

Дискуссия

© МАКАРОВА Н.А., 2024

Макарова Н.А.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕРРОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Течение хронических неинфекционных заболеваний часто сопровождается развитием коморбидных состояний. При хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек особое внимание привлекают дефицит железа и анемия. В качестве профилактики и лечения анемии, способствующей прогрессированию структурных изменений в жизненно важных органах, стали широко использоваться внутривенные препараты железа. Однако попытки внедрения высокодозной внутривенной ферротерапии в качестве рутинной стратегии компенсации дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью с анемией и без анемии вызывают вопросы, которые связаны с поиском ориентиров в диагностике железodefицитных состояний, целей и условий проведения ферротерапии. В статье для обоснования выбора стратегии и тактики ферротерапии у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек рассматриваются влияния совокупности противодействующих факторов (воспаления, гипоксии) на примере собственных исследований системы эритрона, его гуморальных регуляторов и обмена железа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; коморбидность; анемия; баланс железа; дефицит железа; ферротерапия.

Для цитирования: Макарова Н.А. Ретроспективный анализ результатов ферротерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):454–467.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-454-467>

Для корреспонденции: Макарова Надежда Александровна — e-mail: makarova.nadezhdachel@mail.ru

Nadezhda A. Makarova

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FERROTHERAPY METHODOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The course of chronic non-infectious diseases is often accompanied by the development of comorbid conditions. In chronic heart failure and chronic kidney disease, special attention is drawn to iron deficiency and anemia. Intravenous iron preparations have become widely used for the prevention and treatment of anemia. Their use contributes to the progression of structural changes in vital organs. However, attempts to implement high-dose intravenous ferrotherapy as a routine strategy for compensating iron deficiency in patients with heart failure, with or without anemia, raise questions related to the search for diagnostic markers of iron deficiency states, goals, and conditions for its use. The article discusses the influences of a combination of opposing factors (inflammation, hypoxia) on the erythron system, its humoral regulators, and iron metabolism based on the author's own research to justify the choice of strategy and tactics for ferrotherapy in patients with heart failure and chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease; chronic heart failure; comorbidity; anemia; iron balance; iron deficiency; ferrotherapy.

For citation: Makarova N.A. Retrospective analysis of ferrotherapy methodology in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):454–467. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-454-467>

For correspondence: Nadezhda A. Makarova — e-mail: makarova.nadezhdachel@mail.ru

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.09.2023
Accepted 26.03.2024

На протяжении последних десятилетий актуальной проблемой мирового здравоохранения остается рост сочетанных форм хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. В первую очередь это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, расстройствам питания, нарушениям обмена веществ и сахарному диабету. Они формируют современный фенотип пациента с дисфункцией многих жизненно важных органов и систем.

Особо следует отметить (рис. 1) сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП).

Широкие возможности современной медикаментозной коррекции позволяют пациентам доживать до тесной ассоциации основного патологического процесса с анемией. Развитие анемии способствует ускоренному прогрессированию структурных изменений в сердеч-

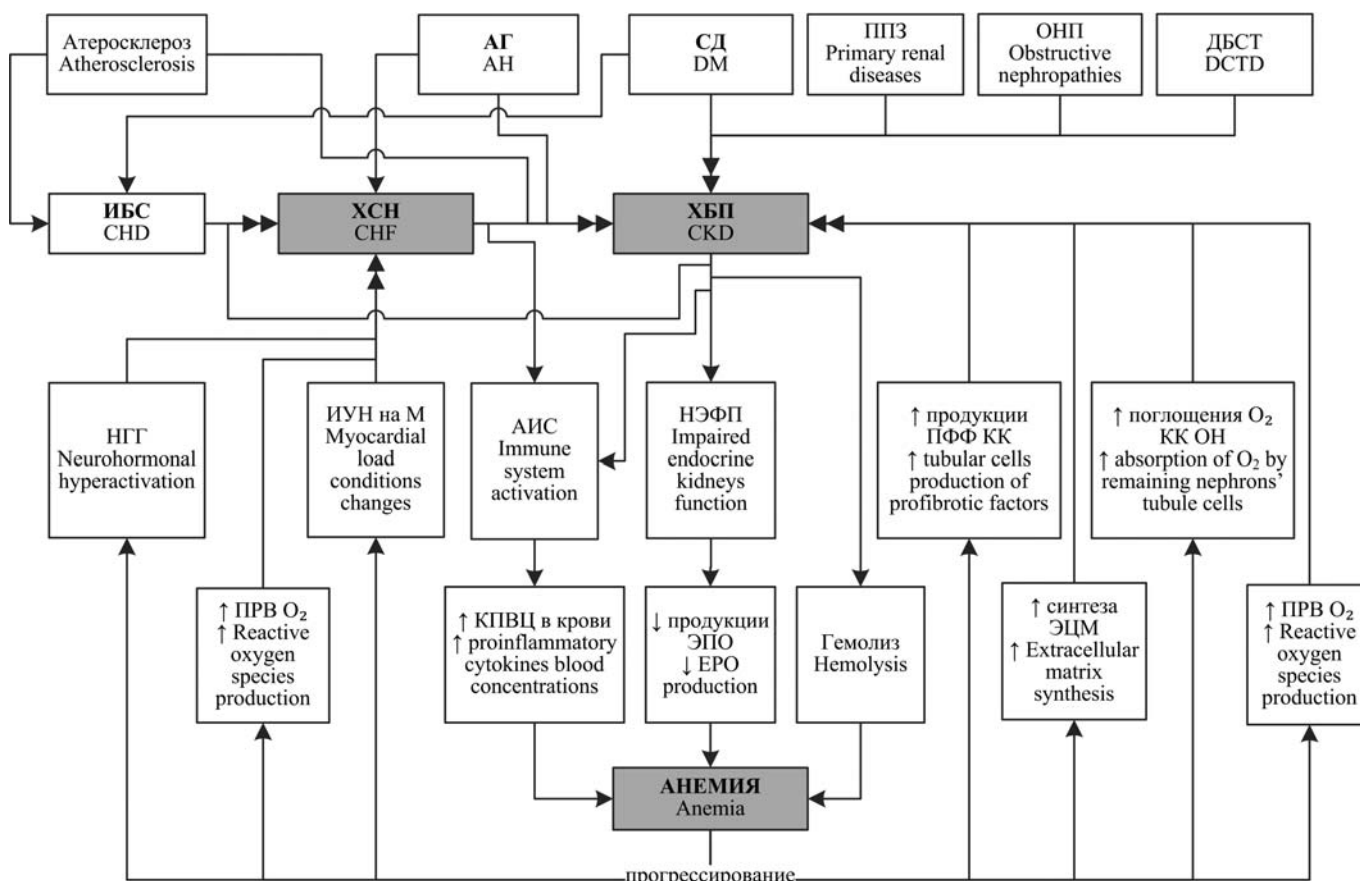


Рис. 1. Формирование сочетанной формы ХСН, ХБП и анемии

Примечания: СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ДБСТ — диффузные заболевания соединительной ткани; ЭПО — эритропоэтин.

Fig. 1. The formation of a combined form of CHF, CKD and anemia

Notes: DM — diabetes mellitus; AH — arterial hypertension; CHD — coronary heart disease; CHF — chronic heart failure; CKD — chronic kidney disease; DCTD — diffuse connective tissue diseases; EPO — erythropoietin.

ной мышце и почках (рис. 1), что значительно повышает риск возникновения неблагоприятных событий [2–4]. Лечебные рекомендации по коррекции анемии при ХСН и ХБП активно обсуждаются как на Российских, так и на международных конференциях. Активизировалось углубленное изучение механизма анемического синдрома в стремлении ранжировать влияние отдельных участников.

Ретроспективный анализ накопленного материала по анемии при ХСН и ХБП позволяет сделать вывод о том, что длительное время в пределах замкнутого круга происходит постоянное перемещение центра тяжести с одних патогенетических факторов на другие. В свое время внедрение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина создало иллюзию радикального решения проблемы на практике. Однако опыт их применения показал недостижимость изменения ключевых лабораторных показателей и отсутствие устойчивого позитивного влияния на продолжительность жизни обеих категорий пациентов. Кроме того, нарастает уровень рисков, связанных с лечением (увеличение вязкости крови, тромбообразование) [5, 6]. Как следствие, современные клинические рекомендации по нефрогенной анемии ориентированы на индивидуализацию начальных и под-

держивающих доз, а также кратность введения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) [7]. В то же время ЭСП исключены из ведущих положений по лечению анемии на фоне ХСН [8–10].

Сейчас ведущее место в комплексе лечебных мероприятий при анемии и дефиците железа у данных категорий пациентов заняли внутривенные препараты железа, ранее показавшие кратковременный положительный эффект [11, 12]. Заявление, что в 60% случаев можно достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина недиализируемым пациентам путем внутривенного введения препаратов железа без сопутствующей терапии [13], выглядит обнадеживающим. Вместе с тем в вопросе ферротерапии у пациентов с ХБП все сводится в конечном итоге к индивидуальному выбору способа и режима ее проведения наравне со стремлением минимизировать эффективные дозы [7, 14]. Этому находят веское объяснение в виде недостаточной изученности последствий повышенного уровня сывороточного ферритина и сохраняющейся неопределенности инструментов управления эффективностью вводимого железа [14, 15].

