

Анемия хронических заболеваний

Н. В. Орлова¹, Н. Д. Карселадзе²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Анемия хронических заболеваний является одним из самых распространенных заболеваний и оказывает значительное влияние на прогноз и смертность. В статье рассматриваются актуальность, патогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика, лечение анемии хронических заболеваний. Лечение анемии зависит от степени тяжести и заболевания, осложнением которого она является. Рассматривается анемия при онкологических заболеваниях, хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, целиакии и др. Терапия, направленная на восполнение дефицита железа, включает переливание эритроцитарной массы, стимуляторы эритропоэтина, железосодержащие препараты. По данным обзора литературы представлена информация об особенностях ведения больных с анемией при различных хронических заболеваниях, дан обзор современного подхода к ферротерапии и ее осложнениям. Представлена информация о новой форме перорального железа – сукросомальное железо (СидерАЛ® Форте), которое хорошо переносится и обладает высокой биодоступностью. Приведен обзор клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения перорального сукросомального железа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, хронические заболевания, лечение, препараты железа, сукросомальное железо.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anemia of chronic diseases

N. V. Orlova¹, N. D. Karseladze²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Russia

SUMMARY

Anemia of chronic diseases is one of the most common diseases and has a significant impact on prognosis and mortality. The article discusses the relevance, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnostics, and treatment of anemia of chronic diseases. The treatment of anemia depends on the severity and the disease of which it is a complication. Anemia is considered in oncological diseases, chronic kidney disease, chronic heart failure, cirrhosis of the liver, celiac disease, etc. Therapy aimed at replenishing iron deficiency includes transfusion of erythrocyte mass, erythropoietin stimulants, iron-containing drugs. According to the literature review, information is provided on the peculiarities of managing patients with anemia in various chronic diseases, an overview of the modern approach to ferrotherapy and its complications is given. Information is provided on a new form of oral iron – Sucrosomal iron (SiderAL Forte), which is well tolerated and has high bioavailability. A review of clinical studies confirming the efficacy and safety of oral Sucrosomal iron is presented.

KEYWORDS: anemia, chronic diseases, treatment, iron preparations, sucrosomal iron.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Анемия входит в число одних из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, анемией страдает каждый четвертый человек, а общее число больных с анемией превышает 2 млрд. Наиболее распространенным вариантом является железодефицитная анемия, на которую приходится 90 % всех случаев. На втором месте по распространенности находится анемия хронических заболеваний (АХЗ), частота встречаемости которой среди анемий составляет около 27 %. АХЗ ассоциирована с наличием патологических состояний, включая инфекции, воспалительные состояния и злокачественные новообразования. Встречаемость АХЗ увеличивается с возрастом и составляет после 85 лет более 20 % у женщин и 25 % у мужчин. Относительно низкие концентрации гемоглобина часто расцениваются врачами как признак, не имеющий клинического значения, или как маркер основного хронического заболевания, не имеющего независимого влияния на здоровье. В то же время у пожилых пациентов АХЗ необходимо дифференцировать с алиментарной железодефицитной

анемией, которую имеют до 34 % пациентов, а также с желудочно-кишечным кровотечением. Анемия может являться первым признаком злокачественного заболевания. Как показывает практика, почти у 35 % пациентов причину железодефицитной анемии установить не удастся. В связи с наличием у пожилых пациентов полиморбидной патологии причинами АХЗ могут быть несколько факторов, таких как хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, метаболические нарушения [1].

Анемия оказывает значительное влияние на прогноз заболевания и смертность. Исследования свидетельствуют, что анемия даже легкой степени ассоциирована со снижением качества жизни и когнитивными нарушениями. Изучение здоровья 10 110 жителей Италии в возрасте от 65 до 84 лет показало, что у пожилых людей анемия легкой степени имеет широкое распространение и часто не диагностируется. У пожилых людей, страдающих АХЗ, риск смертности и госпитализации увеличивается в пять раз [2].

