

# Безопасно ли внутривенное введение низкомолекулярного декстрана железа для коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью?

**В.М. Ермоленко, Н.А. Михайлова, С. Батэрдэнэ**  
Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, г. Москва

Low molecular weight dextran of iron: is it safely for treatment of anemia in patients with chronic kidney disease?

**V.M. Ermolenko, N.A. Mikhaylova, S. Baterdene**

*Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, дефицит железа, соединения железа – космофер, венофер, феррлицит.*

В сравнительном плане обобщены литературные данные о соединениях железа, используемых для в/в введения в первую очередь у больных с ХБП, находящихся на заместительной терапии. Особое внимание уделено зарегистрированному в конце 2008 г. низкомолекулярному декстрану железа (космоферу), уже успешно в течение длительного времени используемого в США и зарегистрированного, кроме России, еще в 50 странах. Анализ литературных данных позволил сделать однозначный вывод, что космофер по безопасности и эффективности практически не уступает зарекомендовавшему себя на российском рынке веноферу, а благодаря ряду структурных особенностей допускает одномоментное использование больших доз препарата, экономя рабочее время персонала и удешевляя лечение.

In this work literature data concerning iron compounds used for intravenous administration in patients with CKD treated by dialysis were summarized. Special attention is paid to low molecular weight dextran of iron (Cosmofer) registered in 2008 and being successfully used during a significant period of time in the United States. It is already registered in 50 countries besides Russia. Analysis of published data allows us make an unambiguous conclusion that Cosmofer provides practically equal safety and efficacy as Venofer – already well-known drug in Russian market. On the other hand, due to some structural features a single-step use of large doses of Cosmofer is possible. This saves time of the personnel and makes therapy cheaper.

Первые Европейские рекомендации по оптимальному лечению анемии [European Best Practice Guidelines (EBPG)] у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) были опубликованы в 1999 г. В них, в разделах, посвященных коррекции дефицита железа, перечислялись 3 препарата – декстран железа (ДЖ), сахарат железа (СЖ, венофер) и глюконат железа (ГЖ, феррлицит), которые разрешалось вводить внутривенно (в/в) больным (приложение III) с преддиализной ХПН и на заместительной почечной терапии (ЗПТ). В 2004 г. в пересмотренных Рекомендациях (Revised European Best Practice Guidelines) [72], а также в отечественных Рекомендациях, изданных годом позже, Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек [1], основным внутривенным препаратом коррекции был не без оснований назван венофер как не вызывающий токсических и аллергических реакций.

В период с 1999 по 2004 г. опубликовано более 3000 статей, посвященных лечению анемии у больных

с нарушенной или утраченной функцией почек, и закономерно, что многие из прежних рекомендаций подверглись пересмотру.

Сомнительно, что в последующие 5 лет (2004–2009 гг.) публикаций стало меньше, поскольку в этот период были закончены многие мультицентровые исследования и изменились взгляды на целевые значения гемоглобина, стали доступными эпоэтины с удлинённым периодом полувыведения (дарбэпоэтин) и постоянный активатор рецепторов эритропоэза (CERA), что привело к пересмотру схем лечения, клиницисты получили в свое распоряжение новые препараты железа для в/в введения, например Ferrumoxol, способность которого вызывать побочные реакции не отличается от плацебо [87]. Одно не изменилось в фармацевтической политике: единственным препаратом железа, разрешенным для в/в введения в России, остается венофер, заменивший ferrum-lek, так же являющийся СЖ.

