

13. Karoli N.A., Rebrov A.P. Mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidity. *Klin. med.* 2008; (3): 18—20. (in Russian)
14. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645—53.
15. Hurst J.R. The role of systemic and bronchial inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. http://medi.ru/doc/a799705_4.htm.
16. Celli B.R., Decramer M., Wedzicha J.A. An official American Thoracic Society / European Society statement: research questions in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 159—72.
17. Khrstich T.N. Metabolic manifestations in patients with chronic pancreatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease: correction capabilities. *Liki Ukraini.* 2010; 7: 73—9. (in Russian)
18. Kobylanskiy V.I., Babadjanova G.Yu. For the diagnosis of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; (1): 26—9. (in Russian)
19. Yu Tong, Ying Lin, Yuan Zhang et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2009; 10:15 <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/15>.
20. Demidova I.Yu., Glinkina I.V., Perfilova A.N. Type 2 diabetes mellitus (pathogenesis and treatment). *Consilium medicum.* 2000; (5): 42—6. (in Russian)
21. http://lages-lab.ru/article_54.htm.
22. Valevich V.E., Zabarovskaya Z.V. Appropriate counseling and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ.* 2003; [3 (5)]: 49—51. (in Russian)
23. Danilov I.P., Makarevich A.E. *Chronic Bronchitis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features and Treatment.* Minsk: Belarus; 1989. (in Russian)
24. *Konsensus Conference on Insulin Resistance 5—6 November 1997.* American Diabetes Association. medi.ru/doc/7710115.htm
25. Kobylanskiy V.I., Babadzhanova G.Yu. *A Method of Diagnosis of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes. The Patent for the Invention.* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ordinalpos=26&itool=Entrez.pubmed.pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum№2408277S1,2011. (in Russian)

Поступила 25.07.15
Принята в печать 20.10.15

© СТУКЛОВ Н.И., 2016

УДК 616.155.194.8-02:616.33/.34]-08

Стуклов Н.И.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва

Для корреспонденции: Стуклов Николай Игоревич — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии, руководитель курса гематологии; e-mail: stuklovn@gmail.com

Органы желудочно-кишечного тракта являются важнейшими в регуляции обмена железа и кроветворения. Дефицит железа сопровождается большим количеством заболеваний гастроэнтерологического профиля. В статье обсуждаются проблемы диагностики и лечения анемий, описываются механизмы развития анемий, связанных с кровотечением, мальабсорбцией и хроническим воспалением. Приводятся современные данные по применению препаратов железа перорально и внутривенно, преимущества новой формы липосомального железа для перорального применения в лечении анемий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: анемия; дефицит железа; железодефицитные синдромы; анемия хронической болезни; заболевания желудочно-кишечного тракта; анемия при целиакии; анемия при воспалительных заболеваниях кишечника; липосомальное железо; сукросомальное железо.

Для цитирования: Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. *Клин. мед.* 2016, 94 (6): 410—418. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-410-418

Stuklov N.I.

IRON DEFICIENCY SYNDROMES ASSOCIATED WITH DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: PROSPECTS FOR TREATMENT

People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia

Organs of the gastrointestinal tract (GIT) are essential for iron metabolism and hematopoiesis regulation. Iron deficiency is accompanied by a large number of diseases of GIT. The article discusses the problem of diagnosis and treatment of anemia. It describes mechanisms of development of anemia associated with bleeding, malabsorption, and chronic inflammation. It provides current data on the use of oral and intravenous iron-containing drugs, discusses advantages of the new oral form of sucrosomal iron for the treatment of anemia associated with GIT diseases.

Keywords: anemia, iron deficiency; iron deficiency syndrome; anemia of chronic disease; gastrointestinal diseases; anemia in celiac disease; anemia in inflammatory bowel disease; sucrosomal iron.

Citation: Stuklov N.I. Iron deficiency syndromes associated with diseases of the gastrointestinal tract: state-of-the-art and new prospects for treatment. *Klin. med.* 2016 94 (6): 410—418. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-410-418

Correspondence to: Nikolai I. Stuklov — MD, PhD, DSc, professor of Dpt. of Hospital Therapy, Course Director of Hematology, E-mail: stuklovn@gmail.com.

Received 23.03.16
Accepted 19.04.16

Роль органов пищеварительной системы в регуляции кроветворения и обмена железа

Органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются важнейшими в регуляции кроветворения и обмене

на железа. Через кишечник обеспечивается постоянное контролируемое поступление большинства веществ, обеспечивающих продукцию эритроцитов. Красная пульпа селезенки участвует в разрушении и утилиза-

ции старых эритроцитов, что обеспечивает рециркуляцию 95% необходимого для организма железа, элиминацию токсичных продуктов распада гема, регулярное поступление аминокислот из расщепленного глобина в кровь. Печень синтезирует важнейшие транспортные белки (трансферрин, транскобаламин), вещества, обеспечивающие хранение железа (ферритин), железорегуляторный белок гепцидин, некоторую часть эритропоэтина, непосредственно депонирует и обеспечивает рециркуляцию через желчевыводящие пути цианкобаламина, участвует в метаболизме билирубина. Все указанные процессы строго взаимосвязаны, взаимозависимы, что обеспечивает непрерывное круглосуточное функционирование эритрона, адекватное потребностям организма [1].

В настоящее время наиболее изученной является регуляция обмена железа, в которой органам ЖКТ выделяется одна из главенствующих ролей. Всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке, причем наибольшей биодоступностью (70—80%) обладает гемовое железо — двухвалентное железо в комплексе с протопорфириновым кольцом, которое проникает в энтероциты по градиенту концентрации без затраты энергии (рис. 1). Из продуктов питания наибольшее количество доступного гемового железа содержится в красном мясе (миоглобин, гемоглобин). Значительная часть протопорфиринового кольца, разрушаясь в желудке, высвобождает двухвалентное железо, которое также обладает высокой степенью всасывания (30—40%), что обеспечивается наличием специальных ДМТ-белков (ДМТ — двухвалентный металлотранспортер) на поверхности клеток кишечника. Оставшееся в просвете двенадцатиперстной кишки двухвалентное железо под действием щелочной среды быстро окисляется до трехвалентного, которое становится недоступным для абсорбции. Только при помощи белка ферроредуктазы на мембране энтероцита оно может, восстановившись с затратой энергии, вновь стать двухвалентным. Биодоступность трехвалентного железа, таким образом, не превышает 10% [2]. Из энтероцитов железо поступает в кровь по единому механизму (причем этот механизм является универсальным для всех клеток организма) через белок ферропортин, при этом окисляясь до трехвалентного состояния. Этот процесс происходит при участии гепестина в цитоплазме клетки и церулоплазмينا в крови. Таким образом, количество железа, поступающего в кровь, зависит не только от степени окисления, но и от присутствия в просвете кишечника других двухвалентных металлов, концентрации ДМТ-белков на мембране клеток, активности ферроредуктазы и гепестина, количества ферропортина, что определяется как индивидуальными особенностями организма, так

