

# Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью

Николай Игоревич Стуклов\*

Российский университет дружбы народов. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

В статье рассматриваются проблемы дефицита железа и анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Представлен обзор литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу анемии в этой категории больных. Приводятся различные опубликованные данные по влиянию анемии на прогноз ХСН. Обсуждается роль дефицита железа в развитии анемии, особенности его диагностики и влияния на течение ХСН. Автор объясняет роль различных железодефицитных синдромов в развитии анемии при указанной патологии, доказывает существенное преобладание смешанных форм дефицита железа, таких как железодефицитная анемия в сочетании с анемией хронической болезни, которые связаны не столько с абсолютным дефицитом железа, сколько с системной воспалительной реакцией. В статье описаны все существующие подходы к лечению дефицита железа и анемии у больных ХСН. Приводятся как положительные, так и отрицательные результаты использования классических пероральных препаратов железа, внутривенной ферротерапии, изолированного и сочетанного применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Автор обсуждает причины неудач в лечении анемии и отсутствие выраженного влияния на клинические проявления ХСН при применении стандартных подходов в лечении. Как возможность более эффективной коррекции дефицита железа и анемии у больных ХСН, предлагаются новые препараты липосомального (сукросомального) железа для перорального применения. Приводятся последние, крайне обнадеживающие клинические результаты применения новой лекарственной формы при лечении дефицита железа и анемии у указанной группы больных.

**Ключевые слова:** железодефицитные синдромы, анемии при хронической сердечной недостаточности, дефицит железа при хронической сердечной недостаточности.

**Для цитирования:** Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660

## Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure

Nikolai I. Stuklov\*

People's Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Problems of iron deficiency and anemia in chronic heart failure (CHF) are discussed in the article. A review of the literature on the epidemiology, etiology and pathogenesis of anemia in this category of patients is presented. Various published data on the effect of anemia on the prognosis of CHF are given. The role of iron deficiency in the development of anemia, the features of its diagnosis and influence on the course of CHF are discussed. The author explains the role of various iron deficiency syndromes in the development of anemia in CHF, suggests a significant predominance of mixed forms of iron deficiency, such as iron deficiency anemia in combination with anemia of chronic disease, which are associated not so much with absolute iron deficiency as with systemic inflammatory response. All the existing approaches to the treatment of iron deficiency and anemia in patients with CHF are presented. The positive and negative results of the use of classical oral iron preparations, intravenous forms, isolated and combined use of recombinant human erythropoietin are presented. The author discusses the reasons for the failure in the treatment of anemia and the absence of a pronounced effect on the clinical manifestations of CHF in the application of standard approaches in treatment. As a possibility of more effective correction of iron deficiency and anemia in patients with CHF, new preparations of liposomal (sucrosomal) iron for oral administration are offered. The last extremely encouraging clinical results of the use of a new iron formulation in the treatment of iron deficiency and anemia in this group of patients are given.

**Keywords:** iron deficiency syndromes, anemia in chronic heart failure, iron deficiency in chronic heart failure.

**For citation:** Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):651-660. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): stuklovn@gmail.com

## Введение

В литературе давно обсуждается негативное влияние анемии на течение и исходы хронической сердечной недостаточности (ХСН). Доказана тесная связь между этими синдромами, причем до сих пор дискутируется роль первичного этиологического фактора. Описано множество механизмов развития анемии при ХСН, по-

казана более высокая ее частота при наличии сопутствующей хронической почечной недостаточности и сахарного диабета. В качестве основных патогенетических направлений рассматриваются нефрогенный, воспалительный, постгеморрагический характер анемии, нарушения всасывания микроэлементов, гемодилуция. Однако наиболее значение в настоящее время отводится фактору железодефицита, который, помимо нарушения кроветворения, приводит к снижению работоспособности сердечной мышцы.

Received / Поступила: 11.09.2017

Accepted / Принята в печать: 10.10.2017

При исследовании литературных источников, описывающих анемию у больных ХСН, обращает на себя внимание несоответствие классического представления о дефиците железа и используемых диагностических критериев и подходов к лечению.

Указанные обстоятельства позволяют предположить, что проблема анемии и дефицита железа при ХСН является многофакторной, требует разработки и проведения уникальных диагностических и лечебных мероприятий, тем более, что доказан выраженный положительный клинический эффект успешной коррекции анемии в этой категории пациентов.

В настоящей работе проанализированы публикации, посвященные проблемам анемии и дефицита железа при хронической сердечной недостаточности, по наиболее доступным отечественным (РИНЦ) и зарубежным (PubMed) базам данных, начиная с 2000 г. Данный временной интервал характеризуется открытием в 2000 г. основного железорегуляторного белка гепцидина, что определило значимые изменения в понимании механизмов регуляции метаболизма железа в последующие годы. Помимо указанных научных работ исследованы фундаментальные и наиболее значимые, по мнению автора, публикации более раннего периода, не имеющие современных аналогов.

### **Абсолютный дефицит железа и анемия**

Дефицит железа или сидеропения – это полиэтиологическое состояние, связанное с абсолютным дефицитом этого элемента в организме. Основные причины: вегетарианство (нарушение поступления), подростковый возраст (повышенное потребление), наличие хронических заболеваний кишечника (нарушение всасывания) или заболеваний женской репродуктивной системы, связанных с кровопотерей (большая потеря железа). Крайней стадией дефицита железа является железodefицитная анемия (ЖДА), то есть нарушение образования гемоглобина с развитием анемии из-за отсутствия в организме нужного количества металла [1].

