



РИСК РАЗВИТИЯ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНЕМИИ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ВЗК)

Носкова К.К., Лищинская А.А., Парфенов А.И., Князев О.В., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Носкова Карина Кадиевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: karnoskova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Анемия при ВЗК — результат сочетания дефицита железа и анемии хронических заболеваний. Терапия ВЗК направлена на купирование воспаления, но и сами препараты могут быть стать причиной развития анемии, а вследствие их приема возможно развитие гемолитической анемии и миелодиспластического синдрома.

Цель: изучить влияние базисной терапии на частоту анемии и оценить влияние современной биологической терапии на основные маркеры АХЗ.

Материал и методы. Обследовано 153 больных язвенным колитом (ЯК) и 53 больных с болезнью Крона (БК), которые на момент исследования получали базисную противовоспалительную терапию не менее 1 года. Всем больным выполнялся общий анализ крови, определялись показатели обмена железа, уровень эритропоэтина, гепсидина и С-реактивного белка.

Результаты исследования. Анемия выявлена у 51 (33,3%) больного ЯК и у 25 (47,2%) больных БК. 128 (83,6%) больных ЯК получали терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты и 25 (16,3%) больных получали сочетанную терапию препаратами 5АСК и системными глюкокортикостероидами (ГКС). Среди больных болезнью Крона 21 (39,6%) человек получал препараты 5АСК, 15 (28,3%) больных получали ГКС и 17 (32,1%) больных — сочетанную терапию системными ГКС и иммуносупрессорами (азатиоприн). Частота анемии в группе больных, принимавших препараты 5АСК, как у больных ЯК, так и у больных болезнью Крона была наименьшей и составляла 27,3 и 14,3% соответственно. У больных, принимавших ГКС и ГКС в сочетании с иммуносупрессорами, частота анемии была достоверно выше и составляла 58,3% у больных с ЯК и 66,7 и 70,6% у больных с БК. Таким образом, анемия при лечении больных препаратами 5АСК встречалась достоверно реже и у больных ЯК ($\chi^2 = 8,7, p = 0,003$), и у больных болезнью Крона ($\chi^2 = 14,6, p < 0,001$).

Средний уровень гемоглобина был достоверно ниже в группе больных, получавших ГКС + азатиоприн, хотя концентрация эритроцитов, средние значения размеров эритроцитов и содержания эритроцитов достоверно не отличались, тогда как концентрация эритроцитов была достоверно ниже у больных, получавших сульфасалазин. По данным общего анализа крови морфологические характеристики эритроцитов достоверно не отличались в зависимости от базисной противовоспалительной терапии. Уровень сывороточного железа также достоверно не отличался, но насыщение трансферина железом было более низкое у больных получавших ГКС и ГКС в сочетании с иммуносупрессорами. Снижение насыщения трансферина железом в этих группах сочеталось с более высоким содержанием гепсидина в тех же группах больных. Уровень эритропоэтина достоверно не отличался и колебался во всех подгруппах больных от значений ниже нормальных до значительно повышенных. Воспалительная активность достоверно более высокой была в группе больных, получавших ГКС + иммуносупрессоры. 34 больных ЯК и БК получили дополнительную биологическую терапию: 18 больным введен ремикейд в стандартных дозировках (5 мг/кг массы тела) и мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в дозе 2 млн на кг массы тела. У 18 (53%) больных до начала биологической терапии отмечалась анемия. На фоне проводимого лечения анемию удалось купировать у 12 (66,7%) больных. Среди больных, полу-

чавших ремикейд, гемоглобин достиг значений нормы у 10 (83%) из 12 больных с анемией в этой подгруппе, а у больных, получивших МСК, у 2 (33%) из 6 больных с анемией в данной подгруппе (критерий Фишера; $p = 0,11$).

При проведении биологической терапии отмечался достоверный рост уровня гемоглобина и числа эритроцитов, при введении ремикейда динамика была более выраженной, но средние значения достоверно не отличались от результатов больных, получивших МСК. При введении ремикейда более выраженный прирост эритроцитов сопровождался достоверно более высоким приростом уровня эритропоэтина и достоверным снижением уровня гепсидина.

