

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

**АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

Минск, БелМАПО
2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

**АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2020

УДК 616.155.194:616.34-002(075.9)

ББК 54.11+54.133я73

А 66

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 6 от 29.09.2020

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере дополнительного
образования взрослых по профилю образования «Здравоохранение»
от 07 октября 2020 года (протокол № 6)

Авторы:

Столярова Т.А., аспирант кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Мараховский Ю.Х., заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Жарская О.М., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук

Адаменко Е.И., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, доцент

Карасёва Г.А., доцент кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Романова О.Н., заведующий кафедрой детских инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук д.м.н., профессор

1-я кафедра внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

А 66

Анемии у пациентов с неинфекционными воспалительными заболеваниями кишечника: учеб.-метод. пособие /Т.А. Столярова [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2020 – 26 с.

ISBN 978-985-584-511-0

В учебно-методическом пособии представлен метод дифференциальной диагностики анемий у пациентов с неинфекционными воспалительными заболеваниями кишечника, а также способ лечения анемий в зависимости от этио-патогенетического фактора их развития.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Гастроэнтерология», повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики.

УДК 616.155.194:616.34-002(075.9)

ББК 54.11+54.133я73

ISBN 978-985-584-511-0

© Столярова Т.А. [и др.], 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК	8
1.1. ПЕРЕЧЕНЬ ДОКУМЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК	8
1.2. АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК	9
2. ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК	13
3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	20
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	22
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	23
ПРИЛОЖЕНИЕ А	
Простая шкала для оценки эндоскопической активности болезни Крона (SES- CD)	24
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	
Уровни гемоглобина для диагностирования анемии на высоте уровня моря (г/л) согласно ВОЗ (1968 г).	24
ПРИЛОЖЕНИЕ В	
Метод дифференциальной диагностики анемии у пациентов с ВЗК	25

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АХЗ	–	анемия хронического заболевания
АХЗ+ЖДА	–	анемия хронического заболевания в сочетании с железодефицитной анемией
БК	–	болезнь Крона
БЧШМ	–	балл по частичной шкале Мейо
БШМ	–	балл по шкале Мейо
ЖДА	–	железодефицитная анемия
ИАБК	–	индекс активности болезни Крона
ОАК	–	общий анализ крови
СРБ	–	С-реактивный белок
ЯК	–	язвенный колит
% НТЖ	–	процент насыщения трансферрина железом
Fe	–	железо
Fe (III)	–	трехвалентное железо
MCH	–	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> – средний корпускулярный гемоглобин
RDW	–	Red blood cell distribution width – ширина распределения эритроцитов
SES-CD	–	простая шкала для оценки эндоскопической активности болезни Крона
sTfR	–	растворимый трансферриновый рецептор
sTfR/Log Fer	–	показатель соотношения уровня растворимого трансферринового рецептора к логарифму ферритина

ВВЕДЕНИЕ

К группе неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), указанные в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

Анемия является наиболее частым внекишечным проявлением и системным осложнением ВЗК, ухудшает качество жизни пациентов с ЯК и БК, меняет необходимость проведения медикаментозной терапии, является важным предиктором повышения риска госпитализации и увеличивает риск летального исхода у пациентов с ВЗК [1].

Распространенность анемии при ВЗК широко варьирует. Частота анемии может зависеть от возраста пациентов, активности заболевания, наличия сопутствующей патологии, и составляет по данным различных авторов 10,2%-72,7% у пациентов с БК и 8,8%-66,6% у пациентов с ЯК [2, 3].

В качестве причин развития анемий при ВЗК могут выступать дефицит железа, хроническое воспаление, дефицит фолиевой кислоты и витамина В12, угнетающее кроветворение действие лекарственных средств (при возникновении нежелательной реакции), используемых для терапии ВЗК (месалазин, 6-меркаптопурин, азатиоприн и др.) [4].

Преобладающими видами анемий, ассоциированных с ВЗК, являются железодефицитная (ЖДА), анемия хронического заболевания (АХЗ) либо их комбинация (АХЗ+ЖДА), в то же время при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать другие вероятные патогенетические механизмы развития анемии [5].

Дефицит железа может быть обусловлен рядом патогенетических факторов, однако основной вклад вносит увеличение потерь железа за счет кровавой диареи, которая наблюдается у преобладающего числа пациентов с активным ЯК и у 40% – с БК, в остальных случаях ВЗК имеет место скрытая потеря крови через ЖКТ. Имеются данные о том, что пациенты с ВЗК меньше получают железа с пищей. Так, потребление железа пациентами с БК составляет 9,3 мг/сут, в то время как в группе лиц контроля – 11,6 мг/сут. При БК с поражением проксимальных отделов тонкой кишки дополнительным механизмом развития анемии может стать нарушение всасывания железа вследствие воспалительного повреждения дуоденальной слизистой оболочки [6].

АХЗ сопровождается патологическими состояниями, характеризующиеся активацией иммунной системы и повышением концентрации в крови провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО- α),

интерферона гамма (ИФН-гамма) и трансформирующего фактора роста β (ТРФ-бета), что ведет к уменьшению выработки эритропоэтина и снижению чувствительности эритроидных клеток-предшественников к его стимулирующему воздействию [7].

Высокая концентрация в крови провоспалительных цитокинов также стимулирует синтез печенью белка гепсидина, снижающего экспорт железа из макрофагов и его транспорт к эритробластам, что вызывает функциональный дефицит железа – состояние, при котором запасы железа в организме нормальные или повышенные, но железо недоступно для эритропоэза [8, 9].

У пациентов с ВЗК и анемией истинный и функциональный дефициты железа могут сочетаться, приводя к развитию смешанного варианта анемии – ЖДА в комбинации с АХЗ.

Дифференциальная диагностика анемий в зависимости от их механизма развития имеет принципиальное значение и определяет терапевтическую тактику.