Анемия устанавливается при концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. Далеко не все анемии являются железodefицитными [2], диагноз ЖДА можно устанавливать только при наличии сочетания следующих характеристик: анемия с гипохромией и микроцитозом эритроцитов, абсолютный дефицит железа, доказанный не только низким показателем сывороточного железа <12 мкмоль/л, но и ферритином сыворотки <20 мкг/л с низким коэффициентом насыщения трансферрина железом <17-20% с обязательным наличием доказанной причины развития ЖДА [1, 3].

### **Эпидемиология и клиническое значение анемии при ХСН** **Распространенность анемии среди больных ХСН**

Множеством авторов определена крайне высокая частота анемию у кардиологических больных, связанная с тяжестью сердечной недостаточности. По разным данным анемия встречается от 15-17% до 48-55% пациентов, составляя около 25% у стационарных больных [4-7]. Распространенность анемии увеличивается с возрастанием функционального класса ХСН: от 8-33% при I-II до 19-68% при III-IV, причем при IV функциональном классе частота анемии может достигать 80% [5, 8-12].

### **Значение анемии для больных ХСН**

При снижении содержания гемоглобина с явлениями системной гипоксии, с одной стороны, развивается стойкая ишемия миокарда [7], с другой – отмечаются значимые гемодинамические изменения, которые приводят к постепенному развитию гипертрофии миокарда, дилатации камер сердца с развитием относительной клапанной недостаточности, что ухудшает прогноз заболевания [6, 13, 14]. Во многих исследованиях показано, что анемия является независимым фактором, ухудшающим качество жизни, увеличивающим риск повторной госпитализации и смертности при ХСН [15, 16]. В крупном систематическом обзоре 153180 пациентов с ХСН отмечено 48% летальности в течение полугода у больных с анемией, по сравнению с 29,5% без анемии (скорректированное отношение риска 1,46) [16]. Причем, каждое уменьшение гематокрита на 1% у больных с выраженной анемией и ХСН увеличивает риск смерти на 11% [17].

### **Связь анемии и тяжести ХСН**

Доказана связь тяжести анемии, увеличения функционального класса ХСН и неблагоприятного исхода заболевания. Так, средние показатели гемоглобина при I-II функциональном классе, как правило, соответствуют легкой анемии, а при III-IV – умеренной, что значительно влияет на клинические проявления ХСН [14, 18, 19]. Соотношение смертности для пациентов с легкой анемией по сравнению с пациентами без анемии составляло 1,27 ( $p < 0,001$ ), при умеренной анемии – 1,48 ( $p < 0,001$ ) и при тяжелой анемии – 1,82 ( $p < 0,001$ ) [20].

В связи с вышесказанным становится совершенно понятным, почему стоимость лечения больных ХСН существенно возрастает при наличии анемии, причем, разница достигает 19,9% [21].

## Этиология и патогенез анемии при ХСН

### Роль почечной недостаточности и сахарного диабета в развитии анемии

Наиболее обсуждаемой причиной развития анемии у этой категории пациентов является хроническая болезнь почек (ХБП), при которой риск смерти больных выше по сравнению с нормальной выделительной функцией [22]. Застойная сердечная недостаточность, снижение перфузионного давления в почечной артерии из-за уменьшения сердечного выброса, нарушения функционирования ренин-ангиотензивной системы с угнетением внутривисцеральной гемодинамики и ишемия ткани почек приводят к хроническому повреждению юкстагломерулярного аппарата и снижению продукции эндогенного эритропоэтина. Гиперпродукция альдостерона также является причиной увеличения реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, что обуславливает увеличение объема циркулирующей плазмы, снижение гематокрита и появление клинических и лабораторных признаков гемодилюции [8]. В одной из работ была доказана непосредственная связь почечной недостаточности и анемии: у больных с анемией клиренс креатинина менее 60 мл/мин был у 69,8%, а без анемии – только у 37,9% ( $p < 0,001$ ) [22]. Риск смерти при сочетании ХБП и ХСН с анемией значительно выше, чем без нее [23]. Таким образом, сочетание ХСН, ХБП и анемия является довольно часто встречающимся в медицине событием и описывается в литературе как «Синдром кардиоренальной анемии» [13, 24, 25].

Неоспорима связь сахарного диабета и анемии при ХСН. Доказано, что нарушенная функция почек и сопутствующий сахарный диабет являются факторами, не только усугубляющими течение сердечной недостаточности, но и увеличивающими вероятность развития анемии [26]. Развитие микроангиопатии приводит к нарушению выделительной системы и повреждению эритропоэтинпродуцирующих клеток в почках и снижению абсорбции микроэлементов в желудочно-кишечном тракте, что увеличивает частоту анемии до 33,3% в указанной группе пациентов [27, 28].

### Алиментарный фактор

Само по себе нарушение всасывания железа и других элементов, незаменимых для кроветворения, также считается одним из ведущих механизмов снижения продукции гемоглобина. Нарушение кровоснабжения стенок кишечника приводит к сдвигам секреторно-абсорбционных свойств и неспецифическому снижению биодоступности всех продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровь [5, 29]. Доказано достоверное снижение показателей гемоглобина в зависимости от удельного веса потерь белка в тонкой кишке [5, 6]. Некоторые авторы, исследуя характери-

стики анемии при ХСН, помимо дефицита железа обнаруживали небольшое количество пациентов с В12-дефицитной (9,4%) и фолиевоедефицитной анемиями (15,1%), что также не позволяет исключать фактор мальабсорбции как причины анемии в этой группе больных [26].

