

# Железодефицит при ХБП: многообразии последствий и алгоритм коррекции

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhalova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Н.А. Железодефицит при ХБП: многообразии последствий и алгоритм коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (21): 26–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-21-26-36

*В статье обсуждаются механизмы развития и клинические последствия железодефицита (ЖД) в общей популяции и у пациентов с хронической болезнью почек. Особое внимание уделено влиянию ЖД на костный метаболизм и сердечно-сосудистую систему. Приведен максимально полный набор общеклинических и биохимических маркеров ЖД, описаны дифференциально-диагностические параметры функционального и абсолютного ЖД, железодефицитной анемии и анемии воспалительных заболеваний. Рассмотрены общие принципы коррекции ЖД и данные по эффективности и безопасности современного внутривенного препарата железа карбоксимальтозата (Феринжект®).*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, железодефицит, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, железа карбоксимальтозат

## Введение

Кора Земли на 5% состоит из железа, тем не менее дефицит железа – самый распространенный вариант дефицита среди всех нутриентов в мировом масштабе, в результате которого анемией страдают около 2 млрд людей на планете, прежде всего женщины и дети [1]. Этот парадокс объясняется тем, что железо в окружающей среде представлено преимущественно окисленной формой, которая труднорастворима и непригодна для усвоения живыми организмами [2]. В процессе эволюции сформировалось несколько механизмов перевода нерастворимого железа в растворимую форму, готовую для потребления как низшими, так и высшими видами организмов, но врожденное или приобретенное повреждение компонентов метаболических цепочек приводит к развитию железодефицита (ЖД). Метаанализ популяционных исследований показал, что ЖД является причиной анемии в 25% случаев у детей и в 37% у женщин детородного возраста [3]. Однако истинную распространенность ЖД в общей популяции определить сложно, так как отсутствуют крупные популяционные исследования, включающие полный набор лабораторных маркеров обмена железа. ЖД у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) более распространен, чем в общей популяции, и зависит от стадии. Так, ЖД определяется у 30% пациентов с ХБП третьей стадии (С3), 40% пациентов с ХБП четвертой стадии (С4) и 70% пациентов с ХБП пятой стадии (С5). Частота ЖД у па-

циентов с ренальной анемией, по оценке исследований костного мозга, составляет от 49 до 98% [4].

## Причины железодефицита

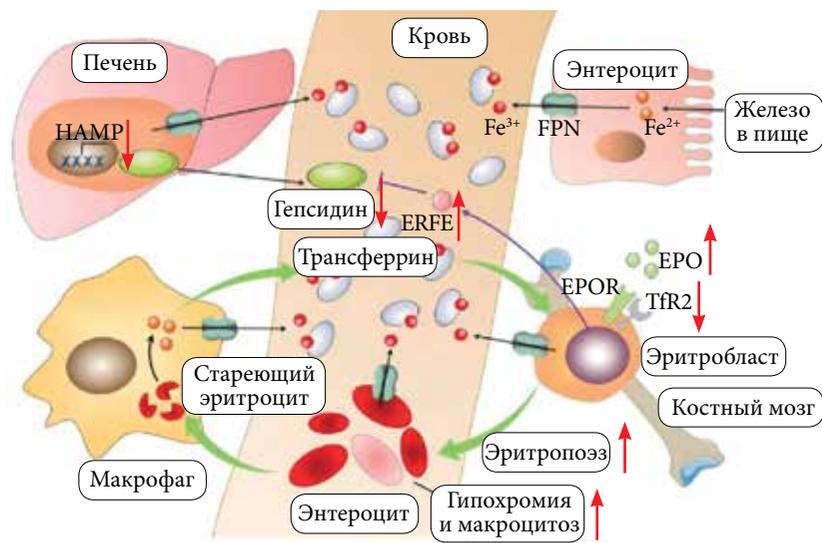
В организме общее количество железа составляет от 2 до 3 г [5]. До 2,5 г приходится на гемоглобин, 130 мг – на миоглобин, 150 мг – на ферменты (супероксиддисмутазу, аконитазы, рибонуклеотид-редуктазу, цитохромы). Запас железа хранится в гепатоцитах в составе ферритина (средние запасы железа в европейской и североамериканской популяциях составляют 9,7 мг/кг у мужчин, 5,7 мг/кг у женщин детородного возраста и 7,8 мг/кг у женщин в менопаузе) [6]. В общем объеме плазмы содержится около 3 мг железа в основном в связанном состоянии с трансферрином, который выполняет транспортную функцию по доставке его в клетки. В клетках железо играет ключевую роль в хранении и переносе кислорода, синтезе и репликации ДНК, переносе электронов в дыхательной цепи, активности ферментов, функционировании митохондрий, передаче нейромышечных сигналов и других процессах [7]. Во время беременности железо необходимо для правильного созревания и функционирования олигодендроцитов, отвечающих за миелинизацию нервных волокон головного мозга плода [8]. Большая часть необходимого для построения гема железа извлекается макрофагами ретикулоэндотелиальной системы (макрофагов селезенки, купферовских клеток печени, макрофагов

костного мозга) вследствие фагоцитоза состарившихся эритроцитов и только 1–2 мг в день абсорбируется в двенадцатиперстной кишке из пищи [9]. Гомеостаз железа представлен на рис. 1 [10].

Поскольку железо необходимо для разнообразных клеточных метаболических процессов, для поддержания гомеостаза железа необходим постоянный баланс между его поглощением, транспортом, хранением и утилизацией [11]. Механизмов активной экскреции железа у человека не существует, поэтому баланс регулируется благодаря процессам абсорбции [12].

Гормон гепсидин, вырабатываемый гепатоцитами, является ключевым регулятором гомеостаза железа. Связываясь с ферропортином (FPN – транспортером железа, находящимся в мембране клеток), гепсидин стимулирует деградацию FPN и блокирует канал выхода железа из клетки в плазму [13]. Недостаток экскреции железа из клетки в плазму приводит к низкому насыщению трансферрина и сокращению снабжения железом эритробластов. Напротив, низкий уровень гепсидина стимулирует экспрессию FPN в мембране клеток и повышение абсорбции железа [14]. Активность синтеза гепсидина зависит от целого ряда факторов: уровня цитокинов, железа сыворотки, анемии и гипоксии. При дефиците железа транскрипция *HAMP* – гена, кодирующего гепсидин, снижается. Низкие уровни гепсидина увеличивают рециркуляцию железа макрофагами и абсорбцию железа энтероцитами вследствие увеличения активности FPN. Низкий уровень гепсидина также приводит к оттоку железа из эритробластов с помощью FPN, что еще больше снижает внутриклеточный уровень железа эритробластов. Дефицит железа стимулирует эритропоэз благодаря усилению выработки эритропоэтина (EPO) и чувствительности эритробластов к EPO и генетической потере рецептора трансферрина 2 (TfR2), являющегося партнерским для рецептора EPO (EPOR).