В 2016 опубликован консенсусный документ Европейской организации по изучению ЯК и БК (ЕССО) – Европейский Консенсус по диагностике и ведению железодефицита и анемии при ВЗК (European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases, 2015). Согласно представленному консенсусу для проведения дифференциальной диагностики анемий у пациентов с ВЗК предложено проводить оценку лабораторных показателей, таких как ширина распределения эритроцитов (МСН), средний объем эритроцитов (МСV), содержание ретикулоцитов, уровень С-реактивного белка, ферритина и процента насыщения трансферрина железом в сочетании с оценкой активности ВЗК. При необходимости лабораторное исследование может быть дополнено оценкой таких показателей, как уровень растворимого трансферринового рецептора (sTfR), индекс отношения уровня растворимого трансферринового рецептора к логарифму ферритина (sTfR/ logFerritin), анализом содержания фолиевой кислоты и витамина В12 и др. [10].

Однако, рекомендации по диагностике и лечению анемии у пациентов с ВЗК, представленные Европейской организации по изучению ЯК и БК (ЕССО), не могут полностью использоваться в Республике Беларусь из-за ряда особенностей, существующих в нашей стране. Одной из таких особенностей является отсутствие четкого алгоритма, основанного на применении доступных в Республике Беларусь методов исследования для проведения дифференциальной диагностики анемий у пациентов с ВЗК.

Кроме того, отсутствует единый стандартизированный подход по оценке степени тяжести анемии в зависимости от уровня гемоглобина из-за использования в практической работе врачей различных классификаций.

Таким образом, проблема анемий при ВЗК в нашей стране требовала отдельного дополнительного изучения и для адаптации международных рекомендаций к реальным условиям Республики Беларусь.

Авторы данного пособия на основе проведенного исследования по оценке механизмов развития анемий у пациентов с ВЗК в Республике Беларусь и анализа их клинико-патогенетического значения с учетом имеющихся международных рекомендаций разработали алгоритм дифференциальной диагностики анемий у пациентов с ЯК и БК и способы их коррекции.

1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

1.1. Перечень документов и результатов исследований пациентов, необходимых для проведения дифференциальной диагностики анемий у пациентов с ВЗК:

1 Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 54 от 01.06.2017 г.).

2 Инструкция по применению «Переливание донорской крови и ее компонентов» (регистрационный № 118–1103 от 1 декабря 2003)

3 Опросники для оценки клинической или клинико-эндоскопической активности ЯК (балл по частичной шкале Мейо (БЧШМ) или балл по шкале Мейо (БШМ)), опросник для оценки клинической активности БК (индекс клинической активности БК (ИАБК)) (приложение 6 клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения») и шкала для оценки эндоскопической активности БК (простая шкала для оценки эндоскопической активности БК – (SES-CD)) (приложение А).

4 Результаты общего анализа крови (ОАК) пациента с ВЗК, включая оценку показателей среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина (MCH) в эритроцитах, ширину распределения эритроцитов (RDW), концентрации ретикулоцитов.

5 Результаты оценки в биохимическом анализе крови пациента с ВЗК и анемией уровня С-реактивного белка (далее – СРБ).

6 Результаты оценки в крови пациента с ВЗК и анемией основных показателей обмена железа (оценка уровня ферритина, трансферрина, сывороточного железа, процента насыщения трансферрина сывороточным железом (%НТЖ), уровня растворимого трансферринового рецептора (sTfR) и показателя соотношения уровня растворимого трансферринового рецептора к логарифму уровня ферритина в крови - sTfR/Log Fer).

Показатель % НТЖ <20 – отсекающее значение для диагностики ЖДА или АХЗ.

Показатель соотношения sTfR/Log Fer >2 – отсекающее значение для диагностики ЖДА.

Показатель соотношения sTfR/Log Fer <1 – отсекающее значение для диагностики АХЗ.

7 Результаты исследования крови пациента с ВЗК и анемией на уровень витамина В12, фолиевой кислоты.

1.2. Алгоритм проведения дифференциальной диагностики анемий у пациентов с ВЗК:

1.1. Пациентам с ВЗК выполняют ОАК согласно требованиям приложения 3 клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

1.2. Оценивают результаты ОАК у пациентов с ВЗК, при наличии признаков анемии определяют ее тяжесть согласно классификации ВОЗ (1968г) (приложение Б).

При выявлении у пациента с ВЗК анемии показано определение в периферической крови концентрации ретикулоцитов.

При выявлении у пациентов с ВЗК гиперхромной и/или макроцитарной анемии (повышение показателей MCV и MCH соответственно) показано определение в крови уровня витамина В12 и фолиевой кислоты независимо от дальнейших этапов дифференциальной диагностики.

1.3. Проводят опрос, физикальный осмотр, оценку статуса питания пациентов с ВЗК и анемией и на основании полученной информации оценивают степень клинической активности ЯК по БЧШМ или клинической активности БК по ИАБК.

1.4. Пациентам с ВЗК и анемией проводят илеоколоноскопию при наличии показаний в соответствии с требованиями приложения 3 клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

С учетом результатов илеоколоноскопии оценивают степень клинко-эндоскопической активности ЯК по БШМ или степень эндоскопической активности БК по SES-CD.

1.5. Пациентам с ВЗК и анемией проводят оценку уровня СРБ, ферритина, трансферрина, сывороточного железа в крови, рассчитывают % НТЖ. Расчет % НТЖ выполняют по формуле:

$$\% \text{ НТЖ} = (\text{сывороточное железо (мкмоль/л)} / \text{трансферрин (в г/л)}) \times 3,89.$$

1.6. С учетом результатов выполненной оценки клинической или клинко-эндоскопической активности ВЗК, уровня СРБ, ферритина, % НТЖ для дифференциальной диагностики анемии у пациентов с ВЗК необходимо (приложение В):

1.6.1. Пациентам с ВЗК легкой степени активности или ремиссией заболевания и анемией, уровнем СРБ в пределах референтных значений при уровне ферритина <30 мкг/л и % НТЖ <20 установить диагноз ЖДА.

