

Коррекция уровня железа в организме при хронической почечной недостаточности: заключение по итогам работы конференции, посвященной дискуссионной проблематике: «Инициатива по качеству лечения и исходам заболеваний почек» (KDIGO)



ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Иэн К. Макдугалл¹, Андреас Дж. Бирхер², Кай-Уве Экардт³, Грегорио Т. Обрадор⁴, Кэррол А. Поллок^{5,6}, Петер Штенфинкель⁷, Дорине В. Свинкельс⁸, Кристоф Ваннер⁹, Гюнтер Вайс¹⁰ и Гленн М. Чертов¹¹; для участников конференции¹²

¹Отделение нефрологии, Больница Королевского колледжа, Лондон, Соединенное Королевство; ²Отделение аллергии, Дерматологическая клиника, Университетская больница Базеля, Базель, Швейцария; ³Кафедра нефрологии и гипертонии, Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха Александра, Эрланген, Германия; ⁴Медицинская школа Панамериканского университета, Мехико, Мексика; ⁵Университет Сиднея, Сидней, Австралия; ⁶Королевская больница Северного побережья, Сидней, Австралия; ⁷Кафедра нефрологии, отделение клинических исследований, вмешательства и технологий, Больница Каролинского университета, Стокгольм, Швеция; ⁸Кафедра лабораторной медицины, лаборатория трансляционной медицины в области лечения метаболических заболеваний, Медицинский центр Университета Св. Радбуда, Неймеген, Нидерланды; ⁹Отделение нефрологии, Университетская клиника Вюрцбурга, Вюрцбург, Германия; ¹⁰Кафедра терапии VI, инфекционных заболеваний, иммунологии, ревматологии, пульмонологии, Медицинский университет Инсбрука, Инсбрук, Австрия; и ¹¹Отделение нефрологии, Медицинская школа Стэнфордского университета, Пало-Альто, Калифорния, США

До введения в практику лечения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) в 1989 году повторные трансфузии, проводимые пациентам, находящимся на терминальной стадии развития почечной недостаточности, вызывали перенасыщенность организма железом, а потребность в дополнительном введении препаратов железа была крайне редкой. Однако в процессе распространения практики применения ЭСП было установлено, что, во-первых, дополнительное количество железа требуется, с одной стороны, для оптимизации реакции гемоглобина, а с другой стороны, для уменьшения дозы ЭСП по экономическим причинам и, во-вторых, имеются веские основания для беспокойства относительно безопасности ЭСП. Было также установлено, что, по сравнению с пероральным введением, внутривенное введение препаратов железа является более эффективным, однако в последние годы значительно увеличилось использование именно внутривенных препаратов железа. Вопрос о безопасности различных соединений железа относится к числу дискуссионных теоретических проблем по причине того, что соединения железа способны индуцировать перенасыщение организма железом, инициировать окислительный стресс, вызывать реакцию гиперчувствительности и создавать благоприятную среду для развития инфекционных процессов. В связи с этим была создана специальная экспертная группа с целью проведения оценки преимуществ и рисков, характерных для парентерального введения железа, а также с целью определения тех стратегий, которые могли бы обеспечить оптимальное использование данного метода, направленное на одновременное снижение риска возникновения острых реакций и других неблагоприятных последствий.

Kidney International (2016) **89**, 28-39; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.002>

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая почечная недостаточность; гиперчувствительность; инфекции; железо; перенасыщение; окислительный стресс

© 2016 Международное общество нефрологов. Настоящая статья находится в открытом доступе в соответствии с лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Автор для корреспонденции: Иэн К. Макдугалл, Отделение нефрологии, Больница Королевского колледжа, Соединенное Королевство, SE5 9RS, Лондон, Денмарк Хилл. Электронная почта: iain.macdougall@nhs.net

¹²См. Приложение: список остальных участников конференции.

Материал поступил в редакцию: 28 августа 2015 года; последняя редакция: 22 сентября 2015 года; материал принят к печати: 29 сентября 2015 года

Железо является жизненно важным элементом для многочисленных функций организма, его первостепенное значение обусловлено, в первую очередь, тем, что оно является ингредиентом гемоглобина (Hb). Большинство здоровых людей могут поддерживать в своем организме стабильный баланс железа за счет его получения из привычных продуктов питания, компенсируя таким образом ту небольшую потерю железа, которая происходит в результате его ежедневного вывода из кишечника. Тем не менее, многие пациенты с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью (ХПН) страдают дефицитом железа, вызванным недостатком в их диете железосодержащих продуктов, нарушением процесса абсорбции железа в кишечнике, а также значительными потерями железа. Это особенно актуально для пациентов на гемодиализе (ГД), для которых дополнительное железо часто является необходимым для того, чтобы компенсировать уменьшение его количества в связи с потерей крови, а также обеспечить надлежащее протекание процесса эритропоэза.

Внутривенное введение в организм железа является высокоэффективным способом возмещения его дефицита, которое может усилить эритропоэз, и, как следствие этого, снизить требования к терапии эритропоэстимулирующими препаратами. Это особенно важно, поскольку сейчас пришло осознание того, что терапия посредством эритропоэстимулирующих препаратов может привести к ряду неблагоприятных клинических исходов, прежде всего к апоплексическому инсульту, венозной тромбоэмболической болезни и тромбозу сосудистого доступа. Однако, помимо изменений лабораторных показателей, фактическая база, которая могла бы позволить объективно оценить результаты применения внутривенных вливаний препаратов железа, пока еще недостаточно репрезентативна, а степень их влияния на количество осложненных клинических результатов, с учетом смертельных исходов и нанесения существенного вреда здоровью пациентов, все еще остается весьма неопределенной. Кроме того, имеются лабораторные и observational данные, а также результаты проведенных исследований на животных, которые свидетельствуют о том, что внутривенные вливания препаратов железа могут усугублять окислительный стресс, усиливать атерогенез и сердечно-сосудистую токсичность, повышать склонность пациентов к инфекциям, а также иногда вызывать реакции гиперчувствительности.

Настоящая конференция была создана с целью проведения критического изучения имеющейся на сегодняшний день базы фактических данных и выявления пробелов в накопленных знаниях для того, чтобы иметь возможность провести систематизацию релевантной информации для будущих клинических исследований. На конференции обсуждались четыре основные темы: перенасыщение организма железом, окислительный стресс, инфекции и реакции гиперчувствительности.

ДОСТИЖЕНИЕ НАДЛЕЖАЩЕГО БАЛАНСА: ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА В СРАВНЕНИИ С ПЕРЕНАСЫЩЕНИЕМ ЖЕЛЕЗОМ

Причины, определение и диагностика дефицита железа

Пациенты с ХПН имеют склонность к дефициту железа, а его этиология многофакторна. Определение дефицита железа можно рассматривать с учетом двух основных железодефицитных синдромов – абсолютного и функционального: абсолютный дефицит железа наблюдается при общем дефиците железа в организме и ассоциируется с железодефицитной анемией (Таблица 1); функциональный дефицит железа регистрируется в том случае, если организм обладает значительными или увеличенными общими запасами железа, однако при этом наблюдается секвестрация железа в ретикулоэндотелиальной системе, что приводит к недостаточному поступлению в организм железа, необходимого для эритропоэза.

Что касается функционального дефицита железа, то он отмечается при секвестрации железа в РЭС, что, прежде всего, обусловлено депонированием железа на фоне воспаления. Поскольку трансферрин является отрицательным белком острой фазы, уровень сывороточного трансферрина имеет тенденцию к снижению у пациентов с ХПН.¹ В результате общая железосвязывающая способность сыворотки уменьшается. При снижении степени насыщения трансферрина железом отмечается абсолютное снижение концентрации железа в сыворотке крови, доступного для эритропоэза, поэтому количественные показатели железа у пациентов с ХПН значительно ниже, чем у здоровых людей с нормальной или почти нормальной функцией почек. Стимуляция эритропоэза с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) создает повышенную потребность в железе и может способствовать выявлению снижения уровня доступности железа и/или дальнейшему развитию данной тенденции.

Потери железа в первую очередь объясняются потерей крови. Уровень гемоглобина определяется характером взаимосвязи между потерей крови и потерей железа (например, Нв 12 г/дл: 0,40 мг железа на 1 мл крови, Нв 10 г/дл: 0,36 мг железа на 1 мл крови). У пациентов, страдающих ХПН и не находящихся на диализе, средняя желудочно-кишечная кровопотеря может быть повышена (кровопотеря, равная 3,2 мл/сутки, приблизительно 1,2 л/год, соответствует примерно потере 0,4 г железа/год) по сравнению со здоровыми людьми (0,83 мл/сутки, что соответствует примерно 0,1 г железа/год).² Некоторые данные свидетельствуют о том, что у пациентов на гемодиализе желудочно-кишечная кровопотеря оказывается еще более тяжелой (в среднем 5,0 мл/сутки).³ Кровопотеря у пациентов, находящихся на гемодиализе, связанная с проведением стандартных процедур и взятием проб крови для лабораторно-аналитических исследований, составляет порядка 2-5 л/год,⁴ однако эти данные могут варьировать в зависимости от временного фактора и состояния пациентов; потеря крови также может вызываться приемом назначенного антикоагулянта или антиагреганта.⁵⁻⁷ У пациентов на гемодиализе совокупная потеря железа составляет примерно 1-2 г/год, но эти показатели могут существенно изменяться, и у некоторых пациентов совокупная потеря железа может достигать 4-5 г/год.

Определение уровня ферритина и степени насыщения трансферрина железом затрудняет проведение объективной оценки статуса железа у пациентов с ХПН и, соответственно, назначение им адекватной терапии. Диагностирование абсолютной степени железодефицитного синдрома обычно основывается на низких

значениях концентрации ферритина в сыворотке (<20-30 мг/л), что свидетельствует об истощении запасов железа в организме пациента. У пациентов с ХПН, вследствие наличия воспалительных процессов, пороговые значения, указывающие на дефицит железа, обычно более высокие, чем у пациентов, не имеющих болезни почек. Допустимые уровни ферритина в сыворотке варьируются в зависимости от того, на какой стадии заболевания находятся пациенты: для пациентов, страдающих ХПН и не находящихся на диализе, предельно допустимым значением обычно считается 100 мг/л, а для пациентов, находящихся на диализе, – 200 мг/л.¹² Несмотря на то, что имеющаяся в настоящее время доказательная база весьма ограничена, принято считать, что насыщение трансферрина <20% свидетельствует об абсолютном дефиците железа в организме пациента; однако и количественные данные, превышающие этот контрольный показатель насыщения трансферрина, не исключают возможности развития у пациента абсолютного дефицита железа.¹²

Даже если запасы железа и непосредственно циркулирующего железа достаточны, поступление железа для эритропоэза может быть недостаточным, что является характерным для случаев интенсивной стимуляции эритропоэза с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов или в условиях блокирования выделения железа из макрофагов при наличии воспаления.