Увеличение эритропоэза и одновременное снижение снабжения железом эритробластов приводят к микроцитозу и гипохромии эритроцитов. Эритроферрон (ERFE), гормон, выработку которого эритробластами стимулирует EPO, также может ингибировать синтез гепсидина. Состояние хронического воспаления с повышенным уровнем цитокинов вызывает гиперэкспрессию гепсидина и развитие анемии хронических (воспалительных) заболеваний, в то время как недостаток синтеза гепсидина (как при наследственном гемохроматозе) приводит к перегрузке железом и отложению его в клетках жизненно важных органов. Абсолютный ЖД также снижает экспрессию гепсидина. При абсолютном ЖД эритробласты и эритроциты дотируют с участием FPN железо сыворотки, обеспечивая таким образом железом другие клетки, в то же время снижая опасность оксидативного стресса для себя [15]. Абсолютный и функциональный ЖД принципиально различаются по уровню запасов железа [16]. Когда запасы железа в организме снижены или истощены – имеет место абсолютный ЖД, если же запасы железа в норме или даже повышены, но доступность железа для инкорпорирования в предшественники эритроцитов снижена (как при серповидноклеточной анемии, талассе-



Примечание. *HAMP* – ген, кодирующий гепсидин; FPN – ферропортин; ERFE – эритроферрон; EPOR – рецептор к эритропоэтину; EPO – эритропоэтин; TfR2 – растворимый рецептор трансферрина 2.

Рис. 1. Гомеостаз железа в условиях железодефицита (адаптировано из [10])

мии или заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением), – это называется функциональным ЖД. Причины ЖД представлены в табл. 1 [17].

### Диагностика железодефицита

Для диагностики ЖД и железодефицитной анемии (ЖДА) используют широкий спектр гематологических и биохимических показателей. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, гематологическое обследование должно включать определение уровня гемоглобина (Hb), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего объема эритроцита (MCV), достоверность анизоцитоза эритроцитов (по ширине распределения эритроцитов), количество ретикулоцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr). Из биохимических показателей рекомендуется определение ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки, насыщение трансферрина (TSAT), растворимые рецепторы трансферрина (sTfR). В число биохимических показателей входит отношение цинк-протопорфирина и гема (ZPP/гем), которое показывает обеспечение железом, доступным для образования гема в созревающих эритроцитах. На конечных стадиях синтеза гема железо переходит в хелатную форму, соединяясь с протопорфирином. При ЖД железо замещается цинком, повышая содержание ZPP в эритроцитах. Повышение отношения ZPP/гем является ранним признаком недостатка запасов железа до развития ЖДА. Но этот показатель исследуется нечасто, поскольку уровень CHr вполне заменяет его. Другим ранним индикатором ЖД является sTfR, повышение которого сигнализирует о железодефицитном эритропоэзе [18]. Этот показатель менее зависим от воспаления, чем ферритин, но малодоступен. Соотношение гематологических и биохимических показателей ЖД и ЖДА, соответствующее норме, представлено в табл. 2 [19].

Таблица 1. Причины железодефицита (адаптировано из [17])

Неадекватное потребление железа	Неадекватное потребление железа из пищи	Неадекватное содержание железа в продуктах	Недостаток гемового железа при вегетарианской или веганской диете	
			Недостаточное питание при низком доходе	
			Обедненная по содержанию железа комплементарная диета (например, молочная)	
	Неадекватная абсорбция железа в кишечнике	Присутствие в пище ингибиторов абсорбции железа	Присутствие в пище конкурентных в абсорбции металлов	Кальций, танины (чай, какао, специи)
				Магний, цинк, свинец, стронций
		Низкая кислотность желудочного сока	Дисфункция слизистой ЖКТ	Атрофический гастрит
				Прием антацидов и ингибиторов протонной помпы
				<i>Helicobacter pylori</i>
				Желудочное шунтирование
		Ожирение	Повышение продукции гепсидина	Целиакия
Воспалительные илеоколиты				
Повышенное производство гепсидина		Хроническое воспаление		
		Генетические мутации		
Повышенная потребность в железе	Периоды интенсивного роста	Возраст от 0 до 2 лет		
		Пубертатный период		
	Беременность			
	Применение стимуляторов эритропоэза	Эритропоэтины	Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF	
Кровопотери	Из ЖКТ	Из пищевода	Варикозное расширение вен	
			Эрозивный эзофагит	
			Рефлюксная болезнь	
			Карцинома	
		Из желудка	Рак и полипы желудка	
			Язвы желудка	
			Прием аспирина или НПВС	
			«Арбузный» желудок (сосудистые эктазии антрального отдела)	
		Из тонкой кишки	Глистная инвазия	
			Дуоденальная язва	
			Илеит	
			Ангиодисплазии	
		Из толстой кишки	Рак и полипы толстой кишки	
			Дивертикулез	
Ангиодисплазии				
Колиты (неспецифический язвенный, болезнь Крона)				
Из прямой кишки	Геморрой			
	Рак прямой кишки			

Гинекологические кровотечения	Метроррагии	Менструации
		Гемофилия А и В, болезнь фон Виллебранда, тромбоцитопатии
		Внутриматочная спираль
		Рак матки
Из органов мочевой системы	Гематурия	Рак почки и мочевого пузыря
		Внутрисосудистый гемолиз
Из органов дыхательной системы	Бронхолегочные кровотечения	Туберкулез
		Рак
		АНЦА-васкулиты
		Синдром Гудпасчера
Ятрогенные потери крови	Донорство	
	Избыточный забор крови для диагностических тестов	
	Экстракорпоральные процедуры очищения крови	Гемодиализ, гемодиализация

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

**Таблица 2. Гематологические и биохимические показатели в диагностике железодефицита и железодефицитной анемии (адаптировано из [19])**

Оцениваемый параметр	Hb	MCV, МСНС	ZPP/гем	CHr	Ферритин, мкг/л	Транс-феррин	TSAT, %	sTfr	Гепсидин
Нормальное содержание железа	N	N	N	N	> 30–60	N	> 20	N	N
Сниженные запасы железа	N	N	N	N	15–30	N	> 20 или ↓	N	N или ↓
ЖД без анемии	N	N или ↓	↑	↓	< 15–30	↑	< 20	↑	↓ или ↓↓
ЖДА	↓	↓	↑	↓	< 15–30	↑	< 15	↑	↓↓
Функциональный ЖД (анемия воспаления без ЖД)	↓	↓	↑	↓	N или ↑	N или ↓	< 20	N	↑
Анемия воспаления с ЖД	↓	↓	↑	↓	< 30; < 70 в зависимости от возраста, степени воспаления	↓	< 20	N или ↓	N или ↓