1.6.2. Пациентам с ВЗК легкой степени активности или ремиссией заболевания и анемией, уровнем СРБ в пределах референтных значений при уровне ферритина <30 мкг/л и % НТЖ >20 показано определить соотношение sTfR/Log Fer.

1.6.2.1. У пациентов с ВЗК легкой степени активности или ремиссией заболевания и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений, уровнем ферритина <30 мкг/л, % НТЖ >20 , соотношением sTfR/Log Fer >2 установить диагноз ЖДА.

1.6.2.2. У пациентов с ВЗК легкой степени активности или ремиссией заболевания и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений, уровнем ферритина <30 мкг/л, % НТЖ >20 , соотношением sTfR/Log Fer <2 определить уровень фолиевой кислоты и витамина В12.

В случае выявления дефицита фолиевой кислоты или витамина В12 пациентам с ВЗК и анемией установить диагноз фолиеводефицитной анемии или В12-дефицитной анемии соответственно.

При уровне фолиевой кислоты и витамина В12 в пределах референтных значений пациентам с ВЗК и анемией показана консультация врача-гематолога с предоставлением подробной информации о выполненных исследованиях и проводимой медикаментозной терапии ВЗК для исключения медикаментозно-ассоциированной анемии и анемии другой этиологии.

1.6.3. Пациентам с ВЗК легкой степени активности и ремиссией заболевания, и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений при уровне ферритина 30-100 мкг/л и %НТЖ <20 установить диагноз ЖДА.

1.6.4. Пациентам с ВЗК легкой степени активности или ремиссией заболевания и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений при уровне ферритина 30-100 мкг/л и % НТЖ >20 определить уровень фолиевой кислоты и витамина В12.

В случае выявления дефицита фолиевой кислоты или витамина В12 пациентам с ВЗК и анемией установить диагноз фолиеводефицитной анемии или В12-дефицитной анемии соответственно.

При уровне фолиевой кислоты и витамина В12 в пределах референтных значений пациенту с ВЗК и анемией показана консультация врача-гематолога с предоставлением подробной информации о выполненных исследованиях и проводимом лечении ВЗК для исключения медикаментозно-ассоциированной анемии и анемии другой этиологии.

1.6.5. Пациентам с ВЗК легкой степени активности или ремиссией заболевания и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений при уровне ферритина >100 мкг/л и % НТЖ <20 определить соотношение sTfR/Log Fer.

1.6.5.1. У пациентов с ВЗК и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений, уровнем ферритина >100 мкг/л, % НТЖ <20 , соотношением $sTfR/Log\ Fer >2$ установить диагноз АХЗ в сочетании с ЖДА.

1.6.5.2. У пациентов с ВЗК и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений, уровнем ферритина >100 мкг/л, % НТЖ <20 , соотношением $sTfR/Log\ Fer <1$ установить диагноз АХЗ.

1.6.6. Пациентам с ВЗК легкой степени активности и анемией с уровнем СРБ в пределах референтных значений при уровне ферритина >100 мкг/л и %НТЖ >20 определить уровень фолиевой кислоты и витамина В12.

В случае выявления дефицита фолиевой кислоты или витамина В12 пациенту с ВЗК и анемией установить диагноз фолиеводефицитной анемии или В12-дефицитной анемии соответственно.

При уровне фолиевой кислоты и витамина В12 в пределах референтных значений пациенту с ВЗК и анемией показана консультация врача-гематолога с предоставлением подробной информации о выполненных исследованиях и проводимом лечении ВЗК для исключения медикаментозно-ассоциированной анемии и анемии другой этиологии.

1.6.7. Пациентам с ВЗК умеренной или высокой степени активности и анемией с уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина <30 мкг/л и % НТЖ <20 установить диагноз ЖДА.

1.6.8. Пациентам с ВЗК умеренной или высокой степени активности и анемией с уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина <30 мкг/л и % НТЖ >20 показано определить соотношение $sTfR/Log\ Fer$.

1.6.8.1. У пациентов с ВЗК и анемией и уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина <30 мкг/л, % НТЖ >20 и соотношении $sTfR/Log\ Fer >2$ установить диагноз ЖДА.

1.6.8.2. У пациентов с ВЗК и анемией и уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина <30 мкг/л, % НТЖ >20 и соотношении $sTfR/Log\ Fer <2$ определить уровень фолиевой кислоты и витамина В12.

В случае выявления дефицита фолиевой кислоты или витамина В12 пациенту с ВЗК и анемией установить диагноз фолиеводефицитной анемии или В12-дефицитной анемии соответственно.

При уровне фолиевой кислоты и витамина В12 в пределах референтных значений пациенту с ВЗК и анемией показана консультация врача-гематолога с предоставлением подробной информации о выполненных исследованиях и проводимом лечении ВЗК для исключения медикаментозно-ассоциированной анемии и анемии другой этиологии.

1.6.9. Пациентам с ВЗК умеренной и высокой степени активности, уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина 30-100 мкг/л и % НТЖ <20 установить диагноз АХЗ+ЖДА.

1.6.10. Пациентам с ВЗК умеренной и высокой степени активности, уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина 30-100 мкг/л и % НТЖ >20 определить уровень фолиевой кислоты и витамина В12.

В случае выявления дефицита фолиевой кислоты или витамина В12 пациенту с ВЗК и анемией установить диагноз фолиеводефицитной анемии или В12-дефицитной анемии соответственно.

При уровне фолиевой кислоты и витамина В12 в пределах референтных значений пациенту с ВЗК и анемией показана консультация врача-гематолога с предоставлением подробной информации о выполненных исследованиях и проводимом лечении ВЗК для исключения медикаментозно-ассоциированной анемии и анемии другой этиологии.

1.6.11. Пациентам с ВЗК умеренной и высокой степени активности, уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина >100 мкг/л и % НТЖ <20 установить диагноз АХЗ.