Эффективность внутривенной ферротерапии у пациентов ХСН с различными значениями фракции выброса (ФВ) левого желудочка проявляет себя в улучшении

качества жизни — повышении выносливости, снижении частоты госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти [16–19]. Однако новые положения по лечению дефицита железа и анемии, ассоциированных ХСН [8–10, 20], к сожалению, остаются немногочисленными, аналогично ситуации с ХБП.

Следует отметить, что существующая внутривенная форма ферротерапии довольно расплывчата. Упрощенный выбор основных дозозависимых критериев — масса тела пациента, уровень гемоглобина в крови — не отражает всей многогранной картины изменений в системном балансе железа [20, 21]. Современные высокодозные внутривенные препараты железа — железа (III) карбомалятозат, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс — рассчитаны на коррекцию железодефицитной анемии путем быстрого насыщения организма железом. Они позволяют обеспечить обязательные метаболические условия эритропоэзу перед или на фоне применения ЭСП, ускорить ответ кроветворной системы при значительных кровопотерях и поддерживать эритроциты в случаях продолжающихся кровотечений, предполагаемых оперативных вмешательств. Все это имеет первостепенное значение для ограниченного круга клинических ситуаций. Кроме того, сама лечебная процедура должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста, несмотря на заявленный высокий профиль безопасности (из инструкции производителя). В кардиологической среде продолжают настойчивые попытки внедрить препарат железа

(III) карбоксимальтозат в качестве рутинного компонента стратегии компенсации дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью. Такие действия могут быть оправданы при отработанных концептуальных положениях ферротерапии.

Конечные цели лечения дефицита железа при ХСН и ХБП

Если рассматривать целью внутривенной ферротерапии быстрое пополнение клеточного и внеклеточного фондов железа до физиологических объемов (рис. 2), то ее нерациональность видна у лиц, находящихся в большинстве случаев на рубеже пожилого и преклонного возраста и имеющих нарушение многих функций. При железодефицитных состояниях тканевое железо будет снижаться с меньшей вероятностью, чем гемоглобин, ферритин и гемосидерин [22]. Кроме того, результаты собственных проведенных исследований с участием 84 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) показали, что при различных формах заболевания без сердечной недостаточности, в сочетании с ней и с ХБП создаются индивидуальные балансные соотношения ингибиторов (в частности, фактора некроза опухолей α — ФНО- α) и стимуляторов эритропоэза [23]. При этом почти у 60% пациентов с хронической ИБС, ХСН и ХБП они были связаны с увеличением уровня эритропоэтина (ЭПО) в крови.

Значения коэффициента количественных соотношений ЭПО/ФНО- α статистически значимо коррелировали с уровнями гемоглобина в крови пациентов. Предпо-

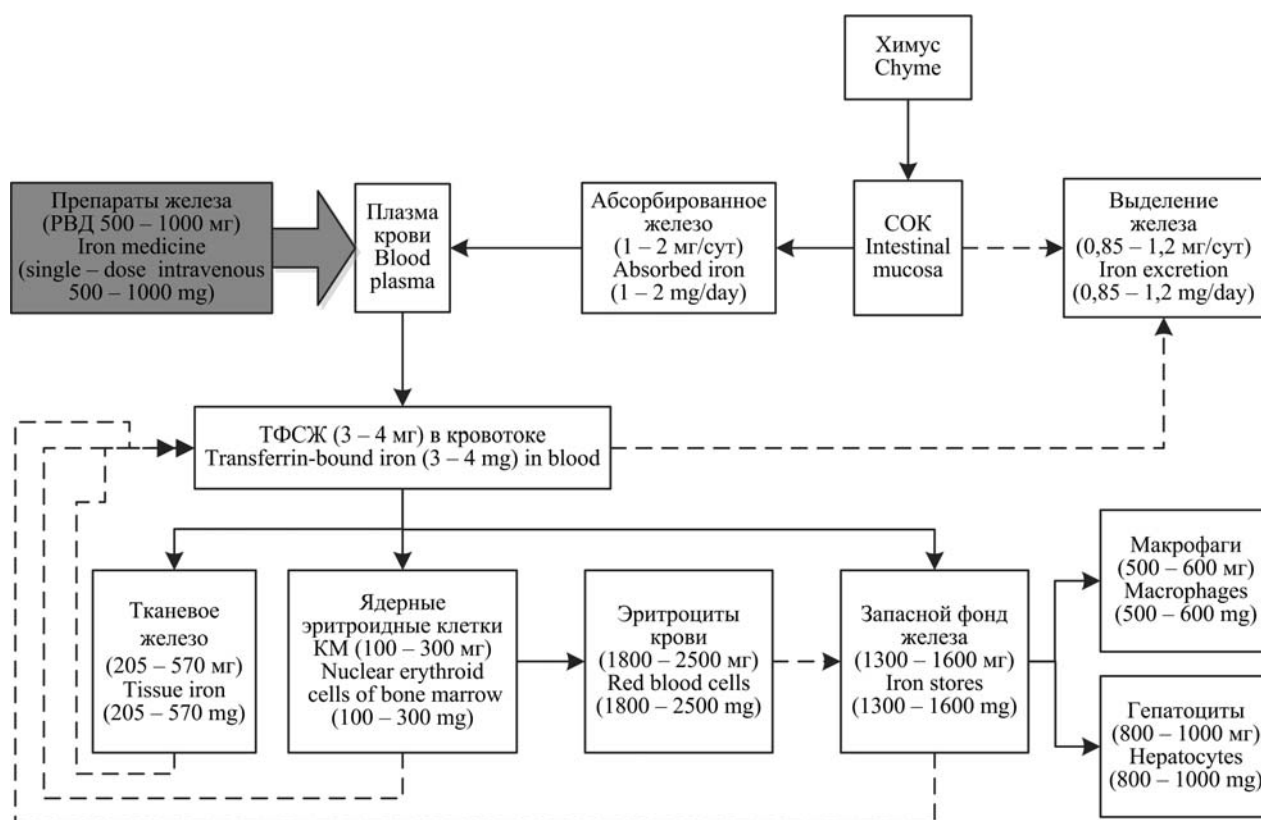


Рис. 2. Распределение железа в различных пулах организма

Fig. 2. Distribution of iron in various pools of the body

жительно, новые балансные соотношения гуморальных регуляторов стремились поддерживать оптимальными газотранспортные возможности крови под текущее состояние насосной функции сердца и интенсивность течения биосинтетических и окислительных процессов в организме. Это объясняется тем, что с увеличением количества эритроцитов (повышением гематокрита) существенно изменяется вязкость крови и может вдвое ухудшиться общий эффект транспорта кислорода из-за снижения минутного объема кровообращения [24]. Дополнительно к указанному, компенсаторный механизм модифицирования эритропоэза снижает расход энергии сердечной мышцы на продвижение крови по сосудам. Следовательно, мы имеем дело с проявлением долгосрочной адаптационной стратегии организма. Под патологически измененное количество эритроцитов создается новый уровень баланса железа, отличный от здорового организма. С диалектической точки зрения, любой патологический процесс представляет собой нарушение структурных связей между какими-либо системными уровнями организма, проявляющееся в нарушении функций, связывающих этот системный уровень со структурой более высокой по уровню среды, воспринимаемое как частное или общее патологическое состояние организма [25].

Недостижимость полной компенсации дефицита железа у данной категории лиц становится окончательно понятной, если обратиться к действующим в условиях воспаления и гипоксии ключевым факторам, их клеточным механизмам и системным эффектам (рис. 3 и 4).

При воспалении она усугубляется тем, что развитие гипоферремии носит целенаправленный характер из-за перекрестных и дублирующих гуморальных влияний (рис. 3). Однако приведенные факторы — это небольшая часть участников процесса регуляции. В геноме человека имеется более 230 генов, белки которых вовлечены в метаболизм железа или необходимы для проявления его биологических функций [26]. На системный гомеостаз железа оказывают влияние и железы внутренней секреции, играющие ведущую роль в адаптации организма [27–30].

Если рассматривать в качестве главной цели ферротерапии восстановление содержания гемоглобина в крови, то следует принимать во внимание результаты крупных рандомизированных исследований, неожиданно продемонстрировавшие негативные последствия кардинальной коррекции анемии при ХБП. В итоге был установлен более низкий по сравнению с физиологической нормой целевой уровень гемоглобина у данной категории пациентов — не более 120 г/л [31]. Для пациентов с ХСН и анемией имеются лишь рекомендации о прекращении внутривенной ферротерапии, когда значения его будут превышать 150 г/л [20, 21]. Даже в фундаментальном руководстве по гематологии подчеркивается необходимость в оптимальном целевом уровне гемоглобина при хронических заболеваниях [32], который на сегодняшний день для пациентов ХСН с коморбидностью не установлен.