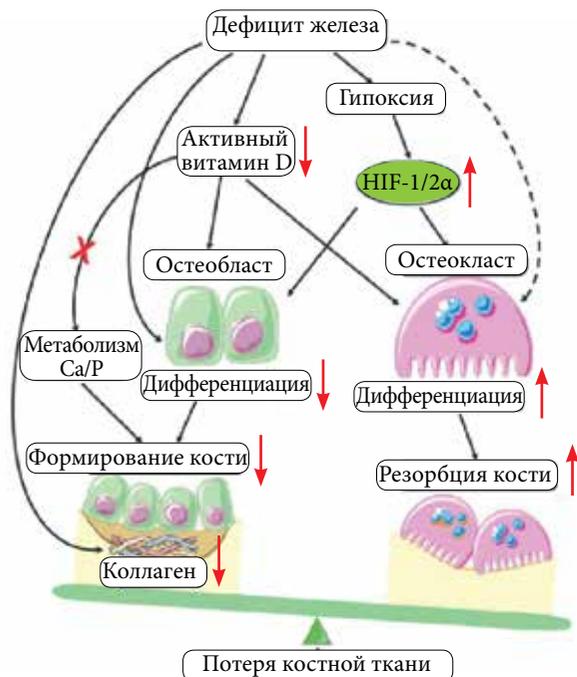
Примечание. Hb – гемоглобин; МСНС – средняя концентрация Hb в эритроците; MCV – средний объем эритроцита, ZPP/гем – отношение цинк-протопорфирина и гема, CHr – содержание гемоглобина в ретикулоцитах, TSAT – насыщение трансферрина, sTfr – растворимые рецепторы трансферрина. Значение показателя: N – нормальное, ↓ – ниже нормы, ↓↓ – очень низкое, ↑ – выше нормы.

### Клинические последствия железодефицита

Разнообразие железосодержащих белков, включенных в множество физиологических и внутриклеточных процессов, определяет критическую роль железа для здорового функционирования организма. Дефицит железа может проявляться определенной симптоматикой как в присутствии анемии, так и без нее, а может быть и асимптомным, но от этого не менее вредоносным для здоровья. К наиболее распространенным неблагоприятным последствиям ЖД относятся:

- неврологические расстройства (синдром беспокойных ног, дисфагия, ментальная недостаточность, депрессия, извращение вкуса);

- снижение толерантности к физическим и кардиальным нагрузкам (одышка, утомляемость, нарушения ритма сердца);
  - нарушение теплообмена;
  - нарушение обмена D-гормона и фармакокинетики лекарственных препаратов (функционирование системы цитохрома P450);
  - задержка развития плода, преждевременные роды;
  - утяжеление сердечно-сосудистой (СС) патологии.
- Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ЖД сопровождается снижением минеральной плотности кости и нарушением ее архитектуры и прочности [20–22]. Клинические исследования



Примечание. Дефицит железа прямо или косвенно подавляет дифференцировку остеобластов и стимулирует дифференцировку остеокластов вследствие индуцированного гипоксией повышения экспрессии HIF-1/2α и снижения активности витамина D, развития гипокальцемии и снижения синтеза коллагена.

Рис. 2. Потенциальный механизм влияния железодефицита на развитие остеопороза (адаптировано из [10])

также подтвердили, что хронический ЖД в течение нескольких лет является независимым фактором развития остеопороза у женщин как детородного, так и постменопаузального возраста [23, 24]. У пациентов с ХБП присутствует как абсолютный, так и функциональный ЖД. Абсолютный ЖД связан с недостаточным потреблением железа, наличием желудочно-кишечных потерь в виде эрозивных или язвенных поражений слизистой, а также с нарушением тромбоцитарной функции при уремии. У пациентов на программном гемодиализе возникают неизбежные потери в диализаторе и кровепроводящих магистралях [25, 26]. Эти потери у пациентов на диализе оцениваются в 1–3 г в год [27]. Функциональный дефицит обусловлен повышением уровня гепсидина, связанного с хроническим уремическим воспалением, снижением почечного клиренса и продукции эритропоэтина [28]. Остеопороз и остеопения являются также распространенным явлением у пациентов с ХБП: остеопороз определяется у 18–32% пациентов, а остеопения – у 57% [29, 30]. Остеопороз при ХБП имеет многофакторный генез, и изучение его связи с ЖД как одним из факторов риска продолжается. Железо необходимо для роста и дифференциации как остеобластов, так и остеокластов. Кроме того, железо участвует в процессе синтеза коллагена и метаболизме D-гормона (кальцитриола). Необходимая для костеобразования энергия обеспечивается митохондриями, функционирование которых критически зависит от до-

статочного уровня железа [31, 32]. На рис. 2 представлен потенциальный механизм влияния ЖД на развитие остеопороза (адаптировано из [10]).

### Железодефицит и сердечно-сосудистые заболевания

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как и ХБП, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или онкопатология сопровождаются хроническим воспалением, что является причиной часто развивающегося функционального ЖД. Определение ЖД при ХСН несколько отличается от такового при ХБП. Ферритин < 100 мкг/л или ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с TSAT < 20% – эти показатели утверждены Европейским обществом кардиологов, а алгоритм терапии закрепил необходимость внутривенного восполнения железа у пациентов с такими показателями обмена железа [33]. Распространенность ЖД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и особенно с ХСН связана, помимо воспаления, еще и со сниженной абсорбцией железа в кишечнике вследствие генерализованной отечности [34, 35]. Около половины пациентов с ХСН имеют ЖД [36, 37], при этом конкретные оценки распространенности ЖД при ХСН колеблются от 47 до 68% в зависимости от использованных критериев наличия ЖД [38]. Несколько более высокая распространенность наблюдалась при ХСН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) по сравнению с ХСН с промежуточной и сохранной фракцией выброса [39]. В некоторых группах распространенность ЖД была одинаковой, независимо от анемии [40], тогда как в других она была выше у пациентов с анемией [41]. Чем тяжелее ХСН, тем чаще выявляется ЖД, что закономерно отражает «порочный круг»: ХСН усугубляет ЖД, что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию ХСН. Наличие ЖД у пациентов с ХСН повышало риск смерти от любых причин на 42% [42, 43]. При анализе шведского регистра ХСН ЖД был независимо связан с риском повторных госпитализаций по любой причине, но не отражался на риске смертности [44]. Еще в одном исследовании TSAT < 20% была независимо связана с более низким пиковым потреблением кислорода и более высокой смертностью [45].

### Принципы терапии железодефицита препаратами железа

Согласно рекомендациям KDIGO по лечению анемии при ХБП за 2012 г., рекомендовано начинать терапию по восполнению железа у пациентов с ХБП С3–С5 при уровне TSAT < 30% и уровне ферритина < 500 мкг/л [46]. В отечественных клинических рекомендациях по ХБП 2021 г. рекомендовано поддерживать уровень TSAT > 20% и ферритина > 100 мкг/л [47].

Расчет необходимой дозы железа для восполнения ЖД при большинстве хронических заболеваний производится по формуле Ганзони (Ganzoni), опубликованной в 1970 г. [48]:

Потребность в железе (мг) = МТ (в кг) × [целевой Нб (в г/л) – текущий Нб] × 0,24 + 500, где МТ – масса тела, а 500 – запасы железа в мг.