Заключение. Современная биологическая терапия повышает эффективность лечения анемии у больных ВЗК. Применение ремикейда дает быстрый положительный ответ, который обусловлен уменьшением отрицательного влияния гепсидина на обмен железа и разблокированием синтеза эритропоэтина. Применение МСК не угнетает синтез эритропоэтина, а, вероятно, стимулирует эритропоэз на уровне предшественников эритробластов.

SUMMARY

Anemia in IBD is the result of a combination of iron deficiency and anemia of chronic disease. Therapy of IBD is relief of inflammation, but the drugs usage may cause the development hemolytic anemia and myelodysplastic syndrome. We studied the effect of basic therapy on the incidence of anemia and assess the impact of modern biological therapies on the main markers of AHZ.

A total of 153 patients with ulcerative colitis (UC) and 53 patients with Crohn's disease (CD), which at the time of the study received basic anti-inflammatory therapy for at least 1 year. All patients underwent blood tests, iron metabolism parameters were determined by the level of erythropoietin and G-hepsidina C reactive protein.

Modern biological therapy increases the effectiveness of the treatment of anemia in patients with IBD. The use of Remicade gives a quick positive response, which is due to the decrease of hepsidin negative influence on iron metabolism and unlocking the synthesis of erythropoietin. The use of MSCs does not inhibit the synthesis of erythropoietin, and is likely to stimulate erythropoiesis at the erythroblast precursors.

Анемия при ВЗК — это не только лабораторный маркер, а состояние, которое нуждается в конкретных диагностических и терапевтических подходах. Этиология анемии при ВЗК сложна, всегда носит мультифакторный характер и не бывает обусловлена какой-либо одной причиной. Зачастую это результат сочетания дефицита железа и анемии хронических заболеваний (АХЗ) [1]. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) была впервые описана Maxwell Wintrobe и George Cartwright в 1949 году [2; 3]. На сегодняшний день основным звеном в патогенезе АХЗ является гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6), которые вызывают подавление ренальной продукции эритропоэтина (Эпо) [4] и укорочение жизни эритроцитов [5; 6], что влечет за собой подавление эритропоэза. В настоящее время большое внимание отводится изучению роли гепсидина в патогенезе гомеостаза железа при АХЗ. Гепсидин — железорегулирующий белок, который синтезируется в печени в форме препропептида из 84 аминокислот при повышении концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6). Гепсидин ингибирует ферропортин — белок-переносчик, осуществляющий транспорт железа в клетку, за счет чего происходит нарушение всасывания железа в тонкой кишке. Второй механизм действия: гепсидин блокирует выход железа из макрофагов, «запирая» его внутри клетки. Оба этих механизма приводят к нарушению гомеостаза железа, собственно

к железодефициту и развитию анемического синдрома. АХЗ первично связана с недостаточной продукцией и действием Эпо, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, тяжестью и распространенностью воспалительного процесса при ВЗК, поэтому она часто может разрешаться самостоятельно при проведении адекватной терапии ВЗК, так и при применении комбинированной терапии анемии препаратами железа и эритроидного фактора роста [7].

Базисная терапия ВЗК направлена прежде всего на купирование процессов воспаления. Тем не менее сами препараты, применяемые для базисной терапии, могут стать причиной развития анемии. В некоторых случаях анемия может также быть вызвана действием лекарственных препаратов, используемых в терапии ВЗК (сульфасалазин, азатиоприн и др.), вследствие чего возможно развитие гемолитической анемии и миелодиспластического синдрома. Широко используются несколько различных групп препаратов, которые могут вызывать миелосупрессию как косвенно (например, снижение фолиевой кислоты как побочный эффект сульфасалазина), так и непосредственно (например, азатиоприн или меркаптопурин) [8]. В частности, известно, что сульфасалазин влияет на эритропоэз несколькими механизмами, включая поглощение фолиевой кислоты, гемолиз и аплазию [9]. В некоторых случаях угнетение только «красного роста» у больных, принимающих азатиоприн или

6-меркаптопурин, регистрируется в периферической крови как мягкое и бессимптомное снижение уровня гемоглобина. Лекарственными препаратами может быть обусловлена и вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия. У некоторых больных ВЗК, ранее сенсibilизированных к сульфаниламидам, повторный прием может привести к образованию иммунных комплексов, связывающихся с эритроцитами [10]. Также в небольшом проценте случаев гемолиз наблюдается и у больных, получающих 6-меркаптопурин [11].

