

# Хорошо ли мы лечим дефицит железа при анемии ХБП у пациентов на гемодиализе? Связь между ферритином сыворотки и 1-годовой выживаемостью

Л.И. Аниконова<sup>1</sup>, В.Ю. Ряснянский<sup>1</sup>, Г.Д. Шостка<sup>1</sup>, К.А. Вишневецкий<sup>2</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>3</sup>, К.Г. Старосельский<sup>4</sup>, А.Р. Габдрахимова<sup>4</sup>, Г.Ю. Тимоховская<sup>5</sup>, А.Н. Исачкина<sup>1</sup>, П.Н. Кислый<sup>6</sup>, В.П. Дору-Товт<sup>7</sup>, И.В. Жданова<sup>8</sup>, И.В. Пермяков<sup>1</sup>, А.Г. Шостка<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

<sup>2</sup> Городская больница № 15, 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

<sup>3</sup> Городская Мариинская больница, 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

<sup>4</sup> Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс №2, 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

<sup>5</sup> Городская клиническая больница №31, 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

<sup>6</sup> СПбГУ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 190103, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, 154

<sup>7</sup> НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

<sup>8</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 197345, Россия, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

## How well do we treat iron deficiency in hemodialysis patients with CKD-anemia? Association between serum ferritin and 1-year patient survival

L.I. Anikonova<sup>1</sup>, V.Y. Ryasnyanskiy<sup>1</sup>, G.D. Shostka<sup>1</sup>, K.A. Vishnevskii<sup>2</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>3</sup>, K.G. Staroselsky<sup>4</sup>, A.R. Gabdrakhimova<sup>4</sup>, G.Y. Timokhovskaya<sup>5</sup>, A.N. Isachkina<sup>1</sup>, P.N. Kisly<sup>6</sup>, V.P. Doru-Tovt<sup>7</sup>, I.V. Zhdanova<sup>8</sup>, I.V. Permyakov<sup>1</sup>, A.G. Shostka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky ave, Saint-Petersburg, 195067, Russia

<sup>2</sup> City Hospital № 15, 4 Avangardnaya str., 198205, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny ave, 191014, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> B. Braun Avitum Rusland SB №2, 2 Kostyushko str., 196247, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> City Clinical Hospital № 31, 3 Dinamo ave, 197110, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint-Petersburg, Russia

<sup>7</sup> I.I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medicine, 3 Budapeshtskaya str., 192242, Saint-Petersburg, Russia

<sup>8</sup> A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 54 Optikov str., 19734, Saint-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** анемия, гемодиализ, железо, целевые уровни ферритина, выживаемость

Адрес для переписки: Людмила Ивановна Аниконова  
e-mail: anikonovasp@mail.ru

Corresponding author: Dr. Lyudmila Anikonova  
e-mail: anikonovasp@mail.ru

### Резюме

**Актуальность:** до сих пор отсутствует единое представление о том, какая стратегия использования внутривенных препаратов железа для больных ХБП 5Д является оптимальной, то есть, когда соблюдается баланс между пользой (достижение целевого гемоглобина) и безопасностью, и какова роль ферритина сыворотки в принятии решения по использованию железа.

**Цель:** оценить показатели гомеостаза железа у пациентов гемодиализной популяции Санкт-Петербурга в период 01.01.2017-01.01.2018 гг. Исследовать влияние высокого уровня ферритина и других факторов на 1-годовалую выживаемость пациентов. Сравнить результаты исследования гомеостаза железа за 2017 г. с аналогичными показателями в диализной популяции за 2004 г.

**Материалы и методы:** проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 843 пациента, получавших ГД в 9 центрах ЗПТ с применением однофакторного дисперсионного анализа, критериев корреляции Пирсона, Спирмена. Связь высокого ферритина и других факторов с выживаемостью оценивали методом Каплан-Мейера. Для сравнения ряда показателей гомеостаза железа у гемодиализных пациентов в 2017 г. и 2004 г. использовали материалы когортного исследования, опубликованные нами в 2005 г.

**Результаты:** медиана ферритина составила 351 [166; 634] мкг/л, медиана годовой дозы железа – 1300 мг/год [400; 2400]. В целевом диапазоне ферритина 200-500 мкг/л находились 34% больных, 16% имели ферритин >800. Однако в отдельных центрах доля больных с ферритином >800 мкг/л достигала 38%, >1200 – колебалась от 0 до 20,2%. Уровни ферритина не коррелировали с уровнем Hb. Выживаемость имела тенденцию к снижению при ферритине >800 мкг/л ( $p=0,063$ , критерий Уилкоксона-Бреслоу), была ниже при Hb <100 г/л, чем >100 ( $p<0,001$ ), при СРБ  $\geq 10$  мг/л, чем  $\leq 4$  ( $p<0,05$ ), при альбумине  $\leq 37$  г/л, чем >43 ( $p=0,001$ ). В 2017 г. показатели ферритина были несущественно выше ( $p=0,2$ ), используемые дозы внутривенного железа, ЭСА были выше ( $p<0,001$  для обоих показателей). Медиана Hb в 2017 г. составила 110 [105; 115] г/л, в сравнении с 95 [86; 106;  $p<0,001$ ] в 2004.

**Выводы:** показатели метаболизма железа у пациентов, получающих ГД в центрах ЗПТ Санкт-Петербурга, в целом демонстрируют взвешенный подход в использовании внутривенных препаратов железа. Использование агрессивной тактики применения железа, нацеленной на уровни ферритина >800 мкг/л, желательно избегать. Выявлена тенденция снижения 1-годовой выживаемости у пациентов при ферритине >800 мкг/л, зависимость выживаемости от уровня Hb, С-реактивного белка, альбумина сыворотки крови. Сравнение показателей гомеостаза железа в 2017 и 2004 гг. показало умеренное нарастание ферритина, увеличение доз внутривенного железа и ЭСА, большую долю пациентов с целевыми показателями гемоглобина.

### Abstract

**Relevance:** there is no consensus on which strategy of using intravenous iron for patients with CKD 5D is optimal in terms of the balance of benefit (achieving the target hemoglobin) and safety, and what is the role of serum ferritin in making decision to use iron.

**Aim:** to assess the iron homeostasis in patients of the hemodialysis (HD) population of Saint Petersburg in the period 01.01.2017-01.01.2018; to investigate the association between high ferritin level and 1-year survival; to estimate changes in iron metabolism in 2017 vs. 2004.

**Methods:** we studied the characteristics of 843 patients who received HD in 9 renal replacement therapy centers (RRT). The association of high ferritin and survival was evaluated using the Kaplan-Meier method. To compare the markers of the iron homeostasis in the HD patients in year 2017 versus 2004, we used our data published in 2005.

**Results:** median ferritin was 351 [166; 634]  $\mu\text{g/l}$ , median annual iron dose was 1300 mg/year [400; 2400]; 34% of patients were in the target ferritin range 200-500  $\mu\text{g/l}$ ; 16% had ferritin >800. However, in some centers, the proportion of patients with ferritin >800  $\mu\text{g/l}$  reached 38%, and those with >1200 ranged from 0 to 20.2%. Ferritin level did correlate with the Hb concentration. The survival rate tended to decrease with ferritin >800  $\mu\text{g/l}$  ( $p=0.063$ , Wilcoxon-Breslow criterion), was lower for Hb <100 g/l vs. >100 ( $p<0.001$ ), for CRP  $\geq 10$  mg/l vs.  $\leq 4$  ( $p<0.05$ ), for albumin  $\leq 37$  g/l vs. >43 ( $p=0.001$ ). In 2017, ferritin level increased slightly compared to 2004 ( $p=0.2$ ). The median Hb was 110 [105; 115] g/l in 2017, compared to 95 [86; 106;  $p<0.001$ ] in 2004.

**Conclusions:** markers of the iron homeostasis in patients receiving HD in the RRT centers of St. Petersburg generally demonstrate a balanced approach to the use of intravenous iron. Aggressive tactics, aimed at ferritin levels >800  $\mu\text{g/l}$ , should be avoided. There is a tendency of decreased survival rate for patients with ferritin >800  $\mu\text{g/l}$ , and the dependence of survival rate on the level of Hb, C-reactive protein, and albumin. Comparison of the iron homeostasis markers in 2017 and 2004 showed a slight increase in ferritin level, higher proportion of patients reaching the target hemoglobin levels.