Выделяют три основных патогенетических механизма развития АХЗ: сокращение продолжительности жизни эритроцитов; нарушение пролиферации эритроидных клеток-предшественников; повышенное поглощение и удержание железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Во всех механизмах развития АХЗ принимает участие воспаление. Повышенные концентрации воспалительного цитокина интерлейкин-1 (IL-1), продуцируемого активированными макрофагами, могут усиливать способность макрофагов поглощать и разрушать эритроциты. Ингибирующее действие на костный мозг воспалительных цитокинов приводит к нарушению выработки эритропоэтина. Эритропоэтин является наиболее важным гормоном, индуцирующим эритропоэз. Уровень эритропоэтина в плазме у пациентов с анемией, страдающих АХЗ, часто бывает низким по сравнению с концентрацией гемоглобина в крови. Провоспалительные цитокины влияют на метаболизм железа, особенно на обмен железа и синтез ферритина, вызывая снижение железа в сыворотке крови без признаков дефицита железа. Исследования патогенеза выявили особую роль гепцидина в развитии АХЗ. АХЗ и повышенные уровни гепцидина были обнаружены при заболеваниях, характеризующихся явным воспалением, таких как ревматоидный артрит, абсцесс и сепсис. Гепцидин тесно взаимосвязан с факторами воспаления. Повышение экспрессии гепцидина приводит к тяжелому дефициту железа. Гепцидин индуцирует деградацию ферропортина, являющегося транспортером железа, снижает кишечную абсорбцию железа и блокирует мобилизацию железа из гепатоцитов и макрофагов, что в конечном счете приводит к снижению уровня железа в сыворотке крови [3].

Наиболее часто встречается АХЗ легкой и средней степени тяжести. АХЗ является нормохромной нормоцитарной анемией, характеризующейся низким содержанием железа и нормально-низким уровнем трансферрина при нормальном или повышенном ферритине. Количество ретикулоцитов снижено, что является проявлением недостаточного производства эритроцитов. Гипоферремия сопровождается достаточным запасом железа в ретикулоэндотелиальной системе и снижением насыщения железом трансферрина. Со временем анемия может стать более тяжелой, при этом микроцитарные и гипохромные эритроциты будут свидетельствовать об истинном дефиците железа. При наличии сопутствующей железодефицитной анемии в крови наблюдается микроцитоз и отмечается выраженное снижение гемоглобина. При заболеваниях, сопровождающихся выраженным воспалением, сывороточный ферритин и трансферрин могут не иметь диагностического значения, т. к. их уровни будут обусловлены острофазовой реакцией, реактантами которой они являются. При коморбидных состояниях, таких как сопутствующие целиакия и гастрит, анемия усугубляется нарушением всасывания железа. Многофакторный дефицит железа определяется при злокачественных заболеваниях. Наряду с воспалением и нарушением всасывания, анемии может способствовать раковая анорексия с дефицитом потребления железа.

В ведении пациентов с АХЗ рассматриваются два направления: лечение основного заболевания и восполнение дефицита железа. Улучшение соматического статуса и снижение воспалительных реакций часто приводят к увеличению гемоглобина, что показано на примере ревматоидных заболеваний, хронической сердечной недостаточности, инфекционных болезней. Однако даже при достижении ремиссии состояние АХЗ значительно влияет на прогноз, что требует ее контроля и коррекции [4].

Лечение АХЗ зависит от степени выраженности анемии. При тяжелой и жизнеугрожающей анемии для быстрого повышения уровня гемоглобина применяется переливание эритроцитарной массы. Исключение составляют больные хронической болезнью почек и онкологические больные. В данном случае коррекция анемии нуждается в многократных переливаниях, что, в свою очередь, может привести к перегрузке железом и сенсибилизации к антигенам HLA.