Пероральное железо в большинстве случаев содержит двухвалентное железо. Проблемой являются малые количества такого железа, абсорбируемого в кишечнике, часто длительно сохраняющийся неприятный металлический вкус, диспептические расстройства (тошнота, метеоризм, боли в животе, диарея или запор), которые наблюдаются в 40% случаев [49]. В связи с особенностями фармакокинетики эти препараты необходимо принимать натощак, что усугубляет возможность появления нежелательных явлений (НЯ). Помимо низкой абсорбции существуют и другие причины, по которым пациентам с ХБП и ЖД даже на додиализных стадиях для восполнения запасов железа чаще назначают препараты для внутривенного введения. Сочетание специфического изменения микробиоты при ХБП и неабсорбированного  $Fe^{2+}$  (вследствие малой биодоступности) приводит к усилению процессов воспаления в стенке кишки, увеличению частоты тошноты, диареи, абдоминальных болей, усилению транслокации бактериальных липополисахаридов в кровотоки. Дополнительная активация бактериальной ферментации белка приводит к образованию жирных кислот с разветвленной цепью (изобутирата и изовалеата), аммония, фенолов и индолов [50]. В настоящее время появились новые препараты с трехвалентным железом (например, цитрат железа, суросомальное железо, железа гидроксид полимальтозат), которые не нужно принимать натощак и биоактивность которых не снижается в присутствии  $H_2$ -блокаторов или ингибиторов протонной помпы. Тем не менее частота диспептических явлений остается высокой [51].

Соответственно, в Клинических рекомендациях Минздрава России по ХБП от 2021 г. рекомендовано у пациентов с ХБП С3–С5Д и анемией, которым необходимо лечение препаратами железа, считать предпочтительным внутривенное введение препаратов железа для контроля пула железа, эффективной коррекции анемии и снижения дозы эритропоэстимулирующих средств (ЭСС) (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Выполнение этой рекомендации стало существенно проще после появления новых препаратов железа для внутривенного введения, обладающих структурой, гарантирующей отсутствие риска оксидативного повреждения и низкий риск реакций гиперчувствительности, что позволяет обходиться без тестовой дозы и сокращать время инфузии. Более того, стало возможным полностью преодолеть ЖД за одну инъекцию. К таким препаратам относится и железа карбоксималтозат (ЖКМ) (торговое наименование – Феринжект®). Особенностью ЖКМ является высокая стабильность комплекса многоядерного железа-гидроксидного ядра с углеводным лигандом, что практически гарантирует отсутствие лабильного (свободного) ионизированного железа в кровотоке после введения препарата, которое является ответственным за оксидативный стресс и токсические эффекты. Утилизация эритроцитами железа из препарата Феринжект® варьирует от 61 до 99% [52]. Сравнение ЖКМ с пероральным приемом железа сульфата у пациентов на додиализных стадиях ХБП продолжительностью 56 недель представлено в исследовании FIND-CKD. В качестве конечной точки предполагалось

начало альтернативной терапии ЖДА (гемотрансфузии, применение эритропоэтина или другого препарата железа) или дважды последовательно зафиксированный уровень  $Hb < 100$  г/л [53]. Сравнение проводилось в трех группах: ЖКМ с конечным достижением уровня ферритина 400–600 мкг/л, ЖКМ с достижением ферритина 100–200 мкг/л и пероральным препаратом железа сульфата в соотношении 1 : 1 : 2. Первичной конечной точки достигли 23,5% пациентов в группе ЖКМ с высоким уровнем ферритина, 32,2% – в группе ЖКМ с низким уровнем ферритина и 31,8% пациентов, принимавших пероральный препарат. Частота СС и инфекционных НЯ не различалась по группам.

Преимущество ЖКМ в сравнении с более ранними препаратами железа было продемонстрировано в исследовании REPAIR-IDA, в котором участвовали 2584 пациента с ЖДА и ХБП додиализных стадий. Средний уровень  $Hb$  повысился за 56 дней на 11,3 г/л у пациентов, получавших ЖКМ (750 мг, два введения), в сравнении с 9,2 г/л у пациентов, получавших железо-сахарозный комплекс (200 мг, пять введений) [54]. НЯ не различались по группам, за исключением гипофосфатемии, которая чаще встречалась в группе ЖКМ. Эффективность и безопасность ЖКМ исследовали в открытом проспективном мультицентровом исследовании II фазы у пациентов на программном гемодиализе. 163 пациента получали 100–200 мг железа в виде ЖКМ, вводимого внутривенно болюсно в венозный катетер через час после начала каждого сеанса диализа (два-три сеанса в неделю) в течение максимум шести недель. Ежедневно вводили не более 600 мг железа; кумулятивная максимальная доза ЖКМ не превышала 2400 мг железа. Исследуемое лечение прекращали, если уровень ферритина в сыворотке превышал 500 мкг/л или уровень TSAT превышал 50%. После последнего введения исследуемого препарата пациенты находились под наблюдением до месяца. Статус железа у пациентов оценивали за семь дней до начала исследования, далее оценка проводилась каждые две недели до конца периода наблюдения. Ответили на терапию 61,7% пациентов. Средний уровень гемоглобина увеличился с 91 г/л исходно до 103 г/л при последующем наблюдении [55].

Также было показано улучшение контроля ЖД и анемии у пациентов с ХБП на диализе после перехода с терапии сахаратом железа на ЖКМ. В этом исследовании принял участие 221 пациент на программном гемодиализе с уровнем  $Hb < 120$  г/л. Субанализ включал две подгруппы: 55 пациентов с ЖДА ( $Hb < 100$  г/л) и 24 пациента с ЖД (TSAT  $< 20\%$  и ферритин  $< 300$  мкг/л). Первые шесть месяцев пациенты получали сахарат железа, оставшиеся девять месяцев – ЖКМ. Дозовый режим препаратов железа при смене терапии оставался прежним. После смены терапии с сахаратом железа на ЖКМ уровень гемоглобина увеличился в группах пациентов с анемией (+14 г/л,  $p < 0,001$ ) и дефицитом железа (+6 г/л,  $p < 0,001$ ), в то время как недельная доза железа была значительно ниже по сравнению с сахаратом железа (48 в сравнении с 55 мг/нед,  $p = 0,04$ ). Кроме того, уровни ферритина и TSAT возросли в группе анемии (+64 мкг/л и +5,0% соответственно,  $p < 0,001$ ) и в группе дефицита железа (+76 мкг/л и +3,6%

соответственно,  $p < 0,001$ ). Доза дарбэпоэтина альфа значительно снизилась в группах анемии (-16 мкг/нед,  $p = 0,01$ ) и дефицита железа (-11 мкг/нед,  $p < 0,001$ ). Таким образом, переход с сахарата железа на ЖКМ сопровождался заметным улучшением параметров статуса железа, несмотря на более низкую дозу железа. Кроме того, применение ЖКМ приводило к повышению уровня гемоглобина при снижении дозы ЭСС [56]. Поскольку препараты железа последнего поколения могут вводиться в очень высоких дозах одномоментно (что особенно важно для пациентов на додиализных стадиях и на перитонеальном диализе, не имеющих постоянного сосудистого доступа), было проведено исследование безопасности и эффективности однократной дозы ЖКМ 1000 мг, вводимой в 250 мл физраствора течение 15–20 минут. В исследование было включено 450 пациентов с ХБП додиализных стадий и на перитонеальном диализе, период наблюдения составил  $11 \pm 7$  недель. После введения ЖКМ уровень гемоглобина возрос на  $17 \pm 15$  г/л ( $p = 0,001$ ), у 72% пациентов уровень гемоглобина вырос на  $\geq 10$  г/л. Повышение уровня гемоглобина не зависело от стадии ХБП [57].