**Key words:** anemia, hemodialysis, iron, target ferritin levels, survival rate

## Введение

Анемия и нарушение гомеостаза железа широко распространено у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и связано со значительными неблагоприятными последствиями [1]. Добавление железа для лечения анемии этих пациентов является эффективной и обоснованной терапией [2-4]. Пациенты с ХБП на гемодиализе (ХБП 5Д) имеют потери железа, в 4-8 раз превышающие потери у здоровых лиц, что вызвано увеличением гастроинтестинальных кровопотерь, потерями крови во время процедур гемодиализа (ГД), лабораторных заборов, меньшего поступления железа с пищей. Для возмещения потерь диализным пациентам требуется введение 0,5-3,5 г железа в год [3, 5-7]. Лечение препаратами железа позволяет повысить гемоглобин (Hb) до целевых значений без использования эритропоэстимулирующих агентов (ЭСА) или уменьшить дозы ЭСА, поскольку дефицит железа является одной из основных причин резистентности к терапии ЭСА у пациентов с почечной анемией [2, 3]. Внутривенный путь введения железа является предпочтительным, если не единственно эффективным, почти для всех пациентов с ХБП 5Д, и уже около 20 лет вместе с ЭСА считается стандартом лечения анемии этих больных [8-10].

Проблема обозначилась, когда после признания, что ЭСА при дозировании для нормализации Hb может привести к ряду неблагоприятных клинических исходов, таких как инсульт, венозные тромбозы, тромбоз сосудистого доступа, резко увеличилась частота использования железа взамен ЭСА – с целью избежать токсических эффектов последних, снизив одновременно затраты на дорогостоящие препараты эритропоэтина [11-12]. Увеличение использования внутривенного железа привело к росту уровней ферритина сыворотки, достигая среднего значения ~850 мкг/л у американских пациентов и от 400 до 600 мкг/л в Европе в 2016 г. [12, 13]. Однако внутривенное введение препаратов железа не является физиологичным, его безопасность при внутривенном введении не доказана окончательно, и в силу своих уникальных окислительно-восстановительных способностей может остро или хронически повреждать биологические системы, последствиями чего могут быть инфекции, сердечно-сосудистые осложнения, поражения других органов (печени, нервной системы и др.) [3, 14]. Чтобы минимизировать потенциальную опасность внутривенного применения препаратов железа, важно соблюдать баланс пользы и риска [15].

Ферритин сыворотки крови и TSAT служат основными маркерами метаболизма железа, но не всегда надежны для принятия клинических решений. Ферритин сыворотки отражает общие запасы железа (но производится преимущественно макрофагами РЭС), а также является реагентом острой фазы, и его уровни повышаются при заболеваниях

печени, метаболическом синдроме, воспалении, инфекции [2, 16]. В общей популяции значения ферритина менее 12-30 мкг/л означают абсолютный дефицит, более 100 мкг/л – насыщение, более 200-300 мкг/л – перегрузку железом. При ХБП воспаление и повышенные уровни гепсидина приводят к перераспределению железа между пулами с удержанием его в макрофагах, являющихся основным источником поступления железа для эритропоэза, что проявляется более высокими уровнями ферритина сыворотки, независимо от общих запасов железа в организме, и снижением доступности железа для эритропоэза (функциональный дефицит). В этой связи, чтобы обеспечить достаточное поступление железа для эритропоэза для пациентов с ХБП приняты более высокие пороговые уровни ферритина (100-200 и 500 мкг/л) и TSAT ( $\geq 20$  и 40%) [2, 3, 8-10]. Однако функциональный дефицит может варьировать в диапазоне ферритина 100-1200 мкг/л, а поскольку алгоритмов для коррекции ферритина в присутствии маркеров воспаления не существует, это служит оправданием для ряда клиницистов продолжения терапии железом при высоких значениях ферритина. Исследование DRIVE, опубликованное в 2007 г., показало, что терапия внутривенным железом у пациентов с уровнем сывороточного ферритина 500-1200 мкг/л и низким TSAT позволяет преодолеть функциональный дефицит, повысить уровень Hb и снизить потребность в ЭСА [17].

Согласно современным руководствам по лечению анемии при ХБП, не рекомендовано намеренно превышать уровень сывороточного ферритина  $> 500$  мкг/л и TSAT  $> 30\%$ , однако данная рекомендация не имеет степени достоверности [8-10]. В комментариях KDIGO-2012 отмечено, что недостаточно научных и клинических аргументов, чтобы убедительно обозначить верхний предел уровня ферритина, после которого риск осложнений терапии превышает пользу, и уровень в 500 мкг/л основан в большей степени на понимании потенциальной токсичности железа и риске его избыточного накопления в печени [2, 3, 18].

Использование внутривенных препаратов железа у пациентов с ХБП 5Д при высоких показателях ферритина ( $\geq 500-800$  мкг/л) с целью повышения Hb или снижения дозы ЭСА является одной из самых спорных тем в нефрологическом сообществе. Существует обоснованное опасение, что продолжение терапии внутривенными препаратами железа при высоких концентрациях ферритина, хотя и может привести к сиюминутной пользе от повышения Hb или снижения доз ЭСА, сопровождается дальнейшим накоплением железа в макрофагах РЭС, и безопасность хронически высокого уровня ферритина, отражающего избыток железа в организме, неизвестна [14, 15, 18, 19].

Три продленных исследования в больших когортах больных с ХБП 5Д, проведенные в период

роста потребления внутривенного железа, продемонстрировали, что высокие дозы железа ( $\geq 300$  или  $\geq 400$  мг/мес) или высокие уровни сывороточного ферритина и TSAT (ферритин  $>1500$  мкг/л или TSAT  $>50\%$ ) связаны с увеличением риска смерти [20-22]. Кроме того, результаты исследований с МРТ печени у диализных больных выявили высокую частоту повышенного содержания в ней железа, что привело к появлению ряда статей о риске развития ятрогенного гемосидероза у этой категории пациентов [23, 24].

В 2014 г. руководство KDIGO организовала конференцию по спорным вопросам, касающимся проблем безопасности использования внутривенного железа [3]. Основными темами обсуждения были перегрузка железом, воспаление и окислительный стресс, риск инфекции и реакции гиперчувствительности. После критического изучения доказательной базы было опубликовано консенсусное заявление экспертов. В частности, эксперты признали долгосрочные риски перегрузки железом у пациентов на ГД, однако не нашли достаточных доказательств влияния внутривенного железа на тяжелые клинические исходы для рассмотрения новых рекомендаций. Были определены приоритеты для будущих исследований, в т.ч. РКИ для оценки безопасности лечения железом при уровне ферритина  $>500$  мкг/л. В этот период неопределенности появилось множество рекомендаций, протоколов по лечению анемии, отличных по показаниям к началу терапии железом, верхних пределов ферритина и TSAT [12, 25, 26].

После выпуска международного руководства по анемии KDIGO 2012 и согласительной конференции KDIGO 2014 появились данные новых фундаментальных, эпидемиологических исследований и РКИ, которые требуют пересмотра ряда рекомендаций. В декабре 2019 г. (Барселона) руководство KDIGO вновь собрало международную группу клинических и научных экспертов разных специальностей (нефрология, кардиология, педиатрия, фармакология, гематология и т.д.), чтобы обсудить ключевые вопросы, имеющие отношение к оптимальному ведению анемии при ХБП, с особым акцентом на железо [27].

На фоне современных проблем и тенденций в лечении дефицита железа анемии ХБП мы оценили показатели обмена железа у пациентов ХБП 5Д, получающих ГД в центрах ЗПТ Санкт-Петербурга, сравнив их с показателями 2004 г., а также провели анализ связи высокого уровня ферритина сыворотки с 1-годичной выживаемостью пациентов.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ХБП 5Д старше 18 лет, получавших ГД в 9 центрах ЗПТ Санкт-Петербурга. Условием включения в исследование было про-

должительность ГД не менее 3 месяцев, отсутствие гемотрансфузий. Из электронных историй болезней собрана информация за период 01.01.2017-01.01.2018 гг., касающаяся демографических данных, клинических и лабораторных показателей, характеризующих коррекцию анемии, обмен железа, воспаление, фосфорно-кальциевый обмен, нутритивный статус, эффективность ГД, еженедельные дозы ЭСА и годовые дозы препаратов железа для внутривенного введения. Из 914 пациентов отвечали условиям исследования 843 человека, что составило  $\frac{1}{2}$  от диализной популяции Санкт-Петербурга на тот период (1691 чел.). Исследовалась связь между исходным уровнем ферритина и 1-летней выживаемостью, оценивали вклад других факторов в выживаемость и достижение целевого гемоглобина (Hb). Прогнозируя нелинейную связь со смертностью, сывороточный ферритин был разбит на категории: уровень ферритина  $\leq 800$  мкг/л и  $>800$ .