Критерии дифференциальной диагностики железодефицитных состояний

Продолжается широкая дискуссия о гетерогенности сидеропении. Исследования функционально-морфологических особенностей состояний, ассоциированных с железодефицитным эритропоэзом, позволили гематограммам выделить четыре формы: абсолютный дефицит железа, депонирование железа («блокада железа» от англ. *sequestration, retention*) на фоне воспаления или инфекции, функциональный дефицит железа и наследственные железодефицитные синдромы [33, 34]. Заметный прогресс в вопросах патогенеза железодефицитных состояний не внес ясности в кардинальное решение вопросов дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе ХСН и ХБП. Информативность большинства из более чем 20 показателей, отражающих состояние обмена железа, не оправдала ожиданий. Взамен были предложены различные комбинации из 2–4 наиболее чувствительных параметров, в числе которых оказались ферритиновый индекс и поправочные коэффициенты к уровням ферритина (ФТ), учитывающие активность воспаления [30, 35, 36]. Однако отсутствие устойчивых положительных результатов явилось препятствием для широкого внедрения их в практику. Причину, вероятно, следует искать в том, что ферритиновый индекс был разработан на ограниченной группе ($n = 129$) без учета гендерных различий [37]. Кроме того, до сих пор не стандартизирован метод определения растворимого трансферринового рецептора (рТФР), входящего в него. Весьма сомнительной выглядит попытка прямой экстраполяции поправочных коэффициентов к уровням ФТ на все многообразие процессов, характеризующихся гиперферритинемией (заболевания печени, метаболический синдром, инфаркт миокарда, тиреотоксикоз и др.). Стоит отметить также широкий диапазон значений физиологической нормы сыровоточного ФТ (20–250 мкг/л для мужчин, 12–150 мкг/л для женщин), заставляющий задуматься о корректности выбранного ориентира [38]. Надежность ФТ и коэффициента насыщения трансферрина железом в качестве основного инструмента диагностики дефицита железа при сердечной недостаточности давно вызывает сомнение у части исследователей [21, 39, 40]. Заявленные как общепринятые диагностические критерии (уровень ферритина ниже 100 мкг/мл или уровень ферритина 100–299 мкг/л совместно с насыщением трансферрина железом менее 20% [8]) на деле характеризуются чувствительностью до 82% и специфичностью до 72% [39]. В результате возникает соблазн активно выдвигать то один доминантный параметр, то другой, например, коэффициент насыщения трансферрина железом, показавший при своих низких значениях высокий риск госпитализации и смертности среди пациентов с ХСН и анемией [41]. То же самое касается и определенной категории пациентов с ХБП [42]. Сейчас вернулись к обсуждению диагностической эффективности уровней рТФР у пациентов с ХСН [43], зависящих наряду с количеством функционального железа

**Рис. 3. Регуляция обмена железа при вос-
питании**

Примечание: ИЛ — интерлейкин; ФНО- α — фактор некроза опухоли- α ; ИНФ- γ — интерферон γ ; ТФ — трансферрин; ТФР1 — трансферриновый рецептор I; ДМТ-1 — двухвалентный транспортер металла I; ФПН — ферропортин; ГТЮ — гемовелин; ФТ — ферритин; ИРР — железорегуляторные белки; ИРР-1 — железорегулирующие белки; ИРР-2 — железорегулирующие белки; ММС — моноклонально-макрофагальная система.

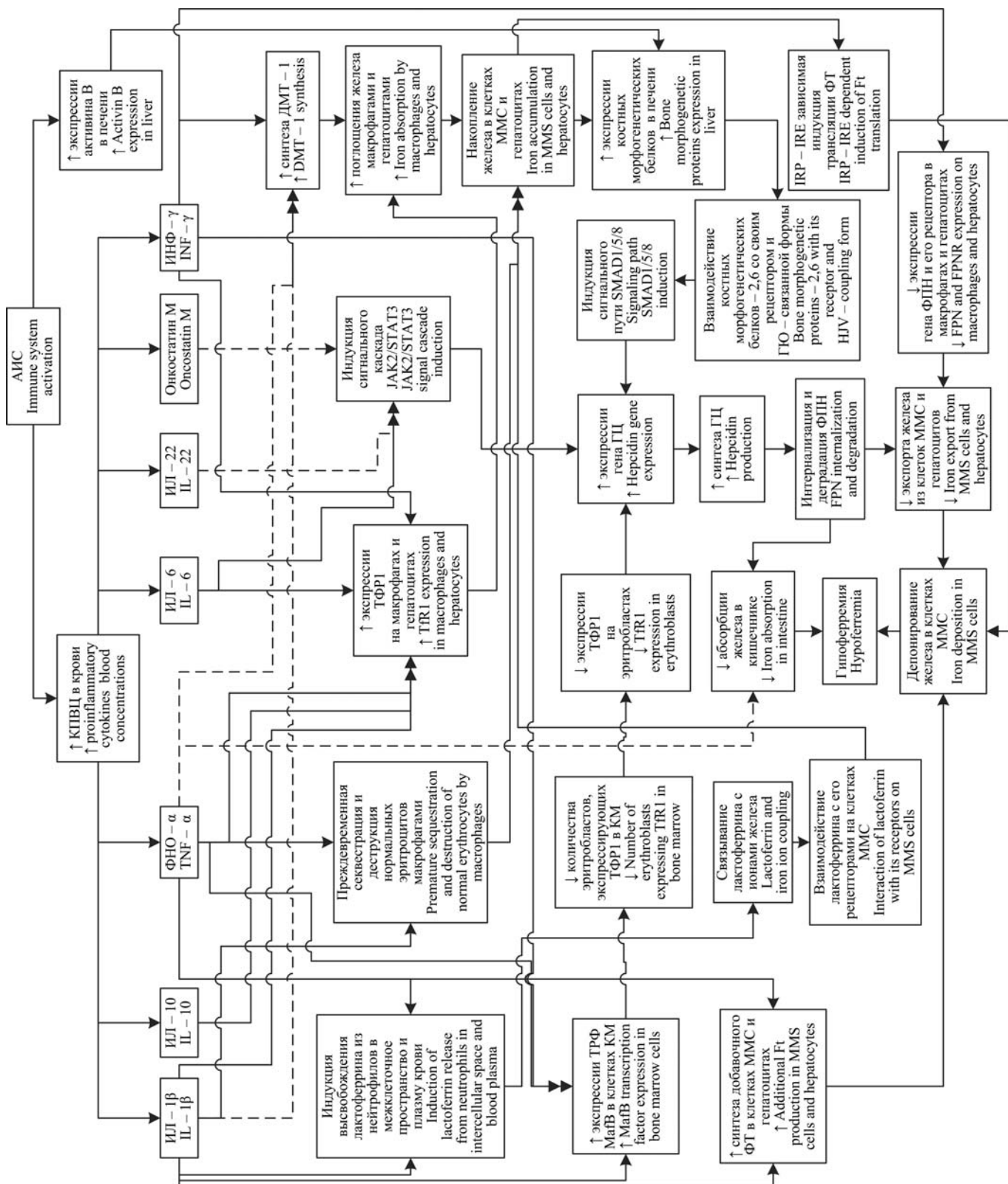


Fig. 3. Regulation of iron metabolism in inflammations

Notes: IL — interleukin; TNF- α — tumor necrosis factor α ; INF- γ — interferon γ ; Tf — transferrin; TfR — transferrin receptor I; DMT-1 — divalent metal transporter 1; FPN — ferroportin; HJV — hemojuvelin; Ft — ferritin; IRP — iron-regulatory protein; IRE — iron-reacting elements; MMS — monocyte-macrophage system.

Примечания: ЭПО — эритропоэтин; ЭПО-Р — эритропоэтин-рецептор; ГЮ — гемояелин; ФПН — ферропортин; ММС — моноциты; ФПН — ферропортин; ОМС — моноциты; АМА — акрофагальная система; ЭКП — эритропоэтин; КЛК — клеточный фактор; ГО-1 — гем-оксигеназа 1; ГЮ-2а — гликолей индуцированный фактор 2а; ТФ-1 — трансферин; ТФР-1 — трансферриновый рецептор; ДМТ-1 — дуксальный транспортер металла 1; Дуб-1 — дубильный цитохром; ЦП — церулоплазмин; ГФ-1 — гестин