Процент гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах использовались в качестве индикаторов недостаточного запаса железа^{11,15}, однако проблемы, связанные с доступностью анализаторов и необходимостью проводить анализы вскоре после забора крови, не дают возможности приступить к их широкому внедрению в стандартную клиническую практику.

Измерение сывороточного гепсидина было предложено как средство идентификации пациентов, состояние которых могло бы улучшиться в результате увеличения дозы или эритропоэзстимулирующих препаратов, или внутривенных препаратов железа¹⁴, однако на сегодняшний день отсутствуют какие-либо доказательства того, что такой подход мог бы оказаться клинически пригодным и перспективным.^{15, 15-17} Кроме того, анализы на гепсидин все еще не унифицированы и не стандартизированы.¹⁸⁻²⁰

Дозы железа, необходимые для устранения дефицита железа

Поскольку истинное количество потери железа у отдельных пациентов и групп пациентов не поддается однозначному определению, точные дозы, необходимые для компенсации такой потери, тоже неизбежно оказываются неопределенными. Применение доз внутривенных препаратов железа, превышающих текущие потери, приведет к возникновению положительного баланса железа, последствия которого неизвестны.

В целом при внутривенном вливании железа его дозы, превышающие 3 г/год, вероятно, будут сопряжены с неизбежным риском превышения текущей потери железа и создания положительного баланса железа. Появление у пациентов, которые обычно получают внутривенные препараты железа, потребности в увеличении дозировки с целью поддержания гемоглобина в пределах характерного для них целевого или обычного диапазона количественных показателей должно побуждать к поиску причин возникших повышенных потерь железа, особенно в желудочно-кишечном тракте.

Перенасыщение железом и его влияние на работу органов и результаты лечения пациентов

Для определения общего содержания железа в организме пока еще не предложено приемлемого практически осуществимого метода. Таким образом, использующиеся в настоящее время методы определения дефицита железа и перенасыщения железом остаются несовершенными, вследствие этого на практике приходится полагаться на предполагаемые функциональные последствия уменьшения или увеличения в организме пациента запасов железа и применения суррогатных маркеров.

Перенасыщение организма железом представляет собой такое состояние, при котором в организме человека отмечается общее повышенное содержание железа, что может быть связано с возрастной дисфункцией органов. Патологическое перенасыщение организма железом представляет собой такое состояние, при котором в организме человека отмечается повышенное содержание железа, связанное с имеющимися признаками дисфункции органов, появление которых, согласно предположениям, вызвано именно избытком железа.

Таблица 1 | Причины абсолютного дефицита железа

- Потери крови в связи с заборами крови для проведения лабораторных испытаний, объем которых увеличивается во время госпитализации пациента
- Желудочно-кишечные потери крови (могут усугубляться в результате системной антикоагуляции во время диализа и/или использования поддерживающих пероральных антикоагулянтов или антиагрегантных препаратов, используемых для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний)
- Потери крови, связанные с процедурой гемодиализа, включают в себя потери крови при ее поступлении в диализатор, потери крови, возникающие в результате создания сосудистого доступа – артериовенозной фистулы, а также потери крови из места пункции фистулы и из катетеров
- Снижение абсорбции железа в кишечнике, по крайней мере, частичное, что обусловлено повышением в крови уровня гепсидина и перенасыщенностью организма лекарствами (что, например, наблюдается при использовании ингибиторов протонного насоса и кальцийсодержащих фосфатных связующих)¹¹³⁻¹¹⁵
- Сокращение потребления продуктов питания из-за снижения аппетита, недоедание и соблюдение рекомендаций по диете (например, ограничение белка)

Возможные последствия перенасыщения организма железом зависят от множества факторов, к которым относятся такие, как распределение железа между паренхимными клетками и клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), соотношение между временным показателем избытка железа и ожидаемой продолжительности жизни пациента, сопутствующие заболевания и другие. Обстоятельства, при которых повышенное содержание железа в организме оказывается связанным с клинически значимыми неблагоприятными последствиями, а также характер этих последствий еще не получили достаточно глубокого и всестороннего определения. Исследования пациентов с наследственным гемохроматозом дают возможность предположить, что избыток железа в паренхимных клетках и лабильное железо могут оказаться токсичными, тогда как железо, хранящееся в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), может быть менее опасным,^{21,22} хотя железо, депонированное в печени, может индуцировать повреждение печени посредством мезенхимальной активации, индуцированной железом.²³

Повышенный показатель сывороточного ферритина не всегда свидетельствует о повышенном содержании железа в печени.²⁴⁻²⁶ Таким образом, гиперферритинемия не является синонимом перегрузки железом, а уровень ферритина в сыворотке не указывает на то, сохраняется ли железо в паренхимных клетках или в клетках ретикулоэндотелиальной системы.²⁷ Поскольку высокая степень насыщения трансферрина железом способствует депонированию железа в паренхимных клетках, особую озабоченность вызывает состояние пациента, при котором наблюдается высокая насыщенность сыворотки одновременно трансферрином и ферритином, о чем свидетельствует опыт лечения пациентов с наследственным гемохроматозом²⁸ и перенасыщением железом, вызванным переливанием крови.²⁹

Было показано, что сканирование, проведенное при помощи магнитно-резонансной томографии, обеспечивает надежную оценку содержания железа в тканях пациентов, не имеющих хронической почечной недостаточности,^{30,31} а измерения содержания железа у пациентов, находящихся на гемодиализе и не прошедших предварительный отбор, свидетельствуют о том, что у них имеется повышенное содержание железа в печени по сравнению с теми контрольными значениями, которые характерны для большинства пациентов.³² Тем не менее, клиническая значимость повышенного содержания железа в печени при отсутствии увеличения активности печеночных ферментов пока еще не определена. В настоящее время в клинической практике накопление недостаточно доказательств, подтверждающих перспективность использования магнитно-резонансной томографии для сканирования печени в целях обеспечения возможности обоснованного выбора той или иной терапии при избытке в организме железа.

Перегрузка органов, связанная с перенасыщением организма железом при гематологических заболеваниях, зависит от различных факторов, к которым относятся и такие, как величина и скорость накопления железа. При этом основными органами, в которых происходит накопление железа, являются печень, миокард, эндокринные железы и суставы.^{28,33} Однако объемы, распределение и продолжительность накопления железа у пациентов с ХПН могут быть недостаточными для того, чтобы вред, нанесенный их здоровью, мог бы сравниться с теми тяжелыми последствиями, с которыми обычно ассоциируется гемохроматоз. Учитывая, что в течение последних нескольких лет использование внутривенных препаратов железа при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, значительно увеличилось,^{34,35} следует отметить, что у исследователей не было возможности проанализировать последствия более существенного перенасыщения организма пациента железом, что в итоге не позволило им получить точные данные о характере и степени отрицательного воздействия такого перенасыщения железом на здоровье человека. Хотя у пациентов с заболеванием почек, которым проводились внутривенные вливания препаратов железа, не было однозначно установлено каких-либо повреждений органов-мишеней, в настоящее время нельзя исключить возможность того, что пациенты, имеющие хроническую почечную недостаточность, могут получить различного рода осложнения вследствие наличия в их крови избытка железа, образующегося в результате многократного внутривенного вливания им препаратов железа.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ УРЕМИИ

Окислительный стресс, или повреждение тканей, вызванное окислительным процессом, является результатом перепроизводства активных форм кислорода/азота или нарушений клеточной антиоксидантной ферментативной активности, что приводит к окислению

макромолекул, таких как белки, углеводы, липиды и ДНК. Повышенные уровни маркеров окислительного стресса присутствуют в уремической плазме и считаются следами повышенного окислительного стресса (Рисунок 1).

Окислительный стресс возникает на ранних стадиях развития нарушения функции почек и, как считается, свидетельствует о плохом прогнозе³⁶, он часто ассоциируется с наличием хронического воспаления.³⁷ Несмотря на то, что в настоящее время имеются многочисленные маркеры для оценки окислительного стресса³⁷, такие актуальные практические проблемы, как отсутствие установленных диапазонов референсных значений, использование вариативных аналитических методов, непонимание взаимосвязей между маркерами и нарушенной функцией почек, а также ассоциированными сопутствующими заболеваниями³⁸ исключают широкое внедрение данных маркеров в клиническую практику. Таким образом, в настоящее время для измерения или мониторинга окислительного стресса нет никакого золотого стандарта, который мог бы послужить основой для оценки или прогноза клинического риска.

Клинические исследования с участием пациентов с хронической почечной недостаточностью показали, что применение внутривенных препаратов железа способствует окислительному повреждению ДНК лимфоцитов периферической крови,³⁹ окислению белков,⁴⁰ и перекисному окислению липидов.⁴¹ В дополнение к непосредственным прооксидантным эффектам проведенные исследования показали, что применение внутривенных препаратов железа способствует клеточному апоптозу,⁴² эндотелиальной дисфункции и адгезии моноцитов.

Вызываемый избытком железа окислительный стресс и факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

Несмотря на то, что к настоящему моменту проведено большое количество базовых и клинических исследований, вопрос о том, способствует ли введение в организм пациента препаратов железа возникновению атеросклероза и ремоделированию артерий, остается нерешенным. Более того, несмотря на то, что у человека в атеросклеротических бляшках обнаружено железо⁴⁵, сам факт его обнаружения еще не доказывает, что это накопление вредно и способствует возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Недавнее исследование АроЕ-дефицитных мышей и мышей АроЕ/ffe, получавших диету с высоким содержанием жиров, показало, что размер атеросклеротических бляшек не был увеличен у мышей с повышенным содержанием железа в макрофагах.⁴⁶ Напротив, недавнее исследование модели оставшейся почки мыши показало, что сахарозный комплекс железа усугубляет ранний атеросклероз путем увеличения адгезии моноцитов и эндотелия и увеличенного продуцирования супероксида.⁴⁷ В когорте из 58 058 пациентов, находящихся на гемодиализе, внутривенное введение препаратов железа, дозы которых превышали 400 мг/месяц, было связано с более высокими показателями смертности в результате возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.⁴⁸ Несмотря на то, что клинические исследования также продемонстрировали значимые корреляции между кумулятивной дозой железа, толщиной внутренней и средней стенок сосудов^{49,50} и кардио-васкулярными осложнениями,⁵¹ эти данные трудно интерпретировать из-за их обсервационной природы и противоречивости. Недавнее ретроспективное исследование 117 050 пациентов, находящихся на гемодиализе, показало отсутствие связи между большими дозами железа и кратковременной сердечно-сосудистой патологией/смертностью.⁵²

Повышенный гепсидин: важный медиатор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний?