### Роль системного воспалительного процесса

Нарушение поступления железа в кровь, связанное как со снижением абсорбции из ЖКТ, так и с депонированием в органах ретикулоэндотелиальной системы (костный мозг, печень, селезенка) является важнейшим механизмом снижения гемоглобина при анемии хронической болезни (АХБ). Многие авторы доказали присутствие высоких концентрация фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в этой группе больных, посредством которых реализуются как минимум три механизма развития АХБ [1, 5, 30, 31]. Снижение сывороточного железа связано с увеличением продукции гепцидина, обладающего бактерицидными свойствами и являющегося важнейшим селективным регулятором метаболизма железа. Синтез гепцидина регулируется действием интерлейкина-6 через изменение активности универсальной тирозинкиназы STAT в клетках печени. Повышенное содержание гепцидина в крови приводит к деградации ферропортина на мембране клеток, что обуславливает накопление железа в клетках кишечника, печени, селезенки и развитию сидеропенического кроветворения [1]. Другой наиболее важный механизм развития АХБ связан с непосредственным подавлением кроветворения. Воздействие медиаторов воспаления на ткань почек приводит к снижению выработки фактора, индуцированного гипоксией, что в свою очередь нарушает адаптацию организма к гипоксии: уменьшается выработка эритропоэтина, снижается активность неоангиогенеза и т.д. Эти процессы приводят, с одной стороны, к гипоплазии эритроидного ростка, с другой – к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов и развитию ишемии костного мозга, сердца, почек и т.д. Наконец, через активацию Т-клеточного звена иммунитета провоспалительные цитокины стимулируют гемолиз предшественников и зрелых эритроцитов, что усугубляет течение анемии [5, 6]. По опубликованным данным АХБ является наиболее распространенной причиной анемии и выявляется у 58% больных ХСН [4, 15].

### Лекарственные взаимодействия

Помимо общих неспецифических механизмов развития анемии доказана существенная роль лекарственных препаратов в развитии алиментарного дефицита железа в этой категории больных. Так, регулярное использование ингибиторов протонной помпы и ан-

тагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов подавляет абсорбцию железа в ЖКТ, приводя к развитию дефицита железа [32, 33]. Отмечена негативная роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в развитии анемии в связи с подавлением продукции эритропоэтина [34, 35], высокая частота желудочно-кишечных кровотечений при приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и антиагрегантов [36].

### **Характеристика анемии при ХСН**

Учитывая множество известных факторов, ограничивающих кроветворение при ХСН, следует понимать, что в каждом индивидуальном случае с той или иной выраженностью клинических проявлений заболевания, анемии будут различаться по своим морфологическим и лабораторным характеристикам. Наиболее часто при ХСН выявляются нормоцитарные (58,5%), реже – микроцитарные и макроцитарные анемии (24,5% и 17% больных, соответственно) [26]. Однако следует понимать, что все эти изменения не могут быть следствием одного патогенетического механизма, поэтому такие анемии нельзя относить только к ЖДА, АХБ и другим конкретным заболеваниям. Такие определения возможны для принятия решения об основном терапевтическом воздействии, чтобы обосновать планируемое лечение, хотя в современной литературе, в основном, встречается указание на конкретные синдромы, позволяющие проводить направленное вмешательство на устранение конкретного патологического агента.

Из основных возможных гематологических синдромов, связанных с ХСН, медикаментозное воздействие на которые доказало свою эффективность, следует выделить неадекватную продукцию эндогенного эритропоэтина и дефицит железа. Наибольшее внимание при описании механизмов развития анемии при ХСН в настоящее время уделяется именно дефициту железа. Это связано с тем, что мальабсорбция, депонирование железа, хроническая кровопотеря из ЖКТ, характерная для пациентов, находящихся на длительном лечении НПВС, приводят к снижению поступления этого элемента в кровь и являются причиной не только железодефицитного кроветворения, но и сидеропении тканей, которая считается самостоятельным независимым фактором плохого прогноза ХСН [26].

### **Патофизиология, эпидемиология и клиническое значение дефицита железа при ХСН**

#### **Роль дефицита железа в развитии ХСН**

Помимо синтеза гемоглобина в эритрокариоцитах и миоглобина в мышцах, железо также требуется для функционирования специальных белков цитохромов, находящихся в митохондриях всех клеток организма. Многие реакции с участием железа, так или иначе, свя-

заны с транспортом и хранением кислорода, выработкой энергии, что делает особо чувствительными к его недостатку все активно метаболизирующие и пролиферирующие ткани, в том числе – костный мозг, миокард, эпителий и слизистые оболочки. В ряде публикаций показано нарушение строения и функционирования миокарда (аномальная структура саркомера и нарушение митохондриального переноса электронов миокарда) у крыс с индуцированным дефицитом железа [15, 37, 38]. Похожие изменения касаются и поперечно-полосатой мускулатуры скелета, связанные с деградацией миоглобина и снижением запаса кислорода в клетках, что проявляется выраженной слабостью и снижением толерантности к физической нагрузке, усугубляя течение и увеличивая функциональный класс ХСН [1, 15]. Так, у железодефицитных крыс продолжительность ходьбы увеличивалась в 6-10 раз за 15-18 часов после терапии декстраном железа, что является убедительным доказательством того, что этот элемент является незаменимым кофактором работоспособности мышечной ткани [15, 39].

Помимо нарушения гемоглобинообразования, отрицательного влияния на работу миокарда, скелетной мускулатуры, дефицит железа доказанно изменяет активность нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, что приводит к увеличению количества хронических инфекций и выраженности проявлений АХБ у больных ХСН [1].