«Дорога» железа, известного человечеству с глубокой древности, в медицину не была прямой. Впервые

польза железа для лечения хлороза стала известна еще в XVII веке [88], однако первые таблетки, содержащие сульфат железа, были изготовлены только в XIX веке [17]. Пионерами парентерального введения железа (подкожного и внутримышечного) были у животных С. Heath и соавт. [47] и у человека R. Stockman, а первые попытки в/в инфузии коллоидного гидроксида железа вскоре были прекращены, «за исключением особых обстоятельств» из-за тяжелых токсических реакций [40]. Менее токсичным оказался сахарид железа [67]. ДЖ (фирменное название Dexferrum и Imfegon) был создан в 1954 г. [13], и его применение у больных на поддерживающем гемодиализе впервые было с успехом осуществлено в 1997 г. [30]. В последующем в течение 46 лет высокомолекулярный декстран железа (ВМДЖ) оставался единственным доступным в США препаратом для в/в введения. В Европе ГЖ для инфузий применялся с 1970 г., а СЖ с 1950 г., однако в США они были разрешены только в 2000 г. До появления ДЖ основным методом лечения анемии были гемотрансфузии и большие, которым они производились, чаще страдали от перегрузки, а не от дефицита железа.

Несмотря на доказанную эффективность и безопасность в/в инфузий ВМДЖ у более чем 500 больных [49], вплоть до начала широкого клинического использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЭПО) дефицит железа как у нефрологических больных, так и у пациентов с другой патологией предпочитали корректировать пероральными препаратами железа или внутримышечным (в/м) введением ДЖ, которое, однако, было достаточно болезненным, осложнялось изменением цвета кожи и развитием сарком в местах введения [41, 42] и в настоящее время применяется ограниченно. Исключение представляют только беременные с выраженным диспептическим синдромом, у которых 6-недельный курс в/м введения ДЖ по 250 мг дважды в неделю позволяет полностью корректировать анемию, не вызывая никаких побочных реакций [84]. Другими показаниями для парентерального введения железа при железодефиците являются заболевания желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Ослера-Вебера-Рендю), гастроэнтеропатия.

Основной контингент, который нуждается во в/в введении соединений железа, в большинстве случаев с одновременным назначением стимуляторов эритропоэза, это больные с ХПН, больные со злокачественными новообразованиями и пациенты с «анемией хронического заболевания», включая ревматоидный артрит, хронические инфекции, воспалительные заболевания кишечника и т. д.

На фоне ЭПО-терапии интенсифицируется утилизация железа вновь образующимися эритроцитами, однако ЭПО не повышает всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, через который пополняются запасы железа в организме, а усиленное потребление является одной из причин дефицита железа, который невозможно восполнить пероральным приемом, особенно у больных на гемодиализе. Необходимость в/в пополнения запасов железа у гемодиализных больных отражена во всех рекомендациях, и его инфузии стали ежедневной практикой. Это обстоя-

тельство сделало актуальным вопрос об эффективности и безопасности в/в применения различных соединений железа.

Идеальное соединение железа для в/в введения должно, согласно P. Geisser и соавт. [39], после инфузии захватываться ретикулоэндотелием, но не накапливаться в паренхиме печени или перипортально, почечная элиминация не должна превышать 1% от введенной дозы, чтобы железо не оказывало токсического эффекта на канальцы, молекулярная масса вводимого соединения не должна быть менее 30 000, но не более 100 000 Да, связь железа с носителем должна быть прочной, а носители не должны содержать медленно деградируемые материалы.

Структурно ВМДЖ напоминает ферритин, но в котором оксигидроксид железа окружен не белковой сферой, апоферритином, а молекулами полимеризованного декстрана. Молекулярная масса Dexferrum равна 267 000 Да, а его введение нередко сопровождается не только общетоксическими проявлениями, свойственными и другим образцам железа (боли в спине и грудной клетке, гипотензия, тахикардия, одышка, потливость, тошнота, рвота), но и аллергическими реакциями, включая в отдельных случаях анафилактический шок со смертельным исходом. Впервые описанные еще в 1966 г. [15] аллергические реакции могут возникать при введении как тестовой, так и терапевтической дозы препарата, протекая иногда в необычных формах. S. Freter и соавт. [38] наблюдали 2 больных на гемодиализе, у которых после введения пробной дозы ВМДЖ развился интерстициальный отек легких, купированный в течение 1 ч. введением нордреналина, гидрокортизона (100 мг), дифенилгидрамина без элиминации жидкости. Накануне этим больным проводили очередные процедуры гемодиализа с достаточной ультрафильтрацией ( $\geq 1,5$  кг).