Гепсидин является основным регуляторным белком, связывающим железо, который синтезируется в печени: он чувствителен не только к дефициту железа, но и к увеличению уровней как циркулирующего, так и депонированного железа,⁵³ а также к воспалениям⁵⁴ и инфекциям,⁵⁵ при этом он подавляется такими ингибиторами, как тестостерон,⁵⁶ эстроген⁵⁷ и эритроферрон.⁵⁸ Некоторые исследования показывают, что повышенный гепсидин может увеличивать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний вследствие его способности предотвращать мобилизацию железа из макрофагов (Рисунок 2). Гепсидин и железо в макрофагах коррелируют с процессами выделения моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и возникновения сосудистых повреждений у пациентов с нарушением метаболизма.⁵⁹ Кроме того, в клиническом исследовании

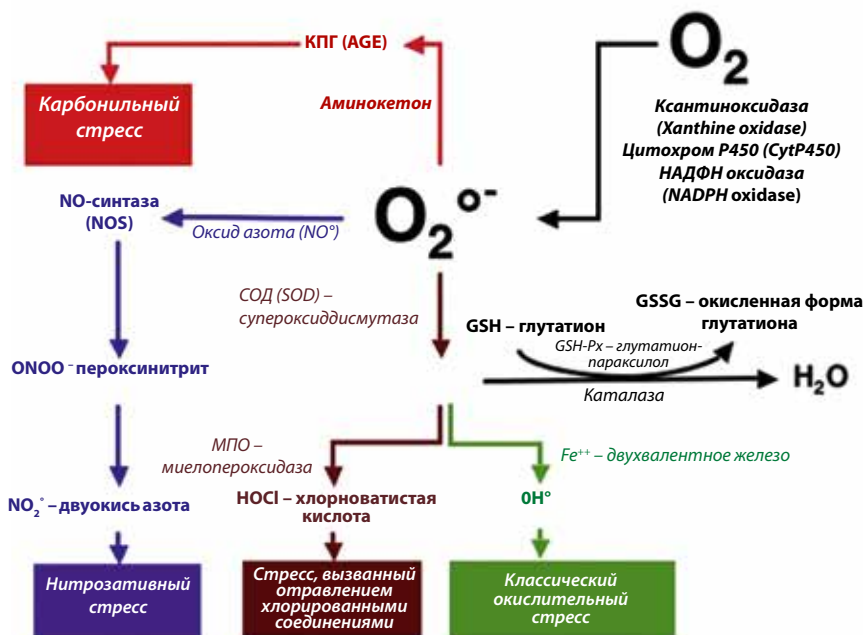
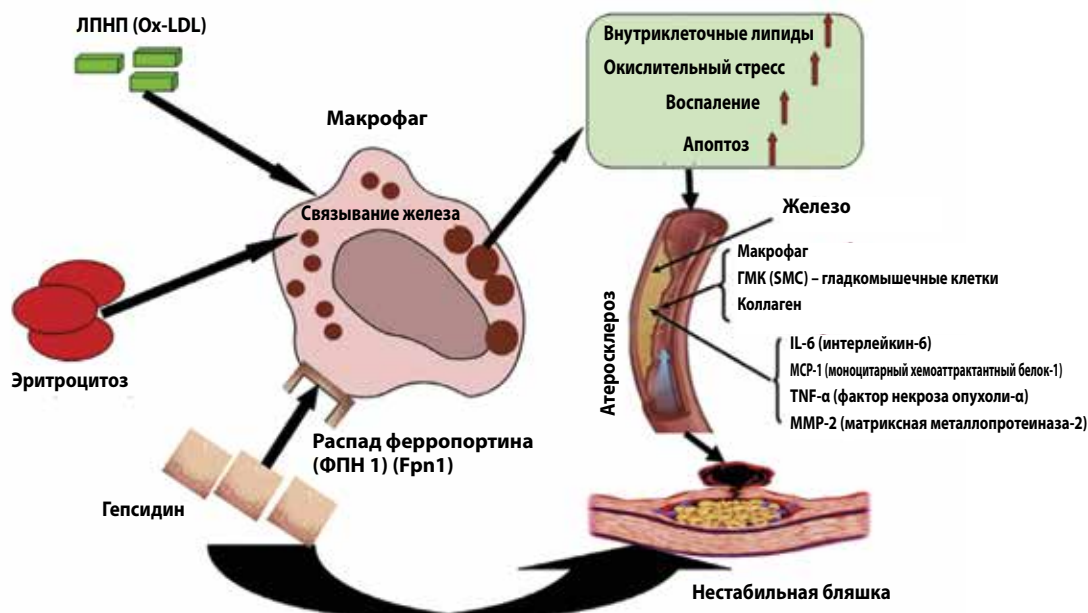


Рисунок 1 | Схематическое изображение процесса окисления и возможных способов подавления окислительных реакций при хронической почечной недостаточности. КПГ (AGE), конечные продукты гликирования; CytP450, Цитохром P450; GSH, восстановленный глутатион; ГП (GSH-Px), глутатионпероксидаза; GSSG, окисленный глутатион; МПО (MPO), миелопероксидаза; НАДФН (NADPH), никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NOS, синтаза оксида азота; ONOO⁻, пероксинитрит; SOD, супероксиддисмутаза. Воспроизведено с разрешения Штенфинкель и др.¹¹⁰

766 женщин, не страдающих болезнью почек, присутствие гепсидина в сыворотке было связано с наличием у них атеросклеротических бляшек.⁶⁰ Косвенное доказательство проатерогенного действия гепсидина содержится в исследовании, которое свидетельствует о том, что фармакологическое подавление гепсидина

увеличивает перенос обратного холестерина макрофагами и сдерживает развитие атеросклероза.⁶¹ В контексте ХПН доказательств того, что повышение уровня гепсидина приводит к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, пока недостаточно. Однако, одно исследование показало связь между повышенным



уровнем гепсидина и жесткостью артерий⁶² и в Исследовании конвективной транспортировки (CONTRAST) (Convective Transport Study) с участием 405 пациентов, находящихся на гемодиализе, сывороточный гепсидин-25 был связан с кардио-васкулярными осложнениями даже после коррекции данных, проведенной с учетом наличия воспаления.⁶³

Повышенный уровень ферритина: суррогатный маркер или фактор реального риска?

Повышенные концентрации циркулирующего ферритина часто наблюдаются у пациентов с ХПН.^{52,64} Однако, как и в случае с гепсидином, концентрация ферритина также значительно повышается при остром фазовом ответе, особенно в присутствии сывороточного железа, трансферрина и при насыщении трансферрина железом, что может свидетельствовать о воспалительном состоянии, вызванном перенасыщением организма железом. В общей популяции высокий уровень ферритина в сыворотке ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда⁶⁵ и появлением холестериновых бляшек в сонных артериях.⁶⁶ У пациентов с ХПН ассоциации между имеющимися показателями железа и возможными исходами осложняются рядом факторов. В одном исследовании сообщалось, что низкое содержание железа в сыворотке является прогностическим фактором осложненных исходов⁶⁷ даже после коррективного уровня ферритина и С-реактивного белка, маркера воспалительного процесса. Напротив, в другом обсервационном исследовании, в котором участвовало 58 058 пациентов, находящихся на гемодиализе, была выявлена связь между высокой концентрацией ферритина (> 800 нг/мл) и смертностью, однако данная взаимосвязь заметно ослабла с поправкой на присутствие маркеров недостаточности питания и воспалительного процесса.⁴⁸ Поскольку поправка на присутствие маркеров воспалительного процесса заметно снижает риск, связанный с развитием гиперферритинемии, необходимо провести проспективные контролируемые исследования, чтобы при опоре на полученные данные можно было более точно определить, является ли возникновение кардио-васкулярных осложнений вследствие гиперферритинемии только лишь маркером риска или реальным фактором риска.

Могут ли антиоксиданты подавлять потенциальные проокислительные эффекты добавок железа?

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях было показано положительное воздействие одной дозы витамина E⁶⁸ или короткого курса приема N-ацетилцистеина⁶⁹ на изменение уровня суррогатных маркеров перекисного окисления липидов, было бы преждевременно рекомендовать только антиоксидантную терапию до применения препаратов железа. Действительно, исследование 13 пациентов, находящихся на гемодиализе, показало, что комбинация внутривенных препаратов железа и витамина С действительно ассоциируется с увеличенной выработкой активных форм кислорода.⁷⁰ Можно предположить, что в присутствии свободных ионов железа в крайне низких концентрациях молекулы, которые обычно являются антиоксидантами, могут фактически выступать в качестве прооксидантов в процессе окисления трехвалентного железа до каталитически активного двухвалентного железа. Анализ данных, полученных в ходе недавнего рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) (в нем приняли участие 353 пациента, находящиеся на гемодиализе), проведенного с целью изучения результатов 6-месячной антиоксидантной терапии (с применением токоферолов и альфа-липоевой кислоты), не выявил ее заметного влияния на биомаркеры воспалительного процесса и окислительного стресса.⁷¹ Таким образом, в настоящее время мы не знаем, влияет ли обострение окислительного стресса при уремии на выбор той или иной стратегии антиоксидантной терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА И РИСК ИНФЕКЦИЙ

Железо имеет центральное значение во взаимодействии «хозяин-патоген» вследствие его ключевой роли в биологических процессах, в число которых входят такие процессы, как митохондриальное дыхание и синтез ДНК.^{72,73} Соответственно, пролиферация и патогенность многих микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы, паразиты, гельминты и грибки, зависят от доступности железа.^{74,75} Железо также оказывает тонкое воздействие на иммунную систему путем модуляции пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, а также посредством непосредственного регулирования процессов образования цитокинов и включения антимикробных иммунных эффекторных механизмов. Таким образом,

дисбаланс гомеостаза железа может оказывать влияние на риск возникновения инфекций и их последствия.^{74,76,77}

Клинические эпидемиологические данные

Данные пациентов, находящихся на гемодиализе. *Ishida* и *Johansen*⁷⁸ провели критический анализ связи между железом и возникновением инфекции у пациентов, находящихся на гемодиализе. Эти авторы выделили исследования, в которых оценивалась связь между сывороточным ферритином (13 исследований), применением препаратов железа (24 исследования) и риском развития инфекции.