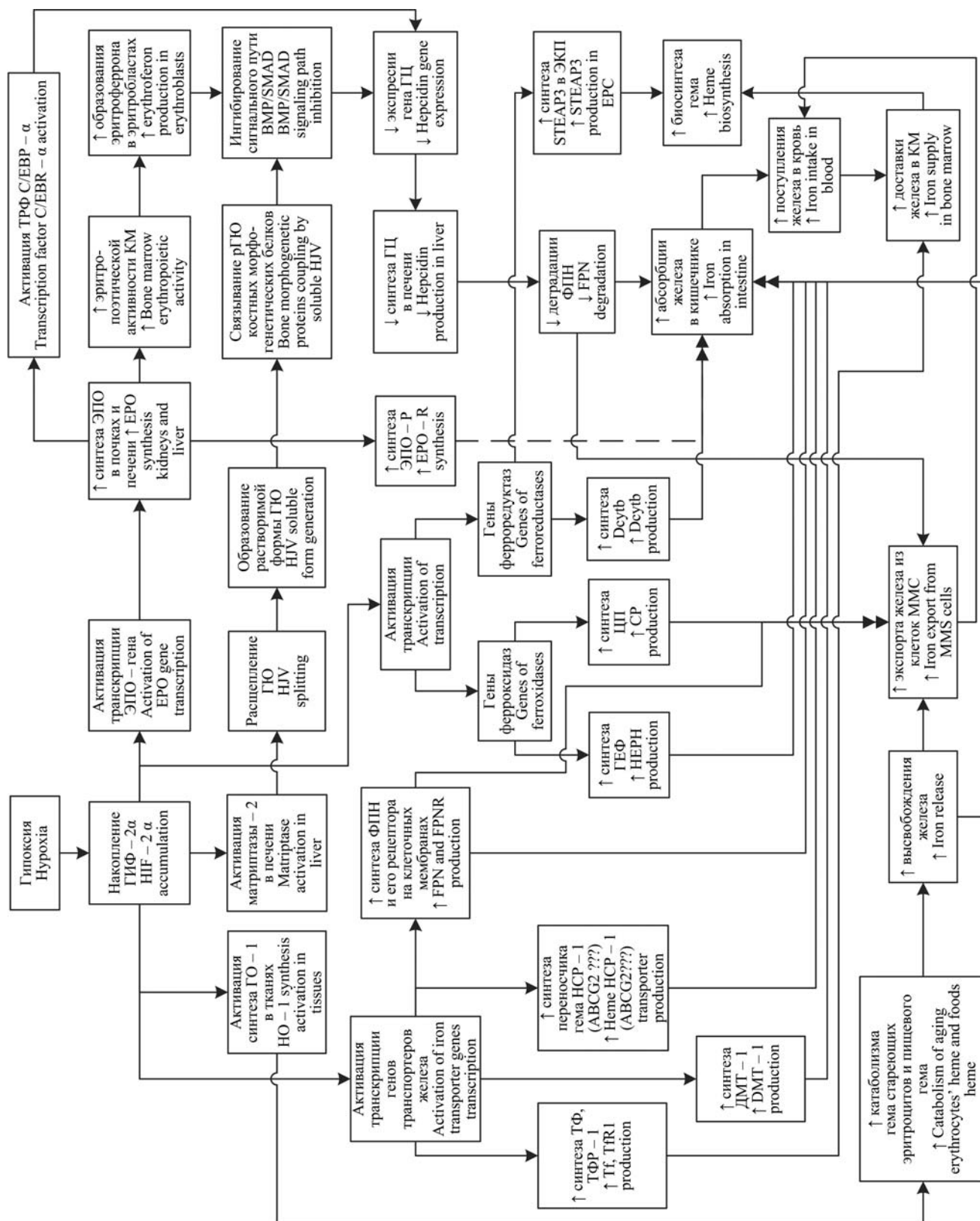


Fig. 4. Regulation of iron metabolism in hypoxia

Notes: EPO — erythropoietin; EPO-R — erythropoietin receptor; HJV — hemojvelin; FPN — ferroportin; MMS — monocyte-macrophage system; EPC — erythroid progenitor cells; HO-1 — heme-oxygenase 1; HIF2 α — hypoxia induced factor 2 α ; Tf — transferrin; TfR — transferrin receptor-1; DMT-1 — divalent metal transporter 1; Dcyb — duodenal cytochrome b; CP — ceruloplasmin; HEPH — hephaestin.

от возраста, этнической принадлежности и активности эритропоэза (угнетение при воспалении) [30]. Последнее предложение, расширяющее возможности неинвазивной оценки доступности железа эритроидным клеткам костного мозга (новые эритроцитарные индексы и ретикулоцитарные показатели), обладает серьезными логистическими ограничениями из-за дорогостоящего оборудования и необходимости в быстрой доставке материала для исследования [14]. Кроме того, не разработаны системы стандартизации измерений у конкретных нозологических групп (в частности ХБП, воспалительных заболеваний кишечника [44, 45]).

Дальнейшие попытки поиска единичных высокоспецифичных лабораторных критериев, позволяющих дифференцировать абсолютный и функциональный дефицит железа у больных ХСН и ХБП, представляются бесперспективными с точки зрения возможного присутствия до 85% случаев сочетанных форм [46]. Необходимо разработать гибкий комплекс клинико-лабораторных данных как систему показаний к внутривенной ферротерапии, способную отражать соответствующую форму коморбидности и количество коморбидных состояний при ХСН.

Общепринятая терминология

Обращают на себя внимание недостатки существующей терминологии дефицита железа. Термин «функциональный дефицит железа» толкуется неоднозначно. Большинство исследователей под ним понимается недостаточное поступление железа в эритроидные клетки-предшественники при нормальном или даже повышенном содержании микроэлемента в организме [47]. Однако в широком смысле он объединяет ситуации, различные по своим причинам. Одна из них — это гепсидин-опосредованная блокада железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы (ММС) при воспалении, инфекции, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях, гепсидин-продуцирующих аденомах. К другой относятся случаи повышенной потребности в железе при использовании ЭСП без сопутствующей ферротерапии или при стресс-эритропоэзе [30, 48]. Между тем гематологи рассматривают их как самостоятельные категории, о чем выше упоминается. Такой же точки зрения придерживаются отдельные терапевты, выделяющие понятия «перераспределительный дефицит железа» и «функциональный (относительный) дефицит железа» [49]. Применительно к функциональному дефициту железа, вызванному терапией ЭСП, в зарубежной литературе можно встретить определение «кинетический дефицит железа» [14]. Следовательно, требуется устранить противоречия в толковании термина «функциональный дефицит железа» врачами различных специальностей.

Содержащееся в термине «абсолютный дефицит железа» слово «абсолютный» имеет синонимы: «полный», «совершенный». Однако организм не способен продолжать свою жизнедеятельность при отсутствии в нем железа в разнообразных формах. Речь может идти лишь об относительном уменьшении уровня резервного же-

леза в органах до какого-то определенного критического значения. Введение данного понятия, вероятно, было связано с результатами гистохимического исследования биоптатов костного мозга, свидетельствующими об отсутствии в большинстве случаев запасов железа. Вместе с тем указанный метод отличается в известной степени полуколичественной оценкой, следовательно, субъективен. Проведенные ранее исследования с использованием десфераловой пробы (те же недостатки) показали, что в отдельных органах наблюдается различная динамика изменения запасов железа. В селезенке депо может быть полностью опустошено, тогда как в печени и костном мозге содержание железа уменьшается лишь частично [50].

Необходимость в упорядочении терминологии подтверждается тем, что данный вопрос поднимался экспертами KDIGO на международной конференции в 2019 г. [14].

Роль глубины текущей компенсаторной перестройки в органах и тканях для показаний к ферротерапии

Положение о доминировании воспалительного регуляторного пути в обмене железа (рис. 3) и статичности процесса воспаления при ХНИЗ игнорирует ряд важных моментов. Во-первых, перестройка отдельных функций при любом патологическом процессе, закрепленная эволюционно, начинается задолго до развития многочисленных осложнений, включая анемию. Во-вторых, регуляция обмена железа происходит под воздействием совокупности противодействующих факторов: воспаление, гипоксия и др. (рис. 3 и 4), и текущий результат будет определяться преобладающим воздействием. Представленные влияния не учитывают случаи потери железа при кровотечениях (в том числе ятрогенных) и диабетической нефропатии, которые могут происходить уже на начальной стадии [51]. Ко всему изложенному остается добавить интересное наблюдение, что без лечения латентный дефицит железа в 60% случаев может длительно сохраняться на том же уровне, а в 13,4% случаев может пройти сам [52]. Следовательно, в каждом конкретном случае коморбидные пациенты могут находиться на разных этапах адаптации регуляторных механизмов, контролирующих баланс железа.

Наряду с гипоферремией на фоне повышенных сывороточных концентраций провоспалительных факторов мы обнаружили нормальное содержание железа в крови (13,9–22,2 мкмоль/л) у 63,4% пациентов ХСН и ХБП с нормальными эритроцитарными параметрами. При этом уровни сывороточного ФТ колебались в широком диапазоне (38,7–378,8 мкг/л). Также, вопреки устоявшемуся мнению, не наблюдалось сочетанного повышения сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и прогепсидина в пределах выборки. Есть все основания полагать, что синтез печеночного гепсидина в условиях коморбидности может эффективно реагировать на разнонаправленные влияния. Нами не обнаружено статистически значимой корреляционной связи в паре ИЛ-6–прогепсидин. Отсутствовала и статистически

значимая корреляционная связь между ЭПО и прогепсидином, несмотря на рост значений ЭПО до 240 МЕ/мл в крови обследованных пациентов [53]. Хотя уровень ЭПО — основной сигнал, интенсифицирующий эритропоэз при гипоксии и анемии. Кроме того, ЭПО является непосредственным участником регуляции синтеза гепсидина (рис. 4). Отсутствие статистически значимой корреляции между указанными ведущими регуляторами лишний раз свидетельствует о многоуровневой нелинейной иерархической связи многочисленных компонентов адаптационно-компенсаторного механизма.

Влияние некоторых факторов на обмен железа еще продолжает изучаться (рис. 3). В частности, гепсидин-независимое накопление железа в макрофагах за счет дублирующей индукции синтеза транспортера ДМТ-1 ФНО- α и ИЛ-1 [46].