1.6.12. Пациентам с ВЗК умеренной и высокой степени активности, уровнем СРБ, превышающем референтные значения, уровнем ферритина >100 мкг/л и % НТЖ >20 определить уровень фолиевой кислоты и витамина В12.

В случае выявления дефицита фолиевой кислоты или витамина В12 пациенту с ВЗК и анемией установить диагноз фолиеводефицитной анемии или В12-дефицитной анемии соответственно.

При уровне фолиевой кислоты и витамина В12 в пределах референтных значений пациенту с ВЗК и анемией показана консультация врача-гематолога с предоставлением подробной информации о выполненных исследованиях и проводимом лечении ВЗК для исключения медикаментозно-ассоциированной анемии и анемии другой этиологии.

1.7. При формулировке диагноза пациенту с ВЗК и анемией указывают патогенетический механизм развития анемии с учетом проведенной дифференциальной диагностики анемии и степень тяжести анемии.

2. ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

Лечение анемии у пациентов с ВЗК зависит от степени тяжести анемии, патогенетического механизма ее развития и степени активности ВЗК.

При установлении у пациента с ВЗК диагноза анемии тяжелой степени или умеренной степени тяжести с выраженными циркуляторными нарушениями показана трансфузия эритроцитарной массы независимо от механизма развития анемии (трансфузию эритроцитарной массы проводят согласно инструкции «Переливание донорской крови и ее компонентов»).

Лечение анемии после трансфузии эритроцитарной массы осуществляют с учетом ее основного патогенетического механизма, степени активности ВЗК и степени тяжести анемии.

2.1. При ЖДА показана терапия лекарственными средствами, содержащими железо (Fe).

2.1.1. Парентеральное введение лекарственных средств, содержащих трехвалентное железо (Fe (III) - Fe (III) - карбоксимальтозат для внутривенного введения или гидроксид железа (III) с полиизомальтозой для внутримышечного введения) осуществляют в следующих случаях:

- ВЗК умеренной и высокой степени активности по клиническим и/или эндоскопическим данным;

- снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л независимо от степени активности ВЗК;

- непереносимость пероральных форм лекарственных средств, содержащих Fe;

- неэффективность терапии пероральными формами лекарственных средств, содержащих Fe.

2.1.1.1. Курсовую дозу лекарственных средств, содержащих Fe (III) для парентерального введения, рассчитывают по формуле Ганзони:

Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb – фактический Hb) [г/л] × 0,24 + содержание депонированного железа [мг], где целевой уровень гемоглобина (Hb) у человека с массой тела более 35 кг = 150 г/л, депо железа = 500 мг.

2.1.1.2. Контроль ОАК и ретикулоцитов проводят на 7 день лечения, по результатам осуществляют оценку соответствия критериям эффективности терапии ЖДА (п. 2.1.3 учебного пособия).

При соответствии критериям эффективности терапии ЖДА последующие контрольные исследования ОАК и ретикулоцитов, оценку

уровней ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ проводят через 14, 30 и 90 дней после окончания лечения ЖДА с оценкой соответствия критериям эффективности терапии ЖДА.

При несоответствии критериям эффективности терапии ЖДА на 7 день лечения показано повторное проведение исследований на 10 день лечения: ОАК с оценкой ретикулоцитов, уровни ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ, СРБ и оценка степени клинической активности ВЗК. На основании полученных данных проводят повторную дифференциальную диагностику анемии, согласно предложенному алгоритму (пункт 1.2 учебно-методического пособия).

При подтверждении ЖДА продолжают использование лекарственных средств Fe (III) для парентерального введения, курсовую дозу рассчитывают, согласно пункту 2.1.1.1. учебно-методического пособия. Контрольное исследование ОАК и ретикулоцитов, оценку уровня ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ проводят через 14, 30 и 90 дней после окончания лечения ЖДА.

При установлении другого патогенетического механизма развития анемии показана консультация гематолога с последующей коррекцией лечения.

2.1.2. Лечение пероральными формами лекарственных средств, содержащих гидроксидполимальтозный комплекс Fe (III) (ГПК Fe (III)), проводят при ремиссии или легкой степени клинической и/или клинко-эндоскопической активности ВЗК.

2.1.2.1. Пероральные формы лекарственных средств, содержащих ГПК Fe (III), назначают в дозе 100 мг в сутки. Длительность лечения определяют индивидуально под контролем ОАК, ретикулоцитов и показателей обмена железа (ферритин, сывороточное железо, трансферрин и % НТЖ) с оценкой соответствия критериям эффективности терапии ЖДА до нормализации уровня гемоглобина.

2.1.2.2. Контроль ОАК и ретикулоцитов проводят на 10-14 день лечения пероральными формами лекарственных средств, содержащих, ГПК Fe (III), оценивают соответствие критериям эффективности терапии ЖДА пероральными формами лекарственных средств, содержащих ГПК Fe (III) (пункт 2.1.3 учебно-методического пособия).

При соответствии критериям эффективности терапии ЖДА проводят контроль ОАК, оценку уровня ферритина, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ через 30 и 60 дней от начала терапии с оценкой соответствия критериям эффективности терапии ЖДА.

При несоответствии критериям эффективности терапии ЖДА проводят исследования уровней ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ, СРБ и оценку степени клинической активности ВЗК. На основании полученных данных проводят повторную дифференциальную диагностику анемии у пациента с ВЗК для исключения другого патогенетического механизма развития анемии.

При подтверждении ЖДА и сохранении показаний для терапии пероральными формами лекарственных средств, содержащих ГПК Fe (III), продолжают использование пероральных форм лекарственных средств, содержащих ГПК Fe (III), до 4 недель с последующим контролем ОАК и ретикулоцитов, оценкой уровня ферритина, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ и оценкой соответствия критериям эффективности терапии ЖДА.

При соответствии критериям эффективности терапии ЖДА лекарственными средствами содержащих ГПК Fe III на 4-ой неделе терапии продолжают использование пероральных форм лекарственных средств, содержащих ГПК Fe III, до нормализации уровня гемоглобина.

