

Роль железа в развитии и коррекции анемии при хронической болезни почек

А.В. Малкоч, к.м.н.¹, Н.Н. Филатова, к.м.н.¹, Е.В. Шутов, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Андрей Викторович Малкоч, malkoch@mail.ru

Для цитирования: Малкоч А.В., Филатова Н.Н., Шутов Е.В. Роль железа в развитии и коррекции анемии при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (42): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-42-28-34

В статье обсуждаются причины развития анемии при хронической болезни почек, ее влияние на прогноз и качество жизни пациентов. Подчеркивается роль дефицита железа в развитии анемии и значение внутривенных препаратов железа, особенно карбоксимальтозата железа, для коррекции анемии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, железо, дефицит железа, препараты железа, железа карбоксимальтозат

Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенным заболеванием, представляющим значимую проблему общественного здоровья. По различным оценкам, в мире ХБП страдают 11–15% населения, тогда как количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), составляет около 7 млн человек [1–3].

При этом если количество больных, получающих лечение методами ЗПТ или нуждающихся в нем, определяется довольно точно, то пациенты на более ранних стадиях ХБП зачастую не знают о своем заболевании и их учет не ведется, поэтому их реальное количество, вероятно, значительно больше.

Одним из наиболее распространенных осложнений ХБП является анемия [4]. Распространенность анемии в популяции больных зависит от стадии ХБП, то есть скорости клубочковой фильтрации: чем ниже скорость клубочковой фильтрации, тем чаще выявляется анемия [5, 6]. Так, на четвертой стадии ХБП частота встречаемости анемии составляет 50–80% [7], а среди пациентов, получающих лечение гемодиализом, она выявляется более чем у 90% [8]. Впервые анемию у больных уреимией описал Р. Рауер в 1839–1840 гг. и отметил, что при уремии наблюдается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. В последующие годы наличие анемии у больных с ХБП отмечали и другие авторы. Наиболее доскональное и полное исследование анемии у больных уреимией было представлено Е.М. Тареевым в монографии «Анемия брайтиков», изданной в 1929 г. [9]. В своем труде Е.М. Тареев среди прочего постулировал, что эта анемия носит гипорегенераторный

характер, связана с уреимической интоксикацией, а тяжесть анемии коррелирует с высокой и ранней смертностью пациентов. И, наконец, такая анемия чаще является гипохромной (по крайней мере, цветовой показатель всегда меньше 1), а обогащение организма железом улучшает состав периферической крови, то есть фактически был показан железодефицитный характер анемии.

Анемия при ХБП имеет многогранный генез. Основными ее причинами являются снижение продукции и активности эритропоэтина (ЭПО), нарушение утилизации и сопутствующий финальным стадиям ХБП дефицит железа. Немаловажную роль в развитие анемии вносит уреимическая интоксикация, которая приводит к угнетению костномозгового кроветворения и укорочению сроков жизни эритроцитов (супрафизиологический гемолиз) [10, 11].

Накопление в организме больного ХБП провоспалительных цитокинов, нарастающее по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, фактически воспроизводит хроническую воспалительную реакцию со всеми присущими ей атрибутами, включая и анемию хронических заболеваний (АХЗ) [12–15]. Воздействие цитокинов на костный мозг приводит к блокированию эритропоэтиновых рецепторов, снижению активности самого эритропоэтина, а также разобщению депо железа и красного костного мозга. Последний механизм реализуется посредством белка острой фазы воспаления – гепсидина, который синтезируется в печени под воздействием цитокинов. Гепсидин вызывает деградацию белка-переносчика железа – ферропортина, благодаря чему является основным

регулятором всасывания железа и препятствует переносу железа из клеток в кровоток [16]. Биологический смысл эффектов гепсидина понятен: ограничить доступ к железу бактериальных клеток и таким образом препятствовать развитию инфекции. Однако в условиях хронического воспаления эта, по сути, защитная реакция организма становится патологической, приводя к железорестриктивному эритропоэзу [13, 17].

