

## КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

**Л. Дворецкий**, доктор медицинских наук, профессор,  
**О. Ивлева**  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
E-mail: dvoretski@mail.ru

*Рассматриваются вопросы тактики патогенетической терапии препаратами железа больных железодефицитной анемией (ЖДА), в частности путь введения, выбор оптимального препарата железа с учетом конкретной ситуации, необходимость поддерживающей терапии, побочные эффекты на фоне лечения. Обсуждаются вопросы ведения больных ЖДА, рефрактерных к лечению препаратами железа, причины и механизмы рефрактерности к лечению, способы коррекции.*

**Ключевые слова:** гематология, железо, гемоглобин, биодоступность, железодефицитная анемия, препараты железа.

**Ж**елезодефицитная анемия (ЖДА) — наиболее распространенное в мире заболевание и самая частая из всех анемий (90%). Почти 2 млрд жителей планеты страдают манифестной ЖДА, а дефицит железа разной выраженности наблюдается приблизительно у 4 млрд человек (>60% населения Земли) [1]. Что касается заболеваемости среди основных групп населения, то ЖДА регистрируется у 40% детей дошкольного возраста, 30% девушек и менструирующих женщин, 38% беременных [2].

ЖДА следует рассматривать как клинко-гематологический синдром, встречающийся при различных патологических (физиологических) состояниях, но имеющий единый патогенетический механизм — дефицит железа (Ж). При ведении больных с синдромом ЖДА в каждом конкретном случае необходимо выявить причину железодефицита, т.е. осуществить нозологическую диагностику с целью воздействия на основную причину ЖДА (хронические кровопотери, патология кишечника, алиментарные факторы и др.).

Наряду с необходимостью воздействия на причину ЖДА, а при возможности — и ее устранения основным методом ведения пациентов данной категории является патогенетическая терапия препаратами железа (ПЖ). Оправданность и необходимость коррекции дефицита Ж и показателей гемоглобина у больных ЖДА не подлежат сомнению ввиду физиологической необходимости Ж для функционирования разных органов и систем (кровотворной, эпителиальной, мышечной и др.).

Принятие решения о назначении ПЖ требует от врача твердой убежденности в том, что основным патогенетическим механизмом анемии у данного больного является дефицит Ж независимо от его причины. Подобный подход следует считать практически важным во избежание назначения ПЖ больным с другими патогенетическими вариантами анемий. В клинической практике приходится сталкиваться с ситуациями, при которых ПЖ назначают без должных показаний (анемия хронических заболеваний, миелодиспластический синдром, «железонасыщенные» анемии и др.). Помимо неэффективности ПЖ в случаях отсутствия железодефицита

происходит перегрузка тканей Ж, возрастает риск побочных эффектов (ПЭ) от приема ПЖ со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Ключевые вопросы при принятии решения о назначении ПЖ:

- путь введения ПЖ (оральный или парентеральный);
- выбор ПЖ и режима дозирования;
- длительность применения ПЖ;
- необходимость поддерживающей терапии;
- превентивная терапия ПЖ (особые категории больных);
- ведение больных с рефрактерной ЖДА.

### ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ПЖ

Выбор пути введения ПЖ определяется клинической ситуацией, в частности возрастом больных, состоянием кишечника — «плацдарма» абсорбции Ж, переносимостью пероральных ПЖ. Предпочтительным считается пероральный прием ПЖ, который обеспечивает большую комплаентность, является менее затратным, не требует соответствующего мониторинга, необходимого при внутривенном введении ПЖ. Показаниями к парентеральному применению ПЖ у больных ЖДА могут быть следующие ситуации, ограничивающие пероральный прием:

- патология кишечника (синдром мальабсорбции, состояния после резекции кишечника и др.), нарушающая абсорбцию Ж;
- непереносимость пероральных ПЖ;
- отсутствие эффекта от пероральных ПЖ (при исключении других причин неэффективности).

