DOI: 10.56871/UTJ.2023.18.82.003
УДК 616.34-052-036.2-002+616.155.194.8+616-02-092-07-08

АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

© Александр Николаевич Богданов[1], Сергей Владимирович Волошин[2], Татьяна Германовна Кулибаба[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9
[2] Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контактная информация: Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru

Поступила: 20.07.2022 ***Одобрена: 15.11.2022*** ***Принята к печати: 01.12.2022***

РЕЗЮМЕ. Анемии — наиболее частая внекишечная манифестация воспалительных заболеваний кишечника. Обычно выявляются железодефицитные анемии и анемии хронических заболеваний, реже мегалобластные анемии, гемолитические анемии и анемии вследствие миелосупрессии. В обзоре представлен анализ литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника; анемия; этиология; патогенез; диагностика; лечение.

ANEMIA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

© Alexander N. Bogdanov[1], Sergey V. Voloshin[2], Tatiana G. Kulibaba[1]

[1] Saint Petersburg State University. University embankment 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034
[2] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. 2nd Soviet str., 16, Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Contact information: Alexander N. Bogdanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Postgraduate Medical Education. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru

Received: 20.07.2022 ***Revised: 15.11.2022*** ***Accepted: 01.12.2022***

SUMMARY. Anemia is the most common extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. Usually detected iron deficiency anemia and anemia of chronic disease, less often megaloblastic anemia, hemolytic anemia andanemia due to myelosuppression. The review presents an analysis of literature about etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease.

KEY WORDS: inflammatory bowel disease; anemia; etiology; pathogenesis; diagnosis; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических воспалительных заболеваний кишечника с многофакторной этиологией и патогенезом, основными формами которых являются язвенный колит и болезнь Крона [1, 2]. Развитие ВЗК ассоциируется с рядом внекишечных проявлений, прежде всего анемией [3]. Для диагностики анемии у больных ВЗК и определения ее тяжести используют критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленные в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация гемоглобина (г/л) и степень тяжести анемии [4]

Популяция	Норма	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени
Дети 6–59 месяцев	≥110	100–109	70–99	<70
Дети 5–11 лет	≥115	110–114	80–109	<80
Дети 12–14 лет	≥120	110–119	80–109	<80
Небеременные женщины старше 15 лет	≥120	110–119	80–109	<80
Беременные женщины	≥110	100–109	70–99	<70
Мужчины старше 15 лет	≥130	110–129	80–109	<80

Данные о частоте анемии широко варьируют в зависимости от характера обследованных пациентов и активности заболевания. У амбулаторных больных анемия выявляется у 9–73%, в стационаре — у 32–74% пациентов [5, 6]. Анемия чаще возникает при болезни Крона (БК), чем при язвенном колите (ЯК), и во всех случаях негативно влияет на качество жизни, увеличивает риск осложнений и летального исхода, ухудшает результаты оперативных вмешательств [5, 7, 8]. Развитие и выраженность анемии обычно коррелируют с активностью ВЗК, но анемический синдром может сохраняться в ремиссии [9]. Чаще всего при ВЗК развиваются железодефицитная анемия (ЖДА), анемия хронических заболеваний (АХВЗ) и их сочетание, реже мегалобластные анемии (B_{12}-дефицитная и фолиеводефицитная), описаны также гемолитические анемии и анемии вследствие миелосупрессии [3, 5, 7]. Генез анемии чаще многофакторный и обусловлен хроническими кишечными кровотечениями, воспалением, мальабсорбцией, токсическим действием медикаментов, хирургическими вмешательствами [10]. Своевременная диагностика и лечение анемии улучшает прогноз и результаты лечения ВЗК, однако необходимые обследования проводятся лишь у 1/3 больных, более половины пациентов с дефицитом железа не получают адекватной терапии [11, 12]. В соответствии с рекомендациями Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO) скрининг на наличие анемии у пациентов с ВЗК в ремиссии или при легком течении необходимо проводить каждые 6–12 месяцев, при активном заболевании — каждые 3 месяца [5]. Объем исследований включает клинический анализ крови, определение уровня ретикулоцитов, ферритина, сатурации трансферрина и СРБ; не менее 1 раза в год следует определять уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты при риске их дефицита (заболевание тонкой кишки или резекция) или более часто — при расширенной резекции или вовлечении кишечника [5].