FAIR-HF – крупное мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ЖКМ в лечении пациентов с ХСН – было опубликовано в 2010 г. [58]. В нем приняли участие 459 пациентов с ХСН функционального класса (ФК) II и III по NYHA и уровнем Hb от 9,5 до 13,5 г/дл. Были отобраны пациенты с ЖД, который определяли по уровню ферритина сыворотки  $< 100$  мкг/л или от 100 до 300 мкг/л в сочетании с TSAT  $< 20\%$ . Пациенты были рандомизированы в две группы: получавших внутривенно ЖКМ и плацебо в пропорции 2:1. В первой фазе исследования проводили коррекцию железа дозой, определенной по формуле Ганзони, которая набиралась введением 200 мг ЖКМ в неделю, затем следовала поддерживающая фаза исследования, когда препарат вводили по 200 мг один раз в месяц. После 24 недель наблюдения 50% пациентов, получавших ЖКМ, отметили улучшение состояния согласно опроснику PGA, а в группе сравнения улучшение отметили только 28% пациентов ( $p < 0,001$ ). Вторичные точки исследования включали функциональный класс NYHA, дистанцию в шестиминутном тесте ходьбы и качество жизни, которые статистически значимо улучшились. Такой результат был достигнут вне зависимости от наличия или отсутствия анемии. Положительное влияние ЖКМ на клинические проявления ХСН послужило аргументом для включения его в число рекомендуемых препаратов для лечения пациентов с ХСН в Национальных кардиологических рекомендациях Австралии и Новой Зеландии. Второе крупное исследование коррекции ЖД с помощью ЖКМ CONFIRM-HF показало сходные результаты. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пациенты с ХСН ФК II и III, имевшие фракцию выброса левого желудочка  $\leq 45\%$  и повышенные уровни NT-proBNP и BNP. Пациенты получили от 500 до 2000 мг ЖКМ или плацебо в течение первых шести недель, затем по 500 мг на 12, 24- и 36-й неделях, если показатели ферритина и TSAT все еще свидетельствовали о наличии ЖД. Общая продол-

жительность исследования составила 52 недели. Эффект в отношении сходных конечных точек с исследованием FAIR-HF был достоверно выше, чем в группе плацебо, к 24-й неделе и сохранялся до 52-й недели [59, 60]. В 2016 и 2018 гг. были опубликованы два метаанализа влияния внутривенной терапии препаратами железа пациентов с ХСН с ЖД, независимо от наличия анемии. Всего в метаанализы было включено пять рандомизированных клинических исследований (РКИ) ( $n = 851$ ; ЖКМ получали 509 пациентов) и четыре РКИ ( $n = 839$ ; ЖКМ получали 504 пациента). Было показано, что при терапии внутривенным введением железа пациентов с ХСН достоверно снижаются общая смертность и количество госпитализаций, связанных с СС-причинами [61, 62]. В 2023 г. был опубликован метаанализ эффективности ЖКМ в лечении ХСН с ЖД, сосредоточенный на таких конечных точках, как смертность и частота госпитализаций. С этой целью были отобраны три РКИ (ЖКМ в сравнении с плацебо,  $n = 4501$ ) длительностью не менее года. Рассматривали две комбинированные конечные точки: 1) частота первичных и повторных госпитализаций по поводу ССЗ и СС-смертность и 2) частота первичных и повторных госпитализаций по любым причинам и смерть от любых причин. Было подтверждено снижение событий по первой и второй конечным точкам на 14 и 13% соответственно [63]. Интересны результаты недавно проведенного экспериментального исследования превентивного восполнения железа у мышей после острого инфаркта миокарда для предотвращения ЖД кардиомиоцитов и снижения развития ХСН [64]. Введение ЖКМ в/в на 12, 16 и 20-й неделях после острого инфаркта миокарда способствовало сохранению нормального содержания железа в кардиомиоцитах, снижению ремоделирования и дисфункции миокарда левого желудочка к 24-й неделе наблюдения в сравнении с интактными мышцами.

Как известно, пациенты с ХБП отличаются более частой и более выраженной СС-патологией, чем лица общей популяции того же возраста. Поэтому терапия ЖД у пациентов с анемией или без таковой внутривенным введением препаратов железа представляет значительный интерес. Недавно были опубликованы результаты РКИ, сравнивавшего эффективность терапии ЖКМ и железа гидроксида олигоизомальтозата (ЖГОИМ) в отношении функциональных и лабораторных показателей СС-системы у пациентов с ХБП додиализных стадий с ЖД. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы сравнения, получили 1000 мг ЖКМ или ЖГОИМ исходно и 500–1000 мг через месяц. Общее время наблюдения составило три месяца. К концу третьего месяца в обеих группах были зафиксированы статистически значимые (не различавшиеся по группам) улучшение качества жизни, увеличение способности к физической нагрузке, улучшение эластичности сосудистой стенки. Уровни тропонина I и BNP не изменились [65]. Субанализ плацебо-контролируемого исследования AFFIRM-ANF эффективности ЖКМ у пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности с ЖД, имевших сниженную функцию почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин у 60% пациентов),

был опубликован в 2023 г. В исследование были включены 1132 пациента (567 в группе ЖКМ и 565 в группе плацебо). Средняя доза ЖКМ в группе лечения составила 1377 мг у пациентов с СКФ < 60 мл/мин и 1318 мг у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин. Дозу вводили однократно или в двух инъекциях. Конечными точками были общая и СС-смертность, частота и продолжительность повторных госпитализаций в течение года наблюдения. В группе терапии отмечено снижение событий конечных точек, более выраженное у пациентов с более высоким уровнем СКФ. НЯ не различались между группами ЖКМ и плацебо. Внутри группы ЖКМ НЯ были чаще у пациентов с более низкой СКФ [66].

ЖКМ разрешен для лечения ЖД и ЖДА у детей старше одного года, за исключением детей в возрасте младше 14 лет, получающих ГД. В систематическом обзоре 33 когортных и ретроспективных исследований использования внутривенной терапии ЖКМ у детей от двух до 18 лет была показана высокая эффективность препарата в отношении лабораторных показателей обмена железа, улучшения общего самочувствия, исчезновения синдрома беспокойных ног. Изучение НЯ было сосредоточено в основном на развитии гипофосфатемии. Отмечено, что гипофосфатемия развивалась нечасто (около 17%) и являлась бессимптомной. Из других НЯ были зафиксированы единичные случаи покраснения лица, кожной сыпи и субфебрильной лихорадки после введения ЖКМ [67].