С момента развития основного заболевания организм начинает адаптироваться к новым условиям функционирования, в том числе частично снижая активность отдельных процессов. Это поддерживает существование гипоферремии, из-за которой эритропоэз становится железодефицитным. Установлено даже критическое насыщение трансферрина — менее чем на 16% [50, 52]. Не следует забывать, что присоединение анемии вновь вызовет изменения в регуляции обмена железа через снижения синтеза гепсидина (рис. 4). Его ингибирование приводит к созданию нового уровня баланса с более низким содержанием железа и гемоглобина в крови. У пациентов ХСН, ХБП и анемией (определена по критериям ВОЗ) мы наблюдали на фоне воспаления тенденцию к снижению уровня прогепсидина в крови (до 51,4 нг/л) параллельно со снижением сывороточного ФТ (до 42,2 мкг/л) [53]. Данное наблюдение подтверждается другими исследованиями [54–56]. Вне всякого сомнения, новый промежуточный уровень баланса железа также неустойчив.

Чем больше заболеваний входит в ассоциацию и тяжелее системные проявления, тем меньше вероятность компенсации патологически измененного обмена железа. Значит, необходимо найти для различных ассоциаций при ХСН свой диапазон значений показателей состояния обмена железа. Настоящему предложению не противоречит мнение, в частности, о возможной модификации эффекта ферротерапии самой по себе этиологией сердечной недостаточности [57].

Условия успешной реализации эффектов препаратов железа

Эффективность планируемой или применяемой внутривенной ферротерапии зависит от комплекса факторов: активности воспаления, выраженности системного сигнала на интенсификацию эритропоэза и пролиферативной активности эритроидных клеток предшественников (ЭКП), определяющей их потребность в железе. Угнетенное состояние эритропоэза, вызванное воздействием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, интерферона- γ), не предъявляет повышенного запроса на железо. Однако его дефицит наряду с нарушением синтеза гемоглобина снижает чувствительность ЭКП к ЭПО

[58], что вызывает необходимость коррекции. Это относится и к повышенным потерям микроэлемента. До последнего времени приходится сталкиваться с различными взглядами на цепочку взаимосвязанных процессов: воспаление, дефицит железа, ферротерапия. Имеются данные о способности дефицита железа активизировать и поддерживать в какой-то мере воспаление [59], что является весомым аргументом в пользу ферротерапии при его остроте. Кроме того, поддержкой применения препаратов железа у пациентов с обострением воспалительного процесса служит пример их позитивного влияния на активность ревматоидного артрита, реализуемого через ингибирование продукции ФНО- α [60]. Однако железо может становится фактором риска начала прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Высказывается мысль, что повышенные внутриклеточные уровни железа в макрофагах способствуют активации воспаления на фоне атеросклероза [61]. Существует ряд клинических исследований на пациентах ХБП, где получены неоднозначные результаты [62, 63]. Ингибирование выхода железа из клеток ММС, гепатоцитов и энтероцитов гепсидином при хронической патологии, рассматриваемое по отношению к эритронону как негативная составляющая воспаления (рис. 3), направлено на обеспечение выживаемости организма в экстремальных условиях [64]. Путем ограничения транспорта железа в циркуляции защитными механизмами создается необходимый бактериостатический эффект. Удаление метаболически активного железа из циркуляции должно также усиливать иммунный ответ через стимуляцию интерферон- γ -зависимых иммунных реакций, поскольку свободные ионы железа обладают способностью подавлять активность ИФН- γ , запускающего активацию Т-клеток и макрофагов [65]. В то время, как сам гепсидин в высоких концентрациях способен вызывать лизис бактериальных клеток за счет внутренней антибактериальной активности [66, 67]. Кроме того, индукция его синтеза может гарантировать, что доступность железа не превысит сниженную потребность в микроэlemente ЭКП на фоне воспаления [68].

Следовательно, нельзя проявлять излишний скептицизм в отношении реальной клинической значимости указанных положений. Поэтому решение о коррекции дефицита железа должно приниматься после снижения остроты воспалительной реакции и повторной оценки комплекса факторов. Необходимо подчеркнуть, что и в современном практическом руководстве по ведению пациентов с железодефицитной анемией не рекомендовано внутривенное введение железа при активной инфекции до полного ее разрешения [69].

В качестве другого условия должна поступить команда на интенсификацию эритропоэза, проявляющаяся в повышенной продукции ЭПО. Как доказало собственное обсервационное исследование, у коморбидных пациентов велика вероятность стимуляции эритропоэза на фоне стрессовых ситуаций (в том числе физических нагрузок). Были зарегистрированы высокие и чрезмерно высокие уровни ЭПО (до 58 раз превышающие верхнюю границу контрольных значений) при

концентрациях ФНО- α 23,1–26,9 пг/мл в крови пациентов ХСН, ХБП. Подавляющее большинство из них характеризовалось сочетанием сниженных значений ФВ и анемии [70].

Поэтому для определения текущих условий необходимо использовать наиболее важные маркеры воспаления (ИЛ-6, С-реактивный белок и α -1-кислый гликопротеин (AGP) [71]), уровень ЭПО наряду с уровнями ФТ в крови пациентов и коэффициентом насыщения трансферрина железом. Отдельными авторами обращается внимание на подсчет числа ретикулоцитов у пациентов с анемией [71]. Представляется также целесообразным учитывать концентрацию гепсидина, особенно на фоне анемии. Снижение сывороточного прогормона в собственных наблюдениях показало, что перестройка регуляции обмена железа при ней продолжается в интересах выбранной стратегии организма [53].

Не исключено, что рассмотренные условия в будущем дополнятся другими факторами.

Вопрос минимизации возможного негативного влияния медикаментозного железа на функциональное состояние почек

Результаты зарубежных исследований отражают изменения в транспортном железе и уровне ФТ в крови пациентов с сердечной недостаточностью, получавших железа (III) карбоксималтозат [16–18]. Следует отметить широкий размах указанных уровней ФТ, свидетельствующий, по-видимому, о поддержании запасов железа лишь у какой-то части из них. В отличие от ФТ у уровней гемоглобина отсутствовал резко выраженный рост. К сожалению, данные по другим объективным параметрам, подтверждающим эффективность кроветворения, в отчетах не приводятся. Весь доказательный упор смещается исследователями в сторону оценки спектра субъективных и прогностических показателей с многофакторным влиянием. В единственном исследовании, где изучалось распределение меченного индикатором $\text{Fe}^{52}/\text{Fe}^{59}$ железа (III) полимальтозата с помощью позитронно-эмиссионной томографии, установлен факт полной утилизации железа костным мозгом до 99% [72]. Но, как отмечено самими исследователями, это было характерно для железодефицитной анемии. При нефрогенной анемии и при патологии почек в сочетании с дефицитом железа без анемии наблюдалась меньшая его утилизация костным мозгом пациентов (61–83%) даже на фоне применения ЭСП [72]. Между тем нет весомых оснований для отождествления представленной в работе кинетики внутривенного железа с происходящим при сердечной недостаточности. Она была зафиксирована на крайне малочисленном ($n = 6$) и строго отобранном материале. Что касается поступления меченного индикатором $\text{Fe}^{52}/\text{Fe}^{59}$ железа (III) полимальтозата в другие органы и ткани (за исключением печени, селезенки и костного мозга), то сделать определенные выводы не представляется возможным из-за отсутствия объективных результатов.

Дополнительные риски при внутривенной ферротерапии связаны с индукцией синтеза гепсидина, ко-

торая вызывается известными регуляторными путями [58, 67]. На системном уровне существует вероятность парадоксального усугубления дефицита железа. Она нивелируется отмеченной нами высокой эритропоэтической активностью плазмы у части пациентов ХСН, ХБП и анемией. При этом ни в одном из рандомизированных клинических исследований (FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-AHF) не оценивались концентрации гепсидина в крови пациентов с сердечной недостаточностью, получавших внутривенную ферротерапию [16–18, 57]. Данное явление не нашло отражения и в отечественном руководстве [69].

Помимо печени гепсидин синтезируется в проксимальных канальцах почек, и он оказывает ингибирующее влияние на реабсорбцию железа через интернализацию и деградацию ферропортина [66]. По-видимому, это будет способствовать в какой-то мере снижению уровня плазменного железа. Ингибирование экспорта железа почками создает условия для его задержки в эпителиоцитах проксимальных канальцев. В упомянутых исследованиях за рамками остался процесс экскреции медикаментозного железа. Необходимость его изучения обосновывается несоразмерностью между вводимой дозой препарата и сниженной способностью к воспроизводству эритроцитов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе, на острую кровопотерю) по сравнению со здоровыми лицами [50]. Согласно инструкции производителя среднее время нахождения препарата в организме составляет 11–18 ч, выведение его почками незначительное. Эволюционно сложившийся оборот железа в организме представляет собой практически замкнутый цикл (рис. 5.1 и рис. 5.2), и количественные потери железа с мочой у здорового человека не превышают 0,3 мг/сутки [50]. При этом паренхиматозные клетки почек экспрессируют множество белков, обеспечивая векторную транспортировку железа (рис. 5.2) [73]. Ранее наблюдали усиленное образование ФТ в кишечных эпителиоцитах при внутривенном введении железа.