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ

В организме содержится около 4 г железа, из которых наибольшая часть (2100 мг) находится в клетках крови и костного мозга, 600 мг в макрофагах различных типов, 1000 мг в клетках печени, 400 мг — в других клетках [13]. Ежедневно с пищей поступает 1–2 мг железа, такое же количество теряется с потом, клетками эпителия кожи, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. В абсорбции пищевого железа главную роль играет двенадцатиперстная кишка, в меньшей степени начальные отделы тощей кишки, что обусловлено низким pH, оптимальным для всасывания железа [13, 14]. Идентифицировано более 20 белков, участвующих в метаболизме железа, основными являются трансферрин, трансферриновые рецепторы, ферритин, белки-транспортеры (двухвалентный транспортер металлов, ферропортин) и гепсидин. Ферропортин — единственный экспортер железа, осуществляющий транспорт железа в клетки-мишени и из них. Физиологические механизмы выведения железа отсутствуют [13, 14]. В составе трансферрина всосавшееся в энтероцитах железо поступает через систему воротной вены в печень, где часть железа остается в гепатоцитах и хранится внутриклеточно в составе ферритина. Основная часть железа транспортируется в костный мозг для синтеза гемоглобина, меньшая часть доставляется другим клеткам, имеющим трансферриновые рецепторы, прежде всего, пролиферирующим клеткам с высокой потребностью в железе [13]. Из костного мозга железо в составе эритроцитов посту-

пает в кровоток, где циркулирует в течение 100–120 дней. После распада гемоглобина в макрофагах железо вновь поступает в плазму, связывается с трансферрином и доставляется в клетки костного мозга или в депо. Разрушающиеся эритроциты обеспечивают ежедневную реутилизацию 20–30 мг железа, что полностью обеспечивает потребности эритропоэза [13, 14]. Всасывание, рециркуляция и хранение запасов железа регулируются полипептидным гормоном гепсидином, который продуцируется клетками печени. Гепсидин блокирует функцию ферропортина, вследствие чего железо накапливается внутри энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов [13, 14]. Продукция гепсидина регулируется уровнем цитокинов и железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа и цитокинов приводит к повышению выработки гепсидина и гипоферремии. Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что обусловливает восстановление функции ферропортина и повышение уровня железа в крови. Таким образом, поддерживается нормальный баланс между поступлением и потреблением железа [13, 14].

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Дефицит железа — наиболее частая причина анемии у больных ВЗК. Экспертами ВОЗ дефицит железа определяется как «состояние, связанное со здоровьем, при котором доступность железа недостаточна для удовлетворения потребностей организма и которое может присутствовать с анемией или без нее» [15]. Анемия, обусловленная дефицитом железа, может протекать в виде ЖДА, АХВЗ и их сочетания [16]. Развитие ЖДА обусловлено кровопотерей, уменьшением содержания железа в пище, снижением абсорбции железа при вовлечении двенадцатиперстной кишки или проксимальных отделов тощей кишки вследствие ВЗК или хирургического вмешательства. Это приводит к абсолютному дефициту железа и ЖДА [13, 16]. Основная причина АХВЗ — повышение уровня провоспалительных цитокинов, что ведет к повышению гепсидина, блокаде высвобождения железа из энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов. Таким образом, несмотря на нормальные запасы железа в организме, оно не участвует в эритропоэзе (функциональный дефицит железа), что ведет к развитию АХВЗ [13, 16]. Клиническая картина ЖДА и АХВЗ сходна (общая слабость, снижение толерантности к нагрузке и др.); у больных ВЗК признаки анемии сочетаются с симптомами основного заболевания, что затрудняет диагностику [6]. В этой связи диагностика и дифференциальный диагноз ЖДА, АХВЗ и их сочетания при ВЗК, как и при всех других заболеваниях, основаны на результатах лабораторного исследования [6, 13, 16].

Лабораторная диагностика. Первым этапом диагностики дефицита железа является определение концентрации ферритина, которая коррелирует с запасами железа в организме [17]. Эксперты ВОЗ рекомендуют уровень ферритина <15 нг/мл как признак абсолютного дефицита железа у взрослых [18], однако пороговое значение <30 нг/мл используется чаще из-за более высокой чувствительности (92%) и специфичности (98%) [19]. Ферритин является белком острой фазы, поэтому при воспалении для диагностики дефицита железа применяют сочетание определения концентрации ферритина с другими параметрами феррокинетики (сатурация трансферрина) и маркерами воспаления (прежде всего, уровнем СРБ) [15, 17]. При уровне ферритина от 30 до 100 нг/мл в сочетании со снижением сатурации трансферрина <20% и/или концентрацией СРБ >5 нг/мл диагностируется ЖДА. При концентрации ферритина >100 нг/мл в сочетании с сатурацией трансферрина <20% и/или содержанием СРБ >5 нг/мл — АХВЗ [15]. Методы диагностики сочетания ЖДА и АХВЗ до настоящего времени окончательно не разработаны. Из многочисленных новых параметров феррокинетики (растворимый рецептор трансферрина, ферритиновый индекс, процент гипохромных и микроцитарных эритроцитов, фракция незрелых ретикулоцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, средний объем ретикулоцитов, гепсидин) наибольшее внимание уделяется определению концентрации растворимого рецептора трансферрина, которая не зависит от наличия белков острой фазы и имеет высокую чувствительность для диагностики ЖДА [20]. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ и их сочетания предложен ферритиновый индекс: отношение растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХВЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХВЗ [2, 16]. Определение растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса не стандартизировано,