Для сравнения полученных показателей обмена железа за 2017 г. в городской популяции гемодиализных пациентов с аналогичными показателями за 2004 г. использованы материалы, опубликованные нами в 2005 г. [28].

**Статистический анализ:** статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS. Переменные описывались средней величиной и стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ) или медианой и первой, третьей квантилями [Me (q1; q3)]. Для выявления различий между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки связи переменных в случае нормального распределения применялся критерий корреляции Пирсона (R), при ненормальном распределении использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (P). Для определения влияния уровня ферритина и других факторов на 1-годичную выживаемость использовали метод Каплан-Мейера, для чего продолжали наблюдение от первого определения показателя до смерти, перевода в другой центр, трансплантации почки или до конца исследования. Достоверность различия кривых выживаемости оценивали с использованием логарифмического рангового критерия Кокса-Мантела, обобщенных критериев – Уилкоксона-Бреслоу и Тарона.

### Результаты

Из 843 человек, мужчин было 54,8% (462 чел.), женщин – 45,2% (381). Средний возраст  $58,4 \pm 13,9$  лет. Средняя длительность лечения ГД составила  $6,3 \pm 5,8$  лет. Основными причинами ХБП 5Д были следующие: гломерулонефриты в 34% случаев, интерстициальные нефриты – 16%, диабетическая нефропатия – 14%, гипертонический нефросклероз – 12%, поликистоз – 11%, врожденные аномалии развития мочевой системы – 3%, вторичные гломерулонефриты/васкулиты – 2%, прочее – 8%.

Таблица 1 | Table 1

**Основные клинико-лабораторные показатели пациентов с ХБП С5(Д), получавших гемодиализ в диализных центрах Санкт-Петербурга в 2017 г. в сравнении с 2004 г.**

Main clinical and laboratory data of patients with CKD 5D who received hemodialysis in dialysis centers in Saint Petersburg in 2017 compared to 2004

Показатель	Все центры	
	2017 г. (n=843)	2004 г. (n=669)
Возраст, годы	58,4 ± 13,9	50,5 ± 12,2
Длительность диализа, лет	6,3 ± 5,8	3,3 ± 2,4
Нб, г/л, Ме [q1; q3]	110 [105; 115]	95 [86; 106]
Нб, г/л, М±δ	109 ± 11	96 ± 16***
Доля пациентов с Нб в диапазоне 100-120 г/л, %	72	n/a
Ферритин сыворотки, мкг/л, Ме [q1; q3]	351 [166; 634]	276 [133; 666]
Ферритин сыворотки, мкг/л, М±δ	475±471	436 ± 419
TSAT, %, Ме [q1; q3]	32,9 [22,3; 39,7]	30,3 [20,6; 37,9]
Доля пациентов, получавших ЭСА, %	83,1	74,0
Еженедельные дозы ЭСА, МЕ/нед, Ме [q1; q3]	4250 [2083; 6400]	3750 [1838; 5681]
Еженедельные дозы ЭСА, МЕ/нед, М±δ	4361 ± 3610	3804 ± 1951***
Доля пациентов, получавших железо, %	78,4	60 <sup>#</sup>
Годовые дозы железа, мг/год, Ме [q1; q3]	1300 [400; 2400]	861 [187; 1584]
Годовые дозы железа, мг/год, М±δ	1707 ± 1869	1104 ± 1002*** <sup>#</sup>
С-реактивный белок, мг/л, Ме [q1; q3]	6,1 [3,0; 13,2]	нет данных
Альбумин сыворотки, г/л, Ме [q1; q3]	40 [37; 42]	Что тут?

\* – значение  $p < 0,05$ ; \*\* – значение  $p < 0,01$ ; \*\*\* – значение  $p < 0,001$ ;<sup>#</sup> – не опубликованные ранее показатели

В центре внимания были ежемес- сячные показатели Нб, насыщение трансферрина (TSAT), ежеквар- тальные показатели ферритина, С-реактивного белка (СРБ), аль- бумина, паратиреоидного гормона (ПТГ), ежемесячные дозы дозы ЭСА, внутривенных препаратов железа, которые оценивались от- дельно по центрам (нумерация цен- тров условная) и суммарно по всей популяции. Среднегодовые кли- нико-лабораторные показатели, ха- рактеризующие описываемую по- пуляцию пациентов, в сравнении с 2004 г., представлены в таблице 1.

Медиана всех показателей ге- моглобина в 9 центрах составила 110 [105; 115] г/л, целевому диапа- зону Нб 100-120 г/л соответство- вало 72% пациентов, Нб < 100 г/л отмечен у 14%, Нб > 120 г/л – также у 14% больных (5% из которых получали ЭСА). Медианы значе- ний Нб по центрам колебались от 105 [94; 112] г/л до 116 [110; 123] г/л, максимальная разница медиан составила 10%. Средние значения Нб из разных центров находились в диапазоне 105 ± 19 и 119 ± 16 г/л ( $p = 0,135$ ). Распределение пациентов в зависимости от уровней гемоглобина по центрам представлено на рисунке 1. Препараты эритропоэти- нов (ЭПО) периодически или постоянно получали 83,1%. Медиана еженедельной дозы ЭПО по всем больным составила 4250 [2083; 6400]. Средние еже- недельные дозы ЭПО колебались между центрами от 3861 ± 3794 МЕ/нед до 5809 ± 1893 МЕ/нед ( $p = 0,022$ ).

Медиана уровней ферритина среди всех паци- ентов составила 351 [166; 634] мкг/л, с колебаниями медианы по центрам от 243 [125; 432] до 683 [272;

1088] мкг/л (максимальные различия между цен- трами составили 183%). Средние значения ферри- тина по центрам колебались от 700 ± 506 до 298 ± 243 ( $p < 0,001$ ). Препараты внутривенного железа полу- чали 78,4% пациентов. Медиана годовой дозы доза внутривенного железа составила 1300 [400; 2400] мг/год, с разбросом медиан по центрам от 600 [200; 1200] до 2404 [400; 4000] мг/год (разница медиан 300%). Средние годовые дозы колебались от 600 ± 849 до 2406 ± 1880 г/год ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 2 представлено распределение пациентов в зависимости от уровней ферритина сыворотки. Среди пациентов всех центров в целе- вом диапазоне 200-500 мкг/л находились 34% боль-

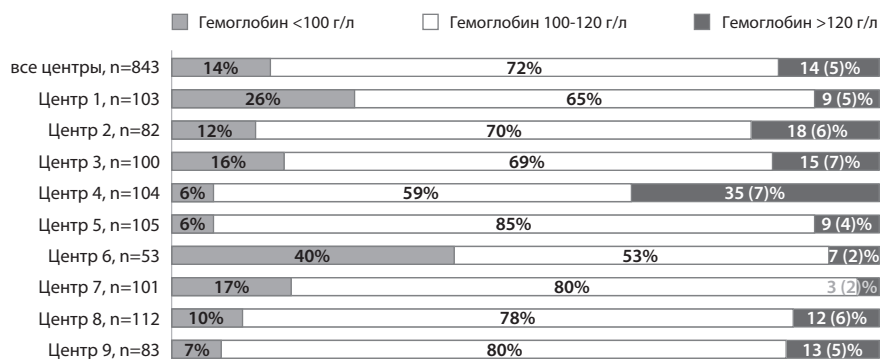


Рис. 1. Распределение пациентов в центрах ЗПТ (номера центров условные) в зависимости от уровня гемоглобина (в целевом диапазоне, ниже или выше целевого диапазона). Для пациентов с гемоглобином выше 120 г/л в скобках указан процент пациентов, получавших ЭСА