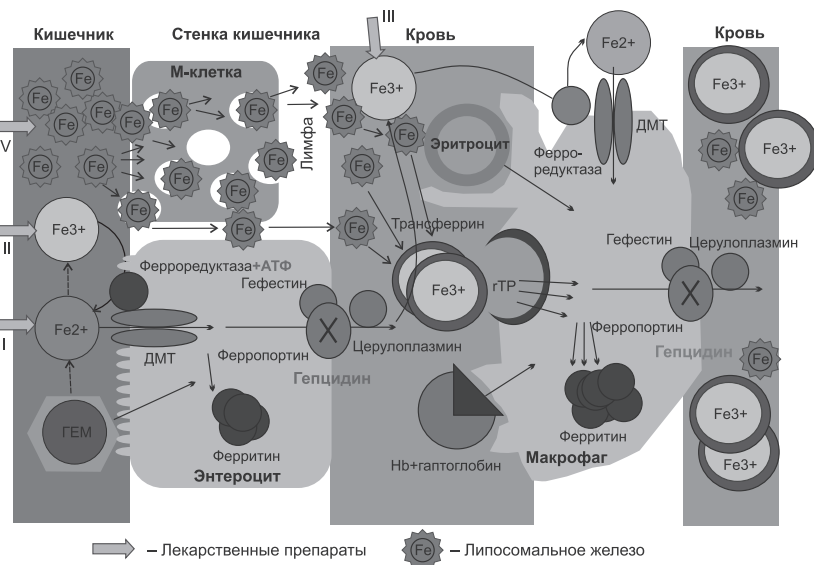


Рис. 1. Поступление, метаболизм железа, методы лечения. Fe — железо.

и контролируется различными регуляторными механизмами.

В крови железо транспортируется только в трехвалентной форме, в основном в комплексе с трансферрином. В клетки организма оно поступает через трансферриновые рецепторы, которые синтезируются и находятся на мембране по мере потребности их в этом металле. При наличии «лишнего» железа оно образует в крови свободный пул — так называемое сывороточное железо, которое при высоком содержании может быть токсичным, так как проникает в клетки организма не через трансферриновые рецепторы, а вне зависимости от потребности клеток в железе, через ДМТ-белки (см. рис. 1), конкурируя с другими двухвалентными металлами, что может приводить к избыточному накоплению его в организме [2—4]. При этих патологических состояниях содержание ферритина может превышать 1000 мкг/л, что наряду с высоким коэффициентом насыщения трансферрина (более 75%) и повышением уровня свободного железа в крови приводит к развитию таких тяжелых заболеваний внутренних органов, как цирроз печени, сердечная недостаточность и сахарный диабет [5—7].

Таким образом, контроль за поступлением железа в организм должен быть крайне жестким, чтобы избежать как его недостатка, так и избыточного накопления. Этот механизм реализуется через систему гепцидина (протеин, вырабатываемый печенью и оказывающий противовоспалительное и бактерицидное действие), который избирательно воздействует на клетки двенадцатиперстной кишки, печени и селезенки [8], ограничивая поступление металла из этих органов в кровь (рис. 2). Принцип действия гепцидина связан с разрушением (деградацией и интернализацией в клетку) белка ферропортина (см. рис. 1). Вне зависимости от количества поступающего в организм железа и его наличия в депо содержание железа в сыворотке всегда строго лимитируется синтезом гепцидина, обеспечивающим

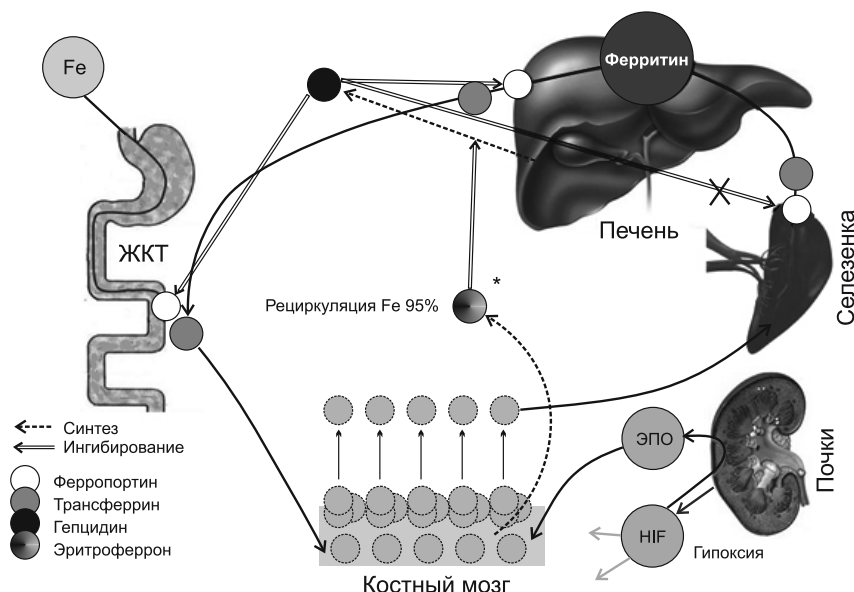


Рис. 2. Регуляция обмена железа и эритропоэза.

Fe — железо; HIF — фактор, индуцированный гипоксией; ЭПО — эритропоэтин.

только необходимую его концентрацию. Этот важнейший механизм отрицательной регуляции обмена железа направлен в основном на ограничение его поступления, нужен для профилактики токсического его воздействия на организм, активируется при различных воспалительных, опухолевых и инфекционных заболеваниях, являясь важнейшей защитной реакцией организма [8, 9].