доступность метода ограничена, что уменьшает и возможности его использования [21]. Отсутствие стандарта диагностики дефицита железа при наличии воспаления затрудняет выявление пациентов, которые нуждаются в лечении препаратами железа. При анализе результатов 38 исследований по изучению корреляции уровня ферритина и железа в костном мозге в реакции Перлса («золотой стандарт» диагностики абсолютного дефицита железа) оказалось, что при подтвержденном дефиците железа в костном мозге концентрация ферритина обычно ≤200 нг/мл [22]. Более высокий уровень ферритина отмечался у больных хронической болезнью почек, особенно на гемодиализе, и у части больных хронической сердечной недостаточностью [17, 22]. В назначении препаратов железа нуждаются пациенты с уровнем ферритина ниже 200 нг/мл, а также пациенты с хронической болезнью почек и сердечной недостаточностью, получающие стимуляторы эритропоэза и/или гемодиализ, при уровне ферритина ниже 500 нг/мл и сатурации ферритина <20% [17].

ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении ЖДА и/или АХВЗ, в том числе у пациентов без клинической симптоматики, необходимо лечение, поскольку нормализация уровня гемоглобина приводит к улучшению качества жизни [2, 23]. Вопрос о необходимости лечения больных с дефицитом железа без анемии при ВЗК до настоящего времени не решен [5, 10]. Целью лечения является нормализация концентрации гемоглобина и восстановление запасов железа. Длительность лечения варьирует в зависимости от тяжести анемии, критерии эффективности — увеличение концентрации гемоглобина ≥20 г/л через 4 недели, повышение сатурации трансферрина >30% и ферритина >100 нг/мл [2, 6, 10]. Одновременно необходимо адекватное лечение ВЗК для предупреждения дальнейшей кровопотери и купирования воспаления [5]. В соответствии с рекомендациями ECCO препараты железа внутрь назначают пациентам при неактивном ВЗК, анемии легкой степени (гемоглобин >110 г/л) и отсутствии толерантности к пероральным препаратам [5]. Пероральные препараты железа условно разделяют на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и трехвалентные препараты железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса, эффективность препаратов обеих групп одинакова [24]. Обычно назначают 50–200 мг железа в день [25], однако в связи с более низкой комплаентностью и большим количеством побочных эффектов дозы более 100 мг в день не рекомендуются [5, 6]. Целесообразно назначать пероральные препараты железа один раз в день для противодействия ингибирующей активности гепсидина [26]. У 20% пациентов возникают диспептические явления (чаще при приеме солевых препаратов), которые обычно купируются симптоматической терапией, но могут быть причиной отказа от лечения [24, 25]. Новым классом пероральных препаратов является сидерал форте (липосомальное железо), который обладает высокой биодоступностью, не зависящей от уровня гепсидина и степени воспаления [27]. Сукросомальное железо эффективно при ВЗК, в том числе при рефрактерности к другим пероральным препаратам железа [28] и сравнимо по эффективности с парентеральным введением железа [29]. При активном течении ВЗК, анемии средней и тяжелой степени, неэффективности пероральных препаратов назначают парентеральные препараты железа [5]. Выделяют три поколения препаратов железа для внутривенного введения: 1) высокомолекулярный декстран железа; 2) низкомолекулярный декстран железа (космофер), глюконат железа (феррлецит), сахарозный комплекс железа (венофер); 3) ферумокситол, карбоксимальтозат железа (феринжект), изомальтозат железа — монофер [6, 10]. Препараты первого поколения чаще вызывают побочные реакции, в том числе анафилактические, и в настоящее время не рекомендуются [6, 25]. Препараты второго поколения более эффективны, редко вызывают побочные эффекты, однако недостаточно устойчивы и вводятся в малых дозах [6, 25]. Препараты третьего поколения эффективнее, имеют минимальное количество побочных эффектов, более стабильны и могут вводиться в высоких дозах, что приводит к более быстрой коррекции гомеостаза железа [30]. Длительное время оптимальную дозу железа для внутривенного введения рассчитывали на основе массы тела и уровня гемоглобина по формуле Ганцони [31]: общий дефицит железа [мг] = масса тела × [(целевой гемоглобин) − фактический гемоглобин) × 2,4] + запасенное железо (500 мг). Установлено, что данная формула неудобна, недостаточно точна и недооценивает потребности в железе [5, 6]. В исследовании FERGIcor по изучению эффективности карбоксимальтозы железа у больных ВЗК была опубликована более про-

стая и эффективная схема расчета потребности в железе [32], которая впоследствии была адаптирована к другим препаратам железа [5, 33] и представлена в таблице 2.