#### **Эпидемиология дефицита железа у больных ХСН**

Частота дефицита железа отличается у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия анемии, от метода диагностики этого состояния. Наиболее точным методом определения дефицита железа является пункция костного мозга с подсчетом количества сидеробластов, который, однако, не может быть использован в повседневной практике, так как является инвазивным, высокотехнологичным и дорогостоящим [1]. В проведенных исследованиях с использованием морфологического исследования кроветворных клеток встречаемость дефицита железа составила от 24 до 78%, причем у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Помимо указанных особенностей, дефицит железа у пациентов с ХСН коррелирует с более высоким функциональным классом, более высокими значениями натрийуретического пептида и выраженностью воспаления (повышением СРБ) [40-43].

#### **Значение дефицита железа для больных ХСН**

Дефицит железа является самостоятельным прогностическим фактором плохого исхода ХСН. Доказано, что у больных с дефицитом железа проявления ХСН,

такие как тест 6-минутной ходьбы, не зависели от наличия анемии, и значимо отличались только в группах с дефицитом железа и без него. Измеряемые параметры функционального теста точно коррелировали с показателями насыщения трансферрина железом и значениями ферритина сыворотки [42, 44]. Кроме того, опубликованы данные, что сопутствующий дефицит железа прогнозирует увеличение долгосрочной смертности от всех причин независимо от наличия анемии или этнической принадлежности [34, 35, 40, 45]. У госпитализированных пациентов дефицит железа повышает риск повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки, увеличивает вероятность всех причины смерти или нефатальных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, тяжелая аритмия или инсульт) [35, 46, 47].

### **Особенности диагностики дефицита железа у больных ХСН**

Несмотря на то, что дефицит железа имеет важнейшее значение в развитии анемии при ХСН, совершенно неправильно трактовать такие анемии как ЖДА. Так, многие отечественные публикации говорят о частом выявлении ЖДА у данной категории больных [6, 14, 26], а зарубежные коллеги аккуратно трактуют похожие изменения, как дефицит железа, что, на наш взгляд, является единственным правильным решением [15, 44]. Известно как минимум три синдрома, связанных с дефицитом железа: ЖДА, АХБ и функциональный дефицит железа или ЖДА+АХБ. Все эти состояния обозначаются в литературе как железодефицитные синдромы, так как имеют некоторые схожие параметры по морфологии эритроцитов и обмену железа. Для всех железодефицитных синдромов характерен гипо-нормохромный микро-нормоцитарный характер анемии, низкий уровень сывороточного железа и насыщения трансферрина железом, поэтому эти параметры никогда не должны использоваться для подтверждения того или иного варианта железодефицитного синдрома [1]. Если, как уже стало понятно, термином ЖДА обозначаются гипохромные микроцитарные анемии, обусловленные абсолютным дефицитом железа в организме и характеризующиеся показателем ферритина сыворотки <20 мкг/л (некоторые авторы указывают 30 мкг/л) [1, 48, 49], то для АХБ, наоборот, характерны высокие значения ферритина сыворотки >100 мкг/л, ассоциированные с повышенным содержанием медиаторов воспаления (ФНО, ИЛ-6, СРБ) и гепцидина в сочетании с неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина степени тяжести анемии [1, 49]. При использовании эритропоэз стимулирующих агентов (витаминов группы В при лечении мегалобластных анемий или препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) при нефрогенной анемии) уско-

ренный эритропоэз часто приводит к относительному дефициту железа и развивается функциональный дефицит железа, характеризующийся ферритином сыворотки менее 100 мкг/л. Такие же параметры ферритина сыворотки (20-100 мкг/л) без стимуляции кроветворения при наличии хронического заболевания, протекающего с системной воспалительной реакцией, трактуются как ЖДА+АХБ, то есть свидетельствуют о наличии стойкой сидеропении в результате как нехватки железа в организме, так и его депонирования [1, 50]. Учитывая многие опубликованные исследования обмена железа у больных ХСН, следует говорить о подавляющем присутствии двух вариантов железодефицитного синдрома – это ЖДА+АХБ и АХБ. Таким образом, среди терапевтов и специалистов в области кардиологии сформировалось собственное мнение о трактовке наличия дефицита железа при ХСН. Так, если ферритин сыворотки <100 мкг/л, то авторы ассоциируют эти состояния с дефицитом железа, если >100 мкг/л – нет [15, 44]. Мало того некоторые исследования показывают, что фактор дефицита железа у кардиологических больных имеет более существенное значение, чем системный воспалительный процесс, так как именно у этой когорты пациентов отмечается низкое содержание гепцидина в крови, нехарактерное для АХБ [51, 52].

### **Использование препаратов железа и рч-ЭПО в лечении анемии при ХСН**

В настоящее время опробировано три основных подхода к лечению анемии при ХСН:

- 1) использование препаратов железа
- 2) введение подкожных инъекций рч-ЭПО
- 3) сочетание этих двух эритропоэзстимулирующих агентов [23].

Наиболее распространенным методом коррекции анемии у кардиологических больных является ферротерапия, причем, исследования в этой области описывают успешное применение как пероральных, так и парэнтеральных препаратов.

### **Пероральные препараты железа**

Результаты широкого использования таблетированных форм классических препаратов железа в литературе трактуются неоднозначно [14]. По некоторым опубликованным данным значимый эффект от приема 150 мг/сут элементарного железа в течение 2-3 нед, связанный с увеличением уровней сывороточного железа и концентрации гемоглобина на 95,5% и 9,8% соответственно, сопровождался улучшением показателей центральной гемодинамики (фракция выброса левого желудочка увеличилась на 32,2%, ударный объем возрос на 51,7%) и ростом толерантности к физической нагрузке на 47,6% [43]. Другие авторы показывают, что использование пероральных средств в течение дли-

тельного времени (до 5 мес) в дозах 60-180 мг/сут приводит к значимому подъему показателей ферритина сыворотки, насыщения трансферрина железом, сывороточного железа и концентрации гемоглобина, хотя не оказывает никаких клинически значимых изменений на течение ХСН. У получивших лечение пациентов не было выявлено никакой разницы в отношении случаев повторной госпитализации, выносливости при физической нагрузке, уровне натрийуретического пептида [53-55]. Кроме того, в недавно представленном проспективном рандомизированном клиническом исследовании (IRON-OUT), где больным назначали 150 мг элементарного железа 2 р/д в течение 16 нед, показано отсутствие влияния лечения на запасы железа и показатели теста 6-минутной ходьбы у пациентов с анемией [56].