Лечение анемии при хронической болезни почек является сложным процессом, особенно в терминальных стадиях. Основу лечения составляет замещение эритропоэтина, который вырабатывается почками. Стимуляторы эритропоэтина включают рекомбинантный человеческий эритропоэтин и его препараты с увеличенным периодом полувыведения. Пациентам с хронической болезнью почек и анемией при насыщении трансферрина ниже 20 % и уровне ферритина ниже 100 нг/мл рекомендуется назначение препаратов железа для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20 % и ферритина выше 100 нг/мл. Пациентам в додиализной стадии хронической болезни почек или находящимся на перитонеальном диализе следует назначать оральные препараты железа. Пациентам на гемодиализе показаны внутривенные препараты железа. Пациентам с хронической болезнью почек и анемией ниже 100 г/л рекомендуется назначение эритропоэтин стимулирующих препаратов для достижения целевого уровня гемоглобина. До начала лечения следует исключить все корректируемые причины анемии, в том числе дефицит железа и воспалительный процесс. При терминальной стадии хронической болезни почек чувствительность [УзМ1] к терапии эритропоэтином снижается. Резистентность к эритропоэтину при заболеваниях почек связана с повышенной смертностью. Исследование Ashby DR et al. на примере 44 пациентов с тяжелой хронической болезнью почек выявило, что повышенный уровень гепцидина был связан с анемией, но при этом дозы вводимого эритропоэтина отрицательно коррелировали с гепцидином. Исследователи предположили, что эритропоэтин подавляет уровень гепцидина. Последующее лечение эритропоэтином в исследовании привело к снижению уровня гепцидина [5].

Некоторые пациенты с АХЗ плохо реагируют на препараты, стимулирующие эритропоэз, и для достижения целевого уровня гемоглобина требуются высокие дозы. Исследование с участием 4038 пациентов с диабетом, хроническим заболеванием почек и анемией выявило более высокую частоту неблагоприятных исходов, таких как сердечно-сосудистые события, инсульт, прогрессирование онкологических заболеваний и смерть, у пациентов, получающих высокие дозы стимуляторов эритропоэза.

В группе пациентов, получавших стимуляторы эритропоэза, наблюдалось лишь незначительное улучшение утомляемости по сравнению с группой плацебо. Был сделан вывод, что риск терапии перевешивает потенциальные выгоды от лечения [6]. В настоящее время разрабатываются новые стратегии лечения АХЗ, направленные на снижение продукции гепцидина и увеличение активности ферропортина для повышения биодоступности пищевого и депонированного железа, а также снижения риска нежелательных явлений внутривенного введения железа и препаратов, стимулирующих эритропоэз [7].

В связи с полученными результатами проведенных исследований тактика ведения АХЗ претерпевает трансформацию. Наряду с применением стимуляторов эритропоэтина вновь рассматривается целесообразность применения препаратов железа. Руководство «Заболевания почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO) предлагает корректировать дефицит железа до начала эритропоэтин стимулирующей терапии, а также считает целесообразным лечение препаратами железа у пациентов с нормальным балансом железа для повышения уровня гемоглобина [8].

При АХЗ ингибирующее действие железа на провоспалительные цитокины обладает дополнительной терапевтической эффективностью. Железо можно вводить перорально или внутривенно. Многие пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника не реагируют на пероральное введение традиционного (двух- и трехвалентного) железа из-за нарушения его всасывания, что заставляет обратить внимание на внутривенную терапию. Терапия проводится препаратами железа в случаях, когда АХЗ обусловлена истинным дефицитом железа. Заместительную терапию железом следует также рассмотреть у пациентов с АХЗ, которые не реагируют на терапию препаратами, стимулирующими эритропоэз, из-за функционального дефицита железа. Показано, что коррекция функционального дефицита железа с помощью внутривенного введения препаратов железа позволяет улучшить эффект стимуляторов эритропоэза и снизить их необходимую дозировку. Внутривенно препараты железа вводятся в виде нагрузочной дозы. Иногда используются препараты железа для внутримышечного введения, но их необходимо вводить в виде глубокой внутримышечной инъекции с использованием техники Z (зигзаг) [9].