### Данные по безопасности внутривенного введения препаратов железа

#### 6Н-синдром

Одним из известных НЯ при терапии внутривенно препаратами железа является так называемый 6Н-синдром, который включает высокий уровень FGF23, гипофосфатемию, гиперфосфатурию, гиповитаминоз D, гипокальциемию и вторичный гиперпаратиреоз и который связывают с нарушением инактивации фосфатонина FGF23 [68]. Следует отметить, что у пациентов на поздних стадиях ХБП, когда и проводят терапию препаратами железа внутривенно, гипофосфатемия возникает реже и, как правило, протекает бессимптомно. Появление клинических последствий гипофосфатемии наблюдается при снижении уровня фосфатов < 0,3 ммоль/л в тех случаях, когда затрагиваются внутриклеточные запасы фосфора [69, 70]. Проявлениями гипофосфатемии могут быть изменения психического статуса, неврологическая нестабильность (судороги и очаговые неврологические симптомы, такие как онемение или ослабление рефлексов), нарушения со стороны сердечной деятельности (сердечная недостаточность, мышечная боль и мышечная слабость) [71]. При длительной терапии внутривенно препаратами железа описаны такие осложнения, как остеомаляция и патологические переломы [72]. В ряде исследований отмечается, что 6Н-синдром более часто встречается при терапии ЖКМ [73]. Чтобы выявить реальную частоту развития 6Н-синдрома при терапии ЖКМ, в 2018 г. были внимательно проанализированы 45 интервенционных клинических исследований, проведенных во всем мире компанией Vifor Pharma и ее партнерами по развитию. Суммарное число

пациентов, включенных в эти исследования, составило 8245. Из числа участников с нормальным исходным уровнем фосфатов сыворотки, получавших ЖКМ, у 20,3% они достигли значений в диапазоне от 0,65 до < 0,80 ммоль/л, у 26,4% – от 0,3 до < 0,65 ммоль/л и только у 0,7% пациентов показатели достигли уровня < 0,3 ммоль/л в любой точке исследования. Как правило, влияние на уровень фосфора в сыворотке крови начиналось в первую неделю лечения, достигало максимальной силы через две недели и постепенно уменьшалось в течение следующих недель. Однако частота случаев возникновения НЯ в виде гипофосфатемии в результате лечения составила всего 2,2% и ни в одном случае НЯ не было расценено как серьезное [74]. Для сравнения: в Австралийском публичном экспертном отчете указано, что во всех проанализированных исследованиях в общей сложности у 16% пациентов, получавших ЖГОИМ (торговое наименование – Монофер), наблюдалось снижение от нормальных или низких значений фосфата на исходном этапе до уровней ниже нижнего предела нормы при любом последующем визите. Соответствующие цифры для участников, получавших лечение по поводу ЖДА, составили 23%, а по поводу аортокоронарного шунтирования – 47% [75].

В то же время следует учитывать, что гипофосфатемия могут провоцировать или усугублять состояния, которые нередко осложняют течение уремии у пациентов с ХБП: несбалансированное питание, наличие в настоящее время или в анамнезе симптомов кишечной мальабсорбции, прием антацидов в анамнезе, парентеральное питание, дефицит витамина D, прием лекарств, включая длительный прием глюкокортикоидов, бисфосфонатов, цисплатина или памидроната, текущее лечение диабетического кетоацидоза [76–78]. Необходимо индивидуально решать вопрос о внутривенном введении препаратов железа, соотносясь с дополнительными факторами риска гипофосфатемии у конкретного пациента.

Поскольку в большинстве случаев гипофосфатемия протекает бессимптомно, специальное лечение по этому поводу требуется редко. У симптоматических пациентов и у пациентов с подозрением на дефицит фосфатов показана заместительная терапия фосфатами. Наиболее безопасно восполнять дефицит фосфатов пероральным путем с использованием обезжиренного молока, таблеток фосфата натрия или таблеток фосфата калия. Внутривенный путь восполнения дефицита фосфатов следует рассматривать только у пациентов с тяжелой и симптоматической гипофосфатемией, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не достигнет значений выше 0,3 ммоль/л [79].

Анафилактические реакции и другие нежелательные явления Проведенное ретроспективное исследование на основе данных регистра Medicare за 2013–2018 гг., касающихся анафилактических реакций, возникших в течение одного дня после внутривенного введения препаратов железа, продемонстрировало следующую частоту анафилактических реакций на 100 тыс. первых внутривенных введений: 9,8 для декстрана железа; 4,0 для ферумокситола; 1,5 для железа глюконата; 1,2 для сахарата железа и 0,8 для ЖКМ. Анафилактические реакции с необходимостью го-

спитализации отмечены только у пациентов, леченных декстраном железа и ферумокситолом [80].

В уже упоминавшемся исследовании фазы II эффективности и безопасности ЖКМ у пациентов на программном гемодиализе [55] всего было зарегистрировано 193 НЯ у 89 из 163 (54,6%) пациентов. Тяжелые НЯ возникли у 12 (7,4%) из 163 пациентов, двое пациентов умерли; ни один из случаев смерти не был связан с исследуемым препаратом. Только 5 (3,1%) из 163 пациентов прекратили прием исследуемого препарата по причине НЯ.

В исследовании S. Vikrant и соавт. [57] при одномоментном введении 1000 мг ЖКМ ни у одного из 450 пациентов не было тяжелых НЯ, а НЯ легкой и средней степени тяжести включали в себя артериальную гипертензию (0,2%), плохое самочувствие (0,6%), головную боль и боль в теле (0,6% в каждом случае), реакции в месте введения (0,8%). Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени безопасности больших доз ЖКМ.

### Заключение

Дефицит железа – широко распространенное явление как в общей популяции, так и у пациентов с неинфекционными хроническими заболеваниями, в том числе ХБП. Как абсолютный, так и функциональный ЖД приводит

к нарушению многих метаболических и физиологических процессов на уровне клетки и на уровне органов и систем. Терапия ЖД необходима независимо от наличия или отсутствия анемии. Особенно критична ликвидация ЖД у пациентов с ССЗ, ХБП и при их сочетании. Благодаря 70-летней истории терапия препаратами железа внутривенно постоянно совершенствуется и становится более эффективной и безопасной. Препараты железа для внутривенного введения последнего поколения, в том числе и ЖКМ, представляют собой высокостабильные комплексы, гарантирующие отсутствие лабильного (свободного) ионизированного железа в кровотоке после введения препарата, которое является ответственным за оксидативный стресс и токсические эффекты. В многочисленных РКИ доказаны эффективность и безопасность ЖКМ в терапии ЖД, ЖДА и анемии воспаления у пациентов с ХБП различных стадий, ХСН (в том числе СНнФВ), его преимущество по сравнению с другими внутривенными препаратами железа. Основные опасения, связанные с развитием гипофосфатемии, имеют объективные причины, но не должны преувеличиваться. Во избежание подобных НЯ требуется внимательный индивидуальный подход при внутривенном назначении препаратов железа последнего поколения. 🌐