Среди 13 исследований, в которых рассматривалась связь риска развития инфекции и уровня сывороточного ферритина, в 9 работах содержались выводы о наличии такой коррелятивной ассоциации, а в 4 работах такие выводы отсутствовали. Исследования, в которых рассматривались данные связи, как правило, сообщали о 1,5 – до 3,1-кратном увеличении случаев развития бактериальной инфекции или связанной с ней смертности, что равнозначно увеличению количества случаев развития бактериальных инфекций в пределах 16-50 на каждые 100 пациентов-лет среди пациентов с повышенным уровнем сывороточного ферритина.

Результаты 24 исследований, в которые оценивалась связь между использованием препаратов железа и развитием инфекции, оказались весьма неоднозначными, поскольку 12 обсервационных исследований сообщали о наличии такой ассоциации, а 10 из них такую ассоциацию не обнаруживали. Два РКИ также не выявили никакой ассоциации этого типа, хотя их основная задача не заключалась в проведении оценки риска возникновения инфекции.⁷⁹⁻⁸¹ Среди 12 исследований, в которых рассматривалась специфика выявленной ассоциации между использованием препаратов железа и возникновением инфекции, показателями, полученными из Базы нефрологических данных США, свидетельствуют о 14-45%-ном увеличении риска смертности от инфекций, развившихся в результате более частого применения высоких доз внутривенных препаратов железа;⁷⁸ в то же время исследователи медицинской корпорации *Dialysis Clinics Inc.* обнаружили, что, по сравнению с результатами терапии, в рамках которой применялись более низкие средние дозы железа или препараты железа вообще не использовались, при применении более высокой средней дозы внутривенных препаратов железа при проведении одной диализной терапии наблюдалась независимая ассоциация с более высоким риском смертности пациентов от инфекций в течение 6 месяцев.⁷⁸

Только в 2 исследованиях содержались выводы, отличавшиеся от рассмотренных выше заключений о характере связи между внутривенными препаратами железа и риском развития инфекций. В исследовании 63 пациентов, находящихся на гемодиализе, значения скорректированных относительных рисков развития бактериальных инфекций, вызванных применением сахарозного комплекса железа по сравнению с глюконатом железа, были оценены, соответственно, как 2,92 (95%-ный доверительный интервал 1,01-8,50) и 2,84 (95%-ный доверительный интервал 1,32-6,09).⁸² В другом исследовании, в котором участвовало 559 пациентов, средняя доза сахарозного комплекса железа была значительно выше у пациентов с сепсисом, вызванным введением катетера, по сравнению с теми пациентами, которые не использовали катетер; аналогичные результаты были зарегистрированы у пациентов, которым внутривенно вводился железа III гидроксид декстран.⁸³

В одном из исследований на основе данных 117 050 пациентов был проведен сравнительный анализ взаимосвязи количества летальных исходов и различных схем внутривенного введения железа,⁸⁴ результаты которого позволили авторам сделать вывод о том, что болюсная доза препарата по сравнению с поддерживающей дозой связана с более высоким риском госпитализации в связи с развитием инфекции, причем риск был самым высоким среди пациентов, использующих катетер или перенесших недавнее инфекционное заболевание. При этом также наблюдалась определенная взаимосвязь между болюсной дозой и показателем смертности от инфекционных заболеваний. В отличие от этих данных, анализ терапии без использования препаратов железа и терапии, предусматривающей применение поддерживающих доз или доз с низким содержанием железа, показал, что схема введения препарата железа небольшими дозами не связана с более высоким риском, который мог бы привести к госпитализации или летальным исходам.

Недавние данные. Многоцентровое исследование, проведенное в Японии, было посвящено проспективной оценке связи между сывороточным ферритином

и внутривенным введением препарата железа на основе анализа неблагоприятных и летальных исходов в группе из 1 086 пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы данного исследования сообщили о повышенном риске возникновения инфекции при более высоком уровне сывороточного ферритина по сравнению с более низким показателем ферритина, причем высокий риск развития инфекции также ассоциировался с внутривенным введением высоких и даже низких доз препарата железа по сравнению с неиспользованием внутривенных препаратов железа.⁸⁵ В отличие от японского исследования, результаты другого исследования, в котором участвовало 32 435 пациентов из 12 стран, проходивших лечение с использованием внутривенного препарата железа, показали,⁸⁶ что, по сравнению с пациентами, получавшими 100-199 мг/месяц, среди тех пациентов, которые получали в среднем 300-399 мг/месяц или ≥ 400 мг/месяц, наблюдался более высокий риск смертности по различным причинам, но при этом не отмечалось значительного роста показателя увеличения смертности вследствие инфекционного заболевания. В другой когорте пациентов (9 544 человека), у которых заболевание было выявлено впервые и которые находились на диализе, более высокая кумулятивная доза внутривенного препарата железа не была связана с возникновением инфекционных осложнений, требующих госпитализации;⁸⁷ между тем, в другом проспективном наблюдательном исследовании 235 пациентов, впервые получавших диализ, сообщалось, что среди тех, кому внутривенно вводился препарат железа, показатель летальных исходов по различным причинам был значительно более низким, включая и незначительно меньший уровень смертности в результате развития сепсиса.⁸⁸

Наконец, метаанализ, в котором оценивалась безопасность и эффективность терапии с использованием внутривенного препарата железа при лечении функционального дефицита железа, не подтвердил наличие какой-либо связи между внутривенным введением препарата железа и риском развития инфекции, однако при этом отмечалась очевидная ограниченность сделанных выводов, поскольку данный метаанализ основывался лишь на 2 исследованиях, в ходе проведения которых были проанализированы данные 359 пациентов.⁸⁹ Напротив, недавний систематический обзор и метаанализ РКИ, целью которых была оценка безопасности и эффективности терапии с использованием внутривенных препаратов железа, в ходе проведения которых изучались данные пациентов, находящихся на гемодиализе, а также данные пациентов с ХПН, не использующих гемодиализ, позволили сделать вывод о том, что применение внутривенных препаратов железа связано со значительно более высоким риском развития инфекции по сравнению с применением пероральных препаратов железа или неприменением препаратов железа.⁹⁰ Однако весомость данных результатов оказалась несколько сниженной вследствие того, что задача изучения факторов, влияющих на развитие инфекции, во многих коллективных исследованиях не входила в число заранее определенных конечных точек, и поэтому, оценивая результаты этой группы исследований, нельзя исключить присущую им ту или иную степень погрешности.⁹¹

Данные пациентов с ХПН, находящихся на перитонеальном диализе и пациентов, не находящихся на гемодиализе.

В настоящее время пока еще не собрана достаточно репрезентативная база данных о влиянии терапии с использованием внутривенных препаратов железа на риск развития инфекции у пациентов с ХПН, находящихся на перитонеальном диализе и у пациентов, не находящихся на гемодиализе. В исследовании 379 пациентов на перитонеальном диализе в течение 6 месяцев после применения внутривенных препаратов железа, особенно в случае декстрана железа, наблюдалось больше случаев перитонита по сравнению с тем их количеством, которое было отмечено в течение 6 месяцев до применения внутривенных инфузий препарата железа (15 эпизодов по сравнению с 8 эпизодами, соответственно, на протяжении 6 месяцев), однако указанное расхождение данных не было статистически значимым.⁹² Недавнее РКИ, проведенное Agarwal et al.,⁹³ в котором предложен сравнительный анализ результатов двух методов лечения пациентов с ХПН, не находящихся на гемодиализе, – терапии с применением перорального препарата железа и терапии, использующей внутривенные препараты железа, показало более высокий уровень серьезных неблагоприятных событий в группе, получавшей внутривенные препараты железа, причем в этой группе было отмечено увеличение случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний и инфекций, требующих госпитализации пациентов. Вместе с тем, следует учитывать, что рассматриваемое исследование проходило на базе одного исследовательского центра, и проводилось оно одним исследователем, самостоятельно анализировавшим все серьезные неблагоприятные события, опираясь при этом лишь на данные 99 испытуемых, которые дошли до завершающей стадии этого исследования. Также не совсем понятно, почему результаты Agarwal et al.⁹³ так сильно расходятся с данными, о которых сообщалось в значительно более крупном многоцентровом исследовании FIND-CKD 94, в котором приняли участие 626 пациентов, страдающих ХПН и не находящихся на гемодиализе, из различных стран мира; при этом важным фактором является то, что в этой крупномасштабной исследова-

тельской работе использовались намного более репрезентативные данные в пациенто-годах, относящиеся к длительному периоду врачебного наблюдения за пациентами уже после завершения клинического исследования. Несмотря на то, что в рамках проведения FIND-CKD пациентам были назначены более высокие дозы карбоксимальтозы железа (FCM) внутривенно, никаких сообщений о проблемах безопасности не было зарегистрировано, и действительно, случаи инфекций, отраженные в сравнительном анализе (неблагоприятные события: 33,1% – 34,0% – 30,4%; серьезные неблагоприятные события: 3,9% – 3,3% – 3,8%) и кардио-васкулярные осложнения (6,5% – 4,7% – 4,5%), были одинаковыми во всех трех группах (прием карбоксимальтозы железа при высоком уровне ферритина, прием карбоксимальтозы при низком уровне ферритина и прием пероральных препаратов железа, соответственно).

Таким образом, доказательная база относительно определения степени опасности/безопасности введения препаратов железа и, соответственно, степени вероятности риска заражения основывается в основном на наблюдательных исследованиях пациентов, находящихся на гемодиализе, а такие исследования вследствие своей специфики отличаются определенной противоречивостью. Несмотря на противоречивость данных по проблеме безопасности применения внутривенных препаратов железа и ассоциированных с ними риском развития инфекции, мы пришли к выводу о том, что существующие рекомендации KDIGO, которые требуют сбалансировать потенциальную пользу и риски, связанные с терапией на основе внутривенных препаратов железа, а также не применять внутривенные препараты железа при лечении пациентов с активной системной инфекцией, по-прежнему остаются обоснованными и актуальными.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Безопасность применения внутривенных препаратов железа вызывает обоснованное беспокойство, что становится вполне очевидно, если принять во внимание хорошо известный риск проявления опасных для жизни неблагоприятных реакций организма на высокомолекулярный декстран железа и другие устаревшие на сегодняшний день составы препаратов. Хотя считается, что именно декстрановый компонент препарата предположительно вызывает эти неблагоприятные реакции, общий риск применения парентеральных препаратов железа в настоящее время нуждается в уточнении, поскольку сейчас доступны новые составы препаратов, которые позволяют ввести полные заместительные дозы в течение 15-60 минут, а также и новые способы возмещения дефицита железа, в частности, добавление препаратов железа в диализат и использование железосодержащих фосфатных связующих.