Многие врачи предпочитают назначение парентеральных ПЖ при выраженной анемии в расчете на якобы больший их эффект, что не имеет достаточных оснований и не подтверждается клинической практикой. В одном из исследований [3] не удалось отметить достоверных различий в динамике прироста показателей гемоглобина у больных ЖДА, леченных пероральными ПЖ (Сорбифер Дурулес) или ПЖ для парентерального введения (Феррум Лек внутривенно). Темпы прироста показателей гемоглобина при назначении ПЖ внутрь зависят главным образом от биодоступности препарата, обеспечивающей необходимую концентрацию Ж в крови. Необходимо иметь в виду, что при назначении пероральных ПЖ, содержащих двухвалентное Ж, основным механизмом абсорбции является пассивная диффузия согласно градиенту концентрации, т.е. чем ниже концентрация Ж в сыворотке, а часто — и уровень гемоглобина, тем более активно происходит его абсорбция в кишечнике. Поэтому у больных с выраженной анемией прирост показателей гемоглобина при назначении внутрь ПЖ с высокой биодоступностью может происходить быстрее. Так, в нашем исследовании [4] выявлена отрицательная корреляционная зависимость ( $r=-0,41$ ;  $p=0,0003$ ) между выраженностью анемии и темпами прироста гемоглобина на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес (рис. 1).

Эти данные позволяют считать оправданным назначение пероральных ПЖ больным ЖДА независимо от выраженности анемического синдрома.

В качестве негативного эффекта при назначении пероральных ПЖ указывается оксидативный стресс при преобразовании двухвалентного Ж (ПЖ для приема внутрь) в трехвалентное (ПЖ для парентерального введения), поскольку именно трехвалентное Ж используется для построения молекулы гемоглобина [5]. Однако в проведенном нами клиническом исследовании не выявлено различий в интенсивности

процессов перекисного окисления у больных ЖДА, леченных ПЖ, которые содержат двухвалентное Ж (Сорбифер Дурулес, Феррофольгамма) или трехвалентное (Мальтофер) [4].

### ВЫБОР ПЖ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

При выборе перорального ПЖ следует ориентироваться на суточную потребность в Ж, которая в норме у женщин и мужчин составляет соответственно 2–3 и 1–2 мг. При наличии ЖДА суточная потребность в Ж возрастает на порядок и составляет 25–30 мг. Учитывая, что при развитии ЖДА всасывание Ж увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25–30% (при нормальных запасах Ж – всего 3–7%), потребность в Ж может быть обеспечена назначением ПЖ, содержащего от 150 до 200 мг элементарного Ж [6]. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание Ж при этом не увеличивается. Поэтому при выборе ПЖ следует ориентироваться на количество содержащегося в нем элементарного Ж. Например, при назначении препаратов сульфата Ж с низким содержанием элементарного Ж (<100 мг) количество принимаемых таблеток должно быть  $\geq 3$  (в зависимости от содержания Ж в каждой таблетке), в то время как препараты сульфата, фумарата или гидроксиполимальтозного комплекса с содержанием 100 мг элементарного Ж можно принимать в количестве 1–2 таблеток.

Проведенные в последнее время исследования абсорбции Ж и влияющих на нее факторов при наличии железодефицита могут служить поводом для пересмотра традиционных схем назначения ПЖ. Как известно, абсорбция Ж регулируется белком гепсидином, продуцирующимся в печени. В исследовании [7] проводилась оценка абсорбции Ж, меченного радиоактивным изотопом, у женщин с наличием железодефицита (ферритин <20 нг/мл) при отсутствии анемии на фоне приема пероральных ПЖ в разной дозировке (от 40 до 80 мг элементарного Ж). Показано, что при более высокой дозе и частом приеме ПЖ повышается уровень гепсидина, что ведет к снижению абсорбции Ж. Повышенный уровень гепсидина сохраняется около 48 ч после однократного приема ПЖ, в связи с чем абсорбция Ж после приема очередной дозы ПЖ через 1 сут снижается под влиянием еще сохраняющегося повышенного уровня гепсидина (рис. 2).