Целью данной работы было изучение влияния базисной терапии на частоту анемии и оценить влияние современной биологической терапии на основные маркеры АХЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 153 больных язвенным колитом (ЯК), из них 140 (91,5%) человек с хроническим рецидивирующим и 13 (8,5%) — с хроническим непрерывным течением заболевания, а также 53 больных болезнью Крона (БК), которые на момент исследования получали базисную противовоспалительную терапию не менее 1 года. Наличие анемии устанавливалась согласно критериям ВОЗ: уровень гемоглобина ниже 13,0 г/л для мужчин и 12,0 г/л — для женщин.

Всем больным было проведено комплексное лабораторное исследование. Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе *Coulter®Ac*, фирмы *Beckman Coulter Inc.* Показатели обмена железа — железо сыворотки (норма 10,7–32,2 мкмоль/л) и С-реактивный белок (СРБ) (норма до 5 мг/л) — определялись на автоматическом биохимическом анализаторе *Olympus*, Германия, с использованием коммерческих наборов фирмы *Olympus*, Германия. Насыщение железа трансферрином (НТЖ) (норма 20–50%) рассчитывалось по результатам установленных концентраций железа и ЛЖСС. Методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе была определена концентрация эритропоэтина (EPO ELISA, *Biomeraica, Inc.*, США; норма 4,3–32,9 МЕ/мл), гепсидина (*Hepsidin Prohormone ELISA, IBL international GmbH*, Германия; норма 60–80 пкг/мл). Результаты исследования представлены в *табл. 1*. Для исключения аутоиммунного гемолиза всем больным был проведен прямой антиглобулиновый тест, на картах *Liss/Coombs* фирмы *DiaMeD-ID*, ни в одном случае тест не был положительным.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета статистических программ *Statistika 6.0* и *Biostat*. Рассчитывались: среднее значение (M), стандартное квадратичное отклонение (s) и медиана ($M0$). Достоверность разницы определялась по критерию Ньюмена — Кейлса при нормальном распределении и по критерию Крускала — Уоллиса — при отсутствии нормального распределения полученных

результатов. Достоверность разницы непараметрических показателей определялась по критерию χ^2 или критерию Фишера в зависимости от численности сравниваемых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании анемия была диагностирована у 51 (33,3%) больного ЯК и у 25 (47,2%) больных БК. Структура базисной терапии и частота анемии у больных в зависимости от проводимой противовоспалительной терапии представлена на *рисунке*.

Среди больных язвенным колитом большинство — 128 (83,6%) — получали базисную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5АСК) и 25 (16,3%) больных получали сочетанную терапию препаратами 5АСК и системными глюкокортикостероидами (ГКС). Среди больных болезнью Крона 21 (39,6%) человек получал препараты 5АСК, 15 (28,3%) — ГКС и 17 (32,1%) — сочетанную терапию системными ГКС и иммуносупрессорами (азатиоприн). Частота анемии в группе принимавших препараты 5АСК, как у больных ЯК, так и с болезнью Крона, была наименьшей и составляла 27,3 и 14,3% соответственно. У больных, принимавших ГКС и ГКС в сочетании с иммуносупрессорами, частота анемии была достоверно выше и составляла 58,3% у больных ЯК и 66,7% и 70,6% соответственно у больных БК. Таким образом, анемия при лечении больных препаратами 5АСК встречалась достоверно реже и у больных ЯК ($\chi^2 = 8,7, p = 0,003$), и у больных болезнью Крона ($\chi^2 = 14,6, p < 0,001$).

У больных в зависимости от проводимой терапии были определены основные параметры общего анализа крови, НТЖ, СРБ, уровень железа, гепсидина и эритропоэтина (*табл. 1*).