### Литература

1. Turawa E., Awotiwon O., Dhansay M.A., et al. Prevalence of anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia in women of reproductive age and children under 5 years of age in South Africa (1997–2021): a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (23): 12799.
2. Wood R.J., Ronnenberg A. Iron. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 248–270.
3. Petry N., Olofin I., Hurrell R.F., et al. The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. *Nutrients*. 2016; 8 (11): E693.
4. Kortman G.A.N., Reijnders D., Swinkset D.W. Oral iron supplementation: potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial. Int.* 2017; 21 (1): S28–S36.
5. Abbaspour N., Hurrell R., Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J. Res. Med. Sci.* 2014; 19: 164–174.
6. Kiss J.E., Birch R.J., Steele W.R., et al. Quantification of body iron and iron absorption in the REDS-II donor iron status evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2017; 57: 1656–1664.
7. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017; 168: 344–361.
8. Janbek J., Sarki M., Specht I.O., et al. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019; 73 (12): 1561–1578.
9. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1986–1995.
10. Yang J., Li Q., Feng Y., Zeng Y. Iron deficiency and iron deficiency anemia: potential risk factors in bone loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 6891.
11. Lieu P.T., Heiskala M., Peterson P.A., Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol. Aspects Med.* 2001; 2: 1–87.
12. Finberg K.E. Unraveling mechanisms regulating systematic iron homeostasis. *Am. Soc. Hematol.* 2011; 1: 532–537.
13. Billesbølle C.B., Azumaya C.M., Kretsch R.C., et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>.
14. De Domenico I., Ward D.M., Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the detail. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1755–1758.
15. Zhang D.L., Ghosh M.C., Ollivierre H., et al. Ferroportin deficiency in erythroid cells causes serum iron deficiency and promotes hemolysis due to oxidative stress. *Blood*. 2018; 132: 2078–2087.
16. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387: 907–916.
17. Pasricha S.-R., Tye-Din J., Muckenthaler V.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 233–248.
18. Rohner F., Namaste S.M., Larson L.M., et al. Adjusting soluble transferrin receptor concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (Suppl 1): 372–382.
19. Kulik-Rechberger B., Dubel M. Iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia of inflammation – an overview. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2024; 31 (1): 151–157.
20. Medeiros D.M., Stoecker B., Plattner A., et al. Iron deficiency negatively affects vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weight. *J. Nutr.* 2004; 134: 3061–3067.
21. Parelman M., Stoecker B., Baker A., Medeiros D. Iron restriction negatively affects bone in female rats and mineralization of hFOB osteoblast cells. *Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 378–386.

22. Lobo A.R., Gaievski E.H.S., Colli C. Hemoglobin regeneration efficiency in anemic rats: effects on bone mineral composition and biomechanical properties. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 143: 403–411.
23. Toxqui L., Perez-Granados A.M., Blanco-Rojo R., et al. Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodelling in young Spanish women. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53: 441–448.
24. Lee K.S., Jang J.S., Lee D.R., et al. Serum ferritin levels are positively associated with bone mineral density in elderly Korean men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J. Bone Miner. Metab.* 2014; 32: 683–690.
25. Baaten C., Schröer J.R., Floege J., et al. Platelet abnormalities in CKD and their implications for antiplatelet therapy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022; 17: 155–170.
26. Liang C.C., Wang S.M., Kuo H.L., et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1354–1359.
27. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1631–1634.
28. Van Swelm R.P.L., Wetzels J.F.M., Swinkels D.W. The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16: 77–98.
29. Najar M.S., Mir M.M., Muzamil M. Prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease (stages 3–5) in comparison with age- and sex-matched controls: a study from Kashmir valley tertiary care center. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2017; 28: 538–544.
30. Abdalbary M., Sobh M., Elnagar S., et al. A. Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos. Int.* 2022; 33: 2259–2274.
31. Shum L.C., White N.S., Mills B.N., et al. Energy metabolism in mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation. *Stem. Cells. Dev.* 2016; 25: 114–122.
32. Balogh E., Paragh G., Jeney V. Influence of iron on bone homeostasis. *Pharmaceuticals.* 2018; 11: 107.
33. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart. Fail.* 2016; 18: 891–975.
34. Naito Y., Tsujino T., Fujimori Y., et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in dahl salt-sensitive heart failure rats. *J. Hypertens.* 2011; 29: 741–748.
35. Markousis-Mavrogenis G., Tromp J., Ouwerkerk W., et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur. J. Heart. Fail.* 2019; 21: 965–973.
36. Bekfani T., Pellicori P., Morris D., et al. Iron deficiency reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin. Res. Cardiol.* 2019; 108: 203–211.
37. Sindone A.P., Haikerwal D., Audehm R.G., et al. Clinical characteristics of people with heart failure in Australian general practice: results from a retrospective cohort study. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 4497–4505.
38. Masini G., Graham F.J., Pellicori P., et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 79: 341–351.
39. Pezel T., Audureau E., Mansourati J., et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure: oFICSel study by the French heart failure working group. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 1509–1521.
40. Chobuo M.D., Rahman E., Gayam V., et al. Prevalence and association of iron deficiency with anemia among patients with heart failure in the USA: NHANES 2017–2018. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2021; 11: 124–127.
41. Fitzsimons S., Yeo T.J., Ling L.H., et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Fail.* 2021; 8: 4572–4583.
42. 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: 575–582.
43. Cohen-Solal A., Philip J.L., Picard F., et al. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study. *ESC Heart Fail.* 2022; 9: 874–884.
44. Becher P.M., Schrage B., Benson L., et al. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish heart failure registry. *Eur. J. Heart. Fail.* 2021; 23: 1844–1854.
45. Yeo T.J., Yeo P.S., 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: 1125–1132.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Chapter 2: use of iron to treat anemia in CKD. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (4): 292–298.
47. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. [https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP469/#image\\_suku52](https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP469/#image_suku52).
48. Ganzoni A.M. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1970; 100: 301–303.
49. Babitt J.L., Eisenga M.F., Haase V.H., et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021; 99 (6): 1280–1295.
50. Mafra D., Borges N.A., Lindholm B., et al. Food as medicine: targeting the uraemic phenotype in chronic kidney disease. *Nature Reviews / Nephrology.* <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00345-8>.
51. Chertow G.M., Block G.A., Neylan J.F., et al. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0188712.
52. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Регистрационный номер: ЛСР-008848/10. Государственный регистр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2e2d10c3-34aa-495c-9cd8-880a3a7ee4f0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e2d10c3-34aa-495c-9cd8-880a3a7ee4f0)
53. Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (11): 2075–2084.
54. Onken J.E., Bregman D.B., Harrington R.A., et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (4): 833–842.