Значительный вклад в развитие анемии у больных ХБП вносят хронические кровопотери, связанные как с повышенной кровоточивостью, наблюдающейся преимущественно у больных на четвертой и пятой стадиях ХБП, так и с потерями крови во время процедур гемодиализа (до 15–20 мл крови на каждой процедуре) [18–21]. Кроме того, к дополнительным кровопотерям приводят неоправданно частые заборы крови для исследования, что особенно актуально для детского возраста [22]. Наконец, алиментарная недостаточность железа, белка, фолиевой кислоты, витамина B_{12} , возникающие вследствие нарушенного кишечного всасывания и изменения рациона питания у больных ХБП, также способствуют развитию и усугублению анемии [23, 24].

Помимо этого, лекарственные препараты, часто используемые у пациентов ХБП ввиду их высокой коморбидности, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антикоагулянты и антиагреганты, создают риск развития анемии вследствие множества механизмов, включая прямое ингибирование эритропоэза.

Дефицит железа и ХБП

Потери железа у больного ХБП в несколько раз выше, чем у здорового человека, а у пациентов на гемодиализе они составляют в среднем около 300 мг в квартал, годовые же потери оцениваются в диапазоне от 1 до 5 г железа (для сравнения: общее содержание железа в организме взрослого составляет около 4,5–5 г) [19–21].

У большинства пациентов с нефрогенной анемией выявляются признаки дефицита железа (ДЖ) или снижения его запасов, однако ДЖ может развиваться и задолго до появления собственно анемии, а его распространенность в популяции больных ХБП не имеет четкой связи со степенью ухудшения функции почек [25, 26]. ДЖ является основной причиной неэффективности терапии препаратами ЭПО, поэтому назначение препаратов железа предшествует или происходит одновременно с назначением препаратов ЭПО [27].

Железодефицитная анемия (ЖДА) характеризуется снижением содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, снижением содержания гемоглобина в эритроците (гипохромия) и уменьшением среднего объема эритроцитов (MCV) (микроцитоз), причем все эти особенности обусловлены снижением уровня железа [28].

Железо поступает в организм с продуктами питания («диетное» железо), в которых представлено органическим гемовым железом (комплекс Fe^{2+} + гем) или солями железа, преимущественно в трехвалентной форме (Fe^{3+}). При сбалансированном питании в дневном рационе взрослого человека содержится до 20 мг железа, однако

всасывание его в кишечнике ограничено 1–2 мг в сутки, из них около 30% приходится на гемовое железо, остальное выделяется с калом. Примерно 1 мг в сутки составляют физиологические потери железа (с дериватами кожи, эпителиоцитами кишечника и др.) [29, 30]. В организме человека не существует специальных механизмов по выведению избытков железа, поэтому его обмен регулируется всасыванием.

Всасывание железа осуществляется преимущественно в проксимальных отделах 12-перстной кишки. Разные формы «диетного» железа имеют отличные механизмы всасывания. Гемовое железо обладает высокой биодоступностью и легко попадает в энтероцит в виде неизменной молекулы протопорфирина либо путем эндоцитоза, либо с помощью белка переносчика гема-1. Это эффективный и хорошо контролируемый процесс. Fe^{2+} , поступающее из неорганических солей, легко переносится через апикальную мембрану с помощью дивалентного транспортера металлов-1, но этот процесс зависит от многих факторов, поэтому контролируется намного хуже. Большинство Fe^{3+} для преодоления апикальной мембраны редуцируется до Fe^{2+} ферриредуктазой щеточной каемки, экспрессия которой усиливается под влиянием гипоксии и железодефицита, и лишь незначительная часть Fe^{3+} может в неизменной форме транспортироваться муцин-бета-3-интегрин-мобилферриновым путем. Попавшее в энтероцит железо может накапливаться в виде комплекса с белком ферритином либо поступать из энтероцита в кровоток. Перенос железа из энтероцита в кровь осуществляется с помощью белка-переносчика ферропортина, при этом на выходе из клетки железо с помощью другого белка, гепестина, переходит из двухвалентной в трехвалентную форму. Ферропортин также является основным переносчиком железа из макрофагов и гепатоцитов. Именно функция ферропортина регулируется гепсидином, вызывающим его деградацию [29–33].