Это позволило высказать предположение, что часть ФТ может удаляться путем секвестрации в просвет кишечника [27]. Важность понимания путей выведения медикаментозного железа из организма вызвана способностью ФТ стимулировать образование свободных радикалов в условиях существующего оксидативного стресса [74]. Еще одним аспектом данного вопроса является наличие у коморбидных пациентов поражения не только клубочкового аппарата почек, но и почечных канальцев с интерстицием, сопровождающегося патологическими изменениями в экспрессии транспортеров железа. В результате чего железо способно накапливаться в почечной ткани, как показали при ХБП результаты экспериментальных и клинических исследований [75–77]. А дисфункция внутриклеточных защитных механизмов, если таковая присутствует в проксимальных канальцах, может стать причиной чрезмерной интенсификации липопероксидации за счет потенцирования железозависимых радикальных реакций [78]. При однократном введении

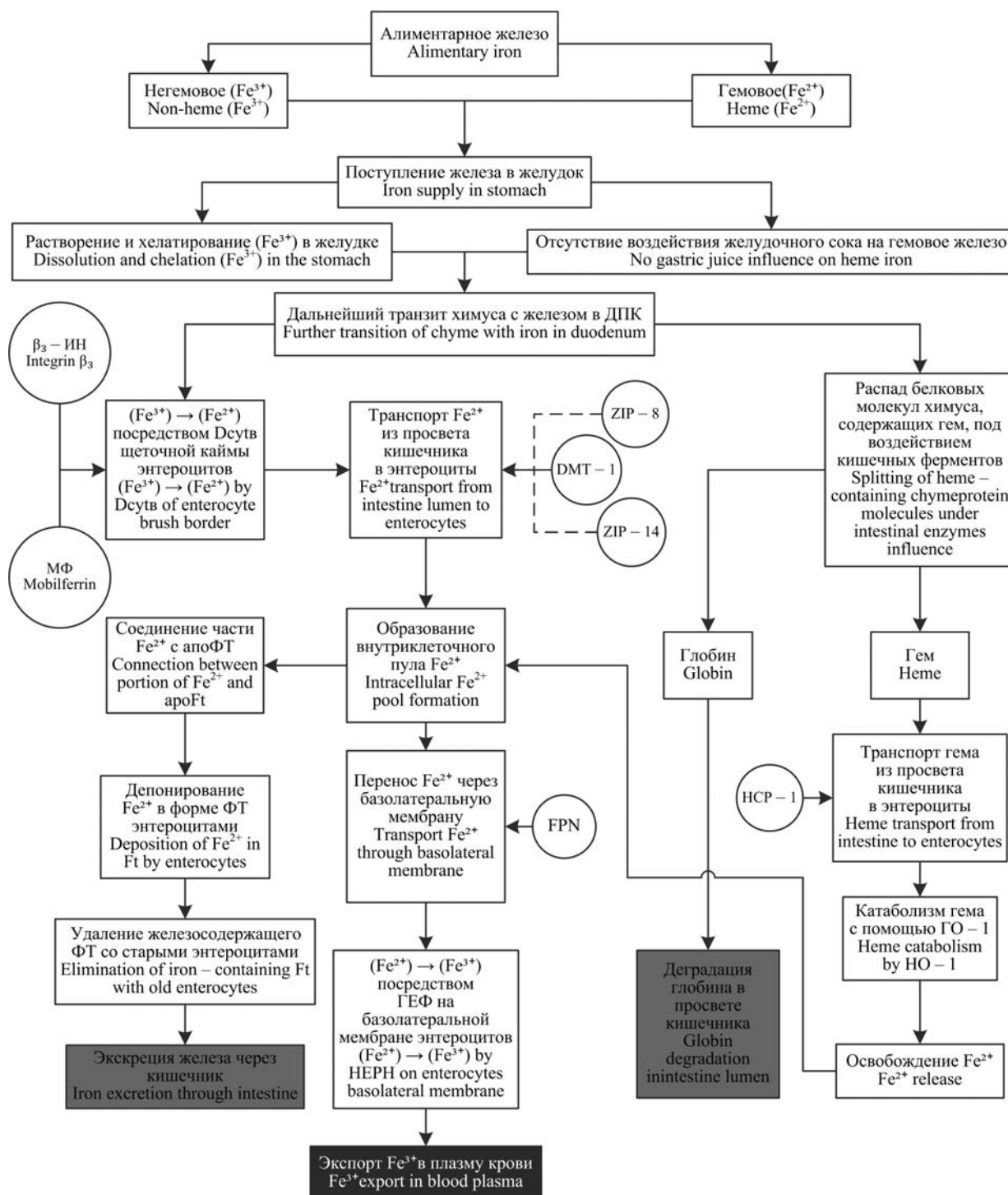


Рис. 5.1. Перемещение железа внутри организма (1 этап)

Fig. 5.1. The movement of iron inside the body (1 stage)

риск появления указанных ситуаций, вероятно, останется минимальным. Однако нельзя быть уверенным в возможности избежать развития ферроптоза при повторных введениях высокодозного препарата железа. Также нельзя исключить и перспективу формирования гиперчувствительности, особенно у пациентов с сопутствующей аутоиммунной патологией и лекарственной аллергией в анамнезе [10, 79, 80].

Заключение

Приоритетом в лечебной тактике у пациентов ХСН, ХБП и дефицитом железа остается комплексный дифференцированный подход, а его результаты напрямую зависят от квалификации клинициста. Внедрение рутинного применения высокодозных внутривенных препаратов железа требует кардинального решения многих сопутствующих задач, особенно в условиях коморбидно-

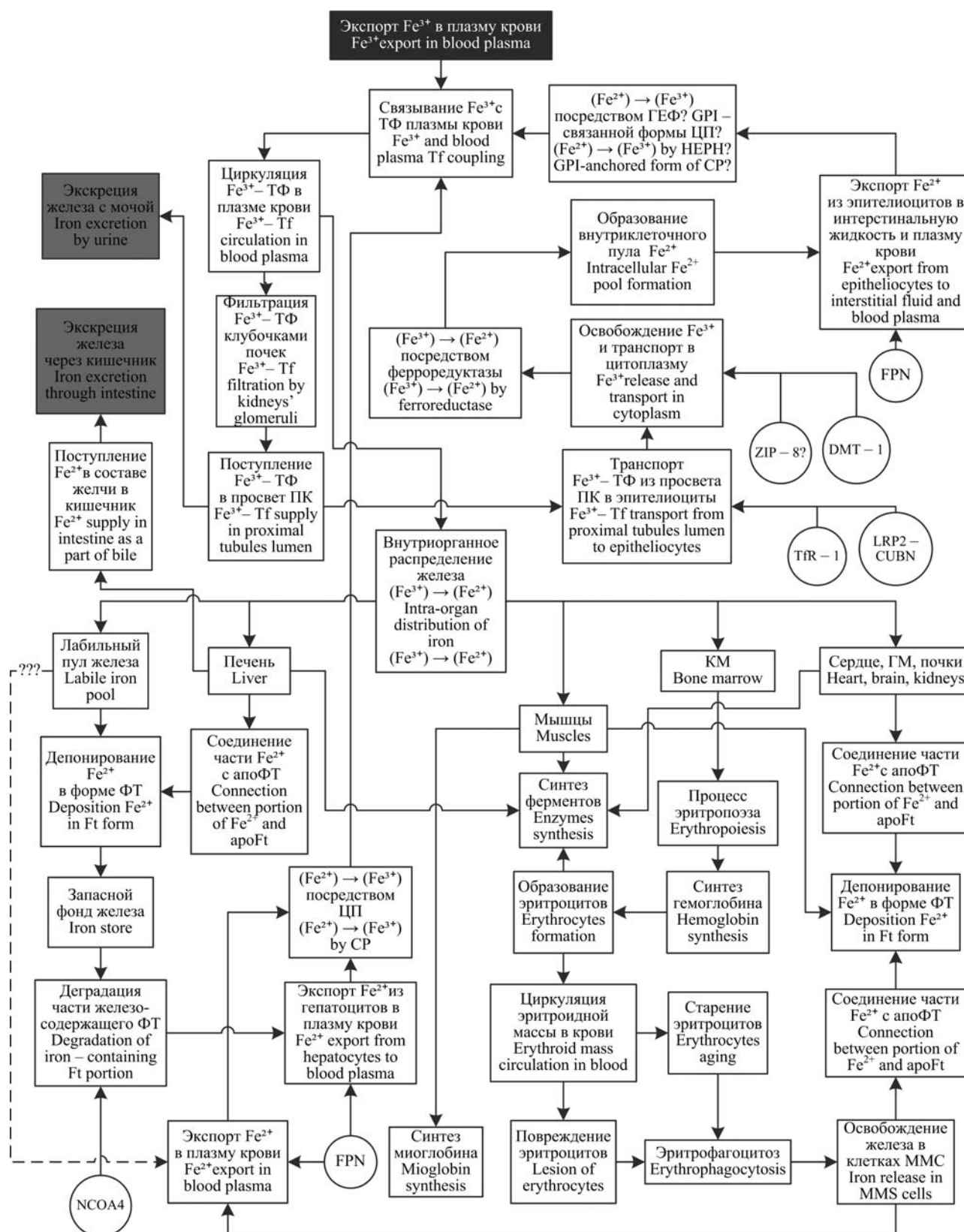


Рис. 5.2. Перемещение железа внутри организма (2 этап)

Примечания: ДПК — двенадцатиперстная кишка; ПК — проксимальные каналы; ФТ — ферритин; ММС — моноцитарно-макрофагальная система; ГО-1 — гем-оксигеназа 1; ФПН — ферропортин; DMT-1 — двухвалентный транспортер металла 1; TfR-1 — трансферриновый рецептор 1; ZIP-8, 14 — транспортер цинка и железа; HCP-1 — транспортер гема; NCOA4 — коактиватор 4 ядерных рецепторов; CUBN — кубилин; LRP2 — мегалин.