55. Covic A., Mircescu A. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multicentre, open-label, clinical study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (8): 2722–2730.
56. Hofman J.M.G., Eisenga M.F., Diepenbroek A., et al. Switching iron sucrose to ferric carboxymaltose associates to better control of iron status in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 1–8.
57. Vikrant S., Parashar A. The safety and efficacy of high dose ferric carboxymaltose in patients with chronic kidney disease: a single center study. *Ind. J. Nephrol.* 2015; 25 (4): 213–221.
58. González-Costello J., Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12 (11): 1159–1162.
59. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin Colet J., et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart. J.* 2015; 36 (11): 657–668.
60. Von Haehling S., Ebner N., Evertz R., et al. Iron deficiency in heart failure 45 with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart. J.* 2015; 36: 657–668.
61. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Suchocki T., et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Heart. Fail.* 2016; 18: 786–795.
62. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart. Fail.* 2018; 20: 125–133.
63. Ponikowski P., Mentz R.J., Hernandez A.F., et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2023; 44: 5077–5091.
64. Chung B., Wang Y., Thiel M., et al. Pre-emptive iron supplementation prevents myocardial iron deficiency and attenuates adverse remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2023; 119 (10): 1969–1980.
65. Kassianides X., Bhandari S. Patient reported outcome measures and cardiovascular outcomes following high dose modern intravenous iron in non-dialysis dependent chronic kidney disease: secondary analysis of ExplorIRON-CKD. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 18401.
66. Macdougall I.C., Ponikowski P., Stack A.G., et al. Ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with hospitalized heart failure and reduced kidney function. *CJASN.* 2023; 18: 1124–1134.
67. Aksan A., Zepp F., Anand S., Stein J. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur. J. Pediatr.* 2022; 181: 3781–3793.
68. Kassianides X., Bhandari S. Hypophosphataemia, fibroblast growth factor 23 and third-generation intravenous iron compounds: a narrative review. *Drugs Context.* 2021; 10: 2020-11-3.
69. Edmonston D., Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020; 16 (1): 7–19.
70. Pappoe L.S., Singh A.K. Hypophosphatemia. *Decision Making in Medicine*, 3rd Edition 2010; 392–393.
71. Gaasbeek A., Meinders A.E. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am. J. Med.* 2005; 118 (10): 1094–1101.
72. Zoller H., Schaefer B., Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017; 26 (4): 266–275.
73. Wolf M., Rubin J., Achebe M., et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia two randomized clinical trials. *JAMA.* 2020; 323: 432–443.
74. Rosano G., Schiefke I., Göhring U.-M., et al. A pooled analysis of serum phosphate measurements and potential hypophosphatemia events in 45 interventional trials with ferric carboxymaltose. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3587.
75. The Therapeutic Goods Administration (TGA), Australia 2018. Australian Public Assessment Report for Ferric derisomaltose. [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ferric\\_derisomaltose-181105.pdf](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ferric_derisomaltose-181105.pdf). Accessed 19 March 2019.
76. Amanzadeh J., Reilly R.F. Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2 (3): 136–148.
77. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM.* 2010; 103 (7): 449–459.
78. Manghat P., Sodi R., Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann. Clin. Biochem.* 2014; 51: 631–656.
79. Hypophosphatemia – Endocrine and Metabolic Disorders – Merck Manuals Professional Edition". Merck Manuals Professional Edition. Merck Sharp & Dohme Corp. Retrieved 19 March 2019.
80. Dave C.V., Brittenham G.M., Carson J.L., Setoguchi S. Risks for anaphylaxis with intravenous iron formulations: a retrospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2022; 175 (5): 656–664.

## Iron Deficiency in CKD: Variety of Consequences and Correction Algorithm

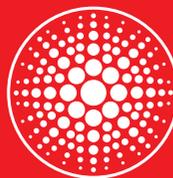
N.A. Mikhailova, PhD

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow*

Contact person: Natalia A. Mikhailova, [natmikhailova@mail.ru](mailto:natmikhailova@mail.ru)

*There is discussion of the driver of iron deficiency (ID) and its clinical consequences in the general population and in patients with chronic kidney disease in this article. Particular attention is paid to the effect of ID on bone metabolism and the cardiovascular system. The most complete set of hematologic and biochemical markers of ID and differential diagnostic parameters of functional and absolute ID, iron deficiency anemia and anemia of chronic inflammation are presented. The general guidelines of ID correction and data on the effectiveness and safety of the modern intravenous iron complex – ferric carboxymaltose (Ferinject®) – are reviewed.*

**Keywords:** chronic kidney disease, iron deficiency, iron deficiency anemia, anemia of inflammation, ferric carboxymaltose



# Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ  
внутривенный  
препарат железа<sup>1</sup>**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ  
комплекс железа<sup>1</sup>**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ  
состав<sup>1</sup>**

Карбоксимальтозная оболочка



Многоядерное железное ядро

1 Быстрый гематологический ответ<sup>1-4</sup>

2 Благоприятный профиль переносимости и безопасности<sup>1, 2, 4-6</sup>

3 Убедительная доказательная база<sup>7-35</sup>

4 Широкий мировой опыт применения<sup>36</sup>

5 Простой и удобный режим дозирования<sup>4</sup>

1. Funk F, et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345-53. 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. *Br. J. Haematol.* 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛРС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-40. 6. Toblli J.E. et al. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 354-60. 7. Anker SD et al. *NEJM.* 2009;361:2436-2448. 8. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2015;36:657-668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. *Circulation.* 2017;136:1374-1383. 10. Ponikowski P et al. *The Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904. 11. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-1192. 12. Evstatiev R et al. *Clinical Gastro Hepatol.* 2013;11:269-277. 13. Evstatiev R et al. *Gastroenterol.* 2011;141(3):846-853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609-1616. 15. Qunibi WY et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599-1607. 16. Charytan C et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953-964. 17. Onken JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-842. 18. Macdougall IC et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2075-2084. 19. Ikuta K., et al. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. 20. Van Wyck DB et al. *Obstet Gynecol.* 2007;110:267-278. 21. Breyman C et al. *J Perinat Med.* 2017;45:443-453. 22. Seid MH et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):435.e1-7. 23. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719-2728. 24. Favrat B et al. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. 25. reymann C et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67-73. 26. Seid MH et al. *Anemia.* 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. *Sleep Med.* 2011;12(9):906-913. 28. Trenkwalder C et al. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478-1482. 29. Hedenus M et al. *Med Oncol.* 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. *Hemodialysis Int.* 2010;14:47-54. 31. Geisser P and Banké-Bochita J. *Arzneim Forsch.* 2010;60(6a):362-372. 32. Barish CF et al. *Anemia.* 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. *Anemia.* 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. *Transfusion.* 2014;54:306-315. 35. Boomershine CS et al. *Rheumatol Ther.* 2018;5:271-281. 36. Vifor Data on File. October 2023.

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®**

Регистрационный номер: ЛРС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: Лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы; диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. Лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: Повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); дети в возрасте от 1 до 13 лет с хроническим заболеванием почек, требующим проведения гемодиализа; детский возраст до 1 года. С осторожностью: Препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печёночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: Нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на чье имя выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускющий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д.10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru \*Полная информация содержится в инструкции по применению. Дата утверждения краткой инструкции: 23 апреля 2024 г.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва  
ул. Бутырский Вал, д. 10  
Тел.: +7 (495) 564-82-66  
E-mail: info.mo@viforpharma.com  
www.viforpharma.com