Анафилактические реакции немедленного типа обусловлены IgE-антителами [101, 104] и возникают у больных, ранее лечившихся ДЖ. У больных, не контактировавших с ВМДЖ, аналогичные реакции, например на введение тестовой дозы, стали называть анафилактоидными, и механизм их возникновения окончательно не расшифрован, но объясняется способностью антител против бактерий желудочно-кишечного тракта реагировать с декстраном [64].

Токсические реакции (боль в месте инъекции, тошнота, диарея), возникающие непосредственно во время введения или сразу после его окончания, обусловлены лабильным железом, высвобождающимся из носителя, и их появление зависит от прочности связи между носителем и железом. По прочности связи ДЖ превосходит остальные соединения железа, что предупреждает попадание большого количества железа в циркуляцию, однако комплекс ДЖ сохраняется в циркуляции до 10 суток, а период полувыведения составляет 2,3–3 дня [95], создавая условия для сенсибилизации.

Лихорадка, артралгии, боли в мышцах, лимфоаденопатия, явления менингизма [11] и т. д., возникающие через 24–48 ч. после инфузии, обусловлены, как полагают, отложением железа в этих органах. Они, как правило, проходят самостоятельно [56, 93], в то время как в отсроченных на 5–7 дней реакциях, напоминающих

сывороточную болезнь, основное значение имеют иммунологические механизмы. Так, L. Bielory [16] наблюдал женщину с тяжелой анемией (гематокрит 17%) вследствие упорной меноррагии, у которой через 9 дней после в/в введения первой дозы ДЖ (всего было 5 инфузий) появились лихорадка, покраснение кожи, артралгии. При биопсии кожи выявлена инфильтрация дермы нейтрофилами и явления васкулита. На фоне преднизолонотерапии состояние больной быстро нормализовалось. После инфузий ВМДЖ также описано развитие иммунокомплексного волчаночно-подобного синдрома [68], рабдомиолиза [37].

Прочная связь железа и декстрана позволяет однократно вводить от 1,0 до 3,0 г препарата (общая инфузионная доза), что применялось у больных после хирургических операций, женщин с гинекологической патологией (маточные кровотечения), при неэффективности перорального лечения, когда потери железа превышают его пероральное поступление [50].

Побочные реакции (ПР) в виде артралгий и миалгий наблюдаются достаточно часто (до 50%), особенно при введении общей инфузионной дозы (ОИД), и предупреждаются введением перед инфузией 125 мг метилпреднизолон [10]. Гораздо больше беспокойства вызывают редкие анафилактические реакции, заканчивающиеся в ряде случаев летально, а их отсутствие при использовании венофера укрепило его репутацию самого безопасного препарата для в/в введения. В исчерпывающем обзоре J. Yee и A. Besarab, изданном и на русском языке отдельной брошюрой [96], суммированы данные об эффективности и безопасности венофера. В последующем число публикаций о достоинствах венофера стремительно возрастало [2, 81], подтверждая ранее известные факты, что лечение СЖ безопасно у диализных больных, сенсibilизированных не только к ДЖ, но ГЖ [22, 76]. Например, в одной из них [92] больным с непереносимостью ДЖ вводили венофер по 100 мг в виде инфузий или болюсно. Серьезных ПР у них не отмечено, хотя им предварительно не вводили пробную дозу. К сожалению, в статье не указано, на введение какого препарата ДЖ у них возникали ПР. Менее выражена аллергизирующая способность и у феррициста. В мультицентровом исследовании [28], охватывающем 2388 больных из 69 центров гемодиализа, у 144 ранее наблюдались ПР на ДЖ. В этой подгруппе аллергическая реакция на феррицит наблюдалась только у 3 пациентов, причем у 2 она возникала и на введение плацебо. Аллергический характер ПР был подтвержден повышением на 100% в сыворотке содержания триптазы, маркера дегрануляции тучных клеток. Частота ПР в основной группе составила 0,3%. ПР на в/в введение соединений железа чаще возникают у больных с поливалентной лекарственной аллергией и у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