В настоящее время нет однозначного мнения о преимуществе внутривенного введения препаратов железа над пероральным. Пероральные препараты традиционного железа имеют низкую стоимость и простоту приема. Однако прием препаратов двухвалентного железа приводит к избыточному накоплению его в клетках кишечника, их быстрой гибели и развитию существенного количества побочных эффектов [10]. Наиболее распространенные нежелательные явления, сопровождающие ферротерапию, – тошнота, боль в животе, понос, диарея, изменения стула, диспепсия, рвота, гастрит, язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, метеоризм, окрашивание зубов (при неправильном использовании таблеток), язвы в полости рта. Терапия традиционными пероральными препаратами

железа может быть ограничена при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, снижающих абсорбцию препаратов. Наиболее тяжелым нежелательным явлением внутривенной коррекции железа является анафилактический шок, поэтому трансфузию рекомендовано проводить в условиях реанимации. Внутривенное введение препаратов железа может приводить к дополнительному повреждению почек, провоцировать гиперферремию, способствовать развитию инфекционных осложнений. Внутривенное назначение препаратов рекомендовано при невозможности или неэффективности лечения традиционными пероральными препаратами.

Возможные нежелательные события, связанные с пероральным приемом препаратов железа, относятся к традиционным (двух- и трехвалентным) препаратам. Новая форма перорального железа – сукросомальное железо (СидерАЛ® Форте) представляет собой инновационный пероральный препарат, в котором железа пирофосфат защищен фосфолипидным бислоем и сукресторным матриксом (сукросомой). На сегодняшний день в исследованиях *in vitro* было установлено, что сукросомальное железо в основном поглощается в виде везикулоподобной структуры, минуя обычный путь всасывания железа. Благодаря этому сукросомальное железо по сравнению с традиционными солями железа хорошо переносится и обладает высокой биодоступностью. Присутствие сукрестора придает сукросомальному железу свойства резистентности к действию желудочного сока, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro*: при различном времени переваривания (от 30 до 120 мин.) выделение трехвалентного железа из сукросомального железа было очень низким (<5%) по сравнению с таковым у препарата железа, не содержащего сукрестора (75–85%) [11].

Сукросомальное железо проникает неповрежденным через кислотный барьер желудочного сока и достигает тонкой кишки. В кишечнике М-клетки из-за низкого содержания в них лизоцима поглощают сукросомальное железо без участия транспортеров. В дальнейшем сукросома инкорпорируется путем эндоцитоза из макрофагов и через лимфатический поток достигает в неповрежденном виде гепатоцитов. Сукросомальная защита позволяет железу преодолевать кислую среду желудка, предотвращая преждевременное разрушение лекарственного вещества и/или его инактивацию, и всасываться непосредственно в кишечнике. Этот механизм обеспечивает большую биодоступность сукросомального железа, уменьшает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Одной из главных особенностей данной формы железа является независимость от регуляторного влияния гепцидина. Это связано с тем, что при выходе из М-клеток сукросомальное железо попадает в кровь не через ферропортиновые ворота, а через лимфатическую систему [10].

Несколько лет назад под термином «липосома» понимали наносферу, состоящую из ядра, представленного пирофосфатом железа, покрытого двумя слоями фосфолипидов. Все уникальные свойства СидерАЛ® Форте объясняли липосомальной структурой, не придавая значения

«сукрестору» – наружной оболочке из эфира сахарозы. Однако в ходе научных исследований было выявлено, что сукрестор имеет большое значение в обеспечении устойчивости липосомы, защищая ее от действия желудочного сока. Тем самым обеспечивается высокая биодоступность наночастицы. Ученые предложили дать новое название липосоме, «обернутой» в сукрестор – «сукросома». Технология производства сукросомального железа и сам термин «Сукросомальное® Железо» были запатентованы компанией-производителем СидерАЛ® Форте. В литературе в зависимости от года публикации в описании данной формы железа можно встретить оба термина.