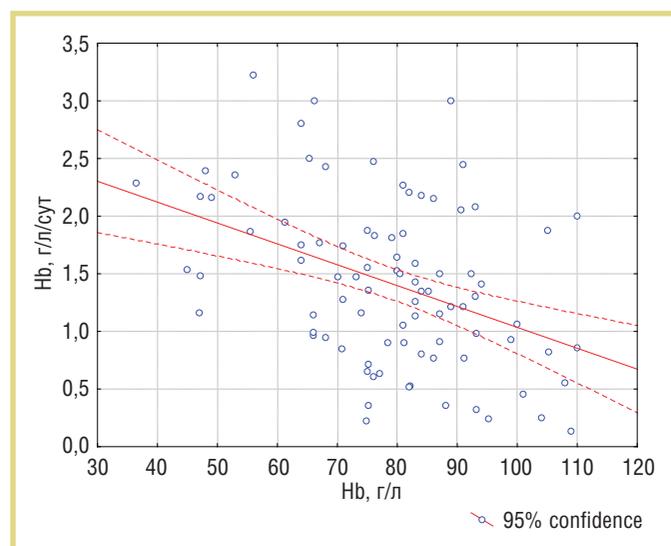


Рис. 1. Зависимость темпов прироста гемоглобина от исходного его уровня на фоне лечения пероральными ПЖ (Сорбифер Дурулес)

Однако полученные данные требуют подтверждения и уточнения, поскольку исследование проводилось у женщин с наличием железодефицита без анемии, которые могут отвечать на ПЖ иначе, чем больные с манифестной ЖДА. Тем не менее эти результаты являются принципиально важными, поскольку могут менять парадигму режима дозирования ПЖ (суточная доза и кратность приема) у больных ЖДА. Возможно, эффект может достигаться назначением ПЖ с меньшим содержанием элементарного Ж и с большим интервалом приема (через день), что обеспечивает оптимальную биодоступность и меньший риск развития ПЭ [8].

Данное предположение подтверждается результатами рандомизированного исследования, в которое вошли 90 больных ЖДА в возрасте старше 80 лет. После приема в течение 2 мес пероральных ПЖ, содержащих 15, 50 и 150 мг элементарного Ж, темпы повышения показателей гемоглобина и ферритина были примерно одинаковыми и не зависели от дозы [9]. При этом частота ПЭ была значительно меньше при назначении ПЖ с более низким содержанием элементарного Ж.

ПЖ для приема внутрь выпускаются в разных лекарственных формах (таблетированные или жидкие – сиропы). Назначение жидких форм ПЖ позволяет менять дозировку, но оказывается менее комфортным для больных, как и прием других препаратов в виде жидких лекарственных форм, что может стать одним из факторов снижения комплаентности.

### ПЭ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЖ

Считается, что пероральные ПЖ чаще вызывают ПЭ, прежде всего – со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (тошнота, рвота, эпигастралгии, поносы, запоры). Результаты метаанализа плацебоконтролируемых исследований переносимости пероральных и парентеральных ПЖ, в которые был включен 6831 больной [10], показали, что ПЭ со стороны ЖКТ при лечении пероральными ПЖ (сульфат железа) возникали чаще, чем на фоне плацебо (относительный риск – ОР – 2,32; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,74–3,08) и ПЖ для внутривенного введения (ОР – 3,05; 95% ДИ – 2,07–4,48). Аналогичные результаты наблю-

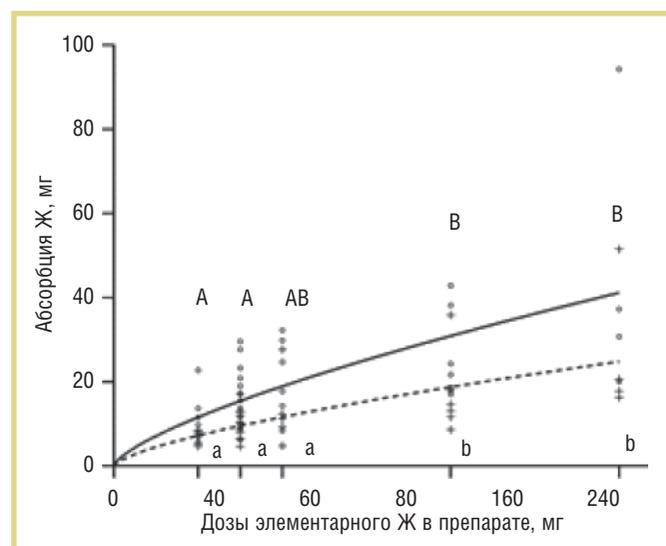


Рис. 2. Абсорбция Ж в зависимости от дозы после 1-го приема ПЖ (сплошная линия) и после 2-го приема [7]