В 1992 г. на фармацевтическом рынке в США появилось новое соединение ДЖ для в/в введения Infed (в Европе Cosmofer) с молекулярной массой 165 000 Да, которое в настоящее время зарегистрировано еще в 50 странах, в том числе в России, но только для внутримышечного введения. Дальнейшие исследования отчетливо продемонстрировали, что уменьшение молекулярной массы ДЖ повысило его безопас-

ность. Так, по данным Fletes и соавт. [36], из 841 252 в/в введений Infed ПР наблюдались в 165 случаев (0,000196%), что составляет 20 на 100 000 введений. 43 осложненных больных нуждались в кратковременном (менее 1 сут.) пребывании в отделении интенсивной терапии (ОИТ), 18 требовали госпитализации и 1 больной скончался от легочно-сердечной недостаточности. Самыми частыми серьезными ПР являлись одышка (в 43%), гипотензия (23%), неврологическая симптоматика (в 25%). Менее серьезные ПР включали тошноту, рвоту, покраснение кожных покровов, зуд. Суммарно при применении низкомолекулярного декстрана железа (НМДЖ) ПР возникали в 8,1 раза реже, чем при введении Dexferum. О более безопасном профиле НМДЖ свидетельствуют данные J. McCarthy с соавт. [57], а в ретроспективном исследовании A. Brain [18] частота угрожающих жизни ПР при введении Infed составляла 5 эпизодов на 317 097 инфузий. По данным D. Coyne и соавт. [28], частота всех видов ПР среди 2338 больных составляла 5,4% у получивших НМДЖ и 9,7% у лечившихся Dexferum. Вместе с тем уменьшение молекулярной массы ДЖ не ухудшило его способности пополнять запасы железа, корректировать анемию [89] и уменьшать потребность в ЭПО при сочетанном применении.

J. Sargent и S. Acchiardo [77] перед назначением ЭПО вводили больным от 900 до 1525 мг ДЖ и у 70% зарегистрировали повышение гематокрита, причем у 40% пациентов он превысил 30%. У больных, уже получающих ЭПО, в/в введение Infed позволяло за 6 месяцев лечения снизить дозу ЭПО (на 3100 ед.) и уменьшить расходы на лечение [82], а по данным S. Fishbane и соавт. [33], в/в введение НМДЖ делало возможным более значительно уменьшать дозу ЭПО, чем использование пероральных препаратов железа (4050 против 7563 ед. за 4 мес. лечения). У получивших НМДЖ в/в были выше в сыворотке уровень гемоглобина и ферритина, насыщение трансферрина и гематокрит. Значения ферритина сыворотки выше целевых на фоне инфузий Infed экономят еще большие количества ЭПО [31]. Аналогичный эффект насыщения организма больных железом свойственен и другим железосодержащим препаратам [1, 59, 86].

О безопасности в/в введения НМДЖ свидетельствуют не только результаты его применения у нефрологических больных [5, 21, 33, 79, 102], но и сообщения о его применении у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [71], у женщин с акушерско-гинекологической патологией (за исключением I триместра беременности), у больных с сердечной недостаточностью [66] и при злокачественных новообразованиях [7]. Безопасность Infed была продемонстрирована как при дробном введении препарата (по 100 мг), так и введении общей дозы [9, 74]. Отложения в печени железа и перипортальный фиброз даже при длительном лечении были минимальными [35], а снижение дозы ЭПО на фоне в/в введения ДЖ приносило существенную экономию [83].