Только недавно был открыт механизм положительной регуляции обмена железа, который нужен для увеличения поступления железа в кровь, например при резком росте синтеза гемоглобина в костном мозге, связанном с активацией эритропоэза при гипоксии (см. рис. 2) [10]. В 2013 г. появились первые работы, описывающие белок, синтезируемый эритроцитами костного мозга, который подавляет образование гепцидина. Чем выше активность кроветворения, тем больше клеток эритроидного ростка и больше количество продуцируемого вещества. Это вещество получило название «эритроферрон» (регулятор железа, продуцируемый клетками эритрона) [9]. При увеличении потребности в железе, связанной с повышением активности эритропоэза, вырабатывается большое количество эритроферрона, что приводит к снижению концентрации гепцидина и резкому увеличению поступления железа в кровь (увеличение всасывания из кишечника, высвобождение из депо гепатоцитов и макрофагов селезенки) [9, 10].

Таким образом, роль органов ЖКТ в метаболизме железа является определяющей и позволяет обеспечивать организм строго необходимым его количеством, адекватно регулируя баланс между его поступлением в кровь и депонированием.

Железодефицитные синдромы. Классификация

В связи с нарушением поступления железа в костный мозг происходит снижение синтеза гемоглобина и развивается гипохромная микроцитарная анемия. При

таких анемиях, связанных с дефицитом железа (ДЖ), показатели среднего содержания железа в эритроците (МСН) составляют менее 28 пг, среднего объема эритроцитов (MCV) — менее 80 фл, содержания сывороточного железа меньше нормы. В зависимости от причин недостаточности железа выделяют 3 основных железодефицитных синдрома (ЖДС): абсолютный ДЖ — железодефицитная анемия (ЖДА), функциональный ДЖ (ФДЖ), депонирование железа — анемия хронической болезни (АХБ) [1]. Схема дифференциальной диагностики показана на рис. 3.

ЖДА характеризуется развитием абсолютного ДЖ в связи с хронической кровопотерей, нарушением поступления (строгое вегетарианство) и всасывания, повышением потребности в железе. Для диагностики ЖДА достаточно двух критериев — наличия гипохромной микроцитарной анемии и доказанной причины ее развития. Дополнительными показателями могут служить уровень ферритина сыворотки менее 30 мкг/л, повышение уровня трансферрина, железосвязывающей способности (общей и латентной) и снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (менее 15—20%) [1, 10, 11].

ФДЖ развивается при использовании эритропоэстимулирующих (ЭСА) агентов, таких как рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО), витаминов группы В для лечения соответствующих анемий. Интенсивный рост продукции эритроцитов и синтеза гемоглобина приводит к относительному ДЖ, когда скорость его высвобождения из депо не соответствует высоким потребностям кроветворения, в результате чего развивается гипохромная микроцитарная анемия с низким уровнем сывороточного железа; при этом концентрация ферритина сыворотки составляет от 30 до 100 мкг/л.

АХБ по частоте занимают второе место после ЖДА. АХБ является частью так называемого гематологического стресс-синдрома, который можно определить как гематологические реакции на повреждение тканей, вызванное инфекцией, воспалением, новообразованиями или травмой. Уровень влияния хронической болезни в настоящее время принято условно определять по ускорению СОЭ, повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли (ФНО). Общими чертами АХБ являются необратимость ее развития при указанных заболеваниях, зависимость ее тяжести от активности и распространенности основной болезни, упорство течения, гипо- и нормохромный характер анемии, чаще всего умеренное снижение уровня гемоглобина (80—100 г/л), отсутствие эффекта от антианемических средств и улучшение показателей крови при успешном лечении основного заболевания. Для дифференциальной диагностики с другими анемиями наиболее эффек-

тивно исследование ферритина сыворотки, уровень которого, как правило, выше 100 мкг/л. В последнее время в клиническую практику входит исследование гепцитина как наиболее чувствительного маркера воспаления и фактора, определяющего развитие депонирования железа. Другими механизмами развития АХБ являются снижение пролиферации эритроидных предшественников, уменьшение продукции эндогенного эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [1, 10].

Часто в клинической практике встречается сочетание ЖДС, например ЖДА + АХБ. Эти состояния развиваются при абсолютном ДЖ и наличии хронического воспаления. Такие анемии являются гипохромными, микроцитарными при низком уровне сывороточного железа и ферритина, однако отличаются наличием повышенных маркеров воспаления, резистентностью или низкой чувствительностью к препаратам железа [11].

Этиология и патогенез железодефицитных синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

ДЖ сопровождается большим количеством заболеваний гастроэнтерологического профиля [11, 12], однако механизм его развития часто имеет смешанный характер.

Основными причинами развития острой постгеморрагической анемии являются кровотечения при заболеваниях верхних отделов кишечника. Наиболее часто это язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, эрозивный эзофагит, реже — варикозное расширение вен пищевода, синдром Маллори — Вейсса, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулез двенадцатиперстной кишки, опухоли желудка и тонкой кишки, ангиодисплазия [1, 11, 13]. На долю кровотечений из нижних отделов ЖКТ (дистальнее мышцы Трейтца) приходится не более 20% всех острых кровотечений, не менее 50% хронических и большинство скрытых кровотечений (наиболее сложных для топической диагностики) [11, 13]. Среди основных причин указанного патологического состояния выделяют воспалительные заболевания кишечника (ВЗК: язвенный колит, болезнь Крона), дивертикулярную болезнь, полипы, рак, эктазии сосудов толстой кишки, заболевания прямой кишки (геморрой, трещины) [14—16].

При отсутствии системного воспаления (эрозивный эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром Маллори–Вейсса, рак *in situ* любой локализации в кишечнике, дивертикулярная болезнь, полипы, эктазии сосудов толстой кишки, геморрой, трещины прямой кишки) такие анемии являются железодефицитными [11].

В других случаях (гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, целиакия, ВЗК, генерализованные опухоли кишечника) анемии имеют смешанный характер — ЖДА + АХБ [11, 17].