Fig. 5.2. The movement of iron inside the body (2 stage)

Notes: Du — duodenum; PT — proximal tubules; Ft — ferritin; MMS — monocyte-macrophage system; HO—heme-oxygenase; FPN — ferroportin; DMT-1 — divalent metal transporter; TfR-1 — transferrin receptor 1; ZIP-8, 14 — zinc and iron transporter; HCP-1 — heme transporter; NCOA4 — coactivator of 4 nuclear receptors; CUBN — cubilin; LRP2 — megalin.

сти, главной из которых является сопряженность алгоритма проводимой ферротерапии с действиями адаптационно-компенсаторных механизмов. Отдельно следует отметить, что внутривенное введение железа позволяет обойти только первый уровень блокировки поступления железа к органам и тканям (гепсидиновый блок всасывания, нарушенную функциональную активность желудочно-кишечного тракта). Нельзя исключить наличие параллельных механизмов, направленных на достижение железодефицитного состояния. В связи с этим при системных проявлениях хронического патологического процесса маловероятно, что препарат железа (III) карбоксимальтозат сможет в одиночку восстановить баланс железа и нормальный эритропоэз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tan M.M.J., Han E., Shrestha P., Wu S., Shiraz F., Koh G.C.-H. et al. Framing global discourses on non-communicable diseases: a scoping review. *BMC Health Serv. Res.* 2021;21:20. DOI: 10.1186/s12913-020-05958-0
2. Gibertoni D., Mandreoli M., Rucci P., Fantini M.P., Rigotti A., Scarpioni R., Santoro A. Excess mortality attributable to chronic kidney disease. Results from the PIRP project. *J. Nephrol.* 2016;29(5):663–671. DOI: 10.1007/s40620-015-0239-4
3. Agostoni P., Corra U., Cattadori G., Veglia F., La Gioia R., Scardovi A.B. et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2710–2718. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.113
4. Berry C., Poppe K.K., Gamble G.D., Earle N.J., Ezekowitz J.A., Squire I.B. et al. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: Results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *QJM.* 2016;109 (6):377–382. DOI: 10.1093/qjmed/hcv087
5. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M., De Gori C., Del Castillo G., Giordano N., Nuti R. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *The Clin. Risk Manag.* 2014;2014(10):641–650. DOI: 10.2147/TCRM.S61551
6. Del Vecchio L., Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2016;15(8):1021–1030. DOI: 10.1080/14740338.2016.1182494
7. Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/623_4 (дата обращения: 30.08.2023). [Anemia in chronic kidney disease. *Clinical recommendations.* 2020. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/623_4 (date accessed: 30.08.2023) (In Russian)].
8. 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(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
9. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (11): 311–374. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):311–374. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
10. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42:3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Batchelor E.K., Kapitsinou P., Pergola P.E., Kovesdy C.P., Jalal D.I. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JASN.* 2020;31(3):456–468. DOI: 10.1681/ASN.2019020213
12. Cappellini M.D., Comet-Colet J., de Francisco A., Dignass A., Doehner W., Lam C.S. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2017;92(10):1068–1078. DOI: 10.1002/ajh.24820
13. Macdougall I.C. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr. Med. Res. and Opin.* 2010;26(2):473–482. DOI: 10.1185/03007990903512461
14. Babitt J.L., Eisenga M.F., Haase V.H., Kshirsagar A.V., Levin A., Locatelli F. et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International.* 2021;99(6):1280–1295. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.020
15. McCullough K., Bolisetty S. Ferritins in kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2020;40(2):160–172. DOI: 10.1016/j.seminephrol.2020.01.007
16. Anker S.D., Comin-Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(25):2436–2448. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355
17. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V. et al. Beneficial effects of long-term intravenous therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur. Heart J.* 2015;36(11):657–668. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
18. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., Metra M., Böhm M., Doletsky A. et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017;136(15):1374–1383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497
19. Anker S.D., Kirwan B.-A., van Veldhuisen D.J., Filippatos G., Comin-Colet J., Ruschitzka F. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. DOI: 10.1002/ehf.823
20. Sindone A., Doehner W., Manito N., McDonagh T., Cohen-Solal A., Damy T. et al. Practical guidance for diagnosing and treating iron deficiency in patients with heart failure: Why, Who and How? *J. Clin. Med.* 2022;(11):2976. DOI: 10.3390/jcm11112976
21. Мареев В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология.* 2020; 60(1):99–106. [Mareev V.Yu., Gilyarevskiy S.R., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A. et al. Position paper on the role of iron deficiency in patients with chronic heart failure and modern approaches to its correction. *Kardiologiya.* 2020;60(1):99–106. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n961
22. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H. Hypochromic anaemias. In: *Essential Haematology*. Seventh ed. Wiley Blackwell. 2016:28–40. ISBN 978-1-118-40867-4
23. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Эффекты эритропоэтина и опухоленекротизирующего фактора у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский иммунологический журнал.* 2013;7(16)(2–3):66–68. URL: <https://www.libnauka.ru/journal/rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/vypusk-2-3-1-2013-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/effekty-eritropoetina-i-opukholnektroziruyushchego-faktora-u-bolnykh-s-ishemicheskoy-boleznyu-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/> (дата обращения 01.09.2023) [Makarova N.A., Zakharov Yu.M. Effects of erythropoietin and tumor necrotizing factor in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Immunology.* 2013;7(16)(2–3):66–68. URL: <https://www.libnauka.ru/journal/rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/vypusk-2-3-1-2013-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/effekty-eritropoetina-i-opukholnektroziruyushchego-faktora-u-bolnykh-s-ishemicheskoy-boleznyu-rossiyskiy-immunologicheskij-zhurnal/> (date accessed: 01.09.2023) (In Russian)].
24. Новиков В.С., Шанин В.Ю., Козлов К.Л. Гипоксия как типовой патологический процесс, его систематизация. В кн.: Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб. 2000:12–23. [Novikov V.S., Shanin V.Yu., Kozlov K.L. Hypoxia as