Средний уровень гемоглобина был достоверно ниже в группе больных, получавших ГКС + азатиоприн, хотя концентрация эритроцитов, средние значения их размеров и содержания достоверно не отличались, тогда как концентрация эритроцитов была достоверно ниже у больных, получавших сульфасалазин. По данным общего анализа крови морфологические характеристики эритроцитов достоверно в зависимости от базисной противовоспалительной терапии не отличались. Уровень сывороточного железа также достоверно не отличался, но насыщение трансферрина железом было более низким у получавших ГКС и ГКС в сочетании с иммуносупрессорами. Снижение насыщения трансферрина железом в этих группах сочеталось с более высоким содержанием гепсидина в тех же группах. Уровень эритропоэтина достоверно не отличался и колебался во всех подгруппах больных от значений ниже нормальных до значительно повышенных. Воспалительная активность достоверно более высокой была в группе больных, получавших ГКС + иммуносупрессоры. Таким образом, в группе больных,

получавших ГКС и иммуносупрессоры, не только чаще отмечалась анемия, но наиболее выражены были нарушения обмена железа и воспалительная активность основного заболевания, несмотря на сочетанную терапию двумя базисными препаратами. Частота анемии в данной подгруппе может быть связана как с рефрактерным течением заболевания, так и с нарушением обмена железа и эритропоэза на фоне приема ГКС и иммуносупрессоров.

34 больных ЯК и БК за время госпитализации в связи с неэффективностью базисной терапии получили дополнительную биологическую терапию: 18 больным введен ремикейд в стандартных дозировках (5 мг/кг массы тела) и мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в дозе 2 млн на кг массы тела. У 18 (53%) больных до начала биологической терапии отмечалась анемия. В данной группе больных была изучена динамика показателей общего анализа крови, уровня гепсидина,

эритропоэтина и СРБ до начала введения биологического препарата и через 14–21 день после введения (табл. 2).

На фоне проводимого лечения анемию удалось купировать у 12 (66,7%) больных. Среди получавших ремикейд гемоглобин достиг значений нормы у 10 (83%) из 12 больных с анемией в этой подгруппе, а у получивших МСК — у 2 (33%) человек из 6 с анемией в данной подгруппе (критерий Фишера; $p = 0,11$).

При проведении биологической терапии отмечался достоверный рост уровня гемоглобина и числа эритроцитов, при введении ремикейда динамика была более выраженной, но средние значения достоверно не отличались от результатов больных, получивших МСК. При введении ремикейда более выраженный прирост эритроцитов сопровождался достоверно более высоким

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ, УРОВНЯ ЖЕЛЕЗА, НТЖ, ГЕПСИДИНА, ЭРИТРОПОЭТИНА И СРБ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ												
	Больные, получавшие сульфазалазин (n = 149)				Больные, получавшие ГКС (n = 39)				Больные, получавшие азатиоприн + ГКС (n = 17)			
	M ± σ	M ₀	min	max	M ± σ	M	min	max	M ± σ	M	min	max
Гемоглобин (г/л)	12,54 ± 2,09*	12,20	8,10	14,70	13,25 ± 1,44*	13,40	11,60	14,60	11,01 ± 2,07*	11,80	8,10	14,80
Эритроциты (× 10 ¹² /л)	4,37 ± 0,73	4,24	3,65	6,00	4,46 ± 0,94	4,38	3,46	5,62	4,07 ± 0,71	4,34	3,01	4,79
МСН (пкг)	28,82 ± 4,69	30,40	20,50	36,10	30,18 ± 3,05	30,65	26,10	33,30	27,88 ± 2,47	27,20	25,10	31,50
МСV (фл)	86,10 ± 9,73	88,60	69,20	98,30	86,88 ± 7,03	87,00	78,20	95,30	81,00 ± 7,00	79,50	74,00	92,00
МСНС (г/дл)	33,32 ± 2,18*	33,50	29,60	36,70	34,75 ± 0,97	34,95	33,40	35,70	34,03 ± 1,32	34,20	31,60	35,30
Гематокрит (%)	38,36 ± 4,77	39,90	27,30	42,40	38,17 ± 5,05	37,90	33,00	43,90	33,47 ± 6,36*	35,00	25,20	42,20
Эритропоэтин	84,12 ± 89,41	32,52	1,09	230,77	105,89	36,03	7,23	231,69	84,66 ± 67,36	63,78	2,98	197,19
Гепсидин	183,20 ± 166,98#	121,56	18,48	440,00	282,83 ± 171,70	225,97	150,23	529,16	305,04 ± 381,37	154,72	18,81	1175,92
Железо (мкг/л)	17,54 ± 8,21	18,80	2,30	28,30	13,82 ± 7,31	14,50	5,10	21,20	16,50 ± 4,16	10,40	1,80	12,90
НТЖ (%)	32,48 ± 14,60*	31,20	3,40	51,30	23,58 ± 14,20	21,75	9,30	41,50	16,44 ± 9,07	14,60	3,20	28,70
СОЭ (мм/ч)	17,0 ± 18,5	7,0	2	47,0	11,50 ± 5,92	12,00	5,00	17,00	37,00 ± 27,65#	47,00	5,00	77,00
СРБ (мкг/л)	8,17 ± 10,80	4,80	1,10	33,60	6,16 ± 7,58	2,81	1,60	17,40	36,73 ± 32,26#	35,40	1,10	90,80

Примечание: * Достоверность разницы значений по критерию Ньюмена — Кейлса, $p \leq 0,05$.