Таблица 2

Схема оценки потребности в железе [5, 33]

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

При тяжелой анемии, резистентной к внутривенному введению препаратов железа, и/или лабораторных признаках АХВЗ могут применяться препараты эритропоэтина (ЭПО), перед назначением которых необходимо снизить активность заболевания [2]. В настоящее время отсутствуют крупные исследования по использованию ЭПО при ВЗК [5, 34]. Назначение ЭПО сопряжено с повышенным риском тромбоэмболических, сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов [35]. Это необходимо учитывать, так как больные ВЗК имеют высокий риск венозных тромбоэмболий, особенно при активном течении заболевания и язвенном колите [36]. При лечении ЭПО эксперты ECCO рекомендуют целевой уровень гемоглобина <120 г/л для минимизации побочных эффектов, в том числе артериальной гипертензии, отеков, повышения температуры, головокружений и крайне редко встречающейся апластической анемии [5, 37]. Препараты ЭПО могут повышать потребность в железе, поэтому одновременно вводят внутривенные препараты железа до целевого уровня более 200 нг/мл для предотвращения функционального дефицита железа [5]. Даже после успешного лечения внутривенными препаратами железа возможен рецидив ЖДА, вероятность которого достоверно ниже при концентрации ферритина после лечения >400 нг/мл [38].

B_{12}-ДЕФИЦИТНЫЕ И ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

У больных ВЗК, особенно при БК, возможен дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, причинами которых чаще всего является резекция подвздошной кишки [5], реже — низкое содержание витамина B_{12} и фолиевой кислоты в пище, повышенный оборот эпителиальных клеток при хроническом воспалении и снижение абсорбции в кишечнике [39, 40]. У больных БК дефицит витамина B_{12} (13,7–14,9%) и фолиевой кислоты (13,3–13,7%) выявляется чаще, при ЯК частота дефицита обоих витаминов обычно не отличается от контрольной группы [41, 42]. По данным метаанализа, включавшего 3732 пациента, не получено убедительных данных об увеличении частоты дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты при ВЗК [43]. Тем не менее, поскольку подвздошная кишка является основным местом абсорбции витамина B_{12}, авторы сделали вывод, что резекция подвздошной кишки >30 см у пациентов с БК предрасполагает к дефициту и требует лечения [43]. Дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12} вызывает макроцитоз, в этих случаях следует определять их концентрацию в сыворотке крови, однако определение уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты более чувствительно [44, 45]. Рекомендации ECCO включают определение уровня витамина B_{12} и фолиевой кислоты у больных ВЗК один раз в год для выявления пациентов, нуждающихся в лечении [5]. Лечение дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты проводится по общепринятым стандартам, которые включают, в частности, пожизненное лечение витамином B_{12} при невозможности ликвидации его дефицита [46].

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Гемолитические анемии редко возникают у больных ВЗК и практически во всех случаях — при активном и распространенном ЯК [47, 48]. Обычно развивается аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), описана гемолитическая анемия на фоне лечения сульфасалазином у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [7]. Крайне редко АИГА развивается у больных БК [47, 49]. У больных ЯК развитие АИГА возможно до, после или во время диагностики заболевания, частота АИГА составляет 0,2–1,7%, положительный тест Кумбса выявляется у 1,8% пациентов [7]. Глюкокортикостероиды — препараты первой линии при АИГА у больных ВЗК, при резистентности могут использоваться другие иммунодепрессанты, в частности, циклоспорин А [47, 50]. Индуцировать ремиссию АИГА может успешное лечение ВЗК [51], в том числе резекция кишечника [52]. Необходимо учитывать, что при лечении ВЗК описаны случаи гемолитической анемии

при лечении сульфасалазином [53] и инфликсимабом [54].

АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ МИЕЛОСУПРЕССИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Анемия у больных ВЗК может быть обусловлена миелосупрессией вследствие различных факторов, прежде всего, опухолей системы крови (миелодиспластический синдром) и медикаментозной терапии [7]. У больных БК частота развития миелодиспластического синдрома (МДС) в 5–7 раз выше, чем в популяции [55]. Особенно высок риск развития МДС с трансформацией в острый миелоидный лейкоз при БК с колоректальной локализацией [56]. Повышенный риск развития МДС при ВЗК может быть обусловлен общими патогенетическими механизмами, длительным использованием иммуносупрессоров или наличием хромосомных аберраций, которые выявляются у 67% больных с сочетанием ВЗК и МДС [57]. Миелосупрессия у больных ЯК может развиваться вследствие побочного эффекта иммуносупрессоров, что подтверждается увеличением частоты лейкозов и МДС, которые индуцированы тиопуринами, применяемыми при ВЗК [58]. Кроме того, в крупном исследовании, включавшем 19 486 пациентов с ВЗК, показано увеличение частоты лимфопролиферативных заболеваний в 5,2 раза при назначении тиопуринов (меркаптопурин, азатиоприн) по сравнению с больными, не получавшими это лечение [59]. Анемия, обусловленная миелосупрессией, у больных ВЗК может быть вызвана медикаментами. Тиопурины редко вызывают изолированную анемию. Если исключены другие причины анемии, следует скорректировать дозу или рассмотреть возможность прекращения терапии [5]. Частота нежелательных явлений при лечении азатиоприном варьирует от 5 до 25%, причем токсическое действие на костный мозг (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, аплазия) — одно из наиболее серьезных осложнений при лечении этим препаратом [60]. У больных, получавших азатиоприн и 6-меркаптопурин, в 3,2% случаев возникают лейкопения и тромбоцитопения, причем изменения генотипа и активности тиопуринметилтрансферазы, ответственной за метаболизм тиопуринов, выявляются лишь у 27% пациентов [61, 62].

ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Трансфузии эритроцитарной массы при активном ВЗК используются редко в связи с повышением риска осложнений [25]. Показаниями к трансфузии является критическая анемия (гемоглобин ≤70 г/л) и гемодинамическая нестабильность или тяжелая сопутствующая коронарная или легочная патология [5, 63]. В соответствии с российскими рекомендациями по ЖДА и B_{12}-дефицитной анемией рекомендуется индивидуальная оценка показаний к трансфузии независимо от уровня гемоглобина [24, 46]. Трансфузии эритроцитарной массы у больных с тяжелой формой АИГА осуществляются только по жизненным показаниям [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия является наиболее частой внекишечной манифестацией ВЗК, развитие которой ассоциируется с ухудшением результатов лечения и прогноза основного заболевания. В статье представлены современные данные о частоте, этиологии и патогенезе, принципах диагностики и лечения анемий у больных ВЗК, которые необходимо учитывать при обследовании и лечении этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakase H., Uchino M., Shinzaki S. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 2021; 56(6): 489–526.
2. Jimenez K.M., Gasche C. Management of iron deficiency anaemiaininflammatory bowel disease. Acta Haematol. 2019; 142: 30–6.
3. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin. pdf).
4. Akhuemonkhan E., Parian A., Miller K. et al. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. BMJ Open Gastroenterol. 2017; 4: e000155. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000155.
5. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's and Colitis. 2015; 9(3): 211–22. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009/

6. Resál T., Farkas K., Molnár T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: What do we know? Front. Med. 2021; 8: 860. DOI: 10.3389/fmed.2021.686778.
7. Guagnozzi D., Lucendo A.J. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. World J Gastroenterol. 2014; 20(13): 3542–51.
8. Duron J-J., Duron E. et al. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. Ann Surg. 2011; 254 (2): 375–82.
9. Filmann N., Rey J., Schneeweiss S. et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(5): 936–45. DOI: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.fd.
10. Ott C., Liebold A., Takses A. et al. Insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 595970.
11. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut. 2004; 53: 1190–7.
12. Mahadea D., Adamczewska E., Ratajczak A.E. et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases — a narrative review. Nutrients. 2021; 13(11): 4008. DOI: 10.3390/nu13114008.
13. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidinera. Haematologica. 2020: 105. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
14. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. Medicines (Basel). 2019; 6 (3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.
15. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017; 92(10): 1068–78.
16. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. Wien Med Wochenschr. 2016; 166(13): 411–23.
17. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020(1): 478–86.
18. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Available at: http://www.who.int/vmnis/indicators.
19. Guyatt G.H., Oxman A.D., Ali M. et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med. 1992; 7(2): 145–53.
20. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. Am J Clin Pathol. 2012; 138: 642–9.
21. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
22. Garcia-Casal M.N., Pasricha S-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. ArchMedRes. 2018; 49(6): 405–17.
23. Kumar A., Brookes M.J. Iron therapy in inflammatory bowel disease.Nutrients. 2020; 12(11): 3478. DOI: 10.3390/nu12113478.
24. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Двирнык В.Н. Железодефицитные анемии. Клинические рекомендации. М.; 2020.
25. Nielsen O.H., Ainsworth M., Coskun M., Weiss G. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review. Medicine. 2015; 94: e963. DOI: 10.1097/MD.0000000000000963.
26. Nielsen O.H., Soendergaard C., Vikner M.E., Weiss G. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Nutrients. 2018; 10: 82. DOI: 10.3390/nu10010082.
27. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: anew generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals (Basel). 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
28. Bastida G., Herrera-de Guise C., Algaba A. et al. Sucrosomial iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease patients refractory to oral iron treatment. Nutrients. 2021; 13(6): 1770. DOI: 10.3390/nu13061770.
29. Bertani L., Tricò D., Zanzi F. et al. Oral sucrosomial iron is as effective as intravenous ferric carboxymaltose in treating anemia in patients with ulcerative colitis. Nutrients. 2021; 13(2): 608. DOI: 10.3390/nu13020608.
30. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. Gut. 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
31. Ganzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. Schweiz Med Wochenschr. 1970; 100: 301–3.
32. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011; 141(3): 846–53.
33. Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with in-