Fig. 1. Distribution of patients in RRT centers (center numbers are arbitrary) depending on the level of hemoglobin (in the target range, below or above the target range). For patients with hemoglobin above 120 g/l, the percentage of patients receiving ESA is shown in parentheses

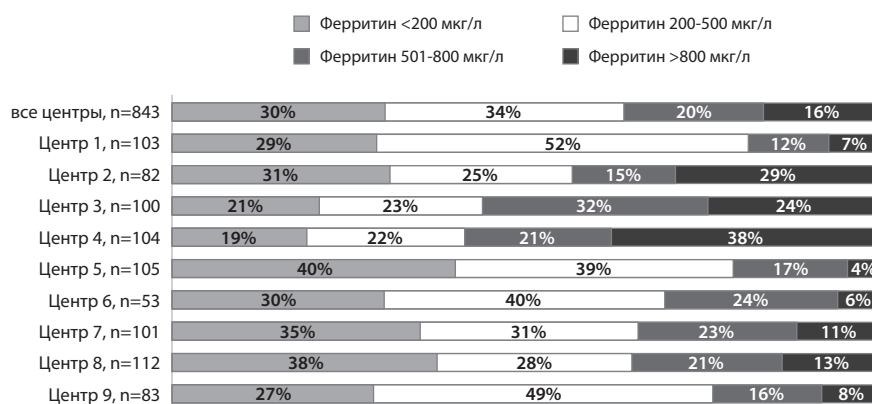


Рис. 2. Распределение пациентов (%) в диализных центрах (номера центров условные) в зависимости от уровня ферритина сыворотки (в целевом диапазоне, ниже или выше целевого диапазона)

Fig. 2. Distribution of patients (%) in dialysis centers (center numbers are arbitrary) depending on the level of serum ferritin (in the target range, below or above the target range)

ных, 30% имели ферритин <200, 20% – в диапазоне 501-800, 9,4% имели ферритин 801-1200, 6,6% больных >1200. Однако в отдельных центрах доля больных с ферритином 800 мкг/л достигала 38% (рис. 3), включая 20,2% с ферритином >1200 мкг/л. Доля пациентов с ферритином >1200 мкг/л колебалась между центрами от 0 до 20,2% (не показано на ри-

сунке). Медиана TSAT по всем пациентам составила 33,6 [25,6; 40,0]%

Дальнейший анализ показателей, полученных в 2017 г. с использованием критерия корреляции Пирсона и Спирмена относительно среднегодовых значений, показал, что Hb имел положительную связь с концентрацией альбумина ( $R_{xy}=0,195$ ,

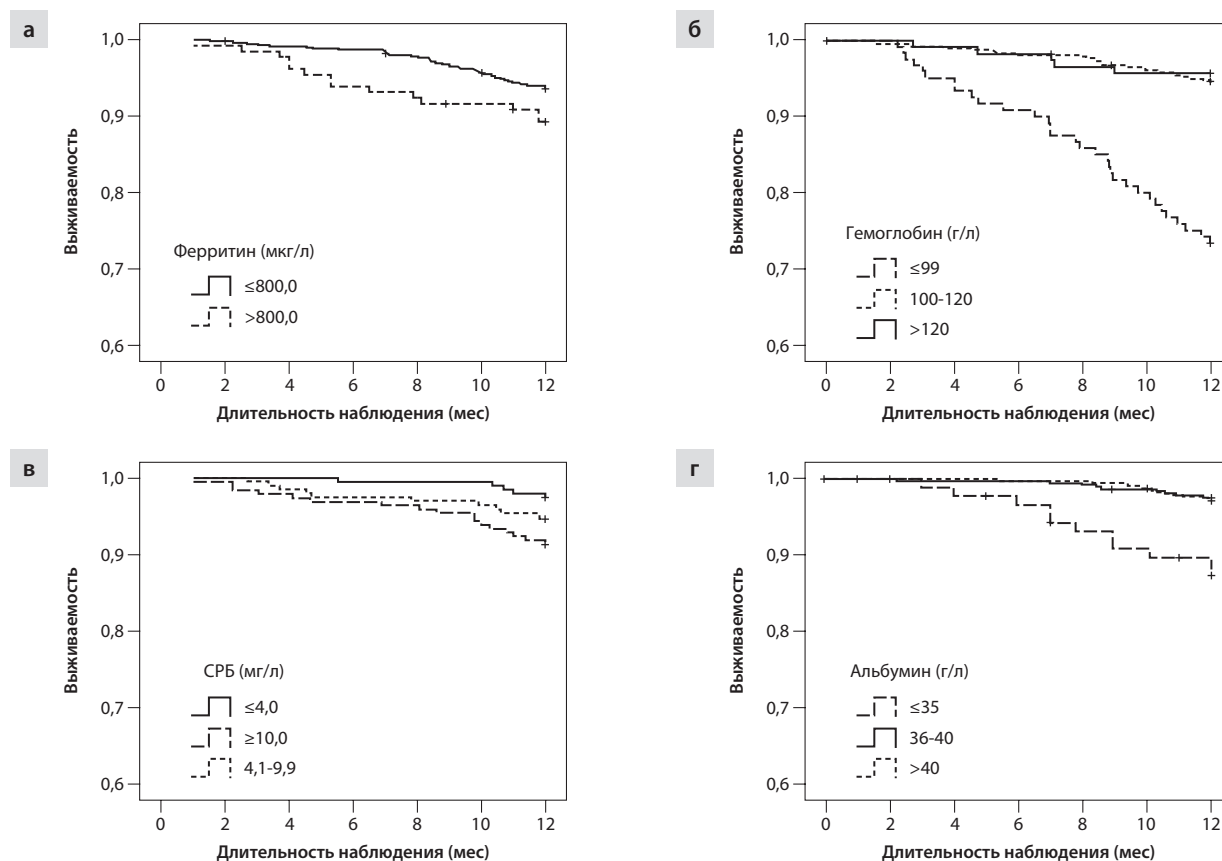


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от: а) уровня ферритина, б) уровня гемоглобина крови, в) С-реактивного белка, г) альбумина

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves depending on: а) ferritin level, б) blood hemoglobin level, в) C-reactive protein, г) albumin

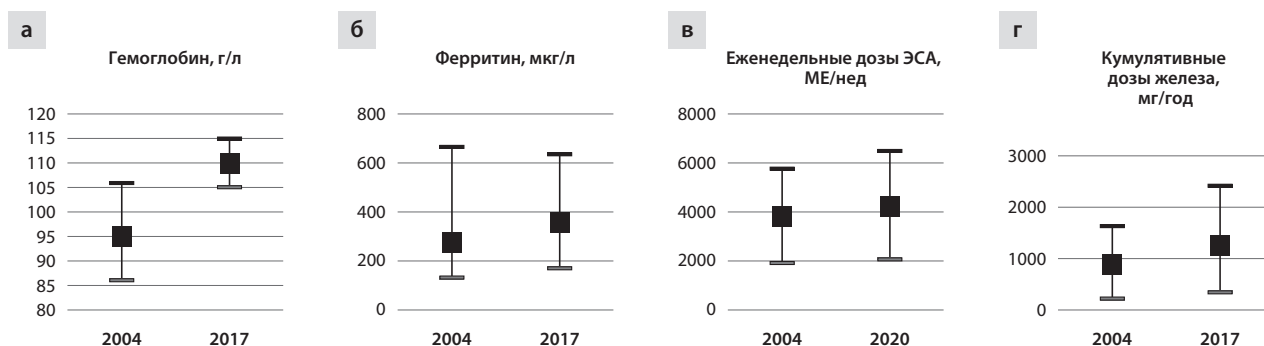


Рис. 4. Сравнение медиан [q1; q3] а) гемоглобина, г/л, б) ферритина, мкг/л, в) доз ЭПО, МЕ/нед и г) внутривенного железа, мг/год в гемодиализной популяции Санкт-Петербурга в 2004 и 2017 гг.

