декабря 2016 г.). – 2016. – С. 42–46.

11. Стуклов, Н.И. Сидерал Форте в лечении анемий при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, А.В.Пивник, А.А. Лищинкая, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парферов // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции "Современные аспекты гематологии и гепатологии" (Москва, 1-2 декабря 2016 г.). – 2016. – С. 47–52.

12. Стуклов, Н.И. Новые перспективы лечения анемий при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, А.В. Пивник, А.А. Лищинкая, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парферов // Материалы 43-ей научной сессии ЦНИИГ "От традиций к инновациям" (Москва, 2-3 марта 2017 г., Центральный Научно-исследовательский институт гастроэнтерологии). – 2017. – С. 49.

13. Стуклов, Н.И. Эритроцитарные показатели и обмен железа у больных воспалительными заболеваниями кишечника / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, А.В. Пивник, А.А. Лищинкая, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парферов // Материалы 43-ей научной сессии ЦНИИГ "От традиций к инновациям" (Москва, 2-3 марта 2017 г., Центральный Научно-исследовательский институт гастроэнтерологии). – 2017. – С. 48–49.

14. Стуклов, Н.И. Сукросомальное пероральное железо в лечении анемии при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.И. Стуклов, А.В. Пивник, А.И. Парферов, А.А. Лищинкая, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, **И.Г. Басиладзе**, И.А.Донченко, Е.А. Добролюбова // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции "Современные аспекты гематологии и гепатологии" (Москва, 4-5 декабря 2017 г.). – 2017. – С. 29–32.

15. Стуклов, Н.И. Железодефицитные синдромы в стационаре терапевтического профиля. Клинический опыт и советы гематолога / Н.И. Стуклов, **И.Г. Басиладзе**, А.А. Митченкова // Поликлиника. – 2019. – № 5-2. – С. 19-22.

16. Stuklov, N.I. New options in management of Iron-Deficiency syndromes in Inflammatory Bowel Disease / N.I. Stuklov, **I.G. Basiladze**, P.P. Ogurtsov // 2nd world congress on gastroenterology and hepatology (UK London, 09-11 September 2019). Abstract. – 2019. – P. 53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХБ, ACD -	анемия хронической болезни
БК -	болезнь Крона
ВЗК, IBD -	воспалительные заболевания кишечника
ВОЗ -	Всемирная организация здравоохранения
ГП -	гепцидин
ДЖ, ID -	дефицит железа
ЖДА, IDA -	железодефицитная анемия
ЖДС -	железодефицитный синдром
ЖКТ -	желудочно-кишечный тракт
Me -	медиана
НТЖ -	коэффициент насыщения трансферрина железом
ОЖСС, TIBC -	общая железосвязывающая способность сыворотки
рч-ЭПО -	рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СЖ, SI -	сывороточное железо
СОЭ -	скорость оседания эритроцитов
ФС, SF -	ферритин сыворотки
ЦИК -	циркулирующие иммунные комплексы
ЭПО -	эндогенный эритропоэтин
ЯК -	язвенный колит
СРБ -	С-реактивный белок
Нб -	гемоглобин
НIF -	фактор, индуцированный гипоксией
МСН -	среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСV -	средний объем эритроцита
RBC -	количество эритроцитов
Q -	квартиль
U -	критерий Манна-Уитни
χ^2 -	Хи квадрат

АННОТАЦИЯ

Дифференциальная диагностика и лечение железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника

В работе исследованы 77 больных с нетяжелым ВЗК и анемией. Доказано, что анемии при ВЗК связаны с ДЖ: абсолютный ДЖ выявлен в 78%, функциональный -7%, депонирование железа - 15%. В случаях с абсолютным и функциональным ДЖ определяются высокие маркеры воспаления, что характеризует данные анемии, как ЖДА+АХБ. При депонировании железа получены данные о высоких показателях воспаления о неадекватной продукции ЭПО. Таким образом, доказано, что всем пациентам показано противовоспалительное лечение, препараты железа показаны при ФС менее 100м кг/л (у 85% больных).

Через три месяца приема липосомального железа в сочетании со специфической противовоспалительной терапией получен достоверный рост Hb, MCH, MCV ($p < 0,01$) и RBC ($p = 0,01$), повышение СЖ, снижение ОЖСС ($p < 0,01$), снижение ряда анемических жалоб и кишечных проявлений ВЗК ($p < 0,05$).

Внутривенные препараты железа, применяемые в период стационарного лечения больных в сочетании со специфической противовоспалительной терапией, показали свою эффективность по достоверному приросту Hb и RBC ($p < 0,01$), однако большинство пациентов (82%) через 3 месяца лечения сохранили низкие показатели СЖ.

При сравнении результатов лечения между пероральной липосомальной формой и внутривенным введением железа через 3 месяца лечения выявлена статистически достоверная разница по показателям Hb ($p < 0,05$), СЖ ($p < 0,01$), количеству пациентов с Hb > 120 г/л ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют, что пероральная ферротерапия, проводимая постоянно в течение 3 месяцев более эффективна, чем внутривенное лечение, используемое в период госпитализации больных в стационар.

На основании полученных результатов составлены практические рекомендации, схема антианемической терапии при ВЗК.

ANNOTATION

Differential diagnosis and treatment of iron deficiency syndromes in inflammatory bowel diseases

The study examined 77 patients with mild IBD and anemia. It has been proven that anemia in IBD is associated with ID: absolute ID was detected in 78%, functional - 7%, iron deposition - 15%. In cases with absolute and functional ID, high markers of inflammation are determined, which characterizes the data of anemia as IDA + ACD. In iron deposition, data were obtained on high rates of inflammation about inadequate production of EPO. Thus, it is proved that all patients need anti-inflammatory treatment, iron drugs are indicated for SF less than 100m kg / l (in 85% of patients).

After three months of taking liposomal iron in combination with specific anti-inflammatory therapy, a significant increase in Hb, MCH, MCV ($p < 0.01$) and RBC ($p = 0.01$), an increase in SI, a decrease in TIBC ($p < 0.01$), a decrease in a number of anemic complaints and intestinal manifestations of IBD ($p < 0.05$) were obtained.

Intravenous iron preparations used during the inpatient treatment of patients in combination with specific anti-inflammatory therapy showed their effectiveness in a significant increase in Hb and RBC ($p < 0.01$), however, the majority of patients (82%) after 3 months of treatment remained low in SI.

When comparing the results of administration between the oral liposomal form and intravenous iron after 3 months of treatment, a statistically significant difference was revealed in parameters of Hb ($p < 0,05$), SI ($p < 0,01$) and the number of patients with Hb > 12 g/dl ($p < 0,01$). The data obtained indicate that oral ferrotherapy, conducted continuously for 3 months, is more effective than intravenous treatment used during the hospitalization of patients.

Based on the results obtained, practical recommendations were drawn up, as well as a scheme of antianemic therapy for IBD.