Таблица 2 | Общие классификации гиперчувствительности к лекарственным препаратам

Анафилактические реакции

- Характеризуются вовлечением в процесс 2 или более систем организма (кожи, кишечника, респираторной системы, сердечно-сосудистой системы)
- Объективные признаки бронхоспазма, стридора, гипотонии, тяжелой генерализованной крапивницы, тошноты, боли в животе

Незначительная инфузионная реакция

- Часто описывается как ощущение давления в грудной клетке или поясничной области, которое сопровождается покраснением, появлением легкой крапивницы (которая также может не наблюдаться), но без гипотонии или вовлеченности других органов

Вспышка ранее существовавших иммунных и/или воспалительных заболеваний, особенно ревматоидного артрита

- Проявление в виде артралгии

Как правило, невозможно предсказать, у кого из пациентов может возникнуть гиперчувствительность, однако приводимые ниже характеристики пациентов могут указывать на то, что эти пациенты входят в группу риска:

- Наличие аллергической реакции на какой-либо внутривенный препарат железа в анамнезе
- Умеренная и тяжелая формы астмы
- Наличие множественных случаев развития гиперчувствительности или аллергии на лекарственные препараты в анамнезе¹¹⁶
- наличие иммунологического заболевания (например, аутоиммунных нарушений) в анамнезе
- Нарушения, связанные с лаброцитами
- Высокий уровень насыщения трансферрина или низкие уровни трансферрина в плазме крови, что может увеличить вероятность циркуляции лабильного железа во время инфузии^{117,118}

Могут возникнуть местные кожные реакции на экстравазированное железо. Факторы риска, связанные с инфузией препарата, такие как использование более высоких доз и высокая скорость инфузии¹¹⁸, также должны учитываться при оценке любых потенциальных реакций на введение препарата железа. До сих пор неясно, имеется ли у препаратов-дженериков большая способность усугублять реакции на лабильное железо.

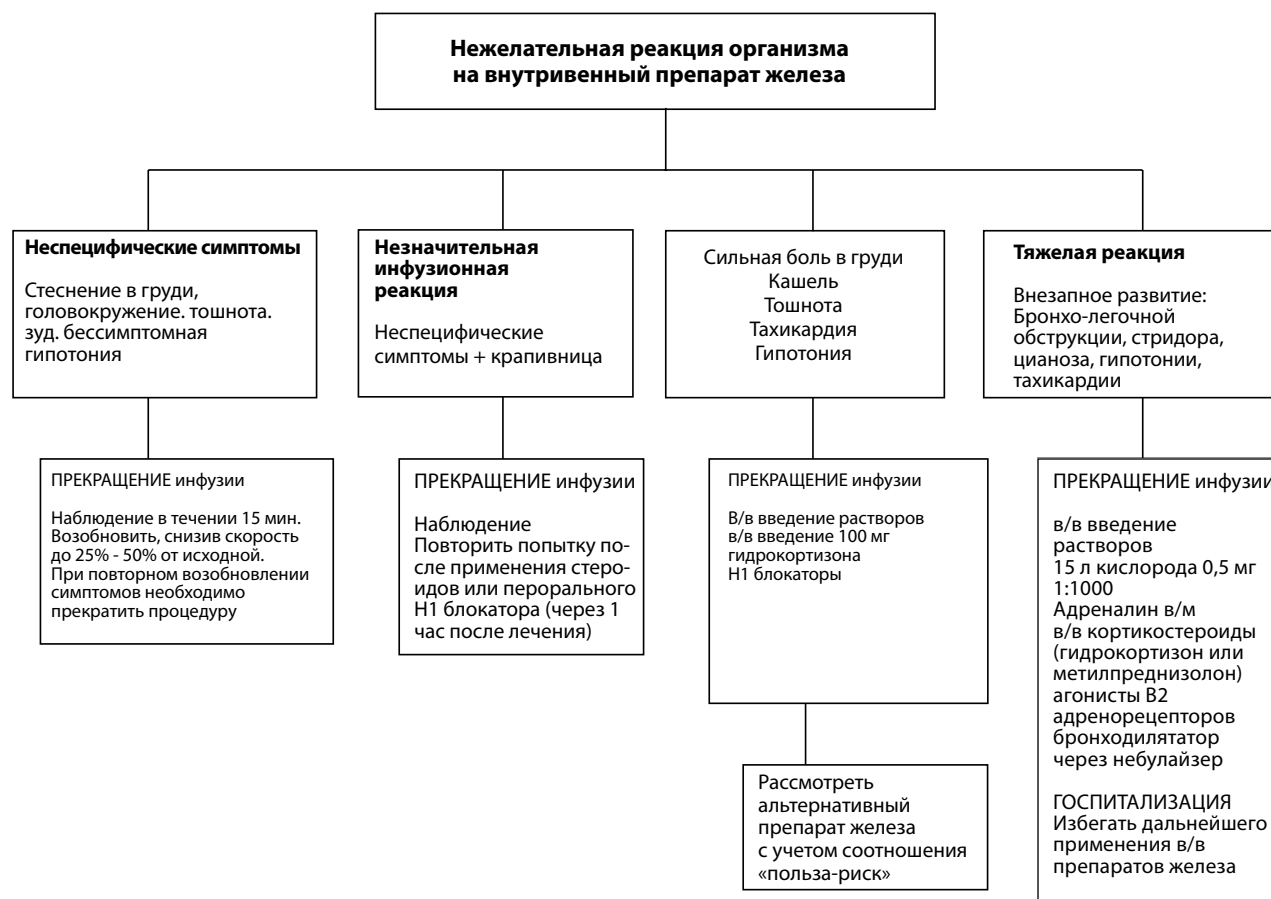


Рисунок 3 | Рекомендуемый алгоритм контроля реакций организма на внутривенный препарат железа. Оптимальное клиническое лечение тяжелой анафилаксии включает в себя применение адреналина в качестве основного антианафилактического препарата, для внутримышечного введения 0,5 мг в разведении 1:1000. При необходимости эту процедуру следует повторить спустя 5-10 минут. Следует назначать дополнительную высокоскоростную подачу кислорода (> 15 литров в минуту) при использовании кислородной маски. Объемную дозировку следует вводить, используя 1 литр кристаллоидного раствора в дополнение к антигистамину (блокатор H₁) и кортикостероидам для предотвращения развития длительной или двухфазной анафилаксии. Для неспецифических реакций достаточными могут оказаться такие меры, как остановка инфузии как минимум на 15 минут и контролирование реакций (например, пульса, артериального давления, частоты дыхания и насыщения крови кислородом). Если у пациента будет наблюдаться некоторое улучшение, то инфузию препарата железа можно возобновить при снижении скорости его введения, которая должна составлять 25-50% от начальной скорости инфузии, причем введение препарата должно проводиться в условиях непрерывного мониторинга всех стадий данной процедуры. При наличии легких реакций в случае возобновления внутривенного введения препарата железа следует оценить необходимость применения блокаторов H₁ и кортикостероидов; что касается мониторинга, то его следует продолжать после процедуры в течение 1 часа. Если при приостановке введения препарата реакция ослабевает, то повторная попытка введения препарата железа с тем же составом или другим составом может быть предпринята только при возможности проведения мониторинга. Следует вводить значительно более низкую дозу препарата железа или перейти на сниженную скорость инфузии для того, чтобы быть уверенным в том, что отмеченная реакция, с определенной степенью вероятности, связана с дозой и выделением лабильного железа. IMI, внутримышечная инъекция; IVI, внутривенная инфузия. Несмотря на редкость возникновения рассмотренных выше реакций, участники конференции сочли своей первоочередной задачей дать оценку известным характеристикам реакций на внутривенное введение препаратов железа, а также предложить ряд рекомендаций относительно того, каким образом эти реакции следует контролировать.

Реакции на внутривенное введение препаратов железа

Побочные эффекты пероральных препаратов железа отличаются высокой распространенностью и встречаются у 60% пациентов⁹⁵, наиболее частыми из них являются запор и тошнота, которые могут привести к снижению приверженности пациентов к пероральному приему препаратов железа. Имеются данные о возникновении анафилаксии при пероральном приеме препаратов железа, однако эта реакция встречается крайне редко.⁹⁶

Внутривенно препараты железа первоначально вводили в виде оксида железа, при этом было установлено, что он имеет неприемлемо высокий показатель возникновения токсических реакций.⁹⁷ Сначала считалось, что токсичность в значи-

тельной степени обусловлена лабильным железом, поэтому в состав последующих препаратов железа была введена соль железа, заключенная в углеводную оболочку, для которой, как правило, использовался декстранный полимер, сахароза или глюконат. В результате полученный размер комплекса определяет кинетические характеристики высвобождения, причем декстран железа высвобождает железо медленнее, чем низкомолекулярные составы. Следовательно, при назначении препаратов железа в виде единой инфузии рекомендуются более низкие дозы сахарозы железа и глюконата железа с целью минимизации риска достижения более высоких уровней лабильного железа и, как следствие этого, развития потенциальных нежелательных реакций. За исключением

Таблица 3 | Практические советы по контролю за развитием гиперчувствительности при внутривенном введении препаратов железа

- Первая доза (либо при наличии ХПН, либо при диализе) должна проводиться в медицинском учреждении.
- Несмотря на отсутствие свидетельств того, что при инфузии препаратов железа суммарные дозы могут ассоциироваться с достаточно высокой степенью риска¹¹⁹ внутривенно вводимые дозы глюконата железа или сахарозы железа не должны превышать 125 мг или 200 мг/диализ, соответственно, вследствие существования потенциального риска того, что железо не будет мгновенно связываться трансферрином, в результате может повыситься вероятность развития нежелательной реакции из-за концентрации лабильного железа.
- На данный момент не представлено никакого физиологически значимого обоснования необходимости проводить наблюдения за пациентами в течение 30 минут после введения препарата железа, поскольку внутривенное введение препарата железа не должно ассоциироваться с задержкой развития тяжелой реакции (что наблюдается при подкожном введении антигена при вакцинации или при проведении аллерген-специфической иммунотерапии).
- Нет доказательств того, что предварительное лечение кортикостероидами или антигистаминными препаратами (блокаторами H₁ гистаминовых рецепторов) снижает риск возникновения тяжелых реакций на внутривенные препараты железа. Как ни парадоксально, но при быстрой инфузии внутривенные антигистаминные препараты могут ассоциироваться с появлением нежелательных побочных эффектов, особенно сонливости или покраснения кожи.¹²⁰ Следовательно, предварительная терапия кортикостероидами или антигистаминными препаратами не может быть рекомендована тем пациентам, у которых была выявлена предрасположенность к возникновению потенциально опасной гиперчувствительности. Протоколы десенсибилизации, направленные на ограничение реакций гиперчувствительности, еще не приняты, и вследствие этого не рекомендуется их использовать.
- Юрисдикционные требования в отношении применения внутривенных препаратов железа отличаются вариативностью и, следовательно, должны тщательным образом выполняться. Например, в 2013 году Европейское агентство по оценке лекарственных средств (ЕМА) выработало специальные рекомендации после получения сообщений о не-однократных случаях развития гиперчувствительности у 3 беременных женщин, получавших препараты, представляющие собой низкомолекулярные соединения декстрана железа,¹²¹ выполнение предоставленных Агентством рекомендаций обеспечило полное выздоровление этих пациенток. Данные рекомендации были распространены на все группы пациентов, которым были назначены какие-либо внутривенные препараты железа. Настоящая конференция согласилась с нынешней позицией Европейского агентства по оценке лекарственных средств, согласно которой все препараты железа, используемые для внутривенного введения, редко вызывают гиперчувствительность; вместе с тем на конференции было отмечено, что общее количество отчетов о повышенной степени риска железосодержащих препаратов этого типа, представляющих реальную опасность для жизни пациентов, на сегодняшний день незначительно. Несмотря на то, что собранные данные показывают наличие четкой взаимосвязи между применением препаратов железа и развитием гиперчувствительности, они не могут использоваться для выявления расхождений в профилях безопасности лекарственных препаратов, имеющих различные составы. Участники конференции согласились с тем, что внутривенные препараты железа не должны применяться в первом триместре беременности. Участники конференции также пришли к заключению, что тестовая доза ни при каких обстоятельствах не может использоваться в целях прогнозирования той или иной степени риска развития гиперчувствительности при внутривенном введении препаратов железа.