Fig. 4. Comparison of medians [q1; q3]: a) hemoglobin, g/l, b) ferritin, mcg/l, c) EPO doses, IU/week and d) intravenous iron, mg/year in hemodialysis population of Saint Petersburg in 2004 and 2017

$p < 0,01$ ) и отрицательную – с концентрацией СРБ ( $P = -0,142, p < 0,01$ ). Повышение Hb не наблюдалось при больших дозах ЭПО и больших уровнях ферритина сыворотки: больные с более низкими уровнями гемоглобина получали большие дозы ЭПО ( $P = -0,437, p < 0,01$ ) и имели более высокие уровни ферритина сыворотки ( $P = -0,127, p < 0,01$ ). Уровни ферритина, в свою очередь, имели положительную связь с дозами железа ( $P = 0,204, p < 0,01$ ), ЭПО ( $P = 0,243, p < 0,01$ ), были выше при более высоких концентрациях СРБ ( $P = 0,121, p < 0,01$ ). Концентрации СРБ также отрицательно коррелировали с уровнем альбумина ( $P = -0,262, p < 0,01$ ).

Однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллеса, где в качестве группирующей переменной был выбран уровень Hb в целевом диапазоне 100-120, ниже 100 или выше 120 г/л, выявил достоверные различия в средних уровнях дозы ЭПО ( $\chi^2 = 123,7, p < 0,01$ ), ферритина ( $\chi^2 = 19,8, p < 0,01$ ), альбумина ( $\chi^2 = 232,8, p < 0,01$ ) и СРБ ( $\chi^2 = 16,7, p < 0,01$ ) (табл. 2).

Как следует из таблицы, пациенты, не достигшие целевого уровня Hb ( $> 100$  г/л), имели в 2 раза более высокую концентрацию С-реактивного белка (маркер воспаления), достоверно более низкие уровни альбумина, при этом средняя еженедельная доза ЭСА у них была наиболее высокой и средний уровень ферритина выше, чем у пациентов с гемоглобином  $> 120$  г/л.

Для оценки 1-годовой выживаемости наблюдения начинали после получения исходного показателя ферритина сыворотки и продолжали в течение 1 года или до смерти, конца исследования, трансплантации или через 7 дней после выхода из учреждения (что произошло первым); в исследование включено 815 пациентов. Помимо определения связи уровня ферритина и 1-годовой летальности пациентов анализировали влияние других факторов на 1-годовую летальность.

В течение года наблюдения умерло 58 пациентов, 44 человек – из группы с ферритином  $\leq 800$  мкг/л

( $n = 684$ ) и 14 чел. – ферритином  $> 800$  ( $n = 131$ ). На рисунке 3а представлены кривые выживаемости Каплан-Мейера в зависимости от уровня ферритина ( $\leq 800$  мкг/л против  $> 800$ ). 1-годовая выживаемость была ниже в группе с ферритином сыворотки  $> 800$  мкг/л, однако статистически недостоверной ( $df = 1$ , критерии Кокса-Мантела, Уилкоксона-Бреслоу и Тарона-Уэра  $p = 0,07, p = 0,063$  и  $p = 0,066$ , соответственно).

Достоверная связь выживаемости получена с показателями гемоглобина (рис. 3б), С-реактивным белком (рис. 3в), альбумином сыворотки (рис. 3г). Так, выживаемость пациентов была практически одинаковой при гемоглобине в диапазоне 100-120 г/л и более 120 г/л, но достоверно ниже при Hb ниже 100 г/л ( $df = 2; p < 0,001$ ). Выживаемость была ниже при уровне СРБ  $\geq 10$  мг/л, по сравнению с СРБ  $\leq 4$  мг/л ( $df = 2; p < 0,05$ ). Выживаемость при альбумине сыворотки  $\leq 35$  г/л была достоверно ниже, чем в группах с более высокими цифрами альбумина ( $df = 2; p = 0,001$ ).

При сравнении показателей, полученных в 2017 и 2004 гг. (табл. 1, рис. 4) отмечено, что в 2017 г. средние показатели ферритина сыворотки, TSAT, были незначительно выше, чем в 2004 г. ( $p = 0,3$  и  $p = 0,15$  соответственно), при том, что средние дозы ЭСА (4361 и 3804 МЕ/нед) и внутривенного железа были выше ( $p < 0,001$  для обоих показателей) (частично не опубликованные ранее данные), выше доля пациентов, получавших ЭСА (85,7 и 74%, соответственно) и внутривенные препараты железа (78,4 и 60%, соответственно), что нашло отражение в более высоких показателях гемоглобина ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Исследование, проведенное в гемодиализной популяции Санкт-Петербурга (в 9 невыбранных диализных центрах) за период 01.01.2017-01.01.18 гг., показало, что медиана уровней ферритина по всем центрам составила 351 мкг/л, медиана

значений TSAT 32,9%, медиана годовых доз железа – 1300 мг/год. Эти показатели получены при удовлетворительной коррекции анемии (медиана Hb-110 г/л, 72% больных – в целевом диапазоне Hb). Более детальная информация по коррекции анемии в этой популяции представлена в публикации А.Ю. Земченкова и соавторов [29].

Для сравнения, медианы уровней ферритина составляют в Европе 405 мкг/л, в США – 718 мкг/л, Японии 83 мкг/л [30]. Распределение пациентов по уровням ферритина в нашей популяции (с уровнем ферритина <200 мкг/л – 30%, ≥800 мкг/л – 16%, том числе более 1200 мкг/л – 6,6%) близки к аналогичным показателям в Европе (21%, 15% и 4%, соответственно).

Однако анализ по разным диализным центрам рода показал значимые различия в дозах внутривенного железа и уровнях ферритина. Так, если разница в медианах Hb составляла 10%, то медианы годовой дозы внутривенного железа различались на 300% и на 183% отличались медианы уровня ферритина. В отдельных центрах доля больных с уровнем ферритина >800 мкг/л составила 38%, а ферритином >1200 мкг/л – 20,2%, что практически не отличается от аналогичных показателей в США (43% и 16%, соответственно), и ассоциируется с агрессивной тактикой лечения препаратами железа [30]. Такой разброс в показателях может быть объяснен существующей в настоящее время либеральной практикой использования внутривенного железа в отсутствие аргументированных общепринятых рекомендаций, а также представленными в литературе противоречивыми результатами исследований. Однако подобную тактику лечения, по нашему мнению, нельзя признать обоснованной.

Корреляционный анализ Пирсона и Спирмена (последний использовался при ненормальном распределении) показал отрицательную связь Hb с дозами ЭПО и ферритином, а также отрицательную связь Hb с СРБ и положительную – с альбумином (альбумин также отрицательно коррелировал с концентрацией СРБ).

Отрицательная корреляция Hb с дозами ЭСА может быть частично обусловлена искажением причинно-следственных связей, наблюдаемых нередко в обсервационных исследованиях (например, пациенты с более тяжелой анемией получают более высокие дозы ЭПО), однако выявленная ассоциация низкого Hb с рядом других факторов (табл. 2) позволяет также сделать другие заключения.

Однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллеса, где в качестве группирующей переменной был выбран уровень Hb в целевом диапазоне 100-120, >100 или <120 г/л, выявил достоверные различия между 1-й и 3-ей подгруппами в уровнях СРБ, альбумина сыворотки, а также используемых дозах ЭПО ( $p < 0,01$  для всех показателей). В подгруппе пациентов с Hb

Таблица 2 | Table 2

**Дозы ЭСА, значения ферритина сыворотки, альбумина, С-реактивного белка у пациентов с гемоглобином в целевом диапазоне 110-120, ниже 100 и выше 120 г/л**

**Doses of ESA, serum ferritin, albumin, C-reactive protein in patients with hemoglobin in the target range of 110-120, below 100 and above 120 g/l**

	Гемоглобин (г/л)		
	≤99	100-120	>120
ЭПО (M±δ)	6628 ± 387	4472 ± 152	1888 ± 232**
Ферритин (M±δ)	478,1 ± 37,2	493,5 ± 20,1	380,0 ± 41,6**
Альбумин (M±δ)	37 ± 0,40	39 ± 0,14	40 ± 0,26**
СРБ (M±δ)	20,9 ± 2,8	10,2 ± 0,8**	10,0 ± 1,8**

Примечание: \*\*  $p < 0,01$  с подгруппой «Hb ≤99»

<100 г/л отмечен наиболее низкий альбумин и наиболее высокий СРБ сыворотки, при том, что в этой подгруппе пациенты получали самые высокие дозы ЭПО. В действительности это согласуется с известными данными, что причинами гипореактивности к ЭСА являются воспаление и низкий альбумин (наряду с дефицитом железа и вторичным гиперпаратиреозом) [31].