В крови железо связывается с белком трансферрином (Тф), который в физиологических условиях является важнейшим в количественном отношении переносчиком железа, и только гемовое железо транспортируется гаптоглобином и гемопексином. Кроме того, связывая железо, Тф осуществляет защитную функцию: предохраняет ткани организма от воздействия активных радикалов кислорода, образование которых стимулируется железом, и одновременно тормозит рост микробов, утилизирующих железо для своего роста. Практически все клетки организма на своей поверхности содержат трансмембранные трансферриновые рецепторы, связываясь с которыми Тф передает Fe^{3+} . В случаях, когда количество железа внутри клетки избыточно, трансферриновые рецепторы удаляются с поверхности; если же имеется ДЖ, то клетка увеличивает количество трансферриновых рецепторов. На оценке ферритина и трансферрина основаны два ключевых показателя обмена железа, тогда как уровень сывороточного железа и другие общепринятые показатели являются менее специфичными и подвержены влиянию других факторов [33]. Концентрация ферритина в плазме крови является наиболее информативным показателем запасов железа в организме (депо), а коэффициент насы-

щения трансферрина железом (КНТЖ) характеризует состояние транспорта и биодоступности железа для клеток организма. У пациентов на додиализных стадиях ХБП запасы железа считаются достаточными, если уровень ферритина более 100 мкг/л, а КНТЖ – более 20%, у пациентов на гемодиализе – уровень ферритина более 200 мкг/л и КНТЖ – более 20% [7]. Следует отметить, что ферритин также является белком острой фазы воспаления и поступает в кровь при разрушении моноцитарных клеток, поэтому оценка показателей его концентрации должна учитывать наличие и выраженность воспаления. Развитие ДЖ имеет определенную стадийность. На первом этапе происходит постепенное истощение запасов железа, вследствие чего поддерживается нормальный эритропоэз и обеспечивается достаточное снабжение всех тканей железом. Поэтому показатели гемоглобина, сывороточного железа, насыщения трансферрина железом сохраняются нормальными, тогда как уровень ферритина значительно снижается.

На втором этапе уже снижается пул транспортного железа, что выражается в снижении насыщения трансферрина железом, концентрации сывороточного железа и повышением общей железосвязывающей способности сыворотки. Показатели периферической крови (гемоглобин, эритроциты) все еще остаются нормальными, хотя на этом этапе можно увидеть признаки гипохромии и повышение количества тромбоцитов, что часто сопровождает развитие анемии.

Третий этап ДЖ реализуется в виде ЖДА.

ДЖ может быть абсолютным и функциональным. Абсолютный ДЖ характеризуется полным истощением запасов железа и выраженным снижением концентрации ферритина. Функциональный ДЖ развивается при достаточном или даже избыточном запасе железа, но при этом резко снижена возможность его утилизации на нужды организма. Классическим примером функционального дефицита может служить АХЗ, при которой вследствие действия гепсидина блокируется поступление железа из ретикуло-эндотелиальной системы в кровотоки, с одной стороны, и возможность утилизации железа красным костным мозгом – с другой. Другим примером функционального ДЖ является невозможность обеспечения нужным количеством железа резко возросшего спроса, например при лечении пациента препаратами ЭПО [34]. На сегодняшний день представлено большое количество исследований, раскрывающих негативное влияние анемии и собственно дефицита железа на состояние больных ХБП и прогноз. Известно, что нефрогенная анемия и дефицит железа ухудшают качество жизни пациентов с ХБП [7], повышают риск смерти пациентов [35, 36], при этом при снижении КНТЖ на каждые 5% смертность пациентов возрастает на 10%, а риск сердечно-сосудистых событий – на 16% [37]. Доказано, что анемия у больных ХБП трехкратно повышает риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [38, 39, 40], многократно повышает риск инсульта [41]. У больного ХБП анемия является независимым фактором прогрессирования ХБП, приближает сроки начала диализа [6, 35, 42, 43], усугубляет костно-минеральные

нарушения [45, 46]. Доказана связь дефицита железа с увеличением числа госпитализаций и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХБП [46, 47].