При подтверждении ЖДА по данным проведенных исследований и несоответствии критериям эффективности терапии ЖДА пероральными формами лекарственных средств, содержащих ГПК Fe III, на 4-ой неделе терапии показано использование лекарственных средств, содержащих Fe (III) для парентерального введения.

При определении другого механизма развития анемии на 14-й день или 4-ой неделе лечения пероральными формами лекарственных средств, содержащих ГПК Fe (III), показана консультация гематолога с последующей коррекцией лечения.

2.1.3 Критериями эффективности терапии ЖДА у пациента с ВЗК считают следующие признаки:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения лекарственными средствами, содержащими железо (III): количество ретикулоцитов повышается на 2-3% или 20-30% по сравнению с их количеством до начала терапии;

- повышение концентрации гемоглобина к концу 4-ой недели лечения препаратами железа на 20 г/л и гематокрита на 3% по отношению к значениям данных показателей до начала терапии;

- исчезновение клинических проявлений анемии через 1-1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;

- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3 мес. от начала лечения, что контролируется по нормализации концентрации ферритина сыворотки крови, % НТЖ.

2.1.4. После разрешения ЖДА проводят контроль ОАК, ферритина, СРБ, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ каждые 3 месяца в течение 1 года.

2.2. При сочетании АХЗ и ЖДА и умеренной или высокой степени активности ВЗК показана терапия лекарственными средствами, содержащими Fe (III) для парентерального введения, в сочетании с проведением лечения ВЗК в соответствии клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»

2.2.1. Курсовую дозу лекарственных средств, содержащих Fe (III) для парентерального введения, рассчитывается по формуле Ганзони (п. 2.1.1.1 учебно-методического пособия)

2.2.2. Оценку степени активности ВЗК (БЧШМ или БШМ для ЯК; ИАБК и/или SES-CD для БК) и ОАК проводят на 3, 7 и 14 дни лечения, контроль уровня СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ проводят на 7, 14 дни лечения анемии.

При соответствии критериям эффективности терапии АХЗ+ЖДА на 14-й день терапии показано продолжить проводимое лечение. Контрольное исследование ОАК, контроль уровня СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ в последующем проводят на 30-й день лечения АХЗ+ ЖДА.

При несоответствии критериям эффективности терапии АХЗ+ЖДА на 14-й день лечения показан пересмотр результатов проведенной дифференциальной диагностики, согласно предложенному алгоритму (пункт 1.2 учебно-методического пособия) на основании полученных на 14-й день лечения клинических и лабораторных данных для исключения другого патогенетического механизма развития анемии.

При повторном подтверждении анемии с признаками АХЗ и ЖДА на 14-й день лечения, проводят пересчет дополнительной дозы лекарственных средств, содержащих Fe (III) для парентерального введения (дополнительную курсовую дозу рассчитать согласно пункта 2.1.1.1 учебно-методического пособия) и коррекцию варианта противовоспалительного лечения ЯК и БК умеренной и высокой степени активности в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Оценку степени активности ВЗК

(ЧШМ или БШМ для ЯК; ИАБК и/или SES-CD для БК) и ОАК с оценкой ретикулоцитов проводят на 21-й и 30-й день лечения, контроль уровня СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ – на 30-й день лечения АХЗ+ЖДА.

При установлении другого механизма развития анемии на 14-й день лечения с учетом повторно проведенной дифференциальной диагностики анемии показана консультация гематолога для уточнения патогенетического механизма анемии и последующей коррекции лечения.

При отсутствии эффекта от проводимого лечения на 30-й день лечения АХЗ+ЖДА показана консультация гематолога для решения вопроса о возможности проведения терапии рекомбинантным человеческим *эритропоэтином*.

2.2.3. Критериями эффективности терапии АХЗ+ЖДА у пациента с ВЗК считают следующие характеристики:

- снижение клинической активности ЯК и БК с высокой до умеренной или легкой степени либо с умеренной степени до легкой степени или ремиссии (оценка по ЧШМ или БШМ для ЯК; ИАБК и/или SES-CD для БК).

- повышение концентрации гемоглобина к 14-му дню терапии на 10 г/л и более по отношению к значению данного показателя до начала терапии;

- снижение показателей воспаления (СРБ, ферритина, СОЭ) и повышение % НТЖ на 14-й день терапии.

2.2.4. После разрешения анемии с признаками АХЗ+ЖДА оценку степени активности ВЗК, контроль уровня гемоглобина, ферритина, СРБ, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ проводят каждые 3 месяца в течение 1 года.

2.3. При АХЗ и ВЗК умеренной или высокой степени активности проводят лечение ЯК или БК в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения».

2.3.1. Оценка степени активности ВЗК (БЧШМ или БШМ для ЯК; ИАБК и/или SES-CD для БК) и ОАК проводят на 7-й и 14-й дни лечения, контроль уровня СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ осуществляют на 14-й день лечения; выполняют оценку соответствия критериям эффективности терапии АХЗ (п.2.3.2. инструкции).

При соответствии критериям эффективности терапии на 14-й день терапии показано продолжить проводимое лечение. Контрольное

исследование ОАК, контроль уровня СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ проводят на 30-й день лечения АХЗ.

При несоответствии критериям эффективности терапии АХЗ на 14-й день лечения и/или сохранении уровня гемоглобина менее 100 г/л показан пересмотр результатов проведенной дифференциальной диагностики анемии у пациентов с ВЗК согласно предложенному алгоритму (пункт 1.2 учебно-методического пособия) на основании полученных на 14-й день лечения клинических и лабораторных данных для исключения другого патогенетического механизма анемии.

При повторном подтверждении АХЗ на 14-й день лечения показан пересмотр и коррекция варианта противовоспалительного лечения ЯК и БК в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Оценку степени активности ВЗК (БЧШМ или БШМ для ЯК; ИАБК и/или SES-CD для БК), контроль ОАК, уровня СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ проводят на 21-й день лечения АХЗ.