Однако в большинстве цитированных работ число больных было невелико, а представление о безопасности различных соединений железа могло быть получено только на основании крупных сравнительных исследований, которые были проведены в послед-

ние годы. В первом из таких исследований [25] суммированы данные FDA (US Food and Drug Administration) о частоте ПР, зарегистрированных в 1998–2000 гг. на в/в введение высоко- и низкомолекулярного ДЖ и ГЖ. Всего за это время было введено 21 060 000 доз препаратов и отмечена 1981 ПР (~94 на 1 млн инфузий), в том числе 21 ПР со смертельным исходом (0,0001%). Число ПР составило 271, 1112 и 518 для Ferrlicit, Dexferrum и Infed, а число серьезных ПР, угрожающих жизни, на 1 млн инфузий оказалось максимальным при введении Dexferrum [57, 9] в сравнении с Ferrlicit [49, 6] и Infed [11, 6]. В целом, ПР различной выраженности при введении ВМДЖ наблюдались в 2–12 раз чаще, чем Infed.

В исследовании G. Bailie и соавт. [12], также основанном на доступных данных (Freedom of Information, FOI) FDA, сравнивалась частота аллергических реакций I типа, включающих анафилактический шок, анафилактоидные реакции, бронхоспазм, кожные высыпания (urticaria), за период с 2001 по 2003 гг. на в/в введение различных соединений железа, эквивалентных 100 мг элементарного железа. Частота ПР для ДЖ (объединенные данные для низко- и высокомолекулярного ДЖ), феррлицита и венофера составила 29,2; 10,5 и 4,2 на 1 млн инфузий, а ПР с фатальным исходом 1,4; 0,6 и 0 на 1 млн инфузий. Приведенные цифры не нуждаются в комментариях, однако в публикации не учтено, что ВМДЖ в настоящее время практически не используется. Более информативным, чем публикация G. Bailie, представляется обобщение G. Chertow с соавт. [26], в котором проводятся отдельные данные о возникновении ПР в 2001–2003 гг. на в/в инфузии высоко- и низкомолекулярного ДЖ, а также феррлицита и венофера. Всего за этот период произведено 30 063 000 инфузий, во время которых развилась 1141 ПР (38 на 1 млн), т. е. ПР регистрировались в 2 раза реже, чем за период с 1998 по 2000 гг. Введение каждого из 4 перечисленных соединений железа сопровождалось ПР в 331, 269, 232 и 175 случаях. У 11 больных развившихся ПР стали причиной летального исхода. Частота ПР, угрожающих жизни, составила 11,3; 3,3; 0,9 и 0,6 на 1 млн инфузий. Введение каждого соединения железа сопровождалось, по крайней мере, одним смертельным исходом и 5 угрожающими жизни ПР. Различия не столь выразительны и при этом следует учесть, что стоимость 1 г венофера в США выше, чем Infed (1032 против 565,58 американских долларов), хотя в странах Европы венофер несколько дешевле. Авторы публикации делают вывод, что, поскольку частота ПР на в/в введение соединений железа крайне низка, при выборе соединений железа для лечения больных на ЗПТ следует учитывать и другие характеристики препаратов – их способности усугублять оксидативный стресс, ослаблять иммунитет, влиять на стоимость лечения и т. д.

В последние годы были проведены прямые сравнения безопасности и эффективности различных соединений железа. T. Sav и соавт. (2007) вводили в/в 2 группам по 30 диализных больных космофер или венофер (по 75 мг элементарного Fe), растворенный в 100 мл физиологического раствора. У получающих НМДЖ развилось 11 ПР и у лечившихся СЖ – 13. Виды ПР (зуд, тошнота, гипотензия, потливость и т. д.) в груп-