ХПН, хроническая почечная недостаточность; ЕМА, Европейское агентство по оценке лекарственных средств.

Таблица 4 | Рекомендации по проведению исследований

- Влияние низкобелковых диет и сопутствующих лекарств на дефицит железа в организме все еще недостаточно изучено. Более глубокое понимание механизмов и детерминант абсорбции пероральных препаратов железа будет способствовать выявлению предикторов абсорбции железа, которые могли бы стратифицировать пациентов для будущих исследований, посвященных проблематике перорального применения железосодержащих препаратов.
- Оценки потери железа обычно ограничиваются только анализом его потерь, связанных с проведением соответствующих процедур и лабораторных тестов, и не учитывают потери железа в желудочно-кишечном тракте. Более точные оценки потери железа в кишечнике должны проводиться в значительном количестве популяций пациентов, которые не проходят для этой цели процедуру специального отбора, а именно: в группах пациентов, находящихся на гемодиализе, в группах пациентов, не находящихся на гемодиализе, а также в группах пациентов, страдающих ХПН.
- Особую ценность представляла бы разработка методологии объективного определения запасов железа в организме и его распределения в тканях у пациентов с ХПН и пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности. Уточнения требует вопрос о роли МРТ в выявлении клинически значимых изменений содержания железа в тканях организма пациента (дальнейшее изучение данного вопроса предполагает проведение сравнительного анализа процесса абсорбции железа клетками Купфера ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и процесса абсорбции железа гепатоцитами паренхимы печени). Может ли накопление железа потенциально усугублять другие сопутствующие заболевания у пациентов, страдающих ХПН (например, вирусный гепатит, неалкогольный стеатогепатит)?
- Исследования должны оценить, применимы ли пороговые значения, свидетельствующие о повышенном риске повреждения органов у пациентов с наследственным гемохроматозом гена HFE (например, уровень насыщения трансферрина (TSAT) > 45%, ферритина > 1000 мкг/л), к оценке состояния пациентов, страдающих ХПН, и являются ли менее критические значения также маркерами потенциальной опасности для их здоровья.
- Необходимо провести исследование с целью определения того, имеет ли терапия с применением препаратов железа клинически значимые положительные эффекты помимо стимуляции эритропоэза у пациентов, страдающих ХПН. Обоснованность данного концептуального положения была подтверждена в результате проведения клинических исследований пациентов с хронической сердечной недостаточностью,¹²² а также пациентов с легочной артериальной гипертензией,¹²³ синдромом беспокойных ног,^{124,125} и женщин в преклимактерическом возрасте с низким уровнем ферритина.^{126,127}
- Следует уточнить роль гепсидина как предиктора прогрессирования анемии и потенциальных кардио-васкулярных событий у пациентов, страдающих ХПН и не находящихся на гемодиализе.^{34,35,128} Дальнейшие исследования также должны уточнить, имеет ли гепсидин независимый проатерогенный эффект при уремии и может ли его модуляция смягчать ремоделирование артерий и атеросклероз.
- Необходимо провести исследования, которые могли бы определить, могут ли ослабленные механизмы антиоксидантной защиты при уремии продлевать и/или усилить окислительный стресс, индуцированный инъекциями препарата железа.¹²⁹ Поскольку доступные составы препаратов железа, вводимые внутривенно, отличаются гетерогенной структурой, неодинаковым показателем стабильности и различными фармакокинетическими профилями³⁰, следует провести исследования, которые могли бы предоставить развернутый анализ специфического воздействия различных соединений железа, используемых для внутривенного введения, которое они оказывают на величину и временную характеристику как уже выявленных, так и новых биомаркеров окислительного стресса.
- Необходимо проспективные контролируемые исследования для изучения вопроса о том, могут ли препараты железа оказывать стимулирующее воздействие на развитие атеросклероза и ремоделирование артерий, а также на увеличение показателя летальных исходов в случае кардио-васкулярных осложнений, особенно в уязвимых подгруппах пациентов, например, страдающих ХПН, осложненной сахарным диабетом и/или хроническим воспалительным процессом.
- Существует настоятельная необходимость в проведении РКИ для оценки относительной безопасности и эффективности внутривенного введения препаратов железа при лечении связанной с ХПН анемии, что представляется особенно актуальным в отношении четко определенных ожидаемых результатов клинического исследования, возникновения риска инфицирования, а также других исходов терапии, имеющих непосредственное отношение к здоровью пациентов. Требуют дальнейшего совершенствования методологические аспекты разработки дизайна РКИ, что предполагает рассмотрение таких вопросов, как (i) рандомизированное распределение пациентов по группам на основе установленных критериев: с высокой/низкой дозой внутривенно вводимых препаратов железа, с высоким/низким показателем сыровоточного ферритина, с болюсным введением препарата/поддерживающей дозировкой, получающих препараты железа с различным составом/плацебо внутривенно; (ii) использование кластерных РКИ (т. е. рандомизированных относительно исследовательских центров); (iii) применение резервной терапии для пациентов, у которых развивается дефицит железа, с целью поддержания уровня гемоглобина выше 9 г/дл (10-12 г/дл); (iv) введение фиксированной дозы эритропоэзстимулирующего препарата (ЭСП); (v) изучение исходов терапии с учетом показателей ее составляющих, таких как дозирование ЭСП, переливание крови, возникновение инфекций, уровень смертности, появление кардио-васкулярных осложнений (например, инсульта и инфаркта миокарда), уровень качества жизни пациентов и др.
- Должны проводиться наблюдательные исследования преддиализных пациентов, страдающих ХПН, реципиентов почечного трансплантата и пациентов на перитонеальном диализе с целью определения рисков развития инфекции и кардио-васкулярных осложнений, а также потенциальных терапевтических эффектов в этих популяциях в результате использования внутривенно вводимых препаратов железа.
- Экспериментальные исследования с использованием подопытных животных с уреимией должны проводиться для проверки влияния внутривенных препаратов железа на активную инфекцию и риск развития новых инфекций при контакте с патогенами, наиболее часто встречающимися в популяции пациентов, страдающих ХПН (например, золотистый стафилококк, коагулазонегативный стафилококк и грамотрицательные бактерии). Приводят ли нарушения обмена железа в организме человека к обострению латентных или хронических инфекций, таких как туберкулез, подострый бактериальный эндокардит или гепатит С?
- Следует использовать стандартизованный опросник, составленный на основе адаптированной версии классификации неблагоприятных реакций на лекарственные средства, предложенной Рингом и Мессмером, для регистрации всех случаев возникновения неблагоприятных реакций на внутривенный препарат железа.¹³¹ Внедрение такого опросника в практику проведения клинических исследований могло бы способствовать его использованию в различных юрисдикционных системах, что, в свою очередь, способствовало бы выявлению и оказанию помощи тем пациентам, которые имеют предрасположенность к развитию неблагоприятных реакций в результате применения внутривенных препаратов железа.
- По возможности в будущих исследованиях следует обратить особое внимание на значимость измерений уровня триптазы при острой гиперчувствительности. Важно отметить, что эти измерения не следует проводить непосредственно после появления неблагоприятной реакции, их надлежит осуществлять спустя 1 час после появления соответствующих симптомов, а через несколько дней следует проводить базовое измерение уровня триптазы. Дополнительное измерение компонентов комплемента C3a/C5a и C4 могло бы предоставить информацию о наличии иммуно-опосредованных реакций.

СНФ, хроническая сердечная недостаточность; ХПН, хроническая почечная недостаточность; CV, кардио-васкулярные; ЭСП, эритропоэзстимулирующий препарат; терминальная стадия ПН, терминальная стадия почечной недостаточности; ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; НЬ, гемоглобин; ГД, гемодиализ; МРТ, магнитно-резонансная томография; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; РЭС, ретикулоэндотелиальная система; TSAT, насыщение трансферрина.

более высокомолекулярного декстрана железа, статистические различия в побочных реакциях на различные железосодержащие препараты не могут быть количественно определены и вряд ли окажутся значительными при низкой частоте возникновения неблагоприятных реакций. Вместе с тем, участники конференции продемонстрировали полное единство мнений относительно оценки терапевтической пользы высокомолекулярного декстрана железа: на конференции было заявлено о нецелесообразности использования данного препарата вследствие того, что его применение вызывает неблагоприятные побочные реакции; при этом было подчеркнuto, что отказ от его применения не окажет отрицательного влияния на результаты терапии, поскольку в настоящее время имеются альтернативные препараты, ассоциирующиеся с более низким абсолютным риском возникновения нежелательных реакций.

Пациентам, страдающим ХПН и находящимся/не находящимся на гемодиализе, принимающих/не принимающих ЭСП, появление препаратов железа, состав которых позволяет проводить их более быстрое введение в организм пациентов (например, низкомолекулярного декстрана железа, карбоксимальтозы железа (FCM), изомальтозата железа 1000, ферумокситола), может принести большую пользу. Эти препараты могут быть конкурентоспособными альтернативами пероральным препаратам железа и, несмотря на их более высокую стоимость, в определенных медицинских учреждениях могут быть экономически эффективными.⁹⁸⁻¹⁰¹

В ситуации отсутствия полной ясности в отношении причин возникновения системных реакций на внутривенные препараты железа мы предлагаем классификацию, основанную на принципе степени тяжести побочной реакции, которая впоследствии может быть использована для выработки рекомендаций с учетом дифференцированного подхода к острой и долгосрочной терапии возникших осложнений (Таблица 2).