При соответствии критериям эффективности терапии АХЗ на 21-й день лечения продолжают проводимую терапию.

При несоответствии критериям эффективности терапии АХЗ на 21-й день лечения и/или сохранении уровня гемоглобина менее 100 г/л показана консультация врача-гематолога для решения вопроса о назначении терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином.

При установлении другого механизма развития анемии на 14-й день лечения с учетом повторно проведенной дифференциальной диагностики анемии показана консультация врача-гематолога для уточнения патогенетического механизма развития анемии и последующей коррекции ее лечения.

2.3.2 Критериями эффективности терапии АХЗ у пациента с ВЗК считают следующие характеристики:

- снижение индекса клинической активности ЯК и БК с высокой до умеренной или легкой степени либо с умеренной степени до легкой или ремиссии (оценка в соответствии со шкалами ЧШМ или БШМ для ЯК; ИАБК и/или SES-CD для БК);

- повышение концентрации гемоглобина к 14-му дню терапии на 10 г/л и более по отношению к значению данного показателя до начала терапии;

- снижение показателей воспаления (СРБ, ферритина, СОЭ) на 14-й день терапии.

2.3.3. После разрешения анемии с признаками АХЗ оценку степени активности ВЗК, контроль уровня гемоглобина, ферритина, СРБ, сывороточного железа, трансферрина и % НТЖ проводят каждые 3 месяца в течение 1 года.

2.4. При В12-дефицитной анемии осуществляют введение витамина В12 (цианкобаламина) в дозе 500 мкг в сутки внутримышечно до нормализации уровня гемоглобина, далее в той же дозе 1 раз в неделю до нормализации уровня витамина В12 в крови, далее под контролем уровня витамина В12 в крови.

2.4.1. Контроль ОАК и ретикулоцитов выполняют через 7 дней после начала терапии, при положительной динамике на фоне проводимого лечения (повышение уровня гемоглобина) далее контроль ОАК проводят каждые 7 дней до нормализации уровня гемоглобина. Контроль уровня витамина В12 в крови проводят через 14 дней после начала терапии, затем 1 раз в месяц до нормализации уровня В12 в крови, далее – каждые 3 месяца постоянно.

При отсутствии эффекта от проводимого лечения на 14-й день терапии показано проведение оценки степени активности ВЗК, контроль уровня витамина В12, фолиевой кислоты, СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ с повторным проведением дифференциальной диагностики анемии согласно предложенному алгоритму (пункт 1.2. учебно-методического пособия).

При подтверждении В12- дефицитной анемии продолжают проводимое лечение.

При установлении другого механизма развития анемии по результатам повторно проведенной дифференциальной диагностики показана консультация врача-гематолога для уточнения патогенетического механизма развития анемии и коррекции ее лечения.

2.5. При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту в дозе 5-15 мг в сутки до нормализации уровня гемоглобина и фолиевой кислоты в крови.

2.5.1. Контроль ОАК и ретикулоцитов проводят через 7 дней после начала терапии, при положительной динамике на фоне проводимого лечения (повышение уровня гемоглобина) далее контроль ОАК проводят каждые 7 дней до нормализации уровня гемоглобина. Контроль уровня фолиевой кислоты в крови проводят через 14 дней после начала терапии,

затем 1 раз в месяц до нормализации уровня фолиевой кислоты в крови, далее – каждые 3 месяца постоянно.

При отсутствии эффекта от проводимого лечения проводят оценку степени активности ВЗК, контроль уровня витамина В12, фолиевой кислоты, СРБ, ферритина, сывороточного железа, трансферрина, % НТЖ и повторно выполняют дифференциальную диагностику анемии, согласно предложенному алгоритму (пункт 1.2 учебно-методического пособия).

При подтверждении фолиеводефицитной анемии продолжают проводимое лечение.

При установлении другого механизма развития анемии по результатам повторно проведенной дифференциальной диагностики анемии показана консультация врача-гематолога для уточнения патогенетического механизма развития анемии и коррекции ее лечения.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Авторами проведено проспективное продольное сопоставительное исследование по оценке распространенности анемий у пациентов с ВЗК, выполнен анализ механизмов развития анемий у пациентов с ВЗК и их клиничко-патогенетического значения.

За период с мая 2016 года по март 2018 года в выборку включено 127 пациентов с ВЗК, из них с диагнозом БК 64/127 - 50,4% (95%ДИ 41,7-59,0), ЯК- 63/127 - 49,6% (95% ДИ 40,6-58,6).

Среди 127 пациентов с ВЗК, включенных в исследование, анемия выявлена у 49 пациентов 38,6% (95% ДИ 30,1-47,6), распространенность анемии среди пациентов с диагнозом БК составила 42,2% (95%ДИ 29,9-55,2), у пациентов с ЯК- 34,9% (95%ДИ 23,3-48,0) ($p=0.4$) (рисунок 1).

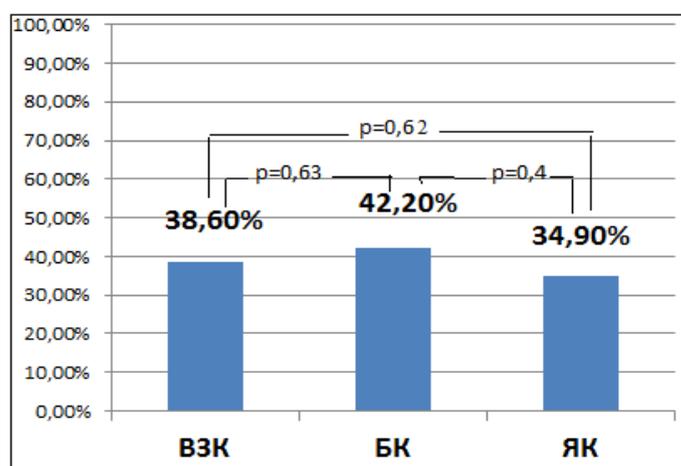


Рисунок 1 - Распространенность анемий среди пациентов с ВЗК

Предикторами выявления анемии у пациентов в группе ВЗК являлись недостаточность питания (среди пациентов с ВЗК и ИМТ менее 18,4 кг/м² вероятность выявления анемии в 8,16 раз выше в сравнении с группой пациентов с ВЗК и ИМТ более 18,4 кг/м²), умеренная-высокая клиническая и эндоскопическая активность заболевания (вероятность выявления анемии у пациентов с ВЗК и умеренной-высокой клинической и эндоскопической активностью заболевания в 3,72 и 2,60 раз соответственно выше в сравнении с группой пациентов с легкой степенью активности ВЗК и ремиссией по клиническим и эндоскопическим данным) ($p < 0,05$).