пах не различались. K. Moniem и S. Bhandari [62] переводили на 6 мес. 39 стабильных диализных больных с венофера (100 мг 1 раз в 2 нед.) на лечение космофером в той же дозе. На фоне применения 2 разных соединений железа у больных не выявлено различий в гемоглобине, уровне ферритина, дозе ЭПО. ПР в виде головной боли, диареи, тошноты, приливов, болей в грудной клетке зарегистрированы в 5 случаях при 2111 инфузиях венофера и в 7 случаях при 2287 инфузиях космофера. Ни у кого из больных не отмечено анафилактических реакций. У 3 больных с непереносимостью венофера развивались ПР на космофер. Лечение космофером позволило сэкономить по 77 английских фунтов на каждого больного. Авторы считают, что изучавшиеся препараты обладают одинаковым профилем безопасности. К аналогичным выводам пришли K. Moniem и соавт. [61] и J. Critchley и соавт. [29]. Приведенные выше данные свидетельствуют о сравнимой безопасности венофера и космофера, но преимущества последнего становятся очевидными при необходимости введения общей инфузионной дозы (ОИД).

Еще в 1974 г. A. Muller показал, что летальная доза железа для 50% мышей ( $LD_{50}$ ) при в/в введении составляет 11–13 мг/кг, а ДЖ – 2500 мг. M. Auerbach и соавт. (1998) вводили больным Infed в дозе 1500 мг и не отмечали никаких токсических проявлений. Еще более высокая доза НМДЖ (3000 мг) может быть инфузирвана в течение 2 ч. [8]. ОИД удобно вводить пациентам, посещающим стационар эпизодически: больным на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, больным с преддиализной ХПН и т. д.

В то же время имеются многочисленные свидетельства о токсичности СЖ у экспериментальных животных и у больных с ранними стадиями ХБП. R. Zager и соавт. [97] в эксперименте с культурой мышинных проксимальных канальцев показали, что среди 4 соединений железа СЖ значительно чаще вызывает необратимое повреждение канальцевого эпителия, чем ГЖ, ДЖ и олигосахарид железа ( $Fe_{сак} > Fe_{грук} > Fe > декстр. = Fe_{ос}$ ). Ослабление токсичности  $Fe_{сак}$  достигалось добавлением к культуре глутатиона и глицина, свидетельствуя, что они индуцированы свободными радикалами кислорода (СРК). В последующем R. Zager и соавт. [98–100] установили, что токсичность  $Fe_{сак}$  обусловлена не только способностью соединения генерировать СРК, но и усиливать продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  после инфузии эндотоксина [100].

СЖ способен усугублять у животных течение сепсиса. О способности СЖ угнетать фагоцитоз и другие функции нейтрофилов (поглощение глюкозы, поддержание концентрации внутриклеточного кальция и т. д.) свидетельствуют данные S. Patruta и соавт. [70], впрочем, эта ингибирующая способность железа, по-видимому, не связана с конкретным препаратом, а зависит от степени перегрузки железом, оцениваемой по уровню ферритина сыворотки [34, 94]. R. Mossey и J. Sondheimer [63] наблюдали 4 больных с тяжелым листериозом на фоне перегрузки железом, связанной не с инфузиями железа, а с многочисленными гемотрансфузиями. Перегрузка железа является основным фактором риска инфекционных осложнений при аутологичной трансплантации стволовых клеток [58].

Далеко не все разделяют точку зрения об отрицательном влиянии железа на иммунитет. Изучая частоту инфекционных осложнений в 19 центрах гемодиализа Франции (988 больных), В. Ноен и соавт. [48] пришли к выводу, что факторами риска инфекции являлись наличие центрального венозного катетера, предшествующие эпизоды бактериемии, иммуносупрессия, но не уровень ферритина сыворотки и доза введенного железа.