- a typical pathological process, its systematization. In: Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic. Sankt-Peterburg, ELBI-SPb, 2000:12–23. (In Russian)]. ISBN 5-93979-007-0
25. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация – универсальный биологический механизм приспособления. Москва, Медицина. 1987:176. [Volozhin A.I., Subbotin Yu.K. Adaptation and compensation are the universal biological mechanism of adaptation. Moscow, Meditsina. 1987:176. (In Russian)].
 26. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гришина Т.Р., Рудаков К.В. Иерархия взаимодействий цинка и железа: физиологические, молекулярные и клинические аспекты. *Трудный пациент*. 2010;8(3):45–53. URL: <https://t-pacient.ru/articles/6529/> (дата обращения: 29.08.2023) [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Grishina T.R., Rudakov K.V. Hierarchy of zinc and iron interactions: physiological, molecular and clinical aspects. *Trudnyy patsient*. 2010;8(3):45–53. URL: <https://t-pacient.ru/articles/6529/> (date accessed: 29.08.2023) (In Russian)].
 27. Рябов С.И. Основы физиологии и патологии эритропоэза. Ленинград, Медицина. 1971:255. [Ryabov S.I. Fundamentals of physiology and pathology of erythropoiesis. Leningrad, Meditsina. 1971:255. (In Russian)]
 28. Qian Y., Yin C., Chen Y., Zhang S., Jiang L., Wang F., Zhao M., Liu S. Estrogen contributes to regulating iron metabolism through governing ferroportin signaling via an estrogen response element. *Cell Signal*. 2015;27(5):934–942. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.01.017
 29. Guo W., Bachman E., Li M., Roy C.N., Blusztajn J., Wong S., Chan S.Y., Serra C., Jasuja R., Travison T.G., Muckenthaler M.U., Nemeth E., Bhasin S. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell*. 2013;12(2):280–291. DOI: 10.1111/ace.12052
 30. Nairs M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? *Wien Med. Wochenschr*. 2016;166(13–14):411–423. DOI: 10.1007/s10354-016-0505-7
 31. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2012;2(4):279–335. URL: <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/4> (date accessed: 29.08.2023)
 32. Nayak L., Gardner L.B., Little J. Anemia of chronic diseases. In: Hematology, Basic Principles and Practice. Seventh edition. 2018:491–496. ISBN 987-0-323-35762-3
 33. Goodnough L.T. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. *Transfusion*. 2012;52(7):1584–1592. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x
 34. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-Ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22,6493. DOI: 10.3390/ijms22126493
 35. Skikne B.S., Punnonen K., Caldron P.H., Bennett M.T., Rehu M., Gasior G.H. et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am. J. Hematol*. 2011;86(11):923–927. DOI: 10.1002/ajh.22108
 36. Gomez-Ramirez S., Brilli E., Tarantino G., Munoz M. Sucrosomal iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97. DOI: 10.3390/ph11040097
 37. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89(3):1052–1057. DOI: 10.1182/blood.V89.3.1052
 38. Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына, А.Д. Павлова. Санкт-Петербург, Д.-П. 2011:240. [Anemia. Pod red. O.A. Rukavitsyna, A.D. Pavlova. Sankt-Peterburg, D.-P. 2011:240. ISBN 978-5-89814-637-5 (In Russian)]
 39. Beverborg N.G., Klip I.T., Meijers W.C., Voors A.A., Vegter E.L., van der Wal H.H. et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ. Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
 40. Graham F.J., Masini G., Pellicori P., Cleland J.G.F., Greenlaw N., Friday J., Kazmi S., Clark A.L. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart*. 2022;24(5):807–817. DOI: 10.1002/ehf.2251
 41. Ambrosy A.P., Fitzpatrick J.K., Tabada G.H., Gurwitz J.H., Artz A., Schrier S.L. et al. A reduced transferrin saturation is independently associated with excess morbidity and mortality in older adults with heart failure and incident anemia. *Int. J. Cardiol*. 2020;309:95–99. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.020
 42. Sato M., Hanafusa N., Tsuchiya K., Kawaguchi H., Nitta K. Impact of transferrin saturation on all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Blood Purif*. 2019;48(2):158–166. DOI: 10.1159/000499758
 43. Sierpinski R., Josiak K., Suchocki T., Wojtas-Polc K., Mazur G., Butrym A. et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur. J. Heart Fail*. 2021;23(6):919–932. DOI: 10.1002/ehf.2036
 44. Nalado A.M., Mahlangu J.N., Duarte R., Paget G., Olorunfemi G., Jacobson B.F., Naicker S. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among Black CKD patients in South Africa. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204899. DOI: 10.1371/journal.pone.0204899
 45. Syed S., Kugathasan S., Kumar A., Prince J., Schoen B.T., McCracken C. et al. Use of reticulocyte haemoglobin content in the assessment of iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017;64(5):713–720. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001335
 46. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
 47. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1349–1354. [Mironova O.Yu., Panferov A.S. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94(12):1349-1354. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201984
 48. Thomas D.W., Hinchliffe R.F., Briggs C., Macdougall I.C., Littlewood T., Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British J. of Haematology*. 2013;161:639–648. DOI: 10.1111/bjh.12311
 49. Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общей медицинской практике. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):127–134. [Polyakova O.A., Klepikova M.V., Litvinova S.N., Isaakyan Yu.A., Ostroumova O.D. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022;25(12):127–134. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed2022512127
 50. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Ленинград, Наука. 1982:224. [Petrov V.N. Physiology and pathology of iron metabolism. Leningrad, Nauka. 1982:224. (In Russian)].
 51. Shah S.V., Baliga R., Rajapurkar M., Fonseca V.A. Oxidants in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007;18(1):16–28. DOI: 10.1681/ASN.2006050500
 52. Camasheila C., Hoffbrand A.V., Hershko C. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. In: Postgraduate Haematology. Seventh ed. Wiley Blackwell. 2016:21–39. ISBN 978-1-118-85432-7
 53. Макарова Н.А., Шапошник И.И. Прогепсидин в диагностике дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(1):42–44. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18791013> (дата обращения: 08.09.2023). [Makarova N.A., Shaposhnik I.I. Prohepsidin in diagnostic of iron deficiency in patients with chronic cardiac failure and anemia. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2013;(1):42–44. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18791013> (date accessed: 08.09.2023) (In Russian)].
 54. Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H., Koc-Zorawska E., Banasiak W., von Haehling S. et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J*. 2013;34(11):827–834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
 55. Mercadel L., Metzger M., Haymann J.P., Thervet E., Boffa J.J., Flamant M. et al. The relation of hepcidin to iron disorders, inflammation and hemoglobin in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e99781. DOI: 10.1371/journal.pone.0099781
 56. Jankowska E.A., Kasztura M., Sokolski P., Bronisz M., Nawrocka S., Oleskowska-Florek W. et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur. Heart J*. 2014;35(36):2468–2476. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu235
 57. Ponikowski P., Kirvan B.-A., Anker S.D., McDonagh T., Dorobantu M., Drozd J. et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4

Дискуссия

58. Павлов А.Д., Моршачова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2011:304. [Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Moscow, GEOTAR-Media. 2011:304. (In Russian)]. ISBN 978-5-9704-1986-1.
59. Wiecek M., Schwarz F., Sadlon A., Abderhalden L.A., de Godoi Rezende Costa Molino C., Spahn D.R., Schaer D.J., Orav E.J., Egli A., Bischoff-Ferrari H.A. Iron deficiency and biomarkers of inflammation: A 3-year prospective analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022;34(3):515–525. DOI: 10.1007/s40520-021-01955-3
60. Seyhan S., Pamuk O.N., Pamuc G.E., Cakir N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Rheumatol.* 2014;1(3):92–95. DOI: 10.5152/eurjrhumatol.2014.032
61. Cornelissen A., Guo L., Sakamoto A., Virmani R., Finn A.V. New insights into the role of iron in inflammation and atherosclerosis. *EBio-Medicine*. 2019;47:598–606. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.014
62. Agarwal R., Kusek J.W., Pappas M.K. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(4):905–914. DOI: 10.1038/ki.2015.163
63. Macdougall I.C., White C., Anker S.D., Bhandari S., Farrington K., Kalra P.A. et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(5):447–458. DOI: 10.1056/NEJMoa1810742
64. Arezes J., Jung G., Gabayan V., Valore E., Ruchala P., Gulig P.A. et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015;17:47–57. DOI: 10.1016/j.chom.2014.12.001
65. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80(7):1639–1644. DOI: 10.1182/blood.V80.7.1639.1639
66. Kroot J.J., Tjalsma H., Fleming R.E., Swinkels D.W. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin. Chem.* 2011;57(12):1650–1669. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140053
67. Ruchala P., Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014;35(3):155–161. DOI: 10.1016/j.tips.2014.01.004
68. Langdon J.M., Yates S.C., Femnou L.K., McCranor B.J., Cheadle C., Xue Q.L. et al. Hepcidin-dependent and hepcidin-independent regulation of erythropoiesis in a mouse model of anemia of chronic inflammation. *Am. J. Hematol.* 2014;89(5):470–479. DOI: 10.1002/ajh.23670
69. Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Виноградова Н.Г., Виноградова М.А., Гапонова Т.В. и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: практическое руководство. Москва. РОПНИЗ, ООО Силицей-Полиграф. 2022:88. [Drapkina O.M., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Vinogradova N.G., Vinogradova M.A., Gaponova T.V. et al. Management of patients with iron deficiency anemia at the stage of primary health care: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow. ROPNIZ, OOO Silitsiya-Poligraf. 2022:88. (In Russian)]. ISBN 978-5-6046966-3-7.
70. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Взаимосвязь нарушений выделительной функции почек и уровня сывороточного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая нефрология*. 2015;(1):43–47. URL: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/30901> (дата обращения: 01.09.2023). [Makarova N.A., Zaharov Ju.M. Relationship of renal excretory function impairment to serum erythropoietin level in chronic heart failure. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2015;(1):43–47. (In Russian)]. URL: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/30901> (date accessed: 01.09.2023)
71. Restrepo-Gallego M., Diaz L.E., Rondo P.H. Classic and emergent indicators for the assessment of human iron status. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61(17):2827–2840. DOI: 10.1080/10408398.2020.1787326
72. Beshara S., Sorensen J., Lubberink M., Tolmachev V., Langstrom B., Antoni G. et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of Fe⁵²/Fe⁵⁹-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Brit. J. Haematol.* 2003;120(5):853–859. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x
73. Scindia Y., Leeds J., Swaminathan S. Iron homeostasis in healthy kidney and its role in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):76–84. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.006
74. Packer L., Glazer A.N., Abelson J.N., Simon M.I., Sies H. Methods in Enzymology, Volume 186: Oxygen radicals in biological system. Part B, Oxygen radicals and antioxidants. Academic Press. 1990:855.
75. Wang H., Nishiya K., Ito H., Hosokawa T., Hashimoto K., Moriki T. Iron deposition in renal biopsy specimens from patients with kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 2001;38(5):1038–1044. DOI: 10.1053/ajkd.2001.28593
76. Naito Y., Fujii A., Sawada H., Oboshi M., Iwasaku T., Okuhara Y. et al. Association between renal iron accumulation and renal interstitial fibrosis in rat model of chronic kidney disease. *Hypertens. Res.* 2015;38(7):463–470. DOI: 10.1038/hr.2015.14
77. Naito Y., Fujii A., Sawada H., Hirotani S., Iwasaku T., Okuhara Y. et al. Dietary iron restriction prevents further deterioration of renal damage in a chronic kidney disease rat model. *J. Hypertens.* 2013;31(6):1203–1213. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328360381d
78. Nakanishi T., Kimura T., Kuragano T. The hepcidin-anemia axis: Pathogenesis of anemia in chronic kidney disease. *Contrib. Nephrol.* 2019;198:124–134. DOI: 10.1159/000496636
79. Wang C., Graham D.J., Kane R.C., Xie D., Wernecke M., Levenson M. et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA*. 2015;314(19):2062–2068. DOI: 10.1001/jama.2015.15572
80. Macdougall I.C., Vernon K. Complement activation-related pseudo-allergy: a fresh look at hypersensitivity reactions to intravenous iron. *Am. J. Nephrol.* 2017;45(1):60–62. DOI: 10.1159/000451069

Поступила 12.09.2023

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторе

Макарова Надежда Александровна — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУТМУ

Information about the author

Nadezhda A. Makarova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of South Ural State Medical University