По результатам проведенного анализа анемий в зависимости от патогенетического механизма развития, установлено, что ЖДА среди пациентов с ВЗК и анемией встречается в 45,7% (95%ДИ 28,8-63,4) случаев и превалирует над анемиями, имеющими другие патогенетические механизмы развития ($p < 0,05$). Распространенность АХЗ в сочетании с ЖДА составляет 20,0% (95%ДИ 8,4-36,9), АХЗ встречается в 14,3% (95%ДИ 4,8-30,3%) случаев, В12-ассоциированная анемия выявлена у 11,4% (95%ДИ 3,2-26,7) пациентов с ВЗК и сниженным уровнем гемоглобина. Снижение уровня гемоглобина на фоне иммуносупрессивной терапии установлено у 8,6% (95%ДИ 1,8-23,1) пациентов с ВЗК и анемией (рисунок 2).

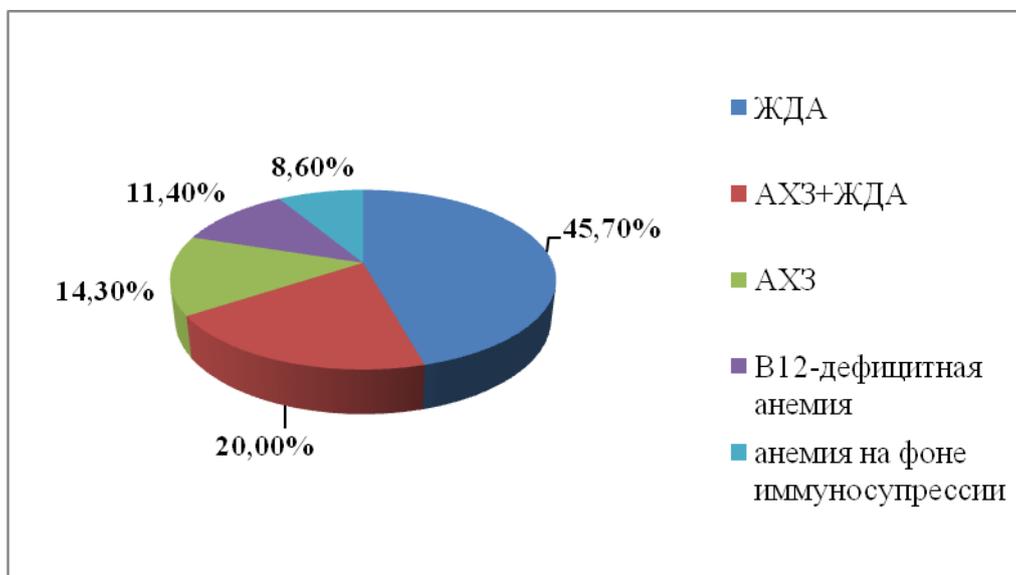


Рисунок 2 - Структура анемий у пациентов с ВЗК в зависимости от патогенетических механизмов развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия, развивающаяся у пациентов с ВЗК, ухудшает качество жизни, меняет необходимость проведения медикаментозной терапии, является важным предиктором повышения риска госпитализации и увеличивает риск летального исхода у пациентов с ВЗК. В нашей стране проблема анемии при ВЗК требовала отдельного дополнительного изучения и адаптации международных рекомендаций по диагностике и лечению к реальным условиям практической медицины.

Проведенное исследование по оценке предикторов развития анемии, анализ структуры анемии у пациентов с ВЗК по этио-патогенетическому механизму развития и разработанный на основании проведенного исследования алгоритм диагностики и лечения анемии, адаптированный к условиям Республики Беларусь, позволяет проводить раннюю диагностику и осуществлять адекватную коррекцию анемии у пациентов с ВЗК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables / R. Alves [et al.] // Sao Paulo Medical Journal, 2014. – Vol. 132. – № 3. – P. 140–146.
2. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis / N Filmann [et al.] // Inflammatory bowel diseases, 2014. – Vol. 20. – № 12. – P. 936–945.
3. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014 / E Akhuemonkhan [et al.] // B.M.J. Open Gastroenterology, 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 1–8.
4. Pathogenesis and treatment of anemia in Inflammatory Bowel Disease / G. Weiss [et al.] // Haematologica, 2010. – Vol. 95. – P. 175–178.
5. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: Beyond the established markers / P Oustamanolakis [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis, 2011. – Vol. 5. – № 5. – P. 381–391.
6. Горгун, Ю.В. Особенности коррекции обмена железа при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / Ю.В. Горгун, О.М. Каратыш, А.С. Портянко // Медицинские новости, 2007. – № 11. – С. 82–84.
7. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / N. Murawska [et al.] // Inflammatory bowel diseases, 2016. – Vol. 22. – № 5. – P. 1198–1208.
8. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease / R. Basseri [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis, 2013. – Vol. 7. – № 8. – P. 286–291.
9. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli / A. Armitage [et al.] // Blood, 2011. – Vol. 117. – P. 118–128.
10. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases / A. Dignass [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis, 2015. – Vol. 9. – P. 1–12.