flammatory bowel disease. Ann. Gastroenterol. 2017; 30: 15–22. DOI: 10.20524/aog.2016.0083.
34. Tsiolakidou G., Koutroubakis I.E. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. World J. Gastroenterol. 2007; 13: 4798–4806. DOI: 10.3748/wjg.v13.i36.4798.
35. Unger E.F., Thompson A.M., Blank M.J., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents — time for a reevaluation. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 189–92.
36. Stein J., Dignass A.U. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach. Ann. Gastroenterol. 2013; 26: 104–13.
37. Kishikawa H., Nishida J., Nakano M. et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. Dig Dis Sci. 2003; 48: 1376–9.
38. Kulnigg S., Teischinger L., Dejaco C. et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1460–7.
39. Lambert D., Benhayoun S., Adjalla C. et al. Crohn's disease and vitamin B12 metabolism. Dig Dis Sci. 1996; 41: 1417–22.
40. Hoffbrand V., Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. BMJ. 1997; 314: 430–3.
41. Huang S., Ma J., Zhu M., Ran Z. Status of serum vitamin B_{12} and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. Intest Res. 2017; 15(1): 103–8.
42. Park Y.E., Park S.J., Park J.J. et al. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B_{12}, 25-OH-vitamin D, and ferritin. BMC Gastroenterology. 2021; 21: 32. DOI.org / 10.1186/s12876-021-01609-8.
43. Battat R., Kopylov U., Byer J. et al. Vitamin B_{12} deficiency in inflammatory bowel disease: a prospective observational pilot study. Eur J Gastroenterol. Hepatol. 2017; 29(12): 1361-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000970.
44. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G., Soykan I. Serum vitamin B_{12} and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. Eur J Intern Med. 2010; 21: 320–3.
45. Alkhouri R.H., Hashmi H., Baker R.D. et al. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56: 89–92.
46. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Двирнык В.Н. B_{12}-дефицитная анемия. Клинические рекомендации. М.; 2020.
47. Bianco C., Coluccio E., Prati D., Valenti L. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in patients with liver and bowel disorders. J Clin Med. 2021; 10(3): 423. DOI: 10.3390/jcm10030423.
48. Uzzan M., Galicier L., Gornet J.-M. et al. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: insights from a multicenter retrospective cohort. Dig. Liver Dis. 2017; 49: 397–404. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.006.
49. Park B.S., Park S., Jin K. et al. Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. Am. J. Case Rep. 2014; 15: 550–3. DOI: 10.12659/AJCR.892136.
50. Molnar T., Szepes Z., Nagy F., Lonovics J. Successful treatment of steroid resistant ulcerative colitis associated with severe autoimmune hemolytic anemia with oral microemulsion Cyclosporin-A brief case report. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98: 1207–8.
51. Sebepos-Rogers G., Gera A., Loganayagam A. Autoimmune haemolyticanaemia in ulcerative colitis. Br. J. Hosp. Med. 2012; 73: 532–3.
52. Rispo A., Bucci L., Musto D. et al. Surgery-induced remission of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. J. Crohn's Colitis. 2013; 7: e504–5. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.05.009.
53. Teplitsky V., Virag I., Halabe A. Immune complex haemolyticanaemia associated with sulfasalazine. Br. Med. J. 2000; 320: 1113. DOI: 10.1136/bmj.320.7242.1113/a.
54. Mir F.A., Juboori A.A., Gragg J.D. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with infliximab use in ulcerative colitis. North. Clin. Istanbul. 2017; 5: 64–6.
55. Harewood G.C., Loftus E.V., Tefferi A. et al. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. Inflamm Bowel Dis. 1999; 5: 98–103.
56. Wang Z., Zhou Y., Liu Y. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: report of nine new cases and a review of the literature. Dig Dis Sci. 2008; 53: 1929–32.
57. Nakamura F., Watanabe T., Hori K. et al. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. Digestion. 2009; 79: 215–9.
58. Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. Br Med Bull. 2006; 153–70.
59. Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009; 374: 1617–25.
60. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. Gut. 2002; 51: 143–6.
61. Gearry R.B., Barclay M.L., Burt M.J. et al. Thiopurine S-methyltransferase [TPMT] genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 395–400.
62. Black A.J., McLeod H.L., Capell H.A. et al. Thiopurinemethyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med. 1998; 129: 716–8.
63. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Clinical transfusion medicine committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012; 157(1): 49–58.

64. Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Rev. 2008; 22: 17–31.

REFERENCES

1. Nakase H., Uchino M., Shinzaki S. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 2021; 56(6): 489–526.
2. Jimenez K.M., Gasche C. Management of iron deficiency anaemiainflammatory bowel disease. ActaHaematol. 2019; 142: 30–6.
3. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin. pdf).
4. Akhuemonkhan E., Parian A., Miller K. et al. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. BMJ Open Gastroenterol. 2017; 4: e000155. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000155.
5. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's and Colitis. 2015; 9(3): 211–22. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009/
6. Resál T., Farkas K., Molnár T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: What do we know? Front. Med. 2021; 8: 860. DOI: 10.3389/fmed.2021.686778.
7. Guagnozzi D., Lucendo A.J. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. World J Gastroenterol. 2014; 20(13): 3542–51.
8. Duron J-J., Duron E. et al. Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study. Ann Surg. 2011; 254 (2): 375–82.
9. Filmann N., Rey J., Schneeweiss S. et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(5): 936–45. DOI: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.fd.
10. Ott C., Liebold A., Takses A. et al. Insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 595970.
11. Gasche C., Lomer M.C., Cavill I., Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut. 2004; 53: 1190–7.
12. Mahadea D., Adamczewska E., Ratajczak A.E. et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases — a narrative review. Nutrients. 2021; 13(11): 4008. DOI: 10.3390/nu13114008.
13. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidinera. Haematologica. 2020: 105. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
14. Yiannikourides A., Latunde-Dada G.O. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. Medicines (Basel). 2019; 6 (3): 85. DOI: 10.3390/medicines6030085.
15. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. 2017; 92(10): 1068–78.
16. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. Wien Med Wochenschr. 2016; 166(13): 411–23.
17. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020(1): 478–86.
18. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Available at: http://www.who.int/vmnis/indicators.
19. Guyatt G.H., Oxman A.D., Ali M. et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med. 1992; 7(2): 145–53.
20. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. Am J Clin Pathol. 2012; 138: 642–9.
21. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
22. Garcia-Casal M.N., Pasricha S-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematicreview. Arch Med Res. 2018; 49(6): 405–17.
23. Kumar A., Brookes M.J. Iron therapy in inflammatory bowel disease. Nutrients. 2020; 12(11): 3478. DOI: 10.3390/nu12113478.
24. Lukina Ye.A., Tsvetayeva N.V., Dvirnyk V.N. Zhelezodefitsitnyye anemii [Iron deficiency anemia]. Klinicheskiye rekomendatsii. Moskva; 2020. (in Russian).
25. Nielsen O.H., Ainsworth M., Coskun M., Weiss G. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review. Medicine. 2015; 94: e963. DOI: 10.1097/MD.0000000000000963.
26. Nielsen O.H., Soendergaard C., Vikner M.E., Weiss G. Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Nutrients. 2018; 10: 82. DOI: 10.3390/nu10010082.
27. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial®Iron: anew generation iron for impro-