Достоверность разницы значений по критерию Крускала — Уоллиса, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ, УРОВНЯ ЖЕЛЕЗА СЫВОРОТКИ, ГЕПСИДИНА, ЭРИТРОПОЭТИНА И СРБ У БОЛЬНЫХ ВЗК НА ФОНЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ			
	До лечения (n = 34)	После введения ремикейда (n = 18)	После введения МСК (n = 16)
Гемоглобин (г/л)	12,73 ± 1,65	14,1 ± 1,14*	13,9 ± 1,05*
Эритроциты (× 10 ¹² /л)	4,47 ± 0,69	4,62 ± 0,53	4,39 ± 0,87
МСН (пкг)	29,15 ± 3,24	28,98 ± 2,51	28,30 ± 2,87
МСV (фл)	84,89 ± 8,02	86,30 ± 6,27	84,93 ± 8,80
МСНС (г/дл)	34,12 ± 1,43	33,57 ± 1,61	33,28 ± 1,02
Гематокрит (%)	37,96 ± 4,45	39,69 ± 3,86	38,53 ± 5,01
Эритропоэтин	81,01 ± 84,95	111,91 ± 163,62 [#]	93,18 ± 94,12
Гепсидин	221,27 ± 86,05	168,53 ± 201,35*	246,46 ± 163,49
Железо (мкг/л)	20,88 ± 21,71	14,11 ± 12,99	15,50 ± 20,24
НТЖ (%)	13,44 ± 7,60	14,19 ± 9,41	14,60 ± 6,69
СОЭ (мм/ч)	25,52 ± 13,29	25,88 ± 17,55	29,75 ± 15,54
СРБ (мкг/л)	12,73 ± 1,65	8,58 ± 17,28 [#]	5,26 ± 5,39 [#]

Примечания: * Достоверность разницы значений по критерию Ньюмена — Кейлса, $p \leq 0,05$.

[#] Достоверность разницы значений по критерию Крускала — Уоллиса, $p \leq 0,05$.

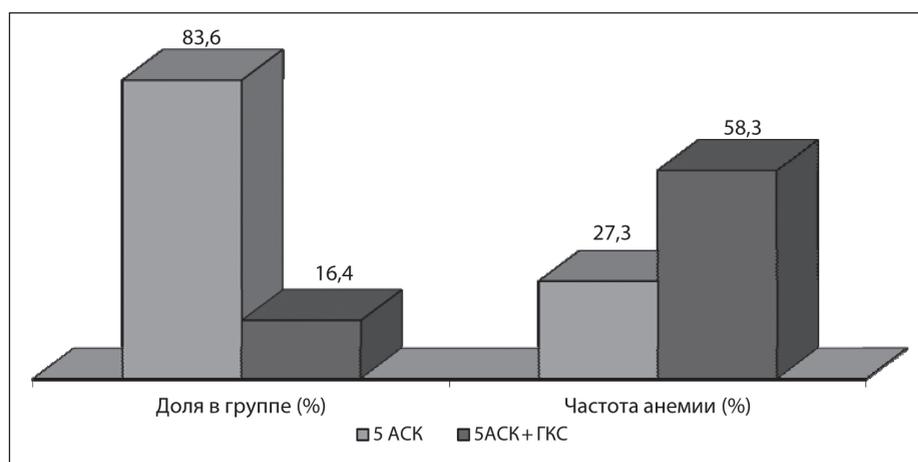


Рис. 1а. Структура базисной терапии и частота анемии в зависимости от проводимой терапии у больных НЯК

приростом уровня эритропоэтина и достоверным снижением уровня гепсидина. Это, вероятно, связано с прямым противовоспалительным действием ремикейда, что, собственно, и обеспечивает более быстрое наступление положительного эффекта, в то время как МСК действуют опосредованно, через модуляцию иммунной системы, и положительный ответ наступает позже.