Абсорбция или биодоступность липосомального пиррофосфата железа в 3,5 раза выше, чем свободного пиррофосфата железа, в 2,7 раза выше, чем сульфата железа, и в 4,1 раза выше в сравнении с глюконатом железа [12].

Проведенное рандомизированное открытое контролируемое исследование с участием 99 пациентов с хронической болезнью почек продемонстрировало, что липосомальное железо столь же эффективно, как и внутривенное железо, при лечении железодефицитной анемии у пациентов с хронической болезнью почек. Кратковременная терапия внутривенным введением железа приводила к более быстрому повышению гемоглобина по сравнению с липосомальным железом, хотя конечное повышение гемоглобина было сходным при любом лечении; разница между группами была статистически значимой в первый месяц и исчезала к концу лечения. Частота нежелательных явлений была значительно ниже в группе перорального приема ($p < 0,001$), а приверженность к лечению была одинаковой в обеих группах [13].

Эффективность и безопасность применения перорального сукросомального железа была продемонстрирована при лечении анемии, обусловленной химиотерапией, в исследовании, проведенном Mafodda A. et al. При анемии, являющейся следствием химиотерапии, стандартно применяются стимуляторы эритропоэза. Наиболее эффективными зарекомендовали схемы с дополнительным включением внутривенного железа. В исследовании проводилось сравнение эффективности применения перорального введения сукросомального железа и внутривенного введения железа у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию и дарбэпоэтин альфа. В исследовании также оценивались безопасность, необходимость переливания крови и качество жизни. Результаты показали, что пероральное введение сукросомального железа обеспечивало аналогичное повышение уровня гемоглобина, как и при внутривенном введении. Отмечена более высокая переносимость сукросомального железа без побочных эффектов, характерных для внутривенного введения железа. 71 % пациентов, получавших железо внутривенно, достигли эритропоэтического ответа по сравнению с 70 % пациентов, получавших железо перорально. При применении сукросомального железа у пациентов с анемией, связанной с химиотерапией, было отмечено среднее повышение уровня Hb на 2,2 г/дл и улучшение показателей качества жизни, что соответствовало показателям при внутривенном лечении [14].

В 2004 году исследование ЕСАМ задокументировало, что анемия осталась невылеченной у более чем 61 % больных раком. Barni S. et al. предложили использование сукросомального железа в качестве профилактической меры для предотвращения анемии у онкологических больных, получавших химиотерапию, а также в качестве поддерживающей терапии для снижения утомляемости и улучшения качества жизни у пациентов с запущенным раком предстательной железы и метастазами в кости [15]. Эффективность сукросомального железа также была подтверждена у молодых пациентов с запущенной стадией лимфомы Ходжкина. Прием перорального сукросомального железа хорошо переносился и поддерживал уровень гемоглобина выше нормы [16].

Применение липосомального железа позволяет преодолеть проблему нарушения всасывания перорального железа при наличии воспалительных заболеваний кишечника. Около 20 % пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника прерывают терапию из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Результаты исследования по применению инновационной формы перорального железа показывают, что уровень гемоглобина выше у пациентов, получавших липосомальное железо, чем у пациентов, получавших сульфат железа. У трети пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анемией, получавших липосомальное железо, показатели нормализовались через 12 недель, при этом среднее повышение гемоглобина составило от 11,1 до 11,8 г/дл ($p = 0,0023$). Кроме того, средняя оценка в анкете по качеству жизни при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне проводимой ферротерапии улучшилась с 61,2 до 66,8 балла. Была отмечена приверженность >90 %. Таким образом, липосомальное железо может быть полезно тем пациентам, которые не переносят классические готовые дозы перорального железа. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника обычно чаще резистентны к пероральной терапии и демонстрируют низкую комплаентность. В проведенном исследовании липосомальное железо показало отличную комплаентность и приверженность лечению [17].

Сукросомальное железо также было эффективным у пожилых пациентов, хорошо переносилось и приводило к значительному улучшению состояния при анемии без побочных эффектов, что способствовало улучшению качества жизни. Было обнаружено, что сукросомальное железо более эффективно, чем сульфат железа, в повышении уровня гемоглобина и снижении маркеров воспаления при коррекции анемии хронического воспалительного характера [18].