ving oral supplementation. Pharmaceuticals (Basel). 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
28. Bastida G., Herrera-de Guise C., Algaba A. et al. Sucrosomial iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease patients refractory to oral iron treatment. Nutrients. 2021; 13(6): 1770. DOI: 10.3390/nu13061770.
29. Bertani L., Tricò D., Zanzi F. et al. Oral sucrosomial iron is as effective as intravenous ferric carboxymaltose in treating anemia in patients with ulcerative colitis. Nutrients. 2021; 13(2): 608. DOI: 10.3390/nu13020608.
30. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. Gut. 2017; 66: 863–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309940.
31. Ganzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. Schweiz Med Wochenschr. 1970; 100: 301–3.
32. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T. et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011; 141(3): 846–53.
33. Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Ann. Gastroenterol. 2017; 30: 15–22. DOI: 10.20524/aog.2016.0083.
34. Tsiolakidou G., Koutroubakis I.E. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. World J. Gastroenterol. 2007; 13: 4798–4806. DOI: 10.3748/wjg.v13.i36.4798.
35. Unger E.F., Thompson A.M., Blank M.J., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents—time for a reevaluation. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 189–92.
36. Stein J., Dignass A.U. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease — a practical approach. Ann. Gastroenterol. 2013; 26: 104–13.
37. Kishikawa H., Nishida J., Nakano M. et al. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. Dig Dis Sci. 2003; 48: 1376–9.
38. Kulnigg S., Teischinger L., Dejaco C. et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1460–7.
39. Lambert D., Benhayoun S., Adjalla C. et al. Crohn's disease and vitamin B_{12} metabolism. Dig Dis Sci. 1996; 41: 1417–22.
40. Hoffbrand V., Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. BMJ. 1997; 314: 430–3.
41. Huang S., Ma J., Zhu M., Ran Z. Status of serum vitamin B_{12} and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. Intest Res. 2017; 15(1): 103–8.
42. Park Y.E., Park S.J., Park J.J. et al. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B_{12}, 25-OH-vitamin D, and ferritin. BMC Gastroenterology. 2021; 21: 32. DOI.org/10.1186/s12876-021-01609-8.
43. Battat R., Kopylov U., Byer J. et al. Vitamin B_{12} deficiency in inflammatory bowel disease: a prospective observational pilot study. Eur J Gastroenterol. Hepatol. 2017; 29(12): 1361-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000970.
44. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G., Soykan I. Serum vitamin B_{12} and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. Eur J Intern Med. 2010; 21: 320–3.
45. Alkhouri R.H., Hashmi H., Baker R.D. et al. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56: 89–92.
46. Lukina Ye.A., Tsvetayeva N.V., Dvirnyk V.N. B_{12}-defitsitnaya anemiya [B_{12} deficiency anemia]. Klinicheskiye rekomendatsii. Moskva; 2020. (in Russian).
47. Bianco C., Coluccio E., Prati D., Valenti L. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in patients with liver and bowel disorders. J Clin Med. 2021; 10(3): 423. DOI: 10.3390/jcm10030423.
48. Uzzan M., Galicier L., Gornet J.-M. et al. Autoimmune cytopenias associated with inflammatory bowel diseases: insights from a multicenter retrospective cohort. Dig. Liver Dis. 2017; 49: 397–404. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.006.
49. Park B.S., Park S., Jin K. et al. Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia in Crohn's disease. Am. J. Case Rep. 2014; 15: 550–3. DOI: 10.12659/AJCR.892136.
50. Molnar T., Szepes Z., Nagy F., Lonovics J. Successful treatment of steroid resistant ulcerative colitis associated with severe autoimmune hemolytic anemia with oral microemulsion Cyclosporin-A brief case report. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98: 1207–8.
51. Sebepos-Rogers G., Gera A., Loganayagam A. Autoimmune haemolyticanaemia in ulcerative colitis. Br. J. Hosp. Med. 2012; 73: 532–3.
52. Rispo A., Bucci L., Musto D. et al. Surgery-induced remission of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. J. Crohn's Colitis. 2013; 7: e504–5. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.05.009.
53. Teplitsky V., Virag I., Halabe A. Immune complex haemolyticanaemia associated with sulfasalazine. Br. Med. J. 2000; 320: 1113. DOI: 10.1136/bmj.320.7242.1113/a.
54. Mir F.A., Juboori A.A., Gragg J.D. et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with infliximab use in ulcerative colitis. North. Clin. Istanbul. 2017; 5: 64–6.
55. Harewood G.C., Loftus E.V., Tefferi A. et al. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. Inflamm Bowel Dis. 1999; 5: 98–103.
56. Wang Z., Zhou Y., Liu Y. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: report of nine new cases and a review of the literature. Dig Dis Sci. 2008; 53: 1929–32.

57. Nakamura F., Watanabe T., Hori K. et al. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. Digestion. 2009; 79: 215–9.
58. Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. Br Med Bull. 2006; 153–70.
59. Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009; 374: 1617–25.
60. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. Gut. 2002; 51: 143–6.
61. Gearry R.B., Barclay M.L., Burt M.J. et al. Thiopurine S-methyltransferase [TPMT] genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: 395–400.
62. Black A.J., McLeod H.L., Capell H.A. et al. Thiopurinemethyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. Ann Intern Med. 1998; 129: 716–8.
63. Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. Clinical transfusion medicine committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012; 157(1): 49–58.
64. Packman C.H. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Rev. 2008; 22: 17–31.