Кроме того, было показано, что дефицит железа, особенно длительное снижение КНТЖ, приводит к значительному снижению физического и психического здоровья [48, 49], митохондриальной дисфункции и повреждению таких негемопоэтических тканей, как сердечная и скелетные мышцы [50–54].

Препараты железа в лечении нефрогенной анемии

Целью лечения нефрогенной анемии является достижение и поддержание показателя гемоглобина в целевом диапазоне (100–120 г/л).

Для коррекции анемии используются препараты железа и эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС). Начинать коррекцию следует с назначения препаратов железа (по крайней мере, при некритически низких показателях гемоглобина) для того, чтобы восполнить дефицит железа. Для части больных этого оказывается достаточно для достижения целевых значений гемоглобина. Назначение ЭСС в большинстве случаев также требует назначения препаратов железа из-за развития функционального дефицита и истощения собственных запасов железа организма на фоне стимуляции эритропоэза.

Обычно рекомендуется достижение целевых значений гемоглобина в течение трех-четырех месяцев от начала терапии. Эффективность проводимого лечения оценивается по ежемесячному приросту гемоглобина, который должен составлять 10–20% от исходного. При комбинированной терапии ЭСС и препаратами железа прирост уровня гемоглобина определяется прежде всего адекватностью дозы ЭСС. Основными же критериями эффективности коррекции дефицита железа у больных ХБП будет достижение оптимальных показателей концентрации ферритина и КНТЖ, которые были описаны выше.

Для коррекции дефицита железа могут использоваться пероральные и внутривенные препараты. Среди пероральных препаратов предпочтение отдается гидроксид-полимальтозным комплексам трехвалентного железа из-за сочетания высокой эффективности и безопасности, благодаря «физиологическому» механизму всасывания. Однако с помощью пероральных препаратов невозможно достичь быстрого насыщения организма железом и заполнения депо железа. Лечение обычной ЖДА пероральными препаратами длится шесть и более месяцев при условии отсутствия дополнительных потерь железа, чего практически невозможно достичь у пациента на гемодиализе [53]. Кроме того, у пациентов на четвертой-пятой стадии ХБП уже имеются явления нарушенного кишечного всасывания, что снижает эффективность пероральных препаратов. Пероральные препараты железа могут быть вполне эффективными для коррекции дефицита железа у пациентов с первой – третьей стадией ХБП и даже использоваться в качестве стартовой терапии у некоторых больных на четвертой стадии ХБП.

Внутривенные препараты железа применяются для быстрого насыщения организма и в случаях неэффективности

пероральных препаратов, то есть являются практически безальтернативными у пациентов с четвертой-пятой стадией ХБП, особенно получающих терапию гемодиализом [55–60]. Российские клинические рекомендации для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3–С5Д рекомендуют внутривенное введение препаратов железа для контроля пула железа, эффективной коррекции анемии и снижения дозы ЭСС [7].

Среди внутривенных препаратов железа последние несколько десятилетий золотым стандартом считался сахарат железа. Многочисленные исследования и годы клинической практики доказали его высокую эффективность и безопасность [61]. Первым препаратом сахараата железа для внутривенного введения в Российской Федерации был Венофер®, (Вифор Интернэшнл Инк., Швейцария). В последующем появились и другие, в т.ч. отечественные его аналоги.