Следующей важной причиной ДЖ при заболеваниях ЖКТ является нарушение всасывания железа. Наиболее часто оно обусловлено целиакией, отсутствием

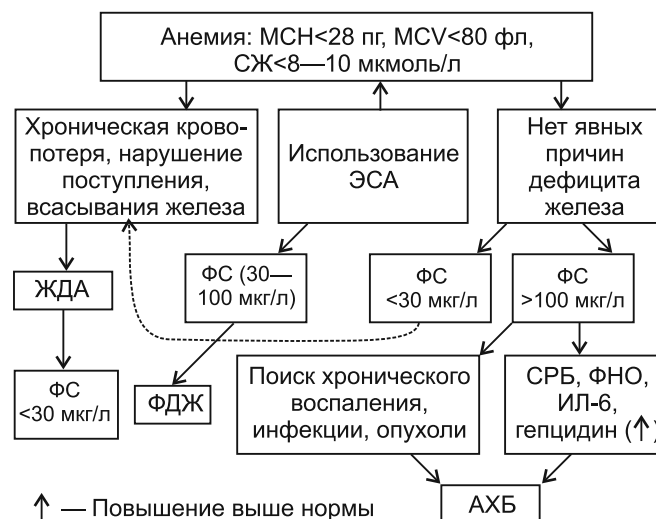


Рис. 3. Дифференциальная диагностика ЖДС.

СЖ — сывороточное железо; ФС — ферритин сыворотки; ИЛ-6 — интерлейкин 6; СРБ — С-реактивный белок; ФНО — фактор некроза опухоли; ЭСА — эритропоэстимулирующий агент; ЖДА — железодефицитная анемия; ФДЖ — функциональный дефицит железа; АХБ — анемия хронической болезни.

части начальных отделов тонкой кишки после хирургического вмешательства [11, 12].

Наиболее частая форма анемии при целиакии — ЖДА. Она наблюдается в 46% случаев субклинического (стертого) течения болезни. ДЖ при целиакии — это прежде всего результат нарушенного всасывания железа вследствие атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, однако также существует и другой путь развития ЖДА — скрытое желудочно-кишечное кровотечение, которое, по данным различных авторов, выявляют у 25—54% пациентов [18, 19]. Вместе с тем у части (17%) больных в связи с выраженным воспалением выявляются признаки АХБ, т.е. анемия имеет сочетанный характер — ЖДА + АХБ [20, 21].

Согласно данным литературы, анемия развивается в 75—80% случаев ВЗК; при этом ДЖ остается ее самой частой причиной у этой группы пациентов [22, 23]. На основании обследования 153 больных язвенным колитом и 53 больных болезнью Крона установлено, что гипохромная микроцитарная анемия, при которой наиболее выражена роль ДЖ, встречалась у 46,9% больных, нормохромная нормоцитарная анемия с ведущей ролью АХБ — у 40,6%. В этой же работе получены данные, что у пациентов с ВЗК отношение ЖДА/ЖДА + АХБ/АХБ составляет 2/4/1, т.е. клинически значимый ДЖ определяется в 6 раз чаще, чем его отсутствие [17].

Таким образом, ЖДС при заболеваниях органов ЖКТ разнообразны; при острой кровопотере анемии являются постгеморрагическими и не относятся к ЖДС, при хроническом кровотечении и нарушении всасывания характеризуются как ЖДА, часто при целиакии, ВЗК и злокачественных опухолях ЖКТ анемии имеют характер ЖДА + АХБ или АХБ, что в большинстве случаев требует назначения препаратов железа (ПЖ).

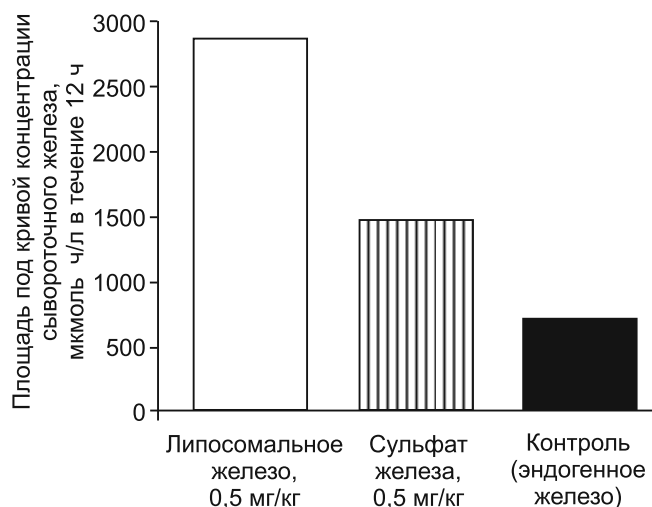


Рис. 4. Биодоступность липосомального железа по сравнению с традиционными ПЖ.

Обзор современных препаратов железа

Все ПЖ делятся на традиционные препараты для перорального применения (группы I, II), средства для парентерального введения (группа III) [1] и новую форму липосомального железа для перорального применения (группа IV; см. рис. 1). Показанием для монотерапии ПЖ является ЖДА, часто ЖДА + АХБ (но в сочетании с лечением основного заболевания), для добавления к уже проводимому лечению — ФДЖ, при наличии АХБ ПЖ назначают в зависимости от наличия ДЖ, гипохромии и микроцитоза эритроцитов и эффективности препаратов рч-ЭПО. Цель использования ПЖ несколько отличается в зависимости от варианта ЖДС, но в любом случае их применяют для нормализации концентрации гемоглобина и запасов железа в организме (ферритин более 30 мкг/л для ЖДА, более 100 мкг/л для ФДЖ и АХБ) [1, 10].

Традиционные ПЖ для перорального применения физиологичны и безопасны, поэтому они более предпочтительны для рутинного использования, чем средства для парентерального введения. Суточная терапевтическая доза составляет 200—300 мг элементарного железа [1, 2]. Их основным недостатком является возможность развития диспепсических явлений, таких как тошнота, рвота, диарея, запор. Пероральное применение ПЖ противопоказано при острых заболеваниях верхних отделов ЖКТ, а при ряде заболеваний тонкой кишки переносимость ПЖ существенно ухудшается. Лечение длительное — от 2—3 мес до полугода.

Группа I — ПЖ для перорального применения, содержащие двухвалентное железо. Степень абсорбции двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трехвалентных, так как они свободно диффундируют через каналы ДМТ-белков и ферропортин (см. рис. 1). Поэтому препараты, содержащие в составе двухвалентное железо, дают более быстрый эффект, чем те, в которых присутствует трехвалентное и, как правило, являются препаратами выбора (рекомендации ВОЗ). Их недостаток — более выраженные и частые побоч-

ные эффекты, чем при использовании трехвалентных ПЖ для перорального применения (около 20—35 и 10—15% соответственно) [1, 24].