Уровень ферритина в подгруппе больных с Hb ниже целевого уровня был высоким, приближаясь к верхнему рекомендуемому пределу ферритина в 500 мкг/л, что может быть объяснено зависимостью ферритина от воспаления – при анализе показателей выявлена положительная корреляция ферритина с концентрацией СРБ. Анализ также показал положительную зависимость ферритина от дозы железа, в связи, с чем следует заметить, что при наличии воспаления желательнее избегать стремления к поддержанию высокого уровня ферритина с помощью препаратов внутривенного железа [8-10]. Учитывая отсутствие положительной связи ферритина с Hb, которое мы наблюдали в нашем исследовании, вероятно, представляется вообще нецелесообразным поддерживать ферритин >500 г/л, на что указывают и другие исследователи [15, 32].

При сравнении показателей обмена внеклеточного железа в нашей популяции за 2004 и 2017 г. можно отметить, что средние показатели ферритина существенно не изменились (хотя медиана уровня ферритина выросла с 276 мкг/л в 2004 г. до 351 в 2017 г.). К 2017 г. средние дозы ЭСА, частота использования и дозы внутривенного железа выросли, результатом чего стали более высокие показатели Hb в 2017 г., по сравнению с 2004 г. (табл. 1, рис. 4а-г) [28]. Любопытно, что близкие по значению цифры ферритина получил в 1981 году Г.Д. Шостка при исследовании обмена внутриклеточного и внеклеточного железа диализных пациентов, получавших эритропоэтин. Так, ферритин сыворотки равнялся  $291 \pm 49,2$  мкг/л при использовании пероральных препаратов железа,  $335 \pm 64,0$  мкг/л – парентеральных препаратов железа, и повышался до  $832 \pm 128,5$  на фоне переливаний крови ( $t \geq 3,4$ ;



$P < 0,01$ ;  $n=57$ ) [33]. Такая динамика показателей ферритина в целом отражает взвешенный (относительно консервативный) подход в использовании внутривенного железа, представленный и в текущих Российских национальных рекомендациях по лечению анемии при ХБП.

При исследовании зависимости 1-годовой выживаемости пациентов от ферритина сыворотки (ферритин  $>800$  мкг/л против ферритин  $\leq 800$ ) отмечено снижение выживаемости в группе с ферритином  $>800$  мкг/л, не достигшее однако степени достоверности ( $p=0,062$ ), хотя в представляемых нами ранее результатов предварительного анализа, эта связь была достоверной [34]. Возможно, это обусловлено недостаточной величиной выборки. В настоящем исследовании получена статистически достоверная связь 1-годовой выживаемости с уровнем СРБ, Нб, альбумина (рис. 4б-г), что согласуется с литературными данными [1, 35, 36].

Следует отметить, что результаты, полученные в нашем исследовании, отражают общие тенденции и проблемы в лечении почечной анемии препаратами внутривенного железа. До сих пор среди нефрологов отсутствует единое представление о том, какая стратегия использования внутривенного железа является оптимальной, т.е. когда соблюдается баланс между пользой (частичная коррекция анемии, снижение эффективных доз ЭСА) и долгосрочной безопасностью для пациента, и какова роль ферритина в принятии решения по использованию железа. Риск, связанный с внутривенным введением железа и высокими концентрациями ферритина остается нерешенным вопросом. На сегодняшний день ни одно рандомизированное контролируемое исследование не изучало безопасность или эффективность хронически поддерживающих пациентов при сывороточном уровне ферритина более 800 нг/мл [2, 18].

Результаты предыдущих исследований о связи ферритина сыворотки с выживаемостью показывали противоречивые результаты. Kalantar-Zadeh с соавторами (2005) в исследовании американской когорты пациентов с ХБП 5Д нашли, что хотя высокие уровни ферритина были связаны с повышенной смертностью при первичном анализе, эта связь была почти устранена после корректировки на синдром недостаточного питания и воспаления [37].

Упомянутое уже когортное исследование Karaboyas с соавторами (2018) на базе данных DOPPS было нацелено на оценку связи между высоким уровнем ферритина и смертностью в трех международных регионах – США, Европа и Япония, а также влияния дозирования внутривенного железа и воспаления на эту ассоциацию [30]. В общей сложности более 90% пациентов из США и более 50% из европейских стран имели верхние уровни ферритина, превышающие рекомендуемый предел 500 мкг/л. При этом в Японии уровни ферритина резко отличались от полученных в США

и Европе, и составили 79% больных с ферритином  $<200$  мкг/л, у остальных – менее 500. Внутри каждого региона более высокие уровни ферритина коррелировали с большей смертностью. Сила этой ассоциации ослабевала после корректировки на воспаление и нутритивный статус, и уровень ферритина в большей степени зависел от воспаления, чем от доз внутривенного железа. Авторы заключили, что ценность влияния высокого ферритина как биомаркера перегрузки запасов железа на клинические риски ограничена, тем не менее, должна учитываться при дозировании железа.

В 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования PIVOTAL (the Proactive IV Iron Therapy in Dialysis Patients), особо ожидаемого для принятия дальнейших решений [38]. Исследование включило 2041 пациентов из 50 диализных центров Великобритании, и было направлено на оценку долгосрочной безопасности (наблюдение до 4 лет) и эффективности более агрессивной тактики применения внутривенного железа. Сравнивались 2 группы пациентов, в одной из которых использовался «проактивный» режим (400 мг/мес, приостановка при ферритине  $>700$  нг/мл или TSAT  $\geq 40\%$ ), в другой – «реактивный», когда железо вводилось «по требованию» (ферритин  $<200$  или TSAT  $<20\%$ ). В «проактивной» группе медианы месячной дозы железа составили 264 мг и в «реактивной» – 145 мг, а уровни ферритина 625 мкг/л и 200 мкг/л соответственно. Исследование показало, что «проактивная» терапия, направленная на поддержание ферритина на уровне 600–700 мкг/л, не была связана с более высоким риском смерти, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий или инфекций по сравнению с «реактивной» стратегией. Кроме того, пациенты на «проактивной» терапии нуждались в меньших дозах ЭСА для поддержания целевого гемоглобина, имели меньше госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Авторы сообщили, что готовы провести исследование при ферритине  $>800$  мкг/л (хотя в дальнейшем высказывались более осторожно).

Следует отметить, что в клинической практике используют куда более агрессивные стратегии дозирования препаратов железа. В 2019 г. Li с соавторами представили результаты исследования в американской когорте больных ХБП 5Д (13 249 чел.) и выделил 5 стратегий, исследуя их связь с летальностью и частотой инфекций [39]. Наиболее агрессивным было болюсное дозирование, при котором назначалось непрерывное введение железа по 300 мг/нед. (1200 мг/мес) на протяжении 3–4 месяцев, если исходный ферритин сыворотки был  $<1200$  мкг/л (контроль 1 раз/3 мес) и TSAT  $<30\%$  (контроль 1 раз/мес). Показанием для приостановки лечения было выявление уровня TSAT  $\geq 50\%$ . Наиболее щадящей была стратегией поддерживающего дозирова-

ния (100–400 мг/мес при ферритине 200–1200 мкг/л, отмена железа при TSAT >50%). Как отмечают сами авторы, самая консервативная из применяемых здесь стратегий была агрессивнее, чем «проактивная» в исследовании PIVOTAL. Применение болюсной стратегии ассоциировалась с дополнительными 31 смертью от всех причин и 43 инфекционными событиями на 1000 человек.