Анемии любого генеза свойственен оксидативный стресс (ОС), развивающийся вследствие гипоксии тканей, изменяющей обмен веществ в клетках, увеличения продукции катехоламинов и их деградации под влиянием моноаминоксидазы, активации лейкоцитов, являющихся одним из основных поставщиков в циркуляцию СРК, уменьшения числа эритроцитов, обладающих серьезным антиоксидантным потенциалом [43]. С ОС связывают у больных с ХПН ускоренное развитие атеросклероза, состояние хронического воспаления, снижение иммунитета с частыми эпизодами инфекции [53]. Усугубляется ОС при в/в введении препаратов железа, вызывающих эндотелиальную дисфункцию [73]. С другой стороны, снижение железа в печени при хроническом гепатите С стабилизирует состояние больных, уменьшает активность АЛТ (с 128 до 63 ед./л), замедляет морфологические изменения [46]. У добровольных доноров с частыми сдачами крови ( $\geq 8$  в последние 2 г.) снижение запасов железа в организме сопровождается уменьшением оксидативного стресса (ОС) и улучшением функции сердечно-сосудистой системы [103]. Равным образом, элиминация железа из почечной ткани с помощью дефероксамина, вводимого микропомпой, облегчает течение нефротического нефрита у крыс, уменьшает протеинурию и трансферинурию [6], свидетельствуя, по мнению автора, о роли профильтрованного железа в происхождении тубулярных повреждений. По данным R. Agrawal с соавт. [3, 4], сахарат в отличие от глюконата железа способен индуцировать ОС и переходящую протеинурию у больных с хроническими заболеваниями почек. Согласно M. Breborowitz и соавт. [19], СЖ оказывает токсический эффект и на культуру мезотелиальных клеток человека посредством стимуляции продукции СРК. Нефротоксичность венофера продемонстрирована не только на культуре тубулярного эпителия. По данным Sanai и соавт. [75], введение крысам интраперитонеально в течение 4 нед. СЖ первые 9 дней в дозе 28 мг/кг и в оставшиеся дни – по 20 мг/кг сопровождалось отчетливым снижением почечной реабсорбции фосфата и развитием гипокальциемии, гипофосфатемии и гипонатриемии, а также гипоальбуминемии. Описанные изменения были менее выражены у крыс, получавших ДЖ.

Ранее предполагалось, что инфузируемые препараты железа, например ДЖ, содержат небольшие количества (0,3%) биоактивного железа ( $Fe^{2+}$ ), слабо связанного с декстраном [27], оказывающего токсический эффект. В последующем эти данные не подтвердились, и не удалось обнаружить свободного  $Fe^{2+}$  в других соединениях железа [20, 45, 52, 55]. Таким образом, соединения железа, используемые для терапевтических целей, не содержат  $Fe^{2+}$ , обладающего высокой окислительной способностью, усугубляющей ОС.

В то же время, по данным фармакокинетических исследований, после в/в инфузии железо из плазмы поступает в ретикулоэндотелий, поглощаясь резидентными фагоцитами печени, селезенки, костного мозга. В клетках железо высвобождается из карбогидратного комплекса и вступает в пул низкомолекулярного железа, сохраняется в виде ферритина внутриклеточно или высвобождается из клеток и связывается с трансферрином. Небольшое количество железа связывается с трансферрином, минуя РЭС. С трансферрином соединения железа связываются с различной интенсивностью (по нарастающей) – dexferrum < infed, venofer < ferrlicit [92]. В пробах крови, взятых через 30 мин после введения 100 мг infed, venofer и ferrlicit, концентрация не связанного с трансферрином лабильного железа, усугубляющего ОС, составляла 0,232; 3,8 и 10,1 мкм. Введение ГЖ сопровождалось максимальным повышением уровня малонового диальдегида и появлением в циркуляции продуктов перекисного окисления липидов [14].

Усугубление ОС, индуцированное соединениями железа, влияет и на состояние сердечно-сосудистой системы.