Приложение А.

Простая шкала для оценки эндоскопической активности болезни Крона (SES-CD)

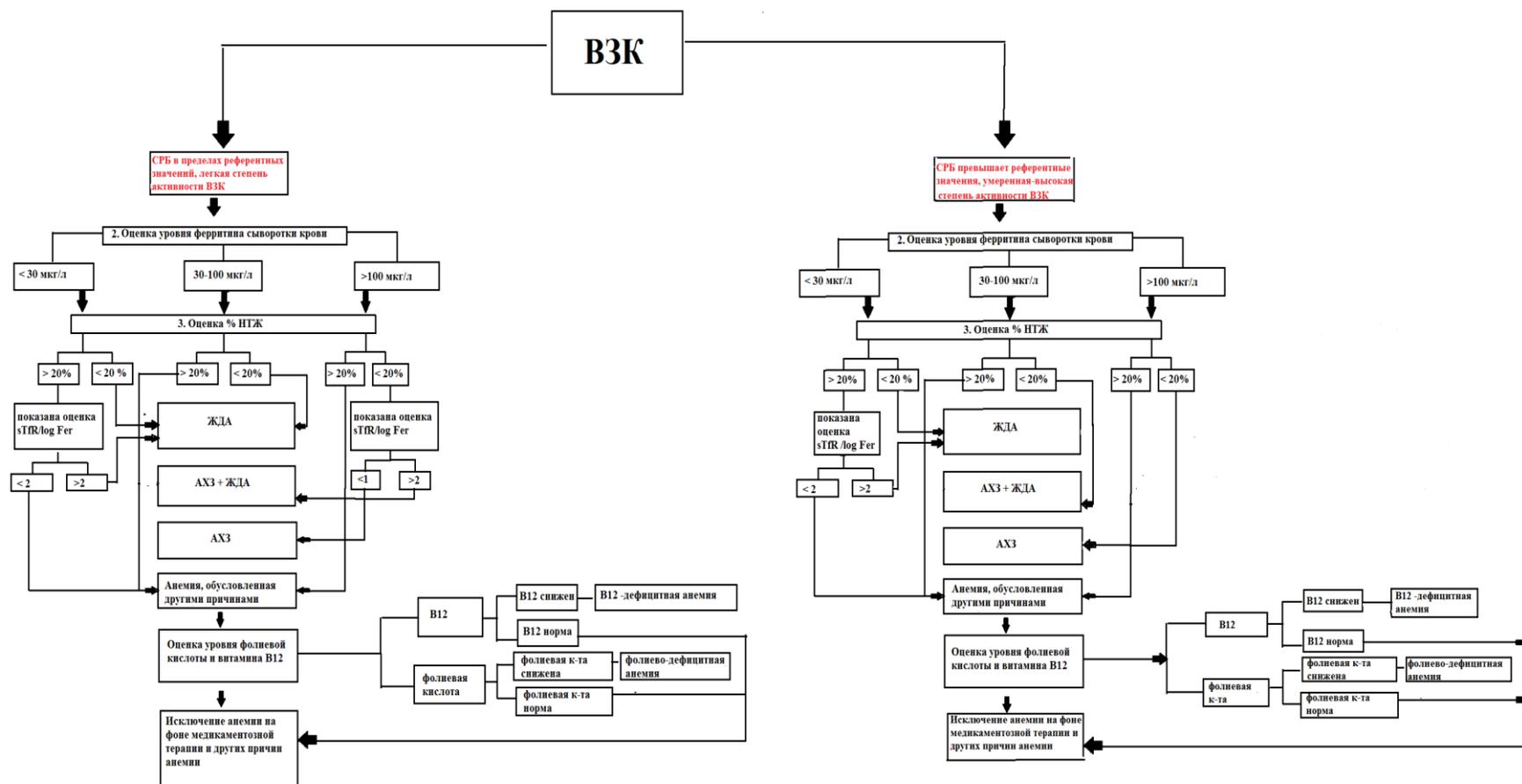
	Подвздошная кишка	Правый отдел ободочной кишки	Поперечно-ободочная кишка	Левый отдел ободочной кишки, сигмовидная кишка	Прямая кишка	Сумма
Язвы 0 б – нет 1 б – афты 0.1-0.5см 2б – большие язвы 0.5-1.5 см						
Протяженность изъязвленной поверхности 0б – нет 1б – менее 10% 2б – 10-30% 3б – более 30%						
Протяженность пораженной поверхности (выраженная эритема, зажившие язвы, псевдополипы, выраженный отек слизистой) 0б – нет 1б – менее 50% 2б – 50-75% 3б – более 75%						
Стриктур 0б – нет 1б – одиночная проходимая стриктура 2б – множественные проходимые стриктуры 3б – непроходимая стриктура						
SES-CD (0-5б) = <input type="checkbox"/> Ремиссия – 0-2 б <input type="checkbox"/> Легкая активность – 3-6 б <input type="checkbox"/> Умеренная активность – 7-15 б <input type="checkbox"/> Высокая активность – 16 б и более						

Приложение Б.

Уровни гемоглобина для диагностирования анемии на высоте уровня моря (г/л) согласно ВОЗ (1968 г).

Группы населения	Не анемия (Hb, г/л)	Анемия		
		Легкая анемия	Умеренная анемия	Острая анемия
Мужчины (15 лет и старше)	130 или выше	110-129	80-109	Менее 80
Не беременные женщины (15 лет и старше)	120 или выше	110-119	80-109	Менее 80
Беременные женщины	110 или выше	100-109	70-99	Менее 70

Приложение В. Метод дифференциальной диагностики анемии у пациентов с ВЗК



Учебное издание

Столярова Татьяна Александровна
Мараховский Юрий Харитонович
Жарская Ольга Марьяновна
Адаменко Елена Ивановна
Карасёва Галина Анатольевна

**АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 07.10.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,59. Уч.- изд. л. 1,25. Тираж 120 экз. Заказ 162.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.