дались в группах больных с воспалительными заболеваниями кишечника и у беременных. Связи между ПЭ и применяемой суточной дозой ПЖ (от 100 до 400 мг элементарного Ж) не отмечено. ПЭ при применении ПЖ для парентерального введения наблюдаются реже, но могут быть тяжелее и иметь более серьезные последствия (флебиты, обострение ишемической болезни сердца, анафилактический шок). Поэтому внутривенные инфузии ПЖ следует выполнять медленно, не менее 1 ч при тщательном врачебном контроле. Внутримышечное введение ПЖ должно иметь ограниченные показания [11].

В целях снижения частоты ПЭ на фоне лечения пероральными ПЖ рекомендуются [12]:

- снижение суточной дозы;
- увеличение интервалов между приемами препарата;
- применение ПЖ с замедленным высвобождением Ж (например, технология Дурулес); препараты, изготовленные по технологии Дурулес (Сорбифер Дурулес), обеспечивают поэтапное и длительное высвобождение активного ингредиента (ионов Ж);
- прием ПЖ с пищей или молоком (при этом возможно снижение абсорбции Ж);
- переход на ПЖ с более низким содержанием элементарного Ж (при этом имеется риск недостаточной дозировки Ж);
- переход на жидкие лекарственные формы (более легкое титрование дозы);
- при подборе переносимой дозы возможно постепенное увеличение дозы до переносимой.

### ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Оптимальная тактика ведения больных ЖДА предполагает насыщающую и поддерживающую терапию ПЖ. Длительность насыщающей терапии зависит от темпов прироста и сроков нормализации показателей гемоглобина, составляя в среднем 3–4 нед. Поддерживающая терапия показана, если причина дефицита Ж (меноррагии, наследственные геморрагические телеангиэктазии, беременность, патология кишечника и др.) сохраняется или трудноустраняема.

Цель поддерживающей терапии – восполнение запасов Ж, которые в норме составляют у женщин и мужчин соответственно 5 и 10 мг/кг. В зависимости от степени истощения

запасов Ж для их восстановления может потребоваться  $\geq 1$  г элементарного Ж, что, в свою очередь, позволяет примерно рассчитать режим поддерживающей терапии ПЖ. Мы рекомендуем женщинам с наличием ЖДА вследствие меноррагий после нормализации показателей гемоглобина на фоне лечения ПЖ прием того же препарата (Сорбифер Дурулес, 1 таблетка в сутки) в течение 5–7 дней после менструации на протяжении нескольких месяцев (поддерживающая терапия). Как видно из рис. 3, более чем у половины женщин, которые не придерживались рекомендаций поддерживающей терапии ПЖ (некомплаентные пациенты), через 3–4 мес отмечалось снижение гемоглобина, в то время как у пациенток, получавших поддерживающую терапию, рецидива анемии за этот срок не отмечалось [13]. С целью повышения комплаентности пациентов необходимо разъяснить важность поддерживающего лечения в связи с продолжающимися избыточными потерями Ж. Беременные с наличием ЖДА должны получать ПЖ до конца беременности в целях обеспечения адекватной потребности плода в Ж.

### ПРЕВЕНТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПЖ

Одна из причин развития ЖДА – нарушение всасывания Ж, которое может возникать при патологии кишечника с развитием синдрома мальабсорбции, а также у больных морбидным ожирением после бариатрических операций [14]. Одним из самых распространенных хирургических вмешательств, направленных на снижение массы тела, является билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) – операция, сочетающая рестриктивный (уменьшение объема желудка путем его резекции) и шунтирующий (выключение из пищеварения значительной части тонкой кишки) компоненты. Однако после операций с шунтирующим компонентом возникают долгосрочные метаболические осложнения, а частота развития анемии, преимущественно ЖДА, достигает 25–50% в сроки от 6 мес до 4 лет после операции [15]. Сокращение «плацдарма» всасывания пищевого («физиологического») Ж повышает риск развития ЖДА у данной категории пациентов и является показанием к назначению ПЖ (превентивная терапия). При этом лечение должно быть длительным, что требует комплаентности пациента.