Пациенты с целиакией часто страдают железодефицитной анемией, в связи с чем им показан прием препаратов железа. Однако непереносимость сульфата железа и атрофия двенадцатиперстной кишки снижают эффективность лечения. Оценка применения новой формы сукросомального железа проводилась в дозе 30 мг железа в день у пациентов с целиакией и непереносимостью сульфата железа. Группу сравнения составили

пациенты, впервые получавшие сульфат железа (105 мг/день). Через 90 дней лечения в обеих группах наблюдалось увеличение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем (+10,1 % и +16,2 % для сукросомальной и сульфатной групп соответственно), а также значительное улучшение всех параметров железа без статистической разницы между двумя группами. Пациенты, получавшие сукросомальное железо, сообщили о меньшей выраженности абдоминальных симптомов, таких как боли в эпигастрии, вздутие живота и запоры, а также о более высоком улучшении общего самочувствия (+33 % против +21 %) по сравнению с группой сульфата железа. Сукросомальное железо может быть эффективным в обеспечении добавок железа в трудно поддающихся лечению группах населения, таких как пациенты с заболеваниями кишечника, железодефицитной анемией и непереносимостью сульфата железа [19].

Применение липосомального железа было эффективно у пациентов с анемией при наличии других хронических заболеваний: цирроз печени, вирусный гепатит С, сахарный диабет II типа, аутоиммунные заболевания, анемия у пожилых больных. В проведенных исследованиях применение даже высоких доз липосомального железа не сопровождалось нежелательными явлениями [12].

Дефицит железа и анемия широко распространены у пациентов с ХСН. При застойной сердечной недостаточности анемия поражает почти 50 % пациентов и независимо связана с плохими клиническими исходами, влияя на физическую работоспособность, качество жизни и риск смертности. Установлено, что снижение физической работоспособности происходит параллельно со снижением уровня гемоглобина. Патофизиология анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью многофакторна. Помимо дефицита железа, также играют роль другие факторы, такие как гемодилюция, воспаление, дисбактериоз, алиментарный дефицит, применение сердечно-сосудистых препаратов (антиагреганты, антикоагулянты), сопровождающееся риском кровотечений. Хроническая сердечная недостаточность обуславливает повышение выработки воспалительных цитокинов, главным образом TNF- α и IL-6, которые связаны с недостаточной выработкой эндогенного эритропоэтина в ответ на анемию, подавленным эритропоэтическим ответом предшественников эритроцитов и повышенным синтезом гепцидина. Гепцидин высвобождается печенью в ответ на воспалительные стимулы и ингибирует всасывание железа в кишечнике наряду с секвестрацией железа в ретикуло-эндотелиальной системе макрофагов, что приводит к неэффективному эритропоэзу [20]. Европейским обществом кардиологов рекомендовано у пациентов с хронической сердечной недостаточностью контролировать уровень гемоглобина и железа, а также лечение при выявленном дефиците железа [21].

Заместительная терапия железом улучшает состояние больных, сердечную функцию и толерантность к физической нагрузке, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни. Железо необходимо не только

для эритропоэза, но и для использования кислорода при производстве энергии (дыхательная цепь) в клетках скелетных и сердечных мышц [22].