### **Внутривенные препараты железа**

Более существенные результаты по сравнению с классическими пероральными препаратами показаны при использовании внутривенной ферротерапии. После проведенного лечения рядом авторов отмечено улучшение эхокардиографических параметров, однако это касалось только пациентов с анемией [57-60]. Результаты другого сравнительного исследования демонстрируют, что парэнтеральная терапия железом улучшала симптомы ХСН (у 50% пациентов, по сравнению с 28%, которые получали плацебо, состояние значительно улучшилось), даже без значительного изменения концентрации гемоглобина от исходного уровня. Такое лечение снизило риск незапланированной госпитализации, привело к увеличению толерантности физической нагрузке и облегчению симптомов ХСН, однако не повлияло на показатели смертности [61]. В связи с доказанным положительным эффектом Европейские рекомендации указывают на целесообразность (класс IIa) применения внутривенных препаратов железа (железа карбоксимальтозат) у декомпенсированных больных ХСН при доказанном дефиците железа (ферритин сыворотки < 100 мкг/л и насыщение трансферрина железом < 20%) [62].

### **Рч-ЭПО в лечении анемии при ХСН**

Изолированное использование рч-ЭПО при анемии, связанной с ХСН, многими авторами считается оправданным, так как помимо стимуляции эритропоэза, данные препараты обладают прямым кардиопротекторным эффектом [63, 64]. Так, было отмечено, что лечение анемии эритропоэтином приводило к достоверному уменьшению темпов развития гипертрофии левого желудочка и снижению кардиоваскулярной летальности [65]. В небольших клинических исследованиях, анализирующих эффективность монотерапии препаратами рч-ЭПО, доказано достоверное снижение функ-

ционального класса ХСН, увеличение фракции выброса левого желудочка, значимое уменьшение дозы диуретиков, снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни больных ХСН [54, 66, 67].

### **Комбинированная терапия стимуляторами эритропоэза**

Другим направлением коррекции анемии и ее последствий у больных ХСН является использование препаратов рч-ЭПО в сочетании с ферротерапией. Несмотря на патогенетическую обоснованность данного подхода к лечению, некоторые публикации говорят об отсутствии преимуществ комбинации эритропоэз стимулирующих агентов по сравнению с монотерапией внутривенными препаратами железа [23]. Другие авторы показывают высокую эффективность препаратов рч-ЭПО и инъекций железа, которая привела к значимому увеличению фракции выброса левого желудочка, что позволило уменьшить число госпитализаций и потребность в диуретиках [17]. Крупное открытое неконтролируемое исследование эффективности подобной схемы лечения у 179 пациентов с тяжелой застойной ХСН, резистентной к терапии диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и сердечными гликозидами, показало увеличение гемоглобина с 104,1 до 131 г/л, уменьшение одышки и слабости на 69,7% и 67,4%, увеличение фракции выброса левого желудочка на 7,4%. При этом отмечено уменьшение количества госпитализаций на 96,4% [68]. Аналогичные результаты представлены в опыте лечения анемии у больных ХСН и в других работах [69, 70].

### **Обсуждение классических лекарственных методов лечения анемии у больных ХСН**

Таким образом, в настоящее время существует несколько вариантов лечения анемии при ХСН, однако, учитывая противоречивые результаты и отсутствие унифицированных протоколов, использовать тот или иной метод в рутинной практике не представляется возможным. Тем более что указанные группы лекарственных препаратов не предназначены для решения указанной проблемы.

Так, классические пероральные препараты железа показали себя высоко эффективными при лечении ЖДА, однако доказано, что использование их при лечении ЖДА+АХБ, и, тем более, при АХБ нецелесообразно. Эффективность в этом случае минимальна, а количество побочных эффектов резко возрастает – достигая 25-35% даже при лечении классической ЖДА [1, 71]. Известно, что назначение высоких лечебных доз таблетированного железа (как рекомендовано для ЖДА) уже на следующий день после начала лечения приводит к резкому увеличению синтеза гепцидина, что снижает их биодоступность до нуля и делает их использование край-

не неэффективным [72]. Некоторые авторы предлагают использовать в этих случаях меньшие дозы, что требует, однако дальнейшего изучения [73].

Показания для применения внутривенных препаратов железа – это абсолютный дефицит железа (ферритин сыворотки <20 мкг/л) при необходимости быстрого подъема гемоглобина. То есть, такое лечение в качестве монотерапии показано только больным ЖДА, и не может быть рутинно использовано при латентном дефиците железа (без анемии) или при значениях ферритина сыворотки >20 мкг/л [1, 74]. Случаи анемии со значениями ферритина сыворотки >20 и <100 мкг/л должны сочетаться с низкими значениями насыщения трансферрина железом (<20%), и только тогда, при условии исключения других причин анемии, можно думать об использовании инъекций железа [62]. Поэтому коррекция анемии, ассоциированной с ХСН, с использованием парэнтерального железа может проводиться только в рамках клинических исследований и при наличии добровольного согласия пациента.