Под нашим наблюдением находились 80 больных, подвергшихся БПШ, которым ПЖ назначали внутрь. Из них 49 (61,25%) регулярно, на протяжении нескольких лет, получали сульфат железа (Сорбифер Дурулес), а у время как 31 (38,75%) больной не принимал ПЖ или самостоятельно прекращал прием препарата менее чем через 2 мес после операции. По данным длительного (5 лет) мониторинга 80 больных после БПШ, у пациентов, не принимавших ПЖ, отмечались достоверно более низкие показатели гемоглобина (рис. 4), начиная с 4-го года после БПШ, более низкие показатели сывороточного Ж (рис. 5), начиная с 3 лет после БПШ, и более низкие показатели ферритина уже через 6 мес (рис. 6). Так, через 5 лет после БПШ у пациентов, не принимавших ПЖ, уровень гемоглобина снизился на 26,6%, а у пациентов, получавших его – на 14,2%. Через 5 лет после БПШ у пациентов, не принимавших ПЖ, уровни сывороточного Ж и ферритина снизились соответственно на 61,8, и 77,5%, в то время как на фоне систематического приема ПЖ – на 28,5 и 40,9%.

Таким образом, прием перорального ПЖ предупреждает снижение уровня гемоглобина благодаря сохранению концентрации сывороточного Ж и запасов Ж. Примечательно, что подобные результаты достигнуты при приеме перораль-

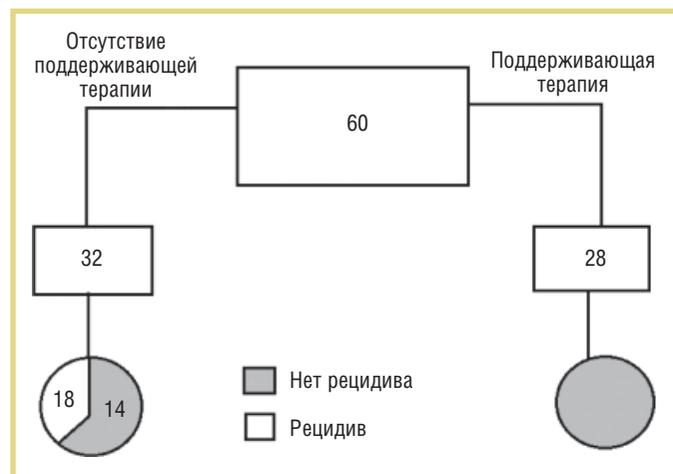


Рис. 3. Отдаленные результаты лечения больных ЖДА в зависимости от поддерживающей терапии ПЖ

# Сорбифер Дурулес

ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА №1 В РОССИИ<sup>1</sup>

№1

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ<sup>2</sup>



**БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
ГЕМОГЛОБИНА БЛАГОДАРЯ  
ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКЕ ЖЕЛЕЗА<sup>3</sup>**



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ<sup>4</sup> БЛАГОДАРЯ  
ТЕХНОЛОГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО  
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДУРУЛЕС<sup>5</sup>**



**ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЛЕЧЕНИЯ<sup>6</sup>**



На правах рекламы  
SRB\_G\_1\_T\_01

1. Российский Фармацевтический Рынок. Итого Годы - 2015. РИМедрум. Стр. 40.

2. Логутова Л.С. и др., Фолиацидная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией. РМЖ, www.rmj.ru 1215.

3. Дворецкий Л.И. и др., Сравнительная эффективность железосодержащих препаратов у больных с железодефицитной анемией. Клинический журнал, 2007,(1):31-37.

4. Дубинская Е. и др., Постнатальная анемия новорожденных у беременных с доброкачественной гипотонией полости матки. Журнал «Фронт», 2011,(11):61-64.

5. Сорбифер Дурулес. Инструкция по медицинскому применению препарата.

6. Воробьев П.А. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Издательство «НьюДиамед», 2004:215-219.

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС».

Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

РУП N011414/01



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ного ПЖ (Сорбифер Дурулес) в условиях значительного уменьшения «кишечной площади» абсорбции Ж, т.е. в ситуациях, являющихся, казалось бы, показанием к применению ПЖ для парентерального введения. Вероятно, хорошая биодоступность применяемого ПЖ (Сорбифер Дурулес) позволяет достигать в условиях значительного сокращения плацдарма всасывания Ж оптимальной абсорбции, достаточной для обеспечения гомеостаза Ж у пациентов данной категории.

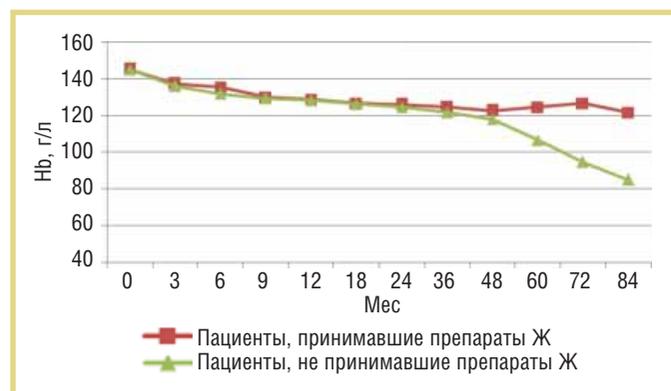


Рис. 4. Динамика показателей гемоглобина у пациентов после БПШ в зависимости от приема ПЖ

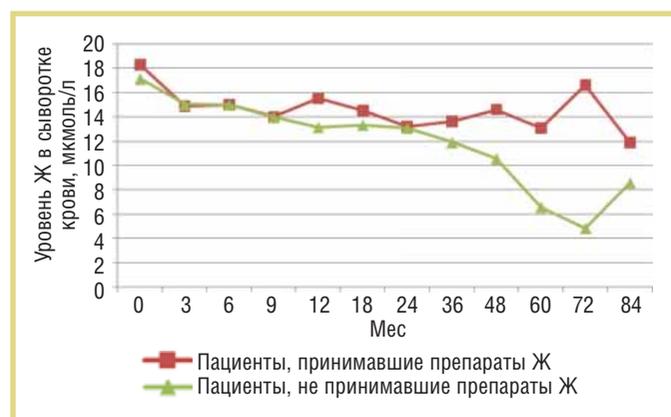


Рис. 5. Динамика показателей сывороточного Ж у пациентов после БПШ в зависимости от приема ПЖ

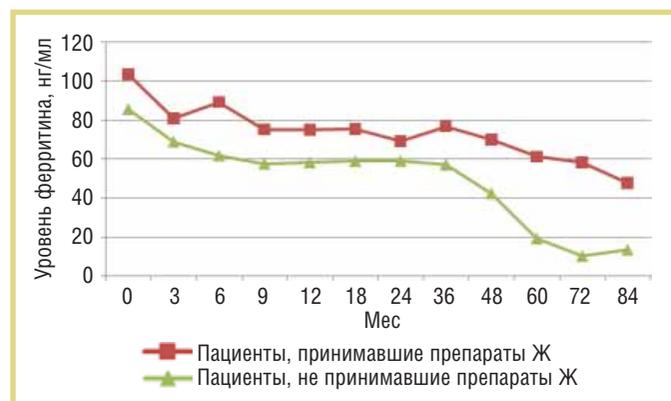


Рис. 6. Динамика уровня ферритина у пациентов после БПШ в зависимости от приема ПЖ

### БОЛЬНЫЕ РЕФРАКТЕРНОЙ ЖДА

Рефрактерными к лечению ПЖ внутрь являются больные ЖДА, у которых не наблюдается повышения гемоглобина через 3–4 нед лечения при ежедневном приеме не менее 100 мг элементарного Ж [16].

Основные причины рефрактерности ЖДА к лечению пероральными ПЖ:

- ошибочный диагноз ЖДА;
- нарушение всасывания Ж (патология кишечника, бариатрические операции);
- недостаточная доза элементарного Ж;
- некомплаентность пациентов (плохая переносимость, неудобный режим дозирования, нерегулярный прием);
- недиагностированные хронические кровопотери (ЖКТ);
- коморбидная патология (активный воспалительный процесс, гипотиреоз, миелодиспластический синдром и др.);
- прием лекарственных препаратов, нарушающих биодоступность Ж (ингибиторы протонной помпы, H<sub>2</sub>-блокаторы, препараты кальция и др.).