Группа II — препараты трехвалентного железа для перорального применения. Такие препараты требуют более длительного лечения, нормализация гемоглобина наступает только через 2—4 мес, а нормализация показателей депо железа (ферритина) — через 5—7 мес от начала терапии [24].

Группа III — ПЖ для парентерального введения. В настоящее время рекомендуется использовать только лекарственные формы для внутривенного введения. В ряде случаев они более эффективны, чем пероральные, но не могут использоваться рутинно. Основными требованиями к их применению являются введение в условиях стационара; использование только при доказанном абсолютном ДЖ (в обязательном порядке исследуется обмен железа); назначение только расчетной дозы (по формуле Ганзони) [1, 2, 25, 26].

Группа IV — это новая липосомальная форма железа для перорального применения. Особенности этой формы связаны с уникальной системой всасывания в кишечнике [27]. Этот препарат проникает через М-клетки путем эндоцитоза, минуя мембрану энтероцита (см. рис. 1). Его поступление не связано с активностью ДМТ-белков и ферропортина, а значит, не зависит от содержания гепцидина и степени воспаления. Проходя через вакуоли М-клеток, через межклеточное пространство, препарат в неизменном виде попадает в лимфу, а затем в кровоток. Имея высокую тропность к трансферрину (в составе содержится пиррофосфат трехвалентного железа), молекулы металла полностью связываются с ним, обеспечивая полноценную доставку железа всем клеткам организма независимо от регулирующих патологических воспалительных процессов [27]. По данным исследования *in vivo*, выполненного на крысах, биодоступность липосомальной формы превышает таковую препаратов двухвалентного железа для перорального применения в 2,7 раза (Tarantino G., 2013; рис. 4). Это обеспечивается не только уникальным механизмом абсорбции и независимостью от ферропортинового-гепцидинового регулятора, но и площадью поверхности всасывания (одинаково интенсивно препарат поступает на всем протяжении тонкой кишки). Помимо высокой эффективности, новая форма железа является более безопасной, так как не проникает в энтероциты, не накапливается в них и не дает побочных эффектов в отношении органов ЖКТ [27]. Препарат выпускается в виде капсул (капсулы Сидерал классик (14 мг молекулярного железа в 1 капсуле), необходимые для эффективной профилактики ЖДА, капсулы Сидерал форте (30 мг молекулярного железа в 1 капсуле), в настоящее время все более интенсивно используемые для лечения таких ЖДС, как ЖДА + АХБ и АХБ) и в виде капель (по 0,7 мг молекулярного железа в 1 капле), незаменимых для коррекции ДЖ у детей и пациентов с нарушенным глотанием.

Особенности лечения железодефицитных синдромов традиционными препаратами железа при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, достоинства и недостатки

Из всех анемий при заболеваниях ЖКТ обязательно следует выделять острые постгеморрагические, которые сопровождаются резким снижением концентрации гемоглобина, сохранением железа в депо. Такие анемии являются нормохромными и нормоцитарными. Их лечение связано с остановкой кровотечения, устранением основной его причины; использования ПЖ для коррекции гемоглобина, как правило, не требуется.

При наличии длительной кровопотери из органов ЖКТ развиваются гипохромные микроцитарные анемии. При отсутствии системного воспаления (эрозивный эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром Маллори—Вейсса, эктазии сосудов, рак кишечника *in situ* любой локализации, дивертикулярная болезнь, полипы, геморрой, трещины прямой кишки) такие анемии являются железодефицитными и требуют поиска источника кровотечения, его остановки и назначения ПЖ [1, 13, 14].

Алгоритм использования ПЖ в такой ситуации зависит от локализации патологического процесса. Если кровотечения локализируются в верхней части ЖКТ, то в остром периоде традиционные пероральные ПЖ (группы I, II) противопоказаны, так как дают ulcerогенный эффект и могут спровоцировать рецидив заболевания. Вместе с тем проведение противоязвенной терапии снижает биодоступность этих форм, что делает лечение неэффективным. Поэтому в случаях развития гипохромной микроцитарной анемии вследствие кровотечений из отделов выше мышцы Трейтца необходимо назначать ПЖ внутривенно [1, 13, 23].

При наличии кровопотери из нижних отделов ЖКТ показано пероральное применение ПЖ, эффективность которых доказана во многих исследованиях [1, 11—14]. Ограничением использования традиционных лекарственных форм (группы I, II) является повышенная склонность этой категории пациентов к побочным эффектам, количество которых, по нашим данным, составило 20% [28].

В случаях хронической кровопотери, ассоциированной с воспалительными и опухолевыми процессами (гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, целиакия, ВЗК, генерализованные опухоли кишечника), анемии имеют смешанный характер — ЖДА + АХБ. Лечение таких анемий зависит от роли кровопотери в их развитии, связано с остановкой кровотечения, назначением комплексной терапии основного заболевания и необходимостью использования ПЖ [15].

Возможности назначения традиционных ПЖ для перорального применения (группы I, II) в этой группе больных ограничены низкой эффективностью и плохой переносимостью. Повышенное поступление железа в энтероциты активизирует процессы образования свободных радикалов, стимулирует воспалительные процес-

сы слизистой оболочки кишечника, усугубляя течение основного заболевания [11, 29, 30].

Необходимость назначения ПЖ при целиакии неоднозначна и во многом зависит от генеза анемии. У этой категории пациентов необходимо проводить патогенетическое лечение (безглютеновая диета), что позволяет купировать воспаление, улучшить всасывание и снять гепцидиновый блок. Такие меры могут самостоятельно привести к нормализации обмена железа, иногда без использования его лекарственных форм [31]. При выраженном ДЖ, наличии гипохромной микроцитарной анемии и гипоксических проявлений применение ПЖ необходимо. В этом случае назначение традиционных ПЖ перорально (группы I, II) у пациентов с клинически выраженной целиакией не всегда эффективно. Наоборот, количество осложнений при использовании такого лечения очень велико; сообщается о прекращении терапии при применении двухвалентных солей железа (группа I) более чем в 20% случаев [12]. Препараты трехвалентного железа (группа II) в меньшей степени дают подобные эффекты, однако их эффективность также ограничена низкой биодоступностью и мальабсорбцией [12]. В таком случае обычно переходят на внутривенное введение ПЖ (группа III), применение которых ограничено стандартными для этой группы требованиями [1, 10, 26].