Однако в последние годы все чаще в клинической практике используется новый препарат для внутривенного введения – карбоксимальтозат железа (далее – КМЖ). КМЖ содержит трехвалентное железо в стабильной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом. Высокая стабильность комплекса обеспечивает контролируемое высвобождение железа внутри ретикуло-эндотелиальной системы для связывания с ферритином и трансферрином. Таким образом, ионное железо не попадает непосредственно в кровоток, что предотвращает потенциальное повреждение клеток из-за окислительного стресса и позволяет таким образом вводить высокие дозы: 15 мг железа/кг при внутривенной инъекции или до 20 мг железа/кг при внутривенной инфузии [62].

Отличительной особенностью КМЖ является его усиленная утилизация именно красным костным мозгом.

Исследования показали, что за первые восемь часов после введения препарата в красный костный мозг поступает в 16 раз больше железа, чем в клетки печени и селезенки. В целом у пациентов с дефицитом железа в созревающие эритроциты поступает около 90% введенного железа [63].

Безопасность и эффективность КМЖ была подтверждена многочисленными исследованиями у больных на преддиализных стадиях ХБП и получающих терапию гемо- и перитонеальным диализом [64–72]. Более того, если по безопасности применения он не уступает сахарату железа, то по данным некоторых авторов обладает большей эффективностью, так как нормализация показателей обмена железа достигается меньшими дозами КМЖ по сравнению с сахаратом железа [73, 74]. КМЖ является единственным препаратом железа, рекомендуемым для внутривенного введения при хронической сердечной недостаточности [75].

Таким образом, анемия является серьезным осложнением ХБП и ее распространенность возрастает по мере увеличения тяжести основного заболевания. Нефрогенная анемия и дефицит железа снижают качество жизни и приводят к увеличению смертности пациентов с ХБП, а своевременная диагностика и лечение анемии и дефицита железа может помочь замедлить прогрессирование ХБП, улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту госпитализаций. Дефицит железа у больных ХБП развивается латентно и предшествует манифестации анемии, что требует его активного выявления и ранней коррекции. Для коррекции дефицита железа у пациентов с ХБП третьей – пятой стадий, особенно получающих лечение гемодиализом, целесообразно использование внутривенных препаратов. 

Литература

1. Lv J-C., Zhang L-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1165: 3–15.
2. Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: a review. *JAMA.* 2019; 322 (13): 1294–1304.
3. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158765.
4. Kurella Tamura M., Vittinghoff E., Yang J., et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 13.
5. Farrington D.K., Sang Y., Grams M.E., et al. Anemia prevalence, type, and associated risks in a cohort of 5.0 Million insured patients in the United States by level of kidney function. *Am. J. Kidney Dis.* 2023; 81 (2): 201–209.
6. Wittbrodt E.T., James G., Kumar S., et al. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2022; 5 (2): 244–252.
7. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Одобренны научно-практическим советом Министерства здравоохранения России [Электронный ресурс]. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469>.
8. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ.* 2016; 18 (2): 98–164.
9. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. М.: Издательство факультетской клиники 1 МГУ, 1929.
10. Agarwal A.K. Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Anemia Associated With CKD in Elderly. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2006; 7: S7–S12.
11. Icardi A., Paoletti E., De Nicola L., et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1672–1679.
12. Wiciński M., Liczner G., Cadelski K., et al. Anemia of chronic diseases: wider diagnostics – better treatment? *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1784.
13. Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Olszewski R., Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 725.

14. Begum S., Latunde-Dada G.O. Anemia of Inflammation with an Emphasis on Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11 (10): 2424.
15. Santos E.J.F., Dias R.S.C., Lima J.F.B., et al. Erythropoietin resistance in patients with chronic kidney disease: current perspectives. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020; 13: 231–237.
16. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090–2093.
17. Akchurin O., Sureshbabu A., Doty S.B., et al. Lack of hepcidin ameliorates anemia and improves growth in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016; 311 (5): F877–889.
18. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of Anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1631–1634.
19. Sargent J.A., Acchiardo S.R. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22 (1): 112–123.
20. Rosenblatt S.G., Drake S., Fadem S., et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1982; 1 (4): 232–236.
21. Wizemann V., Buddensiek P., de Boor J., et al. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 1983; 16: 218–220.
22. Mantadakis E. Advances in pediatric intravenous iron therapy. *Pediatr. Blood Cancer.* 2016; 63: 11–16.
23. Birn H. The Kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 291: F22–F36.
24. McMahon G.M., Hwang S.J., Tanner R.M., et al. The association between vitamin B12, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 7.
25. Choukroun G., Kazes I., Dantal J., et al. Prevalence of iron deficiency in patients with non-dialysis chronic kidney disease: the CARENFER national, multicentre, observational study. *Nephrologie & therapeutique.* 2022; 18 (3): 195–201.
26. Fishbane S., Pollack S., Feldman H.I., Joffe M.M. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 57–61.
27. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (4): 279–335.
28. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017; 31: 225–233.
29. Evstatiev R., Gasche C. Iron sensing and signaling. *Gut.* 2012; 61: 933–952.
30. Chifman J., Laubenbacher R., Torti S.V. A systems biology approach to iron metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 844: 201–225.
31. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Сметанина Н.С. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом». М.: Национальное гематологическое общество, 2014.
32. Стуклов Н.И., Гуркина А.А., Ковальчук М.С., Кислый Н.Д. Современные представления о механизмах всасывания железа, активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации. *Терапия.* 2023; 4: 119–129.
33. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia. *Med. Clin. N. Am.* 2017; 101: 319–332.
34. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J. Intern. Med.* 2019; 287: 153–170.
35. Lamerato L., James G., van Haalen H., et al. Epidemiology and outcomes in patients with anemia of CKD not on dialysis from a large US healthcare system database: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2022; 23: 166.
36. Pollak V.E., Lorch J.A., Shukla R., Satwah S. The importance of iron in long-term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin-alfa and intravenous iron: analysis of 9.5 years of prospectively collected data. *BMC Nephrol.* 2009; 10: 6.
37. Guedes M., Muenz D.G., Zee J., et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events in nondialysis CKD patients, with or without anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32: 2020–2030.
38. Jurkovitz C.T., Abramson J.L., Vaccarino L.V., et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (11): 2919–2925.
39. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1780–1786.
40. Sultan A.A., Batista M.C., Cabrera C., et al. Inside CKD: Modelling the economic burden of chronic kidney disease in the Americas and the Asia-Pacific region using patient-level microsimulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36 (1): MO518.
41. Abramson J.L., Jurkovitz C.T., Vaccarino V., et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 610–615.
42. Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D., et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003; 63 (4): 1499–1507.
43. Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69 (3): 560–564.
44. Li F., Yang G., Huang H., et al. WCN23-0302 Relationship between blood bone metabolic biomarkers and anemia in CKD patients. *Kidney International Reports.* 2023; 8 (3): S139.
45. 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 (8): 6891.
46. Awan A., Walthers C.P., Richardson P.A., et al. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2021; 36 (1): 129–136.
47. Cho M. E., Hansen J.L., Brian C Sauer B.C., et al. Heart failure hospitalization risk associated with iron status in veterans with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 16: 522–531.
48. Guedes M., Muenz D.G., Zee J., et al. Serum biomarkers of iron stores are associated with worse physical health-related quality of life in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with or without anemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36: 1694–1703.
49. Finkelstein F.O., van Nooten F., Wiklund I., et al. Measurement properties of the Short Form-36 (SF-36) and the functional assessment of cancer therapy – anemia (FACT-An) in patients with anemia associated with chronic kidney disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2018; 16 (1): 111.

Своевременная диагностика и коррекция железодефицитных состояний улучшает качество жизни!