Если рефрактерность ЖДА к лечению пероральными ПЖ не может быть объяснена приведенными причинами, следует исключить определенный круг заболеваний (состояний), которые могут нарушать абсорбцию Ж и ответ на лечение пероральными ПЖ [16]:

- целиакию;
- аутоиммунный гастрит;
- инфекцию *Helicobacter pylori* (*Hp*);
- генетический дефект, приводящий к нарушению абсорбции Ж.

Среди 150 больных ЖДА с неverifiedицированной причиной рефрактерности целиакия диагностирована у 8 (5%), аутоиммунный гастрит — у 40 (27%) и *Hp* — у 77 (51%). Примечательно, что после эрадикации *Hp* отмечалось повышение показателей гемоглобина на фоне продолжающегося приема ПЖ внутрь [17].

**Целиакия** (глутеновая энтеропатия) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительными изменениями в тонкой кишке и проявляющееся глютензависимой симптоматикой. Целиакия развивается у лиц, имеющих в геноме определенные аллели генов системы HLA-DQ2 и DQ8. Установлено, что одним из проявлений целиакии является рефрактерность имеющейся ЖДА к лечению пероральными ПЖ, причем другие признаки целиакии (мальабсорбция и др.) могут отсутствовать [18]. С целью диагностики целиакии показаны исследование IgA-антител к тканевой трансглутаминазе 2-го типа, дуоденальная биопсия, а также скрининговые исследования больных для выявления соответствующих генотипов системы HLA. Больным следует рекомендовать безглютеновую диету

**Аутоиммунный гастрит с признаками атрофии** диагностируется у 20–27% больных рефрактерной ЖДА. Представления об ассоциации аутоиммунного гастрита исключительно с макроцитарной (пернициозной) анемией в настоящее время изменились. В одном из исследований представлен подробный анализ гематологических изменений и других признаков у 160 больных с аутоиммунным гастритом [19]. Наиболее часто (у 83 больных) диагностировалась ЖДА, в то время как макроцитарная и нормоцитарная анемия выявлялись реже (соответственно у 29 и 48 пациентов).

Обращало на себя внимание наличие ряда особенностей у больных ЖДА на фоне артериальной гипертензии, в

отличие от пациентов с макроцитарной анемией. К таким особенностям относились: преобладание женщин; более молодой возраст (в среднем 20 лет); более частое выявление *Hp* (по данным серологического исследования и уреазного теста); более частое (в 4 раза) наличие морфологических признаков воспаления, что отражало возможную роль *Hp*-инфекции. В то же время больные ЖДА на фоне аутоиммунного гастрита имели некоторые черты, присущие больным с макроцитарной (пернициозной) анемией: в частности, наличие аутоиммунной эндокринопатии (тиреоидная патология, сахарный диабет), чаще свойственной пернициозной анемии; частый дефицит витамина В<sub>12</sub> (46 против 100 и 92% – у больных макроцитарной и нормоцитарной анемией); наличие антител к внутреннему фактору (38 против 20 и 40% – у лиц с макроцитарной и нормоцитарной анемией).

Приведенные данные закономерно порождают вопрос: не представляют ли собой гематологические изменения своеобразный континуум анемического синдрома на фоне аутоиммунного гастрита, дебютировавшего вначале как ЖДА с последующей трансформацией в клинико-лабораторный синдром пернициозной анемии?

В конечном счете эта трансформация может быть лишь вопросом времени [20]. Диагностический поиск при подозрении на аутоиммунный гастрит как причину рефрактерности ЖДА к лечению включает в себя исследование содержания сывороточного гастрина, антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору. Целесообразно проведение гастроскопии с гастробиопсией.

**Инфекция *Hp*** выявляется почти у половины больных рефрактерной ЖДА и считается одним из факторов риска развития ЖДА [16]. Верификация *Hp* и последующая эрадикационная терапия способствуют повышению показателей гемоглобина при лечении ПЖ.