Согласно опубликованным данным, выбор лекарственной формы при лечении ЖДА при ВЗК зависит от тяжести анемии, тяжести заболевания, его активности и переносимости ПЖ при пероральном применении. В 70% случаев ПЖ используют перорально, в 30% — парентерально. Терапия классическими ПЖ перорально (группы I, II) у больных ВЗК связана с частыми побочными эффектами, что снижает приверженность пациентов к лечению [22—24, 32]. Согласно результатам ряда исследований, у больных болезнью Крона и язвенным колитом демонстрируется снижение уровня плазменных антиоксидантов, таких как цистеин и глутатион, и повышение титров маркеров активности ВЗК при приеме таких форм ПЖ перорально. По заключению некоторых авторов, традиционная терапия ПЖ для приема внутрь при лечении анемии у больных ВЗК неэффективна по крайней мере у 2/3 пациентов [32—34].

Все это явилось причиной усиления роли использования ПЖ для внутривенного введения в терапии анемии у больных ВЗК [19, 23, 27]. При выраженных признаках АХБ такое лечение может быть неэффективным, а при отсутствии абсолютного ДЖ оно противопоказано, что требует использования комбинации ПЖ в сочетании с препаратами рч-ЭПО [10, 12, 35].

У пациентов с резекцией двенадцатиперстной кишки и верхних отделов тонкой кишки (после хирургического лечения) ПЖ обязательны. Использование традиционных пероральных форм (группы I, II) невозможно в связи с отсутствием возможности их всасывания, применение парентеральных форм (группа III) эффективно, но сопряжено с большим количеством неудобств.

Все ЖДС при генерализованных злокачественных заболеваниях ЖКТ являются АХБ или АХБ + ЖДА, поэтому требуют использования только комбинации рч-ЭПО и ПЖ, причем доказана низкая эффективность традиционных пероральных форм (группы I, II), рекомендуется использовать внутривенное введение ПЖ, что накладывает определенные ограничения на пациентов и ухудшает качество их жизни.

Сидерал — перспективное направление в лечении железодефицитных синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Повышенный интерес к использованию липосомального железа для лечения ЖДА связан с его высокой биодоступностью и безопасностью. Исследованные работы по его применению в клинической практике посвящены анализу эффективности сидерала форте для терапии ЖДА, при которых классические ПЖ для перорального применения (группы I, II) или противопоказаны, или неэффективны [26]. Так, по данным отечественной литературы, показано успешное лечение ЖДА у пациентов после гастрэктомии и резекции тонкой кишки, связанных со злокачественной опухолью, когда отсутствует часть кишечника, в которой происходит абсорбция железа. На фоне проводимой терапии у 80 больных в течение 4 нед лечения отмечено значимое повышение концентрации гемоглобина (+ 37,5 г/л) и ферритина (+ 134 мкг/л) [36].

Основным перспективным направлением применения липосомального железа являются ЖДС, связанные с воспалением, инфекцией, опухолью (ЖДА + АХБ, АХБ), когда развивается резистентность к традиционным ПЖ для перорального применения и даже для внутривенного введения (группы I, II, III). В этих ситуациях доказана возможность преодоления ферропортинового блока путем назначения сидерала форте. При лечении 21 больной с АХБ с использованием монотерапии сидералом форте в дозе 2 капсулы в сутки получен выраженный эффект в виде повышения концентрации гемоглобина на 30 г/л за 3 мес, при этом уровень СРБ снизился с 18 до 3 мг/л, причем в группе контроля традиционные препараты двухвалентного железа были неэффективны [37]. Представлены результаты сравнительного исследования эффективности липосомальных и традиционных форм железа для перорального применения при ЖДС, обусловленных ВЗК. Наблюдалась значимая разница в повышении концентрации гемоглобина между группой пациентов, получавших сидерал форте в дозе 30 мг в сутки (+ 20 г/л), принимающих сульфат двухвалентного железа по 105 мг в сутки (+ 14 г/л), и пациентов группы контроля (+ 5 г/л) [38].

Последние исследования показывают высокую эффективность липосомального железа у онкологических больных, получающих химиотерапию. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у 72 пациентов на фоне терапии высокими дозами рч-ЭПО (40000 МЕ подкожно еженедельно) назначение сидерала форте по

1 капсуле в сутки в течение 8 нед привело к росту концентрации гемоглобина на 23 г/л, причем количество больных с доказанной эффективностью лечения (повышение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 8 нед) составило 95%. Эти данные сопоставимы с результатами парентерального применения ПЖ в сочетании с рч-ЭПО; при этом в случае использования липосомального железа не было необходимости в госпитализации больных [39].

Заключение

Таким образом, органы желудочно-кишечного тракта являются важнейшими компонентами регуляции обмена железа и кроветворения; любое заболевание органов этой системы часто приводит к развитию анемии. Диагностика анемий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта связана с выявлением дефицита железа, маркеров воспаления, недостатка витаминов группы В и других незаменимых элементов.

Патогенез железодефицитных синдромов у этой категории больных различен, он связан как с кровопотерей и нарушением всасывания (ЖДА), так и с воспалительными и опухолевыми процессами (ЖДА + АХБ, АХБ), при многих заболеваниях отмечается смешанный характер. Особенно сложные механизмы нарушения обмена железа доказаны при целиакии и воспалительных заболеваниях кишечника, при которых отмечаются и постгеморрагический, и воспалительный компонент, и фактор мальабсорбции.

Железодефицитные синдромы при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта разнообразны, что делает применение традиционных препаратов железа крайне сложным, малоэффективным и в ряде случаев небезопасным.

Новые перспективы коррекции дефицита железа при указанных заболеваниях открываются при использовании современных препаратов липосомального железа. В многочисленных исследованиях доказана их высокая эффективность и хорошая переносимость. Применение сидерала особенно важно в тех случаях, когда традиционные препараты железа бесполезны или противопоказаны: при наличии острых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, отсутствии верхних отделов тонкой кишки, целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. *Анемии. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие для врачей.* М.: МИА; 2013.
2. Семенова Е.Н., Стуклов Н.И. Современные представления о механизмах всасывания и утилизации железа в организме. Роль купроэнзимов и марганец-зависимых белков. В кн.: *Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке».* М.; 2013: 26—30.
3. Макешова А.Б. *Стресс-регуляция эритропоэза при острых лейкозах: Дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук.* М.; 2013.
4. Guo S., Casu C., Gardenghi S. et al. Reducing Tmprss6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (4): 1531—41.

5. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И. Миелодиспластический синдром и перегрузка железом: результаты скринингового обследования 289 больных. *Фарматека*. 2010; 10: 60—7.
6. Bennett J.M. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 858—61.
7. Anderson G.J. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 1128—31.
8. Rivera S., Nemeth E., Gabayan V., Lopez M.A., Farshidi D., Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*. 2005; 106 (6): 2196—9.
9. Стуклов Н.И. Железо, гепцидин, эритроферрон, ферритин, эритропоэтин как маркеры нарушения обмена железа и мишени патогенетической терапии при различных анемиях. В кн.: *V Всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты гематологии и гепатологии»: Материалы конф.* М.: Медфорум; 2015: 48—54.
10. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения. Современные критерии эффективности терапии. *Клин. мед.* 2013; (12): 61—8.
11. Чистякова А.В., Стуклов Н.И. Диагностика и выбор тактики лечения железодефицитной анемии у больных гастроэнтерологического профиля. *Русский медицинский журнал*. 2015; (13): 781—4.
12. Семенова Е.В., Бельмер С.В., Казанец Е.Г., Карамян Н.А., Карпина Л.М., Сметанина Н.С. Анемия при целиакии у детей. *Детская больница*. 2012; (1): 44—9.
13. Маев И.В., Дичева Т.Д., Андреев Д.Н., Субботина Ю.С. Трудности диагностики железодефицитной анемии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014; (3): 98—103.
14. Gasche C., Lomer M.C.E. et al. Iron, anaemia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53 (8): 1190—7.
15. Мак-Нелли П.П. *Секреты гастроэнтерологии*. М.: Бином; 2005.
16. Халиф И.Л. и др. Трудности терапии язвенного колита. *Медицинский вестник МВД*. 2011; (4): 30—2.
17. Лишинская А.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И., Князев О.В., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В кн.: *Тезисы 42-й научной сессии ЦНИИГ*. @; 2016: 46—7.
18. Bergamaschi G., Markopoulos K., Albertini R., Di Sabatino A., Biagi F., Ciccocioppo R. et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica*. 2008; 93: 1785—91.
19. Fine K.D. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1163—7.
20. Shamir R., Levine A., Yalon Hachon M., et al. Faecal occult blood in children with coeliac disease. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159: 832—4.
21. Harper J.W., Holleran S.F., Ramakrishnan R., Bhagat G., Green P.H. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 996—1000.
22. Beigel F. et al. Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012; 85: 47—54.
23. Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (5): 1299—307.
24. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? *Журнал международной медицины*. 2013; 1 (2): 47—55.
25. Auerbach M., Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2010; 2010: 338—47.
26. Okam M.M., Mandell E., Hevelone N., et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: E123.
27. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. *Nutraceuticals*. 2013; 12: 71—8.
28. Кунина М.Ю., Семенова Е.Н., Стуклов Н.И. Особенности ответа на терапию железодефицитной анемии препаратом Тотема в зависимости от этиологии. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2014; (1): 74—6.
29. Carrier J., Aghdassi E., Platt I., Cullen J., Allard J.P. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (12): 1989—99.
30. Uritski R., Barshack I., Bilkis I., Ghebremeskel K., Reifen R. Dietary iron affects inflammatory status in a rat model of colitis. *J. Nutr.* 2004; 134 (9): 2251—5.
31. Annibale B., Severi C., Chistolini A., Antonelli G., Lahner E., Marcheggiano A. et al. Efficacy of gluten free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 132—7.
32. Erichsen K., Ulvik R.J., Nysaeter G., Johansen J., Ostborg J., Berstad A. et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40 (9): 1058—65.
33. De Silva A.D., Tsironi E., Feakins R.M., Rampton D.S. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2005; 22 (11—12): 1097—105.
34. Lee T.W., Colber M.R., Fedorak R.N., Veldhuyzen van Zanten S. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Crohn's Colitis*. 2012; 6 (3): 267—75.
35. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (11—12): 1507—23.
36. Вялов С.С. Железодефицитные состояния: клиника, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015; 24 (4): 74—80.
37. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., Giordano G., Equitani F. Sucrosomial iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood*. 2015; 126 (23): 4561.
38. A. Indriolo, S. Signorelli, S. Greco, P. Ravelli. Comparison between liposomal iron and ferrous sulfate in patients with iron deficiency anemia and inflammatory bowel disease. A pilot controlled study. Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases. *Dig. Liv. Dis.* 2014: 46.
39. Ioannou G.N., Rockey D.C., Bryson C.L., Weiss N.S. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am. J. Med.* 2002; 113: 276—80.

REFERENCES

1. Stuklov N.I., Al'pidovskiy V.K., Ogurtsov P.P. *Anemia. The clinic, diagnosis and treatment. A manual for physicians*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
2. Semenova E.N., Stuklov N.I. Modern understanding of the mechanisms of absorption and utilization of iron in the body. Role kuproenzimov and manganese-dependent proteins. In: *Collection of materials of II Russian Scientific-Practical Conference «Diagnosis and treatment of anemia in the XXI century»*. 2013: 26—30. (in Russian)
3. Makeshova A.B. *Stress regulation of erythropoiesis in acute leukemia*. Abstract of dissertation for the degree of doctor of medical sciences. Moscow; 2013. (in Russian)
4. Guo S., Sasu C., Gardenghi S. et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (4): 1531—41.
5. Gritsaev S.V., Abdulkadyrov K.M., Shikhbaeva D.I. Myelodysplastic syndrome and iron overload: results of screening 289 patients. *Farmateka*. 2010; 10: 60—67. (in Russian)
6. Bennett J.M. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 858—61.
7. Anderson G.J. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 1128—31.
8. Rivera S., Nemeth E., Gabayan V., Lopez M.A., Farshidi D., Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*. 2005; 106 (6): 2196—9.
9. Stuklov N.I. Iron, hepcidin, eritroferon, ferritin, erythropoietin as markers of disorders of iron metabolism and target pathogenic therapy at various anemias. In: *V All-Russian scientific-practical conference «Modern aspects of hematology and Hepatology»*. Conference materials. Moscow: Medforum; 2015: 48—54. (in Russian)
10. Stuklov N.I., Semenova E.N. Iron-deficiency anemia. Modern tactics diagnosis and treatment. Current criteria for the effectiveness of therapy. *Klin. Med.* 2013; 12: 61—8. (in Russian)
11. Chistyakova A.V., Stuklov N.I. Diagnosis and treatment selection of iron deficiency anemia in patients with gastroenterological profile. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 13: 781—4. (in Russian)
12. Semenova E.V., Bel'mer S.V., Kazanets E.G., Karamyan N.A., Karпина Л.М., Сметанина Н.С. Anemia in children with celiac disease. *Detskaya bol'nitsa*. 2012 (1): 44—9. (in Russian)
13. Maev I.V., Dicheva T.D., Andreev D.N., Subbotina Yu.S. Difficulties of diagnosis of iron deficiency anemia. *Rossiyskiy zhurnal gastroen-*

- terologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 3: 98—103. (in Russian)
14. Gasche C., Lomer M.C.E. et al. Iron, anaemia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53 (8): 1190—7. (in Russian)
 15. Mak-Nelli P.R. *Secrets of Gastroenterology*. Moscow: Binom; 2005. (in Russian)
 16. Khalif I.L. et al. Трудности терапии язвенного колита. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2011; 4: 30—2. (in Russian)
 17. A.A. Lishchinskaya, V.N. Drozdov, A.I. Parfenov, O.V. Knyazev, K.K. Noskova, G.G. Varvanina et al. Clinico-pathogenetic variants of anemia in patients with inflammatory bowel disease. In: *Abstracts of the 42nd Scientific Sessions TSNIG*; 2016: 46—7. (in Russian)
 18. Bergamaschi G., Markopoulos K., Albertini R., Di Sabatino A., Bigagi F., Ciccocioppo R., Arbustini E., Corazza G.R. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica*. 2008; 93: 1785—91.
 19. Fine K.D. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1163—7.
 20. Shamir R., Levine A., Yalon Hacohen M. et al. Faecal occult blood in children with coeliac disease. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159: 832—4.
 21. Harper J.W., Holleran S.F., Ramakrishnan R., Bhagat G., Green P.H. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 996—1000.
 22. Beigel F. et al. Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012; 85: 47—54.
 23. Gisbert J.P., F. Gomollon. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (5): 1299—307.
 24. Stuklov N.I., Semenova E.N. Treatment of iron deficiency anemia. What is more important, efficacy or tolerability? Is there an optimal solution? *Zhurnal Mezhdunarodnoy meditsiny*. 2013; 1 (2): 47—55. (in Russian)
 25. Auerbach M., Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2010; 2010: 338—47.
 26. Okam M.M., Mandell E., Hevelone N. et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 123.
 27. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. *Nutrafoods*. 2013; 12: 71—8.
 28. Kunina M.Yu., Semenova E.N., Stuklov N.I. Features response to drug therapy of iron deficiency anemia Totem depending on etiology. *Vestnik posle diplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2014; 1: 74—6. (in Russian)
 29. Carrier J., Aghdassi E., Platt I., Cullen J., Allard J.P. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (12): 1989—99.
 30. Uritski R., Barshack I., Bilkis I., Ghebremeskel K., Reifen R. Dietary iron affects inflammatory status in a rat model of colitis. *J. Nutr.* 2004; 134 (9): 2251—5.
 31. Annibale B., Severi C., Chistolini A., Antonelli G., Lahner E. et al. Efficacy of gluten free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 132—7.
 32. Erichsen K., Ulvik R.J., Nysaeter G., Johansen J., Ostborg J., Berstad A. et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40 (9): 1058—65.
 33. De Silva A.D., Tsironi E., Feakins R.M., Rampton D.S. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2005; 22 (11—12): 1097—105.
 34. Lee T.W., Colber M.R., Fedorak R.N., Veldhuyzen van Zanten S. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Crohn's Colitis*. 2012; 6 (3): 267—75.
 35. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (11—12): 1507—23.
 36. Vyalov S.S.. Iron deficiency: clinical features, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2015; 24 (4). 74—80. (in Russian)
 37. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., Giordano G., Equitani F. Sucrosomial Iron: A New Highly Bioavailable Oral Iron Supplement. *Blood*. 2015; 126 (23). P: 4561—4561.
 38. Indriolo A., Signorelli S., Greco S., Ravelli P. Comparison between liposomal iron and ferrous sulfate in patients with iron deficiency anemia and inflammatory bowel disease. A pilot controlled study. Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases. *Dig. Liv. Dis.* 2014: 46.
 39. Ioannou G.N., Rockey D.C., Bryson C.L., Weiss N.S. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am. J. Med.* 2002; 113: 276—80.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.23.03:616.24-007.272-036.12

Поступила 23.03.16
Принята в печать 19.04.16Синопальников А.И.¹, Лещенко И.В.², Kostikas К.³

ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕДЕЛЫ СОВРЕМЕННОЙ БРОНХОДИЛАТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва; ²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; ³Департамент компании Novartis Pharma по заболеваниям органов дыхания в Европе

Для корреспонденции: Синопальников Александр Игоревич—д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии; aisyn@list.ru

Настоящая статья представляет собой критический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности современной бронходилатирующей терапии больных хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры; β_2 -агонисты длительного действия; холиноблокаторы длительного действия.

Для цитирования: А.И. Синопальников, И.В. Лещенко, К. Kostikas. Возможности и пределы современной бронходилатирующей терапии хронической обструктивной болезни легких. *Клин. мед.* 2016; 94 (6): 418—427.
DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-6-418-427

Sinopal'nikov A.I.¹, Leshenko I.V.², Kostikas К.³

THE POSSIBILITIES AND LIMITS OF MODERN BRONCHODILATING THERAPY FOR COPD

¹Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia; ²Ural State Medical University, Russian Ministry of Health, Ekaterinburg, Russia; ³Department of Respiratory Diseases in Europe, Novartis Pharma

This article is a critical review designed to assess the efficacy and safety of modern bronchodilating therapy for COPD patients.

Keywords: COPD; bronchodilators; long acting beta2-agonists; long acting antimuscarinic agents.