Анафилактические (тяжелые, опасные для жизни) реакции. Было показано, что скорость возникновения опасных для жизни побочных реакций, инициированных высокомолекулярным декстраном железа в 3-4 раза выше соответствующего показателя низкомолекулярного декстрана (11,3 по сравнению с 3,3 на миллион пациентов); высокомолекулярный декстран железа также превышает соответствующие показатели глюкозата железа и сахарозы железа (0,9 и 0,6 на миллион человек, соответственно).¹²⁰ Исключение высокомолекулярного декстрана железа, который больше не имеется в продаже, позволило значительно снизить показатель возникновения анафилактических реакций, их частота <1: 200 000. Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США опубликовало обновленную информацию о тяжелых реакциях гиперчувствительности, вызываемых ферумокситолом, и рекомендовало ограничить масштабы его назначения.¹⁰⁵

На сегодняшний день ни фармацевтическая документация, ни опубликованные исследования не содержат каких-либо убедительных доказательств того, что анафилактические реакции могут быть вызваны внутривенным введением растворимого пиррофосфата трехвалентного железа¹⁰⁴ или пероральным цитратом железа¹⁰⁵ или, например, соединением железа, которое в настоящее время находится в стадии разработки, – полипептидом гемового железа.¹⁰⁶ Однако, даже с учетом редкости возникновения анафилактических реакций при использовании любого пути введения препарата железа, нельзя сделать вывод о том, что пероральное или внутривенное введение железа никоим образом не связано с риском.

До сих пор отсутствуют аллергологические исследования, которые могли бы предоставить установленные и подтвержденные данные (полученные, например, на основе кожной пробы или тестов *in vitro*) с целью прогнозирования или подтверждения реакций гиперчувствительности. В будущем более совершенная клиническая документация, систематизирующая собранные данные по реакциям гиперчувствительности на препараты железа также должна включать в себя результаты аллергологической работы по выявлению возможных, но пока еще недоказанных факторов риска, таких как астма, мастоцитоз, одновременное использование лекарств (например, бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента) и атопический статус.

Слабые инфузионные реакции. Слабые инфузионные реакции не являются редкостью, для них характерными симптомами являются такие, как покраснение, легкий дискомфорт в груди, головокружение, предобморочное состояние, тошнота и зуд. На практике иногда наблюдается бессимптомная гипотония, но она считается неспецифической реакцией, однако только в тех случаях, когда препарат железа не является для пациента аллергеном, который был выявлен на предшествующем этапе лечения. У некоторых пациентов может развиваться миалгия или артралгия, так называемая

реакция Фишбеина, которая обычно имеет самоограничивающийся характер и не требует лечения адреналином или антигистаминами. Такие слабые инфузионные реакции могут быть диагностированы на основе их характерного свойства – способности проходить после прекращения инфузии или снижения ее скорости и,¹⁰⁷ как правило, они не исключают продолжения использования внутривенно вводимых препаратов железа.

Контроль за возникновением реакций гиперчувствительности на внутривенное введение препаратов железа. Пациенты, у которых была зарегистрирована угрожающая жизни реакция на внутривенное введение препаратов железа, должны прекратить принимать их. Однако, в случае появления у пациентов большего количества признаков слабой реакции гиперчувствительности, пробное применение препарата с альтернативным составом следует перенести на более отдаленные сроки и провести соответствующий мониторинг.¹⁰⁸ Алгоритм управления реакциями на внутривенные препараты железа показан на Рисунке 3. Практические рекомендации по контролю за развитием этих реакций также приведены в Таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать окончательных выводов относительно потенциальной опасности введения пациентам высоких доз препаратов железа при высоком уровне ферритина. Однако на этой конференции были определены дискуссионные проблемы, представляющиеся наиболее актуальными для будущих исследовательских программ (Таблица 4); на конференции был сделан вывод о существовании острой необходимости в проведении многочисленных РКИ с целью устранения дефицита в базе фактических данных по выделенной актуальной проблематике. В настоящее время выполняется исследование, PIVOTAL,¹⁰⁹ в которое идет набор 2 080 пациентов, находящихся на гемодиализе в 55 исследовательских центрах в Соединенном Королевстве; рандомизация пациентов на две группы осуществляется в соответствии с утвержденными схемами получения ими внутривенных препаратов железа: первая группа включает в себя пациентов, которым надлежит принимать высокие дозы железосодержащих препаратов, а вторая группа сформирована из пациентов, которым рекомендованы низкие дозы соответствующих препаратов; программа данного клинического исследования предусматривает нахождение пациентов под плановым наблюдением после завершения исследования в течение 2-4 лет. В ходе исследования должна проводиться оценка установленных конечных точек, таких как смерть, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность и инфекции. В то же время на современном этапе исследований, в ситуации недостатка надежных научных данных, нефрологом было бы полезно прийти к широкому признанию установленных преимуществ и ограничений терапии, проводимой путем внутривенного введения препаратов железа.

РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

Иэн К. Макдугалл: заявлено о получении гонорара за консультационные услуги от компаний AMAG, Pharmacosmos, Takeda и Vifor; гонораров докладчика от компаний Vifor и получении научно-исследовательской поддержки от компании Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Андреас Дж. Бирхер: заявлено о получении гонораров докладчика от компаний Vifor. Кай-Уве Экардт: заявлено о получении гонорара за консультационные услуги от компаний Amgen, Johnson & Johnson, Sandoz-Hexal и Vifor и гонораров докладчика от компаний Amgen и Roche. Грегорио Т. Обрадур: заявлено о получении гонораров за консультационные услуги от компаний Abbvie и Amgen и гонораров докладчика от компаний Abbott Nutrition, Abbvie и Amgen. Кэрол А. Поллок: заявлено о получении гонораров за консультационные услуги от компаний Amgen (Австралия), Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen Cilag и Merck Sharp & Dohme; гонораров докладчика от компаний Astra Zeneca, Janssen Cilag и Merck Sharpe & Dohme; о получении научно-исследовательского гранта от Совета по научным исследованиям Австралии, некоммерческой организации Diabetes Australia, компании Hillcrest Foundation и Фонда исследований в области ювенильного диабета JDRF. Петер Штенфинкель: заявлено о получении гонораров за консультационные услуги от компаний Abbvie, Amgen, Keryx, Pfizer и Vifor и гонораров докладчика от компаний Asahi, Bayer и Keryx. Дорине В. Свинкельс: заявлено о получении научно – исследовательского гранта от Европейского консорциума EUROCALIN (European Consortium for AntiCALINs) и о подаче заявки в Нефрологический фонд Дании на финансирование исследований. Будучи сотрудником Медицинского центра Университета Св. Радбуда (Неймеген), Дорине В. Свинкельс также является аффилированным лицом университета для представления его инициативы на сайте Hepcidinanalysis.com, в рамках которой на безвозмездной основе измерения гепсидина предоставляются членам научного, коммерческого и клинического сообществ. Гюнтер Вайс: заявлено о получении гонораров за консультационные услуги от компаний Boehringer Ingelheim и Genzyme; гонораров докладчика от компаний Abbvie, Amgen, Boehringer Ingelheim, CorMedix, Genzyme, Merck Sharp & Dohme, Pfizer и Sanofi; о получении научно-исследовательского гранта от компании Genzyme. Он также заявил о получении гонораров докладчика

от компаний Pharmacosmos и Vifor. Гленн М. Чертов: заявлено о получении гонораров за консультационные услуги от компании AMAG и о получении научно – исследовательского гранта от компании Amgen (лично получил 1% от гранта). Конференция спонсировалась KDIGO и частично финансировалась за счет предоставления неограниченного количества академических грантов компаниями Akebia Therapeutics, Amgen, Bayer HealthCare, F. Hoffmann-La Roche Ltd., FibroGen, Keryx Biopharmaceuticals, Rockwell Medical, Pharmacosmos и Vifor Fresenius Medical Care.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ

Полный отчет о конференции

С дополнительным материалом можно ознакомиться, обратившись к онлайн-версии документа на сайте www.kidney-international.org.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:21-28.
- Rosenblatt SG, Drake S, Fadem S, et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1982;1: 232-236.
- Wizemann V, Buddensiek P, de Boor J, et al. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int Suppl.* 1983;16: S218-S220.
- Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif.* 2004;22:112-123.
- Flint S, Taylor E, Beavis J, et al. Increased iron requirement in hemodialysis patients on antiplatelet agents or warfarin. *Nephron Clin Pract.* 2009;113:c38-c45.
- Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:105-110.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87:144-152.
- Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2654-2657.
- Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:292-299.
- Stancu S, Barsan L, Stanciu A, et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:409-416.
- Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16: 1416-1423.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279-335.
- Tessitore N, Girelli D, Campostrini N, et al. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25: 3996-4002.
- Swinkels DW, Wetzels JF. Hepcidin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2450-2453.
- Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int.* 2009;75:976-981.
- van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:943-950.
- van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML, et al. Hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients is related to residual kidney function and not to treatment with erythropoiesis stimulating agents. *PLoS One.* 2012;7:e39783.
- Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, et al. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem.* 2011;57:1650-1669.
- Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, et al. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol.* 2012;87:977-983.
- Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, et al. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1681-1689.
- Gualdi R, Casalgrandi G, Montosi G, et al. Excess iron into hepatocytes is required for activation of collagen type I gene during experimental siderosis. *Gastroenterology.* 1994;107:1118-1124.
- Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med.* 1999;341:725-732.
- Ramm GA, Ruddell RG. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2005;25: 433-449.
- Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;65:1091-1098.
- Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:77-83.
- Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol.* 2012;89:87-93.
- Arosio P, Yokota M, Drysdale JW. Characterization of serum ferritin in iron overload: possible identity to natural apoferritin. *Br J Haematol.* 1977;36:199-207.
- van Bokhoven MA, van Deursen CT, Swinkels DW. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ.* 2011;342:c7251.
- Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1202:1-9.
- Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004;363:357-362.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105:855-861.
- Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med.* 2012;125:991 – 999.e1.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53:3-22.
- Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2570-2579.
- Charlytan DM, Pai AB, Chan CT, et al. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1238-1247.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002;62:1524-1538.
- Massy ZA, Stenvinkel P, Drueke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2009;22:405-408.
- Tucker PS, Dalbo VJ, Han T, et al. Clinical and research markers of oxidative stress in chronic kidney disease. *Biomarkers.* 2013;18:103-115.
- Kuo KL, Hung SC, Wei YH, et al. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1817-1826.
- Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, et al. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:1005-1012.
- Pai AB, Boyd AV, McQuade CR, et al. Comparison of oxidative stress markers after intravenous administration of iron dextran, sodium ferric gluconate, and iron sucrose in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2007;27:343-350.
- Martin-Malo A, Merino A, Carracedo J, et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2465-2471.
- Kamanna VS, Ganji SH, Shelkownikov S, et al. Iron sucrose promotes endothelial injury and dysfunction and monocyte adhesion/infiltration. *Am J Nephrol.* 2012;35:114-119.
- Rooyackers TM, Stroes ES, Kooistra MP, et al. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(suppl 1):9-16.
- Sullivan JL. Iron in arterial plaque: modifiable risk factor for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:718-723.
- Kautz L, Gabayan V, Wang X, et al. Testing the iron hypothesis in a mouse model of atherosclerosis. *Cell Rep.* 2013;5:1436-1442.