Препараты рч-ЭПО одобрены для лечения нефрогенной и раковой анемии. Для использования при другой анемии необходимо доказать наличие неадекватной продукции эндогенного эритропоэтина и исключить другие причины ее развития. Без проведения таких анализов применение рч-ЭПО носит неопределенный клинический характер, и имеет высокие риски тромбозомболических осложнений и существенного подъема артериального давления [75]. Тем более доказано достоверное увеличение фатальных сосудистых событий при нецелевом использовании рч-ЭПО у пациентов без анемии [1, 76].

Из представленного обзора становится понятна важность синдрома дефицита железа для течения и прогноза ХСН, причем, в независимости от наличия анемии, недостаточность этого элемента значимо влияет на функционирование сердечной мышцы. До настоящего времени профилактика и, тем более, лечение дефицита железа связаны с купированием анемии, без наличия которой для рутинной практики из терапевтических средств оправдано использование только пероральных препаратов железа. Причем классические средства, используемые в стандартных терапевтических дозах, не нашли широкого применения в виду своей низкой эффективности и большого количества побочных эффектов.

### **Новые перспективы лечения дефицита железа и анемии при ХСН**

С появлением инновационной пероральной лекарственной формы липосомального (сукросомального) железа Сидерала Форте появилась возможность эффективной и безопасной коррекции дефицита железа при многих хронических заболеваниях [77]. Особенности этой формы обусловлены уникальной систе-

мой всасывания в кишечнике. Механизм абсорбции связан с проникновением в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника, что позволяет значительно повышать уровень сывороточного железа даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки. 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 [78]. Помимо высокой эффективности, сукросомальное железо является более безопасным, так как не проникает и не накапливается в энтероцитах и не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ [79]. При наличии противопоказаний к классическим пероральным препаратам железа, таким как острые заболевания верхних отделов ЖКТ, лечение можно проводить с помощью Сидерала Форте, который содержит 30 мг элементарного железа в капсуле. Доза должна составлять 1-2 капсулы/сут в зависимости от тяжести анемии и выраженности ее симптомов, длительность лечения определяется теми же показаниями, что и при использовании классических препаратов железа [1, 71, 78, 79].

За последние несколько лет опубликованы работы по использованию Сидерала Форте у больных с раковой анемией, хронической болезнью почек, воспалительными заболеваниями кишечника, при лечении ЖДА, резистентной к другим препаратам железа, описаны случаи успешного применения при непереносимости стандартной ферротерапии [76-85]. В общей сложности речь идет о более чем тысячи пролеченных пациентов. Полученные данные показывают крайне высокую степень безопасности сукросомального железа, а также эффективность, в ряде случаев превышающую классические препараты и сопоставимую с внутривенными лекарственными средствами [80-81].

В ряде работ и сообщений 2017 г. уже представлен опыт использования Сидерала Форте в лечении анемии у больных с ХСН. При использовании сукросомального железа в дозе 30 мг/д в течение 1 мес у 9 пациентов с I-IV функциональными классами ХСН, анемией и дефицитом железа показан значимый лабораторный и клинический эффект уже через мес после начала лечения (табл. 1) [84].

В другом исследовании 10 пациентов II и III функциональных классов ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 40% и дефицитом железа, которые получали Сидерал Форте по 30 мг/д в течение 3 мес, также продемонстрировано улучшение результатов анализов и функциональных тестов (табл. 2) [85].

Представленные данные говорят о выраженном положительном эффекте в виде нормализации обмен-

**Table 1. Results of sucrosomal iron use at 30 mg per day one month after initiation of treatment in patients with chronic heart failure, anemia and iron deficiency (Adapted from: [84])**

**Таблица 1. Результаты применения сукросомального железа по 30 мг/д через мес после начала лечения у больных ХСН, анемией и дефицитом железа (адаптировано из: [84])**

Параметр	До лечения	Через 1 мес	p
Гемоглобин, г/л	103 (96-106)	110 (110-116)	0,008
Сывороточное железо, мкмоль/л	24 (17-37)	38 (29-100)	0,03
Ферритин сыворотки, мкг/л	32 (26-51)	67 (35-153)	0,01
Натрийуретический пептид, нг/л	3245 (1675-7892)	345 (127-624)	0,01
С-реактивный белок, мг/л	26 (11-68)	8,4 (2,5-15)	0,04
Данные представлены в виде Ме (25%-75%)			

**Table 2. Results of application of sucrosomal iron to 30 mg per day for 3 months in patients with chronic heart failure and iron deficiency (Adapted from: [85])**

**Таблица 2. Результаты применения сукросомального железа по 30 мг/д в течение 3 мес у больных ХСН и дефицитом железа (адаптировано из: [85])**

Параметр	До лечения	Через 3 мес	p
Гемоглобин, г/л	128±11	134±11	0,009
Сывороточное железо, мкмоль/л	50±18	68±16	0,03
Ферритин сыворотки, мкг/л	48±22	102±57	0,005
Натрийуретический пептид, нг/л	960±850	321±260	0,008
Тест 6-минутной ходьбы	282±63	294±66	0,009
Данные представлены в виде М±SD			

на железа (рост сывороточного железа и ферритина сыворотки), снижении выраженности воспаления (СРБ), уменьшении лабораторных признаков сердечной недостаточности (по исследованию натрийуретического пептида) и улучшении функциональной адаптации пациентов (тест 6-минутной ходьбы) после приема сукросомального железа. Причем, это касается случаев не ЖДА, а ЖДА+АХБ (ферритин сыворотки >20 мкг/л), где использование других препаратов железа неэффективно и небезопасно.