Однако, на наш взгляд, долгосрочная безопасность перегрузки железа должна вызывать особое беспокойство. В настоящее время МРТ печени считается золотым стандартом оценки и мониторинга запасов железа у непочечных пациентов с гемосидерозом при гематологических заболеваниях и наследственном гемохроматозе. В 2012 г. Rostoker с соавторами сообщил результаты исследования МРТ печени, согласно которым печеночная перегрузка железом была выявлена в 84% случаев у 119 стабильных французских пациентов на ГД, получающих лечение по современным стандартам [23]. Более того, в 30% случаев содержание железа в печени (LIC, liver iron content) было сопоставимо с LIC, наблюдаемым при наследственном HFE-ассоциированном гемохроматозе. Среди биомаркеров только ферритин сыворотки крови показал сильную корреляцию с LIC; уровни ферритина в сыворотке  $\leq 150$  мкг/л ассоциировались с наилучшими показателями LIC (эта связь подтверждается не во всех исследованиях) [40, 41]. В дальнейшем авторы сделали вывод, что целевые уровни ферритина и TSAT нуждаются в пересмотре, как приводящие к супрафизиологическим запасам железа, приводя в качестве примера, как более физиологичной, японскую стратегию применения железа [42]. Японское общество диализа, предлагает введение минимальных доз внутривенного железа и только в случаях истинного дефицита железа (при ферритине <100 мкг/л использование до 650 мг железа в фазе индукции, с учетом меньшей массы тела в японской популяции), а также предостерегает от поддерживающей терапии железом [43]. Эта осторожная стратегия насыщения железом имеет результатом адекватную коррекцию анемии и не худшие, если не лучшие по сравнению с американской популяцией показатели выживаемости пациентов [15].

Iain Macdougall, ведущий исследователь РКИ PIVOTAL, в более поздней публикации отметил, что в результате исследования PIVOTAL вполне вероятно, что нефрологи будут использовать большие дозы железа, нацеленные на более высокие целевые уровни ферритина (выше текущих средних значений 450–500 мкг/л в европейской диализной популяции; в США уже сейчас значительная доза пациентов получает лечение на целевом ферритине около 1000 мкг/л), однако информация, получаемая при МРТ печени, может внести важные коррективы в лечение анемии внутривенными препаратами железа. Лечение внутривенным железом можно

сравнить с «обододоострым мечом» – известны недостатки дефицита железа, но перегрузка железом может быть более опасной, и нефрологи не должны упускать из виду возможность заболевания печени в их диализной популяции [44].

Экспертами KDIGO в настоящее время МРТ не рекомендована в качестве рутинного исследования для гемодиализных пациентов, как по экономическим соображениям, так в силу других аргументов [3, 18]. При генетических нарушениях регуляции железа, которые связаны с токсичностью железа, последнее накапливается в паренхиматозных клетках печени, прежде чем оно появится в других органах-мишенях: сперва в эндокринных (в частности, поджелудочной железе), позднее – в сердце. МРТ может точно определить общее печеночное содержание железа, но не может дифференцировать его паренхиматозное и РЭС накопление (у гемодиализных пациентов отмечается накопление железа в РЭС). Поскольку только первое связывают с токсичностью, наличие повышенного LIC на МРТ само по себе не рассматривается как признак токсичности железа и даже как предиктор внепеченочного депонирования железа. Недавно в качестве радиологических суррогатов токсичности железа у диализных больных группой специалистов на заседании Международного консультативного совета, организованном Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma предложено наличие висцеральных отложений железа вне печени – в сердце и/или поджелудочной железе [18]. На сегодняшний день ни одно исследование не показало связь LIC с заболеваемостью или смертностью у больных на ГД, и выводы исследований Rostoker и соавторов должны быть подтверждены или опровергнуты более масштабными исследованиями [42].

Накопление железа в органах (вне печени) зависит от наличия NTBI (железо, не связанное с трансферрином и не в комплексе с гемом или ферритином). Лабильное плазменное железо (LPI) является компонентом NTBI плазмы, обладает окислительно-восстановительным потенциалом и способно проникать в клетки, образовывать комплексы и, как полагают, должно учитываться как фактор повреждения тканей, ассоциирующийся с токсичностью железа [45]. Более высокие дозы внутривенного железа при болюсном введении, по сравнению со стратегией поддерживающей терапии, могут привести к временной перенасыщенности трансферрина и более высокой концентрации NTBI [46]. Для минимизации риска железотоксичности у пациентов на ГД представляется важным избегать насыщения TSAT >50%.

Результаты исследований последних лет, в частности, данные новых РКИ, связанные с существующими методами лечения и новыми терапевтическими агентами, в том числе фосфат-биндерами на основе железа, железосодержащим диализатом, новыми комбинациями препаратов железа, ЭСА длительного

действия и их биоаналогами, стабилизаторами HIF (гипоксия-индуцируемый фактор), дают основания для пересмотра ряда рекомендаций KDIGO 2012. Руководство KDIGO запланировало две конференции экспертов, первая из которых состоялась в декабре 2019 и была в основном посвящена железу, включая вклад железа в патогенез анемии, маркеры статуса железа, цели лечения и неблагоприятные исходы, формы препаратов железа, влияние новых методов лечения анемии на маркеры железа и потребности в добавках железа [27]. Ожидается, что вторая конференция будет созвана в 2020 году для обсуждения ЭСА, включая эпоэтины и HIF-стабилизаторы, как только будут получены результаты долгосрочных исследований [47].

В ходе декабрьской конференции были подтверждены представления, что анемия при ХБП вызвана недостаточной продукцией эритроцитов из-за множества факторов, среди которых особо важны уменьшенная продукция эритропоэтина, дефицит железа, воспаление/уремические токсины [7, 48]. Ключевыми аспектами внеклеточного гомеостаза железа при почечной анемии признаются: 1) гепсидин-ферропортиновая ось контролирует системный гомеостаз внеклеточного железа и вовлечена в патогенез анемии ХБП, 2) ХБП характеризуется одновременно дефицитом железа и уменьшенным поступлением железа в костный мозг из-за удержания его в макрофагах, 3) удержание железа вызывается повышенным уровнем гепсидина, который также уменьшает всасывание железа в двенадцати-перстной кишке (12ПК), 4) дефицит железа, главным образом, результат ГД-связанных кровопотерь, 5) дефицит железа и ограничение поступления железа в костный мозг способствуют резистентности к эритропоэтину, 6) эритропоэтин и ЭСА дозозависимо подавляют продукцию гепсидина, 7) внутривенное введение железа снижает резистентность к эритропоэтину [7].

Был сделан акцент на том, что внутривенное введение препаратов железа не является физиологичным, и временная выгода от повышения гемоглобина и снижения доз ЭСА не должна перевешивать потенциальные риски негативного влияния железа на заболеваемость и смертность больных на ГД [49]. В частности, перегрузка железом может привести к циррозу и раку печени, кардиомиопатии, эндокринным нарушениям, артралгиям [7]. Сопредседатель KDIGO профессор Винкельмайер, сделав обзор имеющихся метаанализов и исследований, направленных на определение безопасности внутривенного железа, отметил, что по-прежнему недостаточно данных, полезных для информирования практикующих врачей. Ожидалось, что результаты завершившегося исследования PIVOTAL будут важны для клинической практики. Действительно, было показано, что инициативная стратегия с использованием более высоких доз железа, нацеленных на уровень ферритина сыворотки 500-700 мкг/л, была эффективнее,

чем режим низких доз, сопровождалась меньшим количеством сердечно-сосудистых событий; преимущество было также в снижении эффективных доз ЭСА и потребности в переливаниях крови. Однако не ясно, как заметил докладчик, действительно ли такая стратегия дает преимущества или исследование только кажется безопасным? Обобщаемы ли выводы исследования для всей популяции больных с ХБП 5Д? [49].

Были представлены существующие и новые перспективные подходы к лечению анемии при ХБП 5Д, которые включают: 1) назначение ЭПО, 2) стимуляцию эндогенного ЭПО, 3) добавление железа с использованием новых пероральных соединений железа или железосодержащего диализата, 4) ингибирование гепсидина, 5) подавление воспаления [50]. Наибольшие надежды вызывают ингибиторы пролилгидроксилазы, или HIF-стабилизаторы. Стабилизаторы HIF действуют путем: 1) стимуляции эндогенного ЭПО с усилением эритропоэза, 2) синергического эффекта на абсорбцию железа из 12ПК. Стимулированные эритропоэтические клетки продуцируют эритроферрон, который ингибирует секрецию гепсидина. Повышение всасывания железа возникает опосредованно через подавление гепсидина, но HIF способен также непосредственно увеличивать поглощение железа из 12ПК и экспорт его из энтероцитов [51]. Пока не ясно, в какой степени для поддержания эффективности эритропоэза у пациентов, получающих HIF-стабилизаторы, потребуется внутривенное или пероральное железо. Место HIF-стабилизаторов в лечении почечной анемии известный исследователь в этой области Iain Macdougall образно сравнил как «со скамейки запасных...» – в клиническую практику [51]. Новые группы препаратов активно изучаются в РКИ [50, 52, 53]. К настоящему времени препарат роксалу-стат лицензирован для лечения анемии при ХБП 5Д в Китае [54].