Однако, как показывают исследования, пероральная терапия железом малоэффективна у больных с застойной сердечной недостаточностью. Применение перорального полисахарида железа (150 мг два раза в день в течение 16 недель) в исследовании IRONOUT с участием 225 пациентов не улучшало способность к физической нагрузке, включая пиковое потребление кислорода на 2-минутной и 6-минутной дистанции ходьбы, а также на показатели качества жизни. В отличие от предыдущих исследований с внутривенным восполнением запасов железа, в этом исследовании пероральная терапия железом привела к минимальному улучшению запасов железа, что указывает на отсутствие клинической пользы от способа введения, а не от стратегии восполнения запасов железа [23]. В то же время применение перорального сукросомального железа хорошо переносится и улучшает способность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с анемией на фоне сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Данные результаты были получены в нерандомизированном открытом исследовании с включением 25 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, получавших сукросомальное железо 28 мг ежедневно в течение 3 месяцев, по сравнению с 25 пациентами, включенными в группу контроля (плацебо). Различий в исходных характеристиках между группами не было. Через 3 месяца прием сукросомального железа ассоциировался со значительным увеличением уровней гемоглобина, сывороточного железа и сывороточного ферритина (все $p \leq 0,001$), а также значительным улучшением показателей 6-минутной ходьбы. Данные различия сохранялись через 6 месяцев после терапии [24].

В отечественном исследовании с целью оценки возможности использования препаратов железа с гепцидин-независимым механизмом у пациентов с ХСН и анемией был использован препарат сукросомального железа в дозе 60 мг элементарного железа в день в течение 3 месяцев. Отмечено, что использование сукросомального железа достоверно повышает эритроцитарные показатели и уровень ферритина сыворотки. Сукросомальное железо способствует эффективному лечению анемии и коррекции дефицита железа у больных с ХСН и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике [25].

Применение сукросомального железа показало свою эффективность в коррекции дефицита железа у больных с легочной артериальной гипертензией. Добавление препарата в терапию 31 пациента с идиопатической легочной артериальной гипертензией (30 мг железа в день в течение 16 недель) сопровождалось увеличением эритроцитов и ферритина, что было связано со значительным улучшением функциональных возможностей (6-минутная дистанция ходьбы) и тенденцией к снижению систолического давления в легочной артерии, чего не наблюдалось в контрольной группе [26].

Заключение

Анемия хронических заболеваний имеет широкое распространение среди пациентов. Коррекция анемии значительно улучшает качество жизни и ее продолжительность у данной категории больных. Нарушение всасывания железа и побочные эффекты ограничивают возможности пероральной ферротерапии. По сравнению с традиционными пероральными солями железа сукросомальное железо показывает большую эффективность (лучшее восстановление гемоглобина и/или пополнение запасов железа при более низких дозах). Сукросомальное железо эффективно при рефрактерной анемии и сопоставимо с инъекционным путем введения, включая внутривенный. Применение сукросомального железа практически не вызывает побочных эффектов, что повышает приверженность к лечению. Эффекты сукросомального железа делают его перспективным альтернативным препаратом в лечении анемии хронических заболеваний.