Проведенное нами исследование показало, что между проводимой базисной терапией и частотой анемии существует взаимосвязь. Применение более мощной противовоспалительной терапии не всегда дает снижение частоты анемии, так как ее развитие

может быть обусловлено не только активностью заболевания, но и нарушением обмена железа и угнетением эритропоэза глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами.

Современная биологическая терапия повышает эффективность лечения анемии у больных ВЗК. Применение ремикейда дает быстрый положительный ответ, который обусловлен уменьшением отрицательного влияния гепсидина на обмен железа и разблокированием синтеза эритропоэтина. Применение МСК не угнетает синтез эритропоэтина, а, вероятно, стимулирует эритропоэз на уровне предшественников эритробластов.

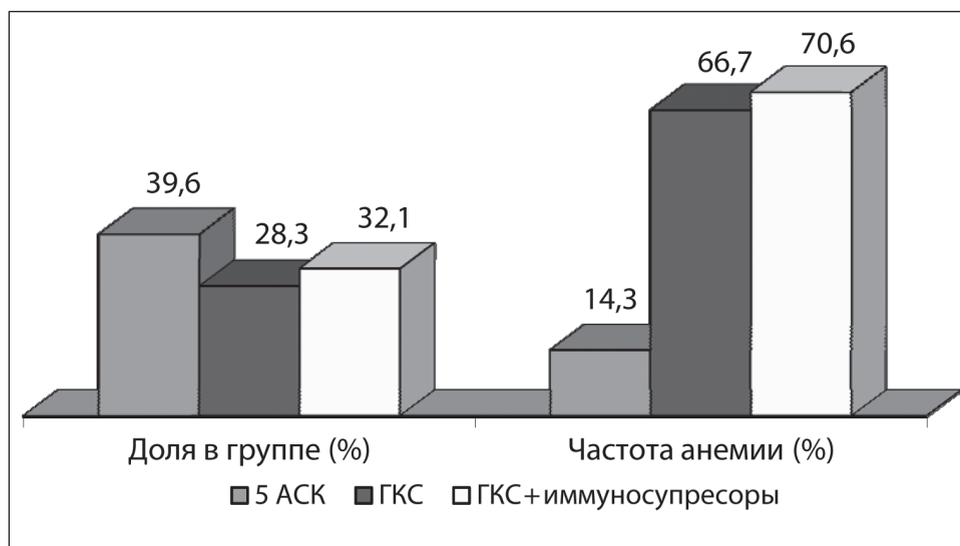


Рис. 16. Структура базисной терапии и частота анемии в зависимости от проводимой терапии у больных болезнью Крона

ЛИТЕРАТУРА

1. de Silva A.D., Mylonaki M., Rampton D.S. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2003. — Vol. 9. — P. 316–320.
2. Erichsen K., Hausken T., Ulvik R.J. et al. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 543–548.
3. Gumaste V., Greenstein A.J., Meyers R., Sachar D.B. Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34, № 9. — P. 1457–1461.
4. Gasche C. Anemia in inflammatory bowel disease. In: Satsangi J., Sutherland L.R. (eds). *Inflammatory bowel diseases.* — Churchill Livingstone, 2003. — P. 659–667.
5. Anttila P.M., Valimaki M., Pentikainen P.J. Pure-red-cell aplasia associated with sulphasalazine but not 5-aminosalicylic acid // *Lancet.* — 1985. — Vol. 2, № 8462. — P. 1006.
6. de Silva A.P., Mylonaki M., Rampton D.S. Efficacy and usage of oral iron therapy in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 1393.
7. Means R.T.J., Dessypris E.N., Krantz S.B. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon // *J. Cell Physiol.* 1992. — Vol. 150, № 1. — P. 59–64.
8. Gisbert J.P., Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1299–1307.
9. Taffet S.L., Das K.M. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 28. — P. 833–842.
10. van Hees P.A., van Elferen L.W., van Rossum J.M., van Tongeren J.H. Hemolysis during salicylazosulfapyridine therapy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 70, № 5. — P. 501–505.
11. Bernstein C.N., Artinian L., Anton P.A., Shanahan F. Low-dose 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease is associated with minimal haematologic toxicity // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 1638–1641.