Диагностика железодефицитных состояний¹

- Общий анализ крови: гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, MCV, MCH, тромбоциты, лейкоциты, морфология эритроцитов
- Биохимический анализ крови: сывороточный ферритин, трансферрин, ОЖСС, НТЖ

$$\text{НТЖ} = \frac{\text{Сывороточное железо}}{\text{ОЖСС}} \times 100\%$$

Лечение¹

- Выбор метода лечения железодефицитной анемии зависит от степени тяжести анемии, характера сопутствующих заболеваний, а также ряда дополнительных факторов (например, у беременных женщин – от срока беременности).
- Для лечения железодефицитной анемии применяют пероральные и парентеральные препараты железа

Реклама

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

MCV- средний размер эритроцитов в крови человека; MCH-среднее содержание гемоглобина в эритроците; ОЖСС-общая железосвязывающая способность сыворотки; НТЖ-насыщение трансферрина железом

1. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2024 г.; https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_2

Адрес: 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 5
Тел.: +7 (495) 788 52 89; E-mail: inforussia@cs Behring.com

RU-FCM-2400585

CSL Vifor

50. Gamboa J.L., Billings F.T. 4-th, Bojanowski M.T., et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep.* 2016; 4 (9): e12780.
51. Bhandari S. Impact of intravenous iron on cardiac and skeletal oxidative stress and cardiac mitochondrial function in experimental uraemia chronic kidney disease. *Front. Biosci (Landmark Ed).* 2021; 26: 442–464.
52. Fitzsimons S., Doughty R.N. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2015; 1: 58–64.
53. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2011; 17: 899–906.
54. Beard J.L. Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. *J. Nutr.* 2001; 131: 568S–580S.
55. Locatelli F., Del Vecchio L. New strategies for anemia management in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2017; 189: 184–188.
56. Van Wyck D.B., Roppolo M., Martinez C.O., et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int.* 2005; 68 (6): 2846–2856.
57. Agarwal R., Rizkala A.R., Bastani B., et al. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26 (5): 445–454.
58. Spinowitz B.S., Kausz A.T., Baptista J., et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (8): 1599–1605.
59. Qunibi W.Y., Martinez C., Smith M., et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (5): 1599–1607.
60. Kalra P.A., Bhandari S., Saxena S., et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1,000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (4): 646–655.
61. Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Анемия при хронической почечной недостаточности: причины развития и способы коррекции. *Нефрология детского возраста.* Под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова. М.: ИД «Медпрактика-М», 2005.
62. Macdougall I. Iron Treatment Strategies in Nondialysis CKD. *Semin. Nephrol.* 2016; 36 (2): 99–104.
63. Феринжект: инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferinjekt-40640?ysclid=m46ynbnfог256952403>.
64. Avni T., Leibovici L., Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 423–429.
65. Qian C., Wei B., Ding J., et al. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32 (2): 151–159.
66. Toblli J.E., Di Gennaro F., Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ.* 2015; 24: 686–695.
67. Bircher A.J., Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014; 34: 707–723.
68. Szebeni J., Fishbane S., Hedenus M., et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172: 5025–5036.
69. 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: 2075–2084.
70. Covic A., Mircescu A. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergo-ing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25 (8): 2722–2730.
71. 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.
72. Portolés-Pérez J., Durá-Gúrpidе B., Merino-Rivas J.L., et al. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose therapy in peritoneal dialysis patients: an observational study. *Clin. Kidney J.* 2019; 14 (1): 174–180.
73. 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; 4: 833–842.
74. 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.
75. Singer C.E., Vasile C.M., Popescu M., et al. Role of iron deficiency in heart failure-clinical and treatment approach: an overview. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (2): 304.

The Role of Iron in the Development and Correction of Anemia in Chronic Kidney Disease

A.V. Malkoch, PhD¹, N.N. Filatova, PhD¹, E.V. Shutov, MD, Prof.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Botkin Hospital, Moscow

Contact person: Andrey V. Malkoch, malkoch@mail.ru

The article discusses the causes of anemia in chronic kidney disease, its impact on the prognosis and quality of life of patients. The role of iron deficiency in the development of anemia and the importance of intravenous iron preparations, especially ferric carboxymaltose, for its correction are emphasized.

Keywords: Chronic Kidney Disease, anemia, iron, iron deficiency, iron preparation, ferric carboxymaltose