47. Kuo KL, Hung SC, Lee TS, et al. Iron sucrose accelerates early atherogenesis by increasing superoxide production and upregulating adhesion molecules in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2596-2606.
48. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3070-3080.
49. Druke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:2212-2217.
50. Reis KA, Guz G, Ozdemir H, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. *Int Heart J*. 2005;46:255-264.
51. Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One*. 2012;7:e50295.
52. Kshirsagar AV, Freburger JK, Ellis AR, et al. Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2013;8:e78930.
53. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*. 2012;366:348-359.
54. Zhang X, Rovin BH. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation. *Biol Chem*. 2013;394:231-238.
55. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science*. 2012;338:768-772.
56. Bachman E, Feng R, Trivison T, et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4743-4747.
57. Yang Q, Jian J, Katz S, et al. 17 β -Estradiol inhibits iron hormone hepcidin through an estrogen responsive element half-site. *Endocrinology*. 2012;153:3170-3178.
58. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythropoietin as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46:678-684.
59. Valenti L, Dongiovanni P, Motta BM, et al. Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:683-690.
60. Galesloot TE, Holeywijn S, Kiemeny LA, et al. Serum hepcidin is associated with presence of plaque in postmenopausal women of a general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:446-456.
61. Saeed O, Otsuka F, Polavarapu R, et al. Pharmacological suppression of hepcidin increases macrophage cholesterol efflux and reduces foam cell formation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:299-307.
62. Kuragano T, Itoh K, Shimonaka Y, et al. Hepcidin as well as TNF-alpha are significant predictors of arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2663-2667.
63. van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML, et al. Hepcidin-25 is related to cardiovascular events in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:3062-3071.
64. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:255-259.
65. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. 1992;86:803-811.
66. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:568-575.
67. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:671-684.
68. Roob JM, Khoschsorur G, Tiran A, et al. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:539-549.
69. Swarnalatha G, Ram R, Neela P, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients receiving intravenous iron therapy and the role of N-acetylcysteine in preventing oxidative stress. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:852-858.
70. Conner TA, McQuade C, Olp J, et al. Effect of intravenous vitamin C on cytokine activation and oxidative stress in end-stage renal disease patients receiving intravenous iron sucrose. *Biometals*. 2012;25:961-969.
71. Himmelfarb J, Ikizler TA, Ellis C, et al. Provision of antioxidant therapy in hemodialysis (PATH): a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:623-633.
72. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434:365-381.
73. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24-38.
74. Weinberg ED. Iron availability and infection. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:600-605.
75. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, et al. The struggle for iron—a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol*. 2010;12:1691-1702.
76. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:205-215.
77. Ganz T. Iron in innate immunity: starve the invaders. *Curr Opin Immunol*. 2009;21:63-67.
78. Ishida JH, Johansen KL. Iron and infection in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2014;27:26-36.
79. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:530-538.
80. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:975-984.
81. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:372-379.
82. Sirken G, Raja R, Rizkala AR. Association of different intravenous iron preparations with risk of bacteremia in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2006;66:348-356.
83. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, et al. Is systemic heparin a risk factor for catheter-related sepsis in dialysis patients? An evaluation of various biofilm and traditional risk factors. *Nephron Clin Pract*. 2007;107:c128-c132.
84. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1151-1158.
85. Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86:845-854.
86. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int*. 2015;87:162-168.
87. Tangri N, Miskulin DC, Zhou J, et al. Effect of intravenous iron use on hospitalizations in patients undergoing hemodialysis: a comparative effectiveness analysis from the DEClIDE-ESRD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:667-675.
88. Zitt E, Sturm G, Kronenberg F, et al. Iron supplementation and mortality in incident dialysis patients: an observational study. *PLoS One*. 2014;9:e114144.
89. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;39:130-141.
90. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f4822.
91. Munoz M, Auerbach M, Shander A. Re: Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 13 September 2013. Available at: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4822/rr/661826>. Accessed 17 September 2015.
92. Prakash S, Walele A, Dimkovic N, et al. Experience with a large dose (500 mg) of intravenous iron dextran and iron saccharate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2001;21:290-295.
93. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:905-914.
94. Macdougall IC, Bock AH, 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.
95. Chaplin S, Bhandari S. Oral iron: properties and current place in the treatment of anaemia. *Prescriber*. 2012;23:12-18.
96. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, et al. Anaphylaxis to oral iron salts. Desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:305-308.

97. Heath CW, Strauss MB, Castle WB. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia: the parenteral administration of iron. *J Clin Invest.* 1932;11:1293-1312.
98. Auerbach M, Strauss W, Auerbach S, et al. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *Am J Hematol.* 2013;88:944-947.
99. Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin.* 2010;26:473-482.
100. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-842.
101. Wikstrom B, Bhandari S, Barany P, et al. Iron isomaltoside 1000: a new intravenous iron for treating iron deficiency in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2011;24:589-596.
102. Moniem KA, Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients. *Trans Am Soc Nephrol.* 2007;9:37-42.
103. FDA strengthens warnings and changes prescribing instructions to decrease the risk of serious allergic reactions with anemia drug Feraheime (ferumoxytol). US Food and Drug Administration, Drug Safety Communications. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM440336.pdf>. Accessed 18 May 2015.
104. Fishbane SN, Singh AK, Cournoyer SH, et al. Ferric pyrophosphate citrate (Triferic) administration via the dialysate maintains hemoglobin and iron balance in chronic hemodialysis patients [e-pub ahead of print] *Nephrol Dial Transplant.* 13 July 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv277>.
105. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:543-552.
106. Barraclough KA, Brown F, Hawley CM, et al. A randomized controlled trial of oral heme iron polypeptide versus oral iron supplementation for the treatment of anaemia in peritoneal dialysis patients: HEMATOCRT trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4146-4153.
107. Auerbach M, Ballard H, Gaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet.* 2007;369:1502-1504.
108. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, et al. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract.* 2004;96:c63-c66.
109. EU Clinical Trials Register. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002267-25/GB>. Accessed 18 May 2015.
110. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:505-521.
111. Li JJ, Meng X, Si HP, et al. Hecpidin destabilizes atherosclerotic plaque via overactivating macrophages after erythrophagocytosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:1158-1166.
112. Ring J, Grosber M, Mohrenschrager M, et al. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy.* 2010;95:201-210.
113. Eschbach JW, Cook JD, Finch CA. Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci.* 1970;38:191-196.
114. Kooistra MP, Marx JJ. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2578-2582.
115. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, et al. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:82-88.
116. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:529-534.
117. Esposito BP, Breuer W, Slotki I, et al. Labile iron in parenteral iron formulations and its potential for generating plasma nontransferrin-bound iron in dialysis patients. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(suppl 1):42-49.
118. Van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:561-565.
119. Atalay H, Solak Y, Acar K, et al. Safety profiles of total dose infusion of low-molecular-weight iron dextran and high-dose iron sucrose in renal patients. *Hemodial Int.* 2011;15:374-378.
120. Barton JC, Barton EH, Bertoli LF, et al. Intravenous iron dextran therapy in patients with iron deficiency and normal renal function who failed to respond to or did not tolerate oral iron supplementation. *Am J Med.* 2000;109:27-32.
121. European Medicines Agency. Procedure no. EMEA/H/A-31/1322, September 2013.
122. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-2448.
123. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol.* 2014;175:233-239.
124. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD007834.
125. Mehmood T, Auerbach M, Earley CJ, et al. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med.* 2014;15:1473-1476.
126. Favrat B, Balck K, Breyman C, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women—PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2014;9:e94217.
127. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breyman C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118:3222-3227.
128. Niihata K, Tomosugi N, Uehata T, et al. Serum hepcidin-25 levels predict the progression of renal anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4378-4385.
129. Pai AB, Conner T, McQuade CR, et al. Non-transferrin bound iron, cytokine activation and intracellular reactive oxygen species generation in hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran or iron sucrose. *Biometals.* 2011;24:603-613.
130. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(suppl 2):S93-S98.
131. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;1:466-469.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Другие участники конференции

Джон У. Адамсон, США; Тадао Такизава, Япония; Стефан Д. Анкер, Германия; Майкл Ауэрбах, США; Питер Барани, Швеция; Анатолий Бесараб, США; Сунил Бхандари, Соединенное Королевство; Иоав Кабанчик, Израиль; Алан Дж. Коллинз, США; Даниэль У. Койн, США; Анхель Л.М. де Франсиско, Испания; Стивен Фишбейн, США; Карло А.И.М. Гайяр, Нидерланды; Томас Ганц, США; Дэвид Джей Голдсмит, Соединенное Королевство; Хаим Гершко, Израиль; Ева А. Янковска, Польша; Кирстен Л. Йохансен, США; Камиар Калантар-Заде, США; Филип А. Калра, Соединенное Королевство; Бертрам Л. Касиск, США; Франческо Локателли, Италия; Иоланта Малышко, Польша; Герт Майер, Австрия; Лоуренс Р. МакМаон, Австралия; Ашраф Михаил, Соединенное Королевство; Элизабета Немет, США; Эми Бартон Пай, США; Патрик С. Парфрей, Канада; Роберто Пекойтс Филью, Бразилия; Симон Д. Роджер, Австралия; Гай Ростокер, Франция; Жак Роттембур, Франция; Аджай К. Сингх, США; Ицхак Шлотки, Израиль; Брюс С. Спиновиц, США; Дер-Чернг Тарнг, Тайвань; Франческа Тентори, США; Хорхе Э. Тоббли, Аргентина; Юсуке Цукамото, Япония; Носратола Д. Вазири, США; Вольфганг С. Винкельмейер, США; С. Дэвид Уилер, Соединенное Королевство; Елена Захарова, Россия