## Заключение

Опубликованные исследования позволяют утверждать, что новая лекарственная форма перорального

железа Сидерал Форте имеет перспективы стать основным средством для профилактики дефицита железа и лечения анемии у больных ХСН, а дальнейшие исследования позволят точнее определить клинические группы, оптимальные дозировки и сроки применения сукросомального железа.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией АО «Мединторг», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by JSC "Medintorg" that did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

- Stuklov N.I., Alpidovsky V.K., Ogurtsov P.P. Anemia. Clinic, diagnosis and treatment. Textbook for doctors. Moscow: MIA; 2013. (In Russ.) [Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА; 2013].
- Nutritional anaemias. Report of WHO scientific group. WHO Organ. Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.
- UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessments, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-5. doi:10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
- Vatutin NT, Sklyannaya EV, Kirienko T.S. Anemia in patients with chronic heart failure. *Ukrainskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2004; 3: 111-6. (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Украинский Кардиологический Журнал*. 2004;3:111-6].
- Arutyunov G.P. Anemia in patients with chronic heart failure. *Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2003; 4 (5): 224-8. (In Russ.) [Арутюнов Г.П. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность*. 2003;4(5):224-8].
- Tereshchenko SN, Atroshchenko ES, Uskach TM, Anemia as complication of chronic heart failure: prevalence, treatment, prognosis. *Ter Arkh*. 2008;80(9):90-5. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Атрошенко Е.С., Усач Т.М. и др. Анемия, как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение. *Терапевтический Архив*. 2008;9:90-5].
- Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226-9. doi:10.1161/01.CIR.0000052623.16194.80
- Crosato M., Steinborn W., Anker S.D. Anemia in chronic congestive heart failure: frequency, prognosis, and treatment. *Heart Fail Monit*. 2003;4 (1):2-6.
- Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4 (6):681-6. Doi:10.1016/S1388-9842(02)00115-0

11. Szachniewicz J., Petruk-Kowalczyk J., Majda J. et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;90 (2-3):303-8. Doi:10.1016/S0167-5273(02)00574-0
12. Steinborn W., Doehner W., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure - frequency, prognostic impact. *Clin Neurology.* 2003;60 (Suppl. 1):103-7.
13. Shilov AM, Melnik MV, Sarycheva AA Anemia in heart failure. *Russian Medical Journal.* 2003;11(9):545-8. (In Russ.) [Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемия при сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал.* 2003;11(9):545-8].
14. Shilov AM, Melnik MV, Retivikh ON, Kim IR. Correction of iron deficiency anemia in chronic heart failure. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2005; 19: 1254-7. (In Russ.) [Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал.* 2005;19:1254-7].
15. Carson J.L., Adamson J.W. Iron deficiency and heart disease: ironclad evidence? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:348-50. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.348.
16. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.061.
17. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1737-44. Doi:10.1016/S0735-1097(00)00613-6
18. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1933-9. Doi:10.1016/S0735-1097(03)00425-X
19. Provotorov V.M., Avdeeva S.A. Effect of erythropoietin on the clinical course of chronic heart failure in patients with anemia: results of not comparative study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(5):605-8. (In Russ.) [Проворотов В.М., Авдеева С.А. Влияние эритропоэтина на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемией: результаты неслепого исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(5):605-8]. Doi:10.20996/1819-6446-2011-7-5-605-608
20. Charlott M., Torp-Pedersen C., Valeur N., Seibhck M. Anaemia and Long Term Mortality in Heart Failure Patients: A Retrospective Study. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:173-7. doi:10.2174/1874192401004010173.
21. Gregory D.D., Sarnak M.J., Konstam M.A. et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on hospitalization expense in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92 (11):1300-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.08.011
22. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2005;6 (Suppl 3):13-21.
23. Elisabet E., Terrovitis J.V., Nanas J.N. Anemia in heart failure should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2010;120 (9):354-8.
24. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif.* 2004;22(3):277-84. Doi: 10.1159/000078698
25. Provotorov VM, Avdeeva S.A. Anemia in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaja Medicina.* 2013; 3: 55-9. (In Russ.) [Проворотов В.М., Авдеева С.А. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая Медицина.* 2013;3:55-9].
26. Larina V.N., Bart B.Y., Larin V.G. Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(3):311-317. (In Russ.) [Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г. Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010;6(3):311-7]. Doi:10.20996/1819-6446-2010-6-3-311-317
27. Reznik EV, Gendlin GE, Storozhakov GI, Volynkina VM Renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaja Недостаточnost.* 2007;8(3):118-25. (In Russ.) [Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторозаков Г.И., Волынкина В.М. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2007;8(3):118-25].
28. Mukhin NA, Moiseev VS, Kobalava ZhD, et al. Cardiorenal interactions: clinical implication and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Ter Arkh.* 2004;76(6):39-46. (In Russ.) [Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер Архив.* 2004;76(6):39-46].
29. Steinborn W., Ponikowski P., Anker S. Anemia and congestive heart failure. *Circulation.* 2003;108(6):e41-2. Doi: 10.1161/01.CIR.0000084394.37044.E2.
30. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103:2055-9. Doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2055
31. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:1486-91. Doi: 10.1161/01.CIR.0000057810.48709.F6
32. Hallberg L., Hulth On L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1147-1160.
33. González-Costello J., Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1159-62. doi: 10.1093/eurjhf/hfq165.
34. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-82. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
35. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
36. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:84-9.
37. Dong F, Zhang X., Culver B., et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:277-86. DOI: 10.1042/CS20040278
38. Blayney L., Bailey-Wood R., Jacobs A., et al. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content of rat heart mitochondria. *Circ Res.* 1976;39:744-8.
39. Willis W.T., Gohil K., Brooks G.A., Dallman P.R. Iron deficiency: improved exercise performance within 15 hours of iron treatment in rats. *J Nutr.* 1990;120:909-16.
40. Jankowska E.A., Kaszura M., Sokolski M., et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35 (36):2468-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu235.
41. Cohen-Solal A., Damy T., Terbah M., et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16 (9):984-91. doi: 10.1002/ehf.139.
42. Núñez J., Dominguez E., Ramón J.M., et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;207:365-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
43. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 (12):2485-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
44. Drozd M., Jankowska E.A., Banasiak W., Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. *Am J Cardiovasc. Drugs.* 2017;17 (3):183-201. doi: 10.1007/s40256-016-0211-2.
45. Yeo T.J., Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R., et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1125-1132. doi: 10.1002/ehf.161.
46. Núñez J., Comin-Colet J., Miñana G., et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18 (7):798-802. doi: 10.1002/ehf.513.
47. Rangel I., Gonhalves A., de Sousa C., et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology.* 2014;128 (4):320-6. doi: 10.1159/000358377.
48. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine.* 2015;372:1832-43. doi: 10.1056/NEJMc1507104.
49. Munos M., Garcia-Erce J.A., Remacha A.F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology.* 2011;64:287-96. doi: 10.1136/jcp.2010.086991.
50. Thomas D.V., Hincliffe R.F., Briggs C., et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Hematology.* 2013;161:639-48. DOI: 10.1111/bjh.12311
51. Moreno Chullilla J.A., Romero Col3s M.S., Gut3rrez Mart3n M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2009;15 (37):4627-37. doi: 10.3748/wjg.15.4627
52. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60 (10):1309-16. doi: 10.1136/gut.2010.228874.
53. Niehaus E.D., Malhotra R., Cocca-Spofford D., et al. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2015;21 (8):694-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.05.006.
54. Palazzuoli A., Silverberg D., Iovine F., et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J.* 2006;152 (6):1096.e9-1096.e15. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.08.005
55. Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M., et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9 (5):e000345. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345.
56. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F., 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(19):1958-66. doi: 10.1001/jama.2017.5427.
57. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S., et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 (6):1225-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.015
58. Toblli J.E., Lombraña A., Duarte P., et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (17):1657-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
59. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51 (2):103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
60. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21 (2):236-42.
61. Anker S.D., Comin-Colet J., Filippatos G., et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
62. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al., Authors/Task Force Members and Document Reviewers (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
63. Eckardt K.U. Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta (CREATE) trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 (Suppl 2):16-18.
64. Erbayraktar S., Yilmaz O., Gokmen N. et al. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine. *Curr. Hematol. Rep.* 2003;2 (6):465-470.
65. Sikole A., Polenakovic M., Spiroska V. et al. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs.* 2002;26 (2):98-102. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2002.06839.x
66. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C. C., et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-299. Doi: 10.1161/01.CIR.0000044914.42696.6A