**Генетическая рефрактерность к Ж.** Основу данного аутосомно-рецессивного генетического дефекта составляют мутации гена, кодирующего матриптазу-2 – трансмембранную сериновую протеазу, регулирующую продукцию гепсидина – основного регулятора гомеостаза Ж. В результате утраты контроля за синтезом гепсидина его концентрация в крови повышается, что угнетает абсорбцию Ж при приеме пероральных ПЖ и является причиной рефрактерности ЖДА к лечению [21].

У некоторых больных с плохим ответом на пероральные ПЖ может наблюдаться эффект при назначении ПЖ парентерально [22]. Показана зависимость эффекта ПЖ от содержания гепсидина, уровень которого у респондеров был ниже, чем у нереспондеров (соответственно 11 и 38 нг/мл) [23]. При назначении нереспондерам ПЖ парентерально ежедневный прирост показателей гемоглобина >1 г/дл регистрировался чаще, чем у больных, получавших ПЖ внутрь (соответственно 65 и 21%).

Рефрактерность больных ЖДА к лечению пероральными ПЖ должна тщательно анализироваться с целью выявления ее причины и возможной коррекции в каждом конкретном случае.

## Литература

1. WHO: The World Health Report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life.
2. World wide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005, 2009.

3. Усачева Е.И. Качество жизни больных железодефицитными анемиями в оценке эффективности терапии различными препаратами железа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2002.

4. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., Литвицкий П.Ф. и др. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // Тер. арх. – 2006; 78 (1): 52–7.

5. Lund E., Wharf S., Fairweather-Tait S. et al. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers // Am. J. Clin. Nutr. – 1999; 69: 250.

6. Schrier S. So you know how to treat iron deficiency anemia // Blood. – 2015; 126: 1971.

7. Moretti D., Goede J., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women // Blood. – 2015; 126: 1981.

8. Rüegg P. When less is really more / ETH Zurich. <https://www.ethz.ch/en/news.../iron-supplementation.htm>

9. Rimon E., Kagansky N., Kagansky M. et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians // Am. J. Med. – 2005; 118: 1142.

10. Tolkien Z., Stecher L., Mander A. et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2015; 10: e0117383

11. Auerbach M., Ballard H., Gaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia // Lancet. – 2007; 369: 1502.

12. Schrier S., Auerbach M., Mentzer W. et al. Treatment of iron deficiency anemia in adults, 2016.

13. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., Ваколюк Р.М. Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией // РМЖ. – 2008; 7: 445.

14. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery // J. Intern. Med. – 2013; 273: 219–34.

15. Skroubis G., Sakellaropoulos G., Pougouras K. et al. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass // Obes. Surg. – 2002; 12: 551–8.

16. Hershko C., Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia // Blood. – 2014; 123: 326.

17. Hershko C., Hoffbrand A., Keret D. et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia // Haematologica. – 2005; 90 (5): 585.

18. Howard M., Turnbull A., Morley P. et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency // J. Clin. Pathol. – 2002; 55 (10): 754–7.

19. Hershko C., Ronson A., Souroujon M. et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion // Blood. – 2006; 107 (4): 1673–9.

20. Stetiu M., Savoye G., Lerebours E. Progression from iron deficiency anaemia to cobalamin depletion in autoimmune atrophic gastritis: is it simply a question of time? // Dig. Liver Dis. – 2006; 38 (12): 939–40.

21. Finberg K., Heeney M., Campagna D. et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) // Nat. Genet. – 2008; 40 (5): 569–71.

22. Vadhan-Raj S., Strauss W., Ford D. et al. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to oral iron // Am. J. Hematol. – 2014; 89 (1): 7.

23. Bregman D., Morris D., Koch T. et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia // Am. J. Hematol. – 2013; 88: 97.

## KEY ISSUES IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

Professor L. Dvoretzky, MD; O. Ivleva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

*The paper considers the tactics of pathogenetic therapy with iron preparations in patients with iron deficiency anemia (IDA), among other issues, the route of administration, the choice of the optimal iron drug in term of a particular situation, as well as the need for maintenance therapy and side effects during treatment. It discusses the management of patients with IDA refractory to iron treatment, the causes and mechanisms of treatment refractoriness, and methods of correction.*

**Key words:** hematology, iron, hemoglobin, bioavailability, iron deficiency anemia, iron preparations.