Список литературы / Reference

1. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2014 Jan; 25 (1): 12–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.07.011
2. Clerico M, Tempia P, Guala A, Fasolo G, Lucca U. Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study. *Haematologica.* 2009 Jan; 94 (1): 22–8. DOI: 10.3324/haematol.13449
3. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood.* 2010 May 6; 115 (18): 3810–6. DOI: 10.1182/blood-2009-02-201087
4. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.* 1997 Jul 17; 337 (3): 141–7. DOI: 10.1056/NEJM199707173370301
5. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int.* 2009 May; 75 (9): 976–81. DOI: 10.1038/ki.2009.21
6. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009 Nov 19; 361 (21): 2019–32. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845
7. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol.* 2012 Apr; 87 (4): 392–400. DOI: 10.1002/ajh.23110
8. Kellum J.A. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / Kidney international supplements. 2012; 2. (1): 1–138.
9. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017; 26 (1): 1–9. DOI: 10.1159/000452104
10. Н. И. Стуков, А. А. Гуркина, М. С. Ковальчук, Н. Д. Кислый. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации. *Терапия.* 2023; 9 (4): 119–129.
11. Gomez-Ramirez S., Brilli E., Tarantino G., Munoz M. Sucrosomial® iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 11 (4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097
12. Malhotra J., Garg R., Malhotra N., Agrawal P. Oral Liposomal Iron: A Treatment Proposal for Anemia. *World J. Anemia.* 2017; 1 (4): 1–6. DOI: 10.5005/jip-journals-10065-0019
13. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M., Andreucci M., Del Rio A., Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 Apr; 30 (4): 645–52. DOI: 10.1093/ndt/gfu357
14. Mafoffa A., Giuffrida D., Prestifilippo A., Azzarello D., Giannicola R., Mare M et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2017 Sep; 25 (9): 2779–2786. DOI: 10.1007/s00520-017-3690-z
15. Barni S., Gascón P., Petrelli F., García-Erce JA, Pedrazzoli P, Rosti G, Giordano G, Mafoffa A, Muñoz M. Position paper on management of iron deficiency in adult cancer patients. *Expert Rev Hematol.* 2017 Aug; 10 (8): 685–695. DOI: 10.1080/17474086.2017.1343140
16. Romano A., Conficello C., Motta G., Caruso AL, Chiarenza A., Figuera A et al. Oral Sucrosomial® iron supplementation in patients affected by Hodgkin lymphoma with mild anemia before chemotherapy: an observational study. *Exp. Rev. Hematol.* 2016; 9 (5): 30–31.
17. Indriolo A., Ravelli P. Comparison between liposomal iron and ferrous sulfate in patients with iron deficiency anemia and inflammatory bowel disease. A pilot controlled study. *J. Crohn's Colitis.* 2014 Feb; 8 (S1): S289.
18. Nasutia A., Sagristanib M., Sessa F. Oral Sucrosomial® iron (Sideral® Forte) is effective and well tolerated in elderly patients affected by iron deficiency anemia of various origins. *Exp. Rev. Hematol.* 2016; 9 (S1): 38, 39.
19. Elli L., Ferretti F., Branchi F., Tomba C., Lombardo V., Scricciolo A et al. Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutrients.* 2018 Mar 9; 10 (3): 330. DOI: 10.3390/nu10030330
20. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Girelli D., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: An Updated Review of Its Clinical Efficacy for the Treatment of Iron Deficiency. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Jun 6; 16 (6): 847. DOI: 10.3390/ph16060847
21. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
22. Tim Goodnough L., Comin-Colet J., Leal-Noval S., Ozawa S., Takere J., Henry D et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am. J. Hematol.* 2017 Jan; 92 (1): 88–93. DOI: 10.1002/ajh.24595
23. Lewis G. D., Malhotra R., Hernandez A. F., McNulty S. E., Smith A., Felker G. M. et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317: 1958–1966. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
24. Karavadas A., Trognis E., Lazaros G., Balta D., Karavadas I.-N., Polyzogopoulou E. et al. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: A non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur. J. Heart Fail.* 2021; 23: 593–597. DOI: 10.1002/ejhf.2092
25. Гуркина А. А., Стуков Н. И., Кислый Н. Д., Гимадиев Р. Р., Стрельников А. А. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 2023; 101 (7–8): 387–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>
26. Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kislyi N. D., Gimadiev R. R., Strelnikov A. A. New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure. *Clinical medicine.* 2023; 101 (7–8): 387–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>
26. Ghio S., Fortuni F., Capettini A. C., Scelsi L., Greco A., Vullo E. et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: Prevalence and potential usefulness of oral supplementation. *Acta Cardiol.* 2021; 76: 162–167. DOI: 10.1080/00015385.2019.1694760

Статья поступила / Received 28.11.23

Получена после рецензирования / Revised 05.12.23

Принята в печать / Accepted 06.12.23

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. S PIN-код: 8775-1299, ORCID: 0000-0002-4293-3285

Карселадзе Наталья Джимшерова, к.м.н., врач-терапевт². E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

About authors

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Karseladze Natalia D., PhD Med, general practitioner². E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Орлова Н. В., Карселадзе Н. Д. Анемия хронических заболеваний. *Медицинский алфавит.* 2024; (13): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-14-20>

For citation: Orlova N. V., Karseladze N. D. Anemia of chronic diseases. *Medical alphabet.* 2024; (13): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-14-20>