67. So Relle R. Erythropoietin-not at the Olympics but maybe for anemic heart failure patients. *Circulation*. 2003;107 (2):e9004. Doi: 10.1161/01.CIR.0000057701.80262.5C
68. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:141-146.
69. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D., et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1775-80. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01248-7
70. Comin-Colet J., Ruiz S., Cladellas M., et al. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail*. 2009;15:727-35. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.05.010.
71. Stuklov N.I., Semenova E.N. Treatment of iron deficiency anemia. What is more important, efficacy or tolerability? Is there an optimal solution. *Zhurnal Mezhdunarodnoj Mediciny*. 2013; 1 (2): 47-55. (In Russ.) [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].
72. Moretti D, Goede JS, 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 (17):1981-1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
73. 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(10):1142-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.065
74. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2016;91:31-8. doi: 10.1002/ajh.24201.
75. Eggena P, Willsey P, Jamgotchian N, et al. Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol*. 1991;261(5Pt1):e642-666.
76. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10:225-32.
77. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., et al. Sucrosomial Iron: A New Highly Bioavailable Oral Iron Supplement. *Blood*. 2015;126:4561
78. Stuklov N.I. Iron-deficiency syndromes in diseases of the gastrointestinal tract: treatment prospects. *Klinicheskaja Medicina*. 2016; 94 (6): 410-8. (In Russ.) [Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. *Клиническая Медицина*. 2016;94 (6):410-8]. Doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-410-418
79. Stuklov NI, Basiladze IG, Pivnik AV, and others. Sideral forte is the first experience of pathogenetic therapy of anemia in inflammatory bowel diseases. *Vestnik Poslediplomnogo Medicinskogo Obrazovaniya*. 2016; 4: 21-30. (In Russ.) [Стуклов Н.И., Басиладзе И.Г., Пивник А.В., и др. Сидерал форте – первый опыт патогенетической терапии анемий при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник Последипломного Медицинского Образования*. 2016;4:21-30].
80. Stuklov N.I., Basiladze I.G., Pivnik A.V., et al. Sideral Forte - the first experience of 3 month therapy of anemia in inflammatory bowel diseases. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31 - April 1, 2017.
81. Mafodda A., Giuffrida D., Prestifilippo A., 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;25(9):2779-2786. doi: 10.1007/s00520-017-3690-z.
82. Pisani A. Effect of oral sucrosomial iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.
83. Zocca N. Effectiveness of iron therapy with sucrosomial iron in patients with multifactorial anemia. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.
84. Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.
85. Karavidas A., Trogkanis E., Farmakis D., Papingiotis G., Matzaraki V., Perpinia A., Parisis J. Oral sucrosomial iron in heart failure patients with iron deficiency. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.

*About the Author:*

**Nikolai I. Stuklov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute, People's Friendship University of Russia (RUDN University)

*Сведения об авторе:*

**Николай Игоревич Стуклов** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов