DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150

Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника

Стуклов Н. И.[1, 2], Басиладзе И. Г.[1, 3],Ковальчук М.С.[1], Пивник А. В.[1, 3], Князев О. В.[3], Парфёнов А. И.[3]

[1] Российский университет дружбы народов, РФ, Москва, Россия

[2] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, РФ, Москва, Россия

[3] Московский клинический научно-практический центр им А. С. Логинова, РФ, Москва, Россия

New options in management of Iron-Deficiency syndromes in Inflammatory Bowel Disease

N. I. Stuklov[1, 2], I. G. Basiladze[1, 3], M. S. Kovalchuk[1], A. V. Pivnik[1, 3], O. V. Knyazev[3], A. I. Parfenov[3]

[1] RUDN University, Moscow, Russia

[2] National Medical Research Center of Radiology, RF, Moscow, Russia

[3] GBUZ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov DZM, 111123, Moscow, Russia

Для цитирования: Стуклов Н. И., Басиладзе И. Г.,Ковальчук М.С., Пивник А. В., Князев О. В., Парфёнов А. И. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 143–150. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150

For citation: Stuklov N. I., Basiladze I. G., Kovalchuk M. S., Pivnik A. V., Knyazev O. V., Parfenov A. I. New options in management of Iron-Deficiency syndromes in Inflammatory Bowel Disease *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 143–150. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150

Резюме

✉ *Corresponding author:*
Стуклов Николай Игоревич
Nikolai I. Stuklov
Stuklovn@gmail.com

В статье описаны наиболее распространенные железодефицитные синдромы (ЖДС) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Представлены современные принципы дифференциальной диагностики ЖДС, достоинства и недостатки стандартных методов коррекции дефицита железа (ДЖ) и анемии в этой группе больных.

Авторами подробно изложены собственные данные обследования и лечения 77 пациентов с ВЗК и анемией. Доказана необходимость обязательного исследования ферритина сыворотки (ФС), как важнейшего дифференциального маркера этих ЖДС. У 15% больных с высокими показателями ФС доказана неадекватная продукция эритропоэтина в качестве основной причины анемии. Наоборот, определена необходимость обязательного применения препаратов железа для лечения анемии у 85% больных.

Доказана высокая эффективность и безопасность сукросомального железа у больных ВЗК и анемией. Исследованы эффекты данного метода лечения в течение 3 месяцев лечения, показано, что такой подход приводит к нормализации гемоглобина у 68% больных. Напротив, внутривенное железо, вводимое в период стационарного лечения, не достаточно эффективно в этой категории пациентов, что требует продолжения амбулаторной терапии препаратами сукросомального железа.

С учетом полученных данных и международного опыта сформулирован и обоснован алгоритм дифференцированной терапии ЖДС у больных с нетяжелой формой ВЗК.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитный синдром, воспалительные заболевания кишечника, лечение анемии, сукросомальное железо, внутривенное железо.

Summary

The article describes the most common iron deficiency syndromes (IDS) in inflammatory bowel disease (IBD) and presents the modern principles of differential diagnosis of gastrointestinal disease, the advantages and disadvantages of standard methods for the correction of Iron-Deficiency (ID) and anemia in this group of patients.

The authors give a circumstantial outline of their own data of examination and treatment of 77 patients with IBD and anemia, and prove the necessity of compulsory ferritin serum (FS) testing as the most important differential marker of the IDs., Inadequate production of erythropoietin as the main cause of anemia has been proven in 15% of patients with high FS values. On the contrary, the necessity of mandatory use of iron preparations in management of anemia was determined in 85% of patients. The high efficiency and safety of sucrosomial iron are proven in patients with IBD and anemia.

The effectiveness of this method shows the normalization of hemoglobin in 68% of patients within 3 months.

In contrast, intravenous iron administered during the inpatient treatment period is not sufficiently effective in this category of patients, which requires the continuation of outpatient therapy with preparations of sucrosomial iron.

Conclusions: Based on the obtained data and international experience, there was formulated and substantiated the algorithm of differentiated therapy of IDS in patients with a mild form of IBD.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency syndrome, inflammatory bowel disease, treatment of anemia, sucrosomial iron, intravenous iron

Введение

Одним из наиболее частых и серьезных внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является анемия [1, 2]. Она значимо влияет на качество жизни больных, отражает тяжесть течения и активность заболевания [3, 4[. Частота анемии зависит от степени выраженности и активности воспалительного процесса [3, 5].

Ведущим компонентом развития анемии является дефицит железа (ДЖ), который определяется чаще, чем анемия [6, 7]. 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) [8–10]. Однако лидирующая роль в развитии анемии и другого перераспределительного варианта ДЖ принадлежит хроническому воспалению, которое определяет патогенез ВЗК [11–13]. Все эти варианты анемий развиваются 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) [14]. При абсолютном ДЖ с низким показателем ферритина сыворотки (ФС<30 мкг/л), анемия относится к железодефицитной анемии (ЖДА) и требует обязательного использования препаратов железа [14–16]. При выявлении высокого уровня маркеров воспаления, неадекватной продукции эндогенного эритопоэтина (ЭПО) и показателей ФС более 100 мкг/л состояния называют анемией хронической болезни (АХБ). Этот вариант ЖДС в первую очередь требует проведения противовоспалительной терапии, от эффективности которой будет зависеть успешность коррекции гемоглобина [12, 17].

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. Это 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 пероральные препараты плохо переносятся, внутривенные усугубляют течение воспалительного процесса, не назначаются рутинно, имеют большое количество ограничений в использовании [14, 16, 18]. Препараты рч-ЭПО требуют обязательного обследования пациента для исключения другого характера анемии, исследования содержания ЭПО, используются при резистентной к препаратам железа анемии, являются дорогостоящими [12, 14, 17, 19–21].

В последнее время появились публикации об успешном применении новой пероральной сукросомальной 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 [22].

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

Цель исследования – определить особенности ЖДС при ВЗК для проведения адекватного патогенетического лечения препаратами железа, охарактеризовать ЖДС при ВЗК по морфологическим показателям, обмену железа, маркерам воспаления и маркерам гипоксии, исследовать эффективность и переносимость пероральной сукросомальной формы железа у больных ВЗК с анемией, оценить результаты внутривенной ферротерапии у больных ВЗК с анемией и сравнить эффективность между пероральной терапией и внутривенными препаратами железа в этой группе больных.

Материалы и методы исследования

В исследование включили пациентов с доказанными ВЗК и анемией, госпитализированных в отделение воспалительных заболеваний кишечника отдела патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А. С. Логинова (МКНЦ) – всего 77 больных. Исследование было одобрено Этическими комитетами МКНЦ и РУДН. Диагнозы ЯК или БК подтверждали с помощью колоноскопии, ирригоскопии, рентгенологического исследования тонкой кишки, гистологического исследования.

Наличие анемии устанавливалось согласно критериям ВОЗ: при снижении концентрации Hb менее 13 г/дл у пациентов мужского пола и менее 12 г/дл – у женского.

Критерии включения:

- Наличие доказанного диагноза ВЗК
- Наличие анемии
- Отсутствие терапии препаратами железа в течение последних 6 месяцев.

Критерии исключения:

- Тяжелая форма ВЗК.
- Тяжелая анемия (Hb<7 г/дл по критериям ВОЗ), острая постгеморрагическая анемия.

- Гиперхромная макроцитарная анемия при среднем содержании гемоглобина в эритроците (MCH)> 32 пг, среднем объеме эритроцита (MCV)>100 фл.
- Доказанные злокачественные опухолевые заболевания, хроническая почечная недостаточность, заболевания крови.

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

Группа I: 27 пациентов для получения характеристик анемии (задача 1): диагноз (ЯК – 15, БК – 12), средний возраст (41,1±13,8 лет), пол (м – 12, ж – 16).

Группа II: 28 пациентов для исследования эффективности пероральной терапии сукросомальным железом (задача 2): диагноз (ЯК – 14, БК – 14), средний возраст (43,5±13,5 лет), пол (м – 8, ж – 20).

Группа III: 22 больных для оценки результатов внутривенной ферротерапии (задача 3): диагноз (ЯК – 15, БК – 7), средний возраст (37,3±13,1 лет), пол (м – 12, ж – 10).

Две последние группы для сравнения эффективности между пероральной терапией и внутривенными препаратами железа (задача 4).

Лабораторные методы исследования

- *Эритроцитарные показатели*: гемоглобин (Hb г/дл), эритроциты (RBC $\times 10^{12}$/л), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH, пг), средний объем эритроцитов (MCV, фл), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/час).
- *Показатели обмена железа*: сывороточное железо (СЖ, мкмоль/л), трансферрин (ТФ, г/л), ферритин сыворотки (ФС, мкг/л), общая железосвязывающая способность (ОЖСС, мкмоль/л), латентная железосвязывающая способность (ЛЖСС, мкмоль/л), насыщение трансферрина железом (НТЖ,%).
- *Витамины группы В в сыворотке*: B_{12} пг/л, B_9 нг/л.
- *Маркеры воспаления*: циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, ед), гепцидин (ГП, пг/мл), С-реактивный белок (СРБ, мг/л).
- *Маркеры гипоксии*: фактор, индуцированный гипоксией (HIF, пг/мл), эндогенный эритропоэтин (ЭПО, МЕ/мл).

Анкетирование

Для оценки переносимости перорального сукросомального железа исследовали выраженность симптомов ВЗК. Пациентов просили заполнить анкету, в которой были отражены по 5 основных жалоб на нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота и рвота, боли в животе, запоры, поносы, кровь в стуле и черный стул. Данные записывались до начала лечения, через 1 и 3 месяца после. Пациенты по каждому пункту заполняли анкету в баллах. При отсутствии или минимальном проявлении жалоб пациенты ставили 1 балл, при максимальном – 5 баллов. Далее высчитывались средние значения и по каждому симптому, и общей группе симптомов и сравнивались между собой в различные периоды лечения.

Дизайн исследования

Для исследования ЖДС при ВЗК по морфологическим характеристикам, обмену железа, маркерам воспаления и маркерам гипоксии у 27 пациентов подходящих по своим характеристикам для исследования (Группа I) проанализировали лабораторные данные у пациентов с ФС менее 30 мкг/л, ФС от 30 до 100 мкг/л и ФС более 100 мкг/л.

Для исследования эффективности и переносимости пероральной терапии сукросомальным железом у больных ВЗК с анемией отобрали 28 больных с ФС менее 100 мкг/л (Группа II). Эти пациенты пописывали информированное согласие, после чего в течение 3 месяцев получили сукросомальное железо по 1 капсуле (30 мг элементарного железа в капсуле) дважды в день. До начала лечения, через 1 и 3 месяца после начала они сдавали анализы крови и заполняли анкету. Исследование проводилось проспективно. Результаты анкетирования получены только у 20 из 28 пациентов.

Для оценки результатов внутривенной ферротерапии у больных ВЗК с анемией отбирали подходящих для исследования больных с ФС менее 100 мкг/л. 22 пациента (Группа III) получали во время нахождения в стационаре внутривенное железо по 100 мг за инъекцию ежедневно. Вводили от 500 до 1300 мг железа. В среднем количество введенного препарата составило 913,6±269,6 мг. До начала лечения и через 3 месяца после выписки исследовали результаты их первичных и контрольных лабораторных анализов. Исследование проводилось ретроспективно.

Все пациентам, получающим внутривенную и пероральную терапию железом одновременно назначали противовоспалительное лечение месалазином (или сульфасалазином), азатиоприном или глюкокортикостероидами (ГКС).

Для сравнения эффективности сукросомального перорального железа и внутривенной ферротерапии исследовали лабораторные показатели Группы II и Группы III (эритроцитарные показатели, показатели обмена железа и маркеры воспаления).

Статистическая обработка результатов

Рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибку среднего. Результаты указывали как M±σ. Статистическое различие вычисляли по критерию Манна-Уитни (U). Разницу определяли значимой при $p \leq 0{,}05$.

Собственные результаты

При подсчете соотношения пациентов с дефицитом железа и пациентов с его депонированием получилось, что 23 (85%) больных ВЗК с анемией имеют ДЖ (ФС<100 мкг/л), причем 21 (78%) – абсолютный дефицит (ФС<30 мкг/л), и только 4 (15%) его избыток (ФС>100 мкг/л). Группы с различным

Таблица 1.
Показатели эритроцитов, обмена железа и витаминов В в зависимости от содержания ФС, n – количество пациентов. Нормальные значения: МСН (28–32 пг), MCV (80–100 фл), СЖ (10–25 мкмоль/л), НТЖ (20–35%), B_{12} (300–800 пг/л), B_9 (4–14 нг/л)

Примечание:
* – среднее значение ниже нормы,
** – среднее значение выше нормы

ФС	n (%)	Показатели эритроцитов	Обмен железа	Витамины В
< 30 мкг/л	21 (78%)	МСН=25,2±3,8* MCV=80,8±6,4	СЖ=7,4±6,4* НТЖ=9,0±3,6*	B_{12}=338,8±271,1 B_9=9,1±0,6
30–100 мкг/л	2 (7%)	МСН=27,2±1,0* MCV=74,4±8,3*	СЖ=3,8±1,8* НТЖ=7,2±5,5*	B_{12}=140±28,3* B_9=9,1±0,6
> 100 мкг/л	4 (15%)	МСН=24,3±2,5* MCV=77,6±9,5*	СЖ=17,8±17,0 НТЖ=31,5±30,9	B_{12}=387,5±369,3 B_9=18,3±19,4**

Таблица 2.
Показатели маркеров воспаления и гипоксии в зависимости от содержания ФС. Нормальные значения: СОЭ (2–15 мм/час), ЦИК (<120 ед), ГП (40–80 пг/мл), HIF (< 5 пг/мл), ЭПО (8–20 МЕ/мл)

Примечание:
* – среднее значение ниже нормы,
** – среднее значение выше нормы

ФС	n (%)	Маркеры воспаления	Маркеры гипоксии
< 30 мкг/л	21 (78%)	СОЭ=26±16** ЦИК=194,9±81,4** ГП=165,2±206,1 **	HIF=10,6±7,5** ЭПО=47,6±88,4**
30–100 мкг/л	2 (7%)	СОЭ=56±9,9** ЦИК=220±70,7** ГП=26,5±0,7	HIF=3,3±0,8 ЭПО=26±8,5
> 100 мкг/л	4 (15%)	СОЭ=38±18,3** ЦИК=200±57,2** ГП=242,5±165,8**	HIF=11,5±7,2** ЭПО=4,8±1,4*

Рисунок 1.
Количество ЭПО МЕ/л в зависимости от содержания ФС в трех подгруппах

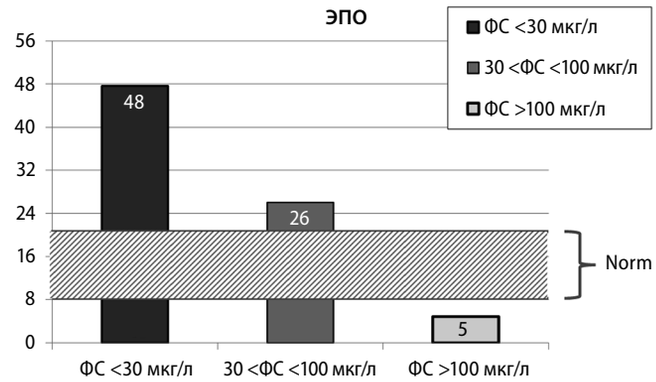


Таблица 3.
Показатели эритроцитов на фоне лечения сукросомальным железом

Показатели	До лечения/U-критерий (p до/через месяц)	Через 1 месяц/U-критерий (p через 1/3 месяца)	Через 3 месяца/U-критерий (p до/через 3 месяца)
Hb (г/л)	101,5±13,1/228.5 (p<0,01)	112,0±18,5/227 (p<0,01)	124,9±14,1/97.5 (p<0,01)
МСН (пг)	24,3±3,0	25,4±3,4/254 (p<0,05)	27,8±3,1/158.5 (p<0,01)
MCV (фл)	77,2±6,1	80,6±7,2/253 (p<0,05)	85,0±7,2/146 (p<0,01)
RBC ($\times 10^{12}$/л)	4,3±0,5	4,4±0,6	4,6±0,4/247 (p=0,01)

Таблица 4.
Показатели обмена железа на фоне лечения сукросомальным железом (указаны только показатели со статистически значимым приростом)

Показатели	До лечения/U-критерий (p) до/через месяц	Через 1 месяц/U-критерий (p) через 1/3 месяца	Через 3 месяца/U-критерий (p) до/через 3 месяца
СЖ (мкмоль/л)	4,5±2,2/256 (p<0,05)	7,7±6,0/230.5 (p<0,01)	10,1±4,4/108 (p<0,01)
ОЖСС (мкмоль/л)	66,1±11,5	63,9±8,7	58,7±12,4/239 (p<0,01)

Таблица 5.
Показатели маркеров воспаления на фоне лечения сукросомальным железом (указаны только показатели со статистически значимым приростом)

Показатели	До лечения/U-критерий (p) до/через месяц	Через 1 месяц/U-критерий (p) через 1/3 месяца	Через 3 месяца/U-критерий (p) до/через 3 месяца
СРБ (мг/л)	10,7±18,0	5,7±6,0	3,1±3,6/253,5 (p<0,05)
СОЭ (мм/час)	28,6±13,7/145 (p<0,01)	16,5±8,3	17,7±12,7/151 (p<0,01)

содержанием ФС не отличались по параметрам Hb. Его концентрация составила соответственно: 10,6±1,5 г/дл, 9,1±2,0 г/дл, 9,6±1,9 г/дл. Показатели эритроцитов, обмена железа и витаминов В в указанных подгруппах представлены в таблице 1, маркеров воспаления и гипоксии – в таблице 2.

По данным таблицы 1 видно, что вне зависимости от содержания ФС все анемии являются гипохромными микроцитарными, таким образом нельзя судить о степени и характере ДЖ по эритроцитарным показателям при ВЗК. В подгруппах с ДЖ (ФС<100 мкг/л) выявлены признаки нарушения обмена железа: низкие показатели СЖ и НТЖ, что доказывает железодефицитный эритропоэз при этих анемиях. Наоборот, при содержании ФС выше 100 мкг/л средние показатели СЖ и НТЖ соответствуют нормальным значениям, то есть причина развития анемий при высоком ФС иная, чем при низком.

Для обсуждения других причин развития анемий при ВЗК необходимо оценить результаты маркеров воспаления и гипоксии, определенных в трех указанных подгруппах (таблица 2). По полученным данным вне зависимости от степени дефицита железа (т.е. количества ФС) во всех подгруппах выявлены высокие средние значения маркеров воспаления. Таким образом, действительно ни в одной группе не получено истинной ЖДА, но все ЖДС имеют признаки АХБ.

Интересные показатели получены при исследовании маркеров гипоксии, где в группе с нормальными показателями ФС (от 30 до 100 мкг/л) не выявлено воздействия анемии на организм, то есть, доказана высокая адаптационная способность этой категории больных (но их всего 2 пациента). Остальные же 93% и при абсолютном ДЖ, и при его депонировании испытывают выраженное влияние гипоксии, что доказывается высоким средним значением HIF, а значит требуют обязательных лечебных мероприятий по коррекции анемии.

Наиболее интересная зависимость обнаружена при исследовании адекватности синтеза эндогенного эритропоэтина. Оказалось, что чем ниже ФС, чем выше продукция ЭПО (рисунок 1). При высоком ФС обнаружена неадекватная продукция ЭПО тяжести анемии, и мы не увидели изменений в обмене железа, поэтому в этом варианте ЖДС (а это 15% всех случаев) препараты железа вероятно, не окажут никакого эффекта, кроме отрицательного, так как вызовут активацию перекисного окисления липидов и усугубят воспалительный процесс.

Во всех подгруппах обследованных больных с различным уровнем ФС выявлены высокие маркеры воспаления, что требует проведения в обязательном порядке адекватной противовоспалительной терапии, которую хорошо сочетать с препаратами железа при ФС менее 100 мкг/л, то есть у 85% больных анемией и ВЗК.

У пациентов с высоким уровнем ФС (15% больных) лечение анемии надо начинать с противовоспалительных препаратов, а при отсутствии подъема гемоглобина им показан рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО).

Для исследования эффективности лечения сукросомальным железом провели сравнение эритроцитарных показателей (таблица 3) и обмена железа (таблица 4) в группе больных ВЗК и анемией а фоне трех месячной терапии (Группа II). Учитывая, что лечение проводилось на фоне постоянной противовоспалительной терапии, в обязательном порядке исследовались показатели маркеров воспаления параллельно с другими лабораторными тестами (таблица 5).

По данным таблицы 3 видно, что происходит динамический рост всех эритроцитарных показателей, причем эффективность лечения соответствует критериям ВОЗ, если ориентироваться на параметры Hb. То есть, через месяц терапии виден прирост средних значений гемоглобина более, чем на 10 г/л, а через 3 месяца – нормализация его показателей. Помимо Hb, отмечается практически полная нормализация среднего значения MCH и полная – MCV.

Наиболее быстрые изменения (уже через месяц после начала лечения) наступают в достоверном приросте Hb. В течении последующих двух месяцев значимо повышаются показатели Hb, MCH, MCV, а после окончания лечения статистический прирост отмечен по всем эритроцитарных показателях, что говорит о высокой эффективности сукросомального железа в лечении анемий при ВЗК, где другие пероральные препараты по литературным данным показали себя в качестве крайне малоэффективных средств.

Рассматривая результаты изменений обмена железа (таблица 4), на всех этапах лечения виден статистически значимый прирост СЖ, что вероятно и обусловливает подъем всех эритроцитарных показателей, нормализацию гемоглобина. Через 3 месяца лечения констатирована нормализация и статистически значимое уменьшение ОЖСС, что позволяет говорить о полной компенсации ДЖ на фоне терапии сукросомальным железом. Также отмечен динамический рост НТЖ, ФС, как основного маркера запасов железа в организме, однако эти показатели не достигли нормальных значений, что требует более длительной терапии препаратами железа.

По данным таблицы 5 выявлена нормализация показателей СРБ, статистически значимое снижение СРБ и СОЭ, что свидетельствует об эффективном противовоспалительном лечении.

Переносимость сукросомального железа представлена в таблице 6. По полученным данным видно динамическое снижение средних показателей выраженности всех жалоб на нарушение функции ЖКТ, статистически значимое уменьшение общих жалоб со стороны ЖКТ ($U=117,5$, $p<0,05$) и симптомов диареи через месяц ($U=129$, $p=0,05$) и через 3 месяца после лечения ($U=112$, $p<0,05$) на фоне пероральной терапии сукросомальным железом. Полученные показатели говорят о высокой переносимости и безопасности данного вида лечения, причем ни один пациент не прервал прием препарата и не отказался от терапии.

Для сравнения эффективности перорального сукросомального и внутривенного железа исследованы эритроцитарные показатели, обмен железа и маркеры воспаления до начала лечения и через 3 месяца (Группа III).

Таблица 6.
Симптомы нарушения функции ЖКТ на фоне лечения сукросомальным железом

Симптомы	Средний балл (от 1 до 5)		
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Общие жалобы на нарушение функции ЖКТ	2,1±0,8	1,9±0,7	1,5±0,3
Тошнота, рвота	1,4±0,8	1,3±0,6	1,1±0,2
Боли в животе	2,5±1,4	2,0±0,9	1,9±0,8
Запоры	2,1±1,4	1,5±1,2	1,4±0,9
Поносы	2,4±1,1	2,0±1,5	1,6±0,8
Кровь в стуле, черный стул	2,0±1,3	2,0±1,2	1,8±0,8

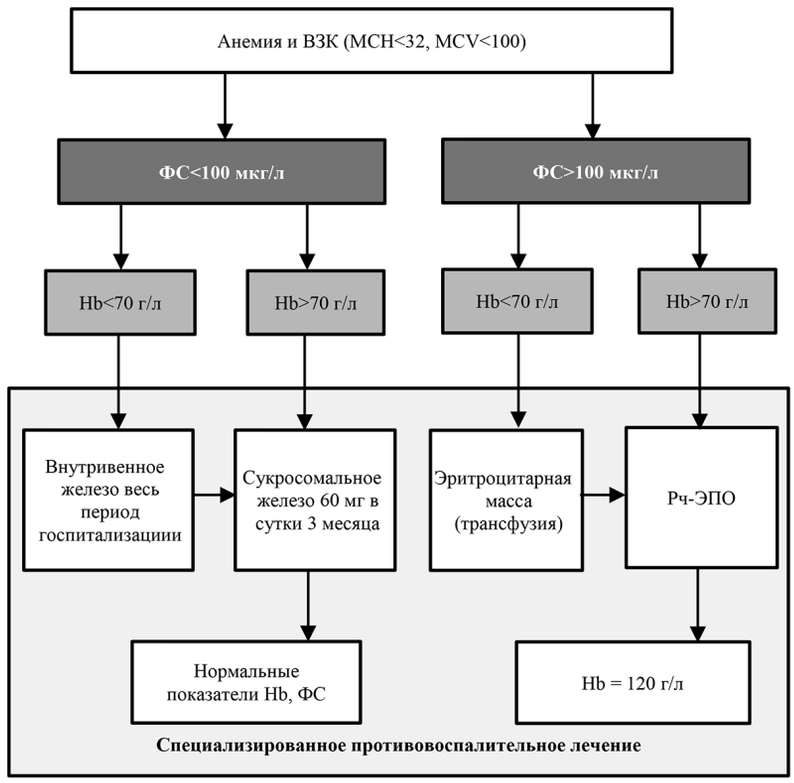
Таблица 7.
Показатели эритроцитов на фоне лечения внутривенным железом

Показатели	До лечения	Через 3 месяца	U-критерий (p) до/через 3 месяца
Hb (г/л)	100,1±15,6	115,7±17,4	115 (p<0,01)
MCH (пг)	25,8±2,7	26,6±4,1	–
MCV (фл)	81,9±6,0	84,4±7,3	–
RBC ($x10^{12}$/л)	4,1±0,6	4,5±0,6	124.5 (p<0,01)

Таблица 8.
Показатели обмена железа и маркеры воспаления на фоне лечения внутривенным железом

Показатели	До лечения	Через 3 месяц	U-критерий (p) до/через 3 месяца
СЖ (мкмоль/л)	5,4±5,4	7,9±6,1	–
СРБ (мг/л)	27,4±42,1	7,6±13,2	155 (p<0,05)

Рисунок 2.
Схема лечения ЖДС при нетяжелой форме ВЗК



По полученным данным, имеет место положительная динамика в виде роста эритроцитарных показателей (таблица 7). Имеет место статистически значимый прирост Hb и RBC, однако средние показатели гемоглобина не достигли нормальных значений, также через три месяца лечения сохраняется гипохромия эритроцитов. Отсутствие нормализации MCH свидетельствует о сохраняющейся недостаточности железа для адекватного синтеза гемоглобина в эритрокариоцитах.

Исследуя содержание СЖ и маркеры воспаления (СРБ) (таблица 8), получили данные о хорошей эффективности противовоспалительной терапии и снижении ДЖ. Однако, несмотря на статистически значимое снижение СРБ через 3 месяца лечения, все равно его содержание превышает нормальные значения. По уровню СЖ не получено достоверного увеличения, что говорит о недостаточной эффективности внутривенных препаратов железа, при условии их использования в условиях однократной госпитализации.

Учитывая положительный ответ по концентрации гемоглобина, вероятнее всего, для достижения лучшего эффекта при использовании внутривенных препаратов железа, больным потребуется повторная госпитализация в течении 3 месяцев лечения, для повторного исследования запасов железа и продолжения внутривенной ферротерапии или после выписки из стационара перевод на пероральное сукросомальное железо.

По параметрам эритроцитов и Hb, RBC, СЖ, СРБ, не получено отличий между Группой II и Группой III. Однако, через 3 месяца лечения в Группе II удалось получить нормальные средние показатели Hb (124,9±14,1 г/л), а Группе III – только (115,7±17,4 г/л). В результате проведенного лечения в Группе II удалось получить нормализацию Hb у 19 из 28 больных (68% случаев). В Группе III – только у 4 из 22 больных (18% случаев).

Таким образом, эффективность сукросомального железа, которое можно применять непрерывно в течение и госпитального, и амбулаторного этапов лечения оказалась значительно выше, чем внутривенного, ограниченного только стационарным этапом.

На рисунке 2 преведена схема лечения ЖДС при ВЗК, согласно которой при ФС менее 100 мкг/л показано лечение препаратами железа. При тяжелой анемии, согласно литературным данным и рекомендациям показано лечение внутривенными препаратами железа, при легкой и умеренной, по нашим данным, лечение лучше проводить перорально с использованием сукросомального железа. После выписки из стационара пациентов с тяжелой анемией надо переводить на пероральный прием суросомиального железа, как безопасного и эффективного способа восстановления ДЖ. При ФС более 100 мкг/л – терапия железом не показана, в зависимости от тяжести анемии можно использовать выжидательную тактику, терапию препаратами рч-ЭПО или трансфузии эритроцитарной массы (при тяжелой анемии). Во всех случаях антианемическое лечение должно проводиться на фоне противовоспалительного лечения ВЗК.

Выводы

1. ЖДС при ВЗК являются ЖДА+АХБ в 85% и АХБ в 15%. Рутинное назначение препаратов железа при лечении анемии у больных ВЗК не показано без определения ФС.
2. Доказана высокая эффективность и переносимость пероральной формы сукросомального железа по нормализации средних значений Hb, лабораторным критериям (p<0,01), снижению клинических симптомов ВЗК (0,05) у пациентов с ФС менее 100 мкг/л.
3. Терапия внутривенными препаратами железа обладает значимой эффективностью, но противопоказана у 15% больных ВЗК и недостаточна для полной нормализации Hb. Требуется дальнейшая повторная госпитализация и продолжение внутривенной терапии или перевод пациентов на пероральное железо для достижения целевых показателей эритроцитов и обмена железа.
4. Пероральные препараты сукросомального железа позволяют нормализовать Hb у 68% больных, что больше, чем при использовании внутривенной ферротерапии (18%), однако лечение в течение 3 месяцев может быть недостаточно для полной нормализации запасов железа в организме.

Литература | References

1. *Filmann N., et al.* Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual data meta-analysis. Inflammatory Bowel Diseases, 2014; 20 (5): 936–45.
2. *Testa A. et al.* The burden of anemia in patients with inflammatory bowel diseases. Digestive and Liver Disease, 2016; 48 (3): 267–70.
3. *Cronin C.C., Shanahan F.* Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 2001; 96: 2296–98.
4. *Pizzi L.T., Weston C. M., Goldfarb N. I., Moretti D., Cobb N., Howell J. B., Infantolino A., Dimarino A. J., Cohen S.* Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 2006; 12: 47–52.
5. *Wilson A, Reyes E, Ofman J.* Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004; 116. Suppl 7A: 44S-49S.
6. *Gomollón F., Gisbert J.* Anemia and inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol, 2009; 15 (37): 4659–65.
7. *Pratt JJ, Khan KS.* Non-anaemic iron deficiency – a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. European Journal of Haematology, 2016; 96: 618–28.
8. *Vijverman A., Piront P., Belaiche J., Louis E.* Evolution of the prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel diseases between 1993 and 2003. Acta Gastroenterol Belg, 2006; 69: 1–4.
9. *Dignass A.U., Gasche C., Bettenworlh D. et al.* European Crohnis and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory diseases. J Crohns Colitis, 2015; 9: 211–22.
10. *Uritski R., Barshack I., Bilkis I., Ghebremeskel K., Reifen R.* Dietary iron affects inflammatory status in a rat model of colitis. J Nutr. 2004; 134 (9): 2251–55.
11. *Goodnough L.T., Nissenson A. R.* Anemia and its clinical consequences in patients with chronic diseases. Am J Med, 2004; 116.
12. *Rukavitsyn O. A.* Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment.*Oncohematology.* 2016;11(1):37–46.
13. *Gisbert J.P., F. Gomollon.* Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103 (5). P. 1299–1307.

14. *Chistyakova A.V., Stuklov N. I., Pivnik A. V.* Iron deficiency anemia diagnosis and treatment approaches in gastroenterological patients. RMJ, 2015; 13: 781–84.
15. *Auerbach M., Adamson J. W.* How we diagnose and treat iron deficiency anemia. American journal of hematology, 2016; 91: 31–38.
16. *Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S., et al.* Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin, 2013; 29: 291.
17. *Gasché C., Reinisch W., Lochs H., Parsaei B., Bakos S., Wyatt J., Fueger G. F., Gangl A.* Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. Dig Dis Sci, 1994; 39: 1930–34.
18. *Dignass A.U., et al.* European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis, 2015; 9 (3): 211–22.
19. *Tobu M., Iqbal O., Fareed D., et al.* Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost, 2004; 10: 225–32.
20. *Koutroubakis I.E., Karmiris K., Makreas S., Xidakis C., Niniraki M., Kouroumalis E. A.* Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006; 18: 421–25.
21. *Kulnigg S., Gasche C.* Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 2006; 24: 1507–23.
22. *Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., Giordano G., Equitani F.* Sucrosomial Iron: A New Highly Bioavaible Oral Iron Supplement. Blood, 2015; 126: 4561.