Таким образом, сохраняется обоснованная осторожность в отношении стратегии использования внутривенного железа, нацеленной на поддержание ферритина сыворотки >500 мкг/л. Более того, требуются более веские доказательства, что рекомендуемые в настоящее время целевые уровни ферритина безопасны в плане долгосрочной выживаемости. Продолжаются исследования новых препаратов в коррекции нарушений метаболизма железа и в целом по лечению анемии, которые могут превосходить существующие препараты по эффективности и безопасности.

## Выводы

1. Показатели метаболизма железа у пациентов, получающих ГД в центрах ЗПТ Санкт-Петербурга, в целом демонстрируют взвешенный подход в использовании внутривенных препаратов железа.

2. Использование агрессивной тактики применения железа, нацеленной на уровни ферритина >800 мкг/л, следует признать нежелательным.
3. Выявлена тенденция снижения 1-годовой выживаемости у пациентов при ферритине >800 мкг/л, зависимость выживаемости от уровня Hb, С-реактивного белка, альбумина сыворотки крови.
4. Сравнение показателей гомеостаза железа в 2017 и 2004 гг. показало умеренный рост ферритина, увеличение доз внутривенного железа и ЭСА, большую долю пациентов с целевыми показателями гемоглобина.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

*Авторы выражают благодарность А.Ю. Земченкову за всестороннюю поддержку в написании статьи*

*The authors express their gratitude to A.Y. Zemchenkov for comprehensive support in writing the article*

### Список литературы

1. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:279-335
3. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2016; 89: 28-39.
4. 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; 39:130-41.
5. Tsukamoto T, Yanagita M. Measurement of annual iron loss by blood sampling and residual blood after regular hemodialysis procedure in Japan. In: Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia (TH-PO858); 2014. <https://www.asn-online.org/abstracts/>.
6. Rosenblatt SG, Drake S, Fudem S, et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1982; 1(4):232-6.
7. Nemeth E. Iron homeostasis regulation and role in health and disease. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>
8. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012; перевод на русский яз. *Нефрология и диализ.* 2013. 15(1): 14-53.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus).* 2013. 15(1): 14-53.
10. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2016. 18(1): 19-34.
11. Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya. et al. Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus).* 2016. 18(1): 19-34.
12. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017 Nov 30;18(1):345. doi: 10.1186/s12882-017-0688
13. Freburger JK, Ng LJ, Bradbury BD, et al. Changing patterns of anemia management in US hemodialysis patients. *Am J Med.* 2012; 125:906-914.E9 DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.03.011
14. 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
15. The DOPPS Practice Monitor. Slide browser. Available from: <http://www.dopps.org/dpm/>. Дата обращения: 6 апреля 2020г.
16. Vaziri ND. Safety Issues in Iron Treatment in CKD. *Semin Nephrol.* 2016 Mar;36 (2):112-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.005.
17. Fishbane S. Balance of Benefit and Risk in Intravenous Iron Treatment in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016 Mar; 36 (2):119-23. doi: 10.1016/j.semnephrol. 2016.02.00
18. Swinkels DW. Diagnostic tests and therapeutic targets for anemia of CKD. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>
19. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dabl NV, et al.; DRIVE Study Group. 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 Mar; 18(3): 975-84.
20. Wish JB, Aronoff GR, Bacon BR, et al. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? *Am J Nephrol* 2018; 47:72-83
21. Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients at the Beginning of the 21st Century. *Drugs* (2016)76:741-757. DOI 10.1007/s40265-016-0569-0
22. 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: 162-8.
23. 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.
24. 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.

23. *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.

24. *Ghoti H, Rachmilevitz 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.

25. *Charytan DM, Pai AB, Chan CT, et al.* Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(6): 1238-47.

26. *Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.008>

27. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

28. Шостка Г.Д., Аниконова Л.И., Команденко М.С. и соавт. Опыт лечения анемии у диализных пациентов в Санкт-Петербурге. Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. 2005. №4. С11-19.

*Shostka G.D., and Anikonova L.I., Komandenko M.S. and al.* Experience in anemia management in dialysis patients in Saint Petersburg. *Anemia. Journal of the anemia working group.* 2005. №4. С11-19.

29. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.В. и соавт. Анемия у пациентов с ХБП5: актуальные тренды в мире и картина в Санкт-Петербурге. *Нефрология и Диализ.* 2017; 19(3):371-381.

*Zemchenkov AYu, Gerasimchuk RP, Sabodash AB, et al.* Anemia in patients with CKD-5D: modern trends in the world and landscape in Saint-Petersburg. *Nephrology and Dialysis.* 2017; 19(3): 371-381

30. *Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni R, et al.* Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study *Nephrol Dial Transplant* (2018) 33: 2234-2244 doi: 10.1093/ndt/gfy190

31. *Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al.* Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:823-834.

32. *Gavenda AE, Ginzburg YZ, Chait Y, et al.* Iron dosing in kidney disease: inconsistency of evidence and clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 187-196.

33. Шостка Г.Д. Метаболизм железа и эритропоэз в терминальной стадии заболевания почек. Автореферат диссертации на соиск. ученой степени доктора мед. наук. 1981. Ленинград.

*Shostka G.D.* Metabolizm zheleza i eritropoez v terminal'noj stadii zabolevaniya pochek. Avtoreferat disertatsii na soisk. uchenoj stepeni doktora med. nauk. 1981. Leningrad.

34. Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Шостка Г.Д. и соавт. Особенности обмена железа у пациентов диализной популяции Санкт-Петербурга. *Нефрология* 2019.Т.23. Приложение. С102-103.

*Anikonova L., Rysnyanskiy V., Shostka G., et al.* Iron metabolism in hemodialysis patients in Saint Petersburg. *Nephrology Suppl* 2019; 23: 102-3

35. *Bazley J, Bieber B, Li Y, et al.* C-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2452-2461

36. *Pifer TB, McCullough KP, Port FK et al.* Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238-2245

37. *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

38. *Macdougall IC, White C, Anker SD, et al.* Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019; 380:447 DOI: 10.1056/NEJMoa1810742

39. *Li X, Cole SR, Kshirsagar AV, et al.* Safety of Dynamic Intravenous Iron Administration Strategies in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 728-737. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03970318>

40. *Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al.* Reassessment of iron biomarkers for prediction of dialysis iron overload: an MRI study. *PLoS ONE.* 2015;10:e0132006

41. *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.

42. *Rostoker G.* When should iron supplementation in dialysis patients be avoided, minimized or withdrawn? *Semin Dial.* 2019 Jan; 32(1):22-29. doi:10.1111/sdi.12732.

43. *Yamamoto H, Shinichi N, Tadashi T, et al.* 2015 Japanese society for dialysis therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 2017;3:36.

44. *Chinnadurai R, Macdougall IC, Kalra PA.* Treatment of anaemia in end-stage renal disease: A double-edged iron sword? *EBioMedicine* 2019. 40:31-32

45. *Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loreal O:* Nontransferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 403-410.

46. *Macdougall IC, Geisser P:* Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7: 9-22.

47. Controversies Conference on Novel Anemia Therapies. <https://kdigo.org/conferences/novel-anemia-therapies/>

48. *Haase V.* Hypoxia-inducible-factors in erythropoiesis, iron homeostasis and beyond. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

49. *Winkelmayer W.* Iron therapy for managing anemia in CKD: formulations, dosing, benefits and cautions. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

50. *Eckardt K-U.* New and emerging therapies for anemia of CKD. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

51. *Kular D and Macdougall IC*. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics *Pediatric Nephrology* (2019) 34:365-378

52. *Hao C-M*. Update on randomized clinical trials in anemia of CKD. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December, 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

53. *Fisbbane SN, Singh AK, Cournoyer SH, et al*. Ferric pyrophosphate citrate (Triferic) administration via the dialysate maintains hemoglobin and iron balance in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2019-2026.

54. *Sanghani NS, Haase VH*. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.004>

Дата получения статьи: 08.06.2020

Дата принятия к печати: 27.07.2020

Submitted: 08.06.2020

Accepted: 27.07.2020