Согласно Y. Chen и соавт. [24], перфузия миокарда крыс раствором с добавлением проникающих в клетки соединений железа приводила к повышению в перфузате активности ЛДГ, креатинкиназы, а в мышце сердца – содержания МДА. Эти эффекты предупреждались глутатионом. По данным W. Siems и соавт. (2002), анемия у больных с ХПН не только индуцирует гипоксические и оксидативные изменения в миокарде, но и повышает в сыворотке концентрацию кардиотоксических продуктов перекисидации липидов. Так, у 10 диализных больных, наблюдавшихся P. Mallindres и соавт. [54], введение в/в железа в увеличивающихся дозах сопровождалось учащением приступов стенокардии. Из 78 больных на гемодиализе, получавших для коррекции анемии ЭПО и СЖ, у 18 отмечено повышение в сыворотке концентрации сердечного тропонина Т (сTnT), субъединицы актин-миозинового комплекса, свидетельствующего о повреждении кардиомиоцитов. Эти больные получили в 2 раза большую дозу железа (3691 против 1761 мг), у них был выше уровень ферритина сыворотки, более длительными сроки ЗПТ [44]. Однако, несмотря на доказанную токсичность, присущую в разной степени соединениям железа, ферротерапия не ухудшает выживаемость больных на ЗПТ, а у больных с сердечной недостаточностью даже повышает толерантность к физической нагрузке [69].

Максимальная доза СЖ по существующим рекомендациям не должна превышать 500 мг, в то время как общая инфузионная доза (ОИД) НМДЖ, которую вводят 1 раз в месяц, может достигать 3000 мг. Хотя для соединений железа такого расчета не существует, использование постоянного стимулятора рецепторов эритропоэтина (СЕРА), который вводится с той частотой (1 раз в 4 нед.), позволяет, в пересчете на 100 больных в год, уменьшать затраты времени по сравнению с лечением короткодействующими эпоэтинами на 37 и 43 дня, соответственно в Германии и Великобритании, и снизить стоимость лечения на 35 и 58% [80].

Абсолютное большинство российских нефрологов не имеют собственного опыта в/в применения препаратов железа для коррекции анемии, за исключением венофера. Целью настоящей статьи является не подчеркивание недостатков венофера, а ознакомление специалистов с другими используемыми в мире препаратами, и в первую очередь с НМДЖ, уже зарегистрированным в России, как для внутримышечного, так и для внутривенного введения (регистрационное удостоверение ЛС-022435 от 22.12.2008). СЖ и НМДЖ, как следует из представленных данных, имеют сравнимый профиль безопасности, а анафилактические реакции могут возникать как на внутримышечное, так и в/в введение антигена. Хотелось бы надеяться, что на нашем внутреннем рынке изменится труднообъяснимая ситуация, когда железо для в/в введения монополюбно представлено одним препаратом, тогда как образцов ЭПО, в том числе и для в/в введения, зарегистрировано около 10, что, по крайней мере теоретически, позволяет врачу выбрать устраивающий его по способу введения и стоимости препарат.

### Литература

1. Российские Национальные Рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // Анемия. 2006. № 3. С. 3–18.
2. Фесюк А.Ф., Мордик А.И., Борисова Е.В. и др. Применение препарата «Венофер» для коррекции дефицита железа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Тер. архив. 2003. № 8. С. 59–61.
3. Agarwal R, Rizkala A, Kaskas M. et al. Iron sucrose causes greater proteinuria than ferric gluconate in non-dialysis chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. P. 638–642.
4. Agarwal R, Vasavada N, Sachs N, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 2279–2289.
5. Absan N. et al. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study // *Am J Soc Nephrol.* 1998. Vol. 9. P. 664–668.
6. Alfrey A. Toxicity of tubule fluid iron in the nephritic syndrome // *Am J Physiol.* 1992. Vol. 263. P. F637–F641.
7. Auerbach M, Ballard H, Trout R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label randomized trial // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 1301–1307.
8. Auerbach M, Talib K. Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. P. 528–530.
9. Auerbach M, Winchester J, Wahag A. et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients // *Am J Kidney Dis.* 1998. Vol. 31. P. 81–86.
10. Auerbach M, Witt D, Toler W. et al. Clinical use of the total dose infusion of iron dextran // *J Lab Clin Med.* 1988. Vol. 111. P. 566–570.
11. Avasthi R, Aggarwal M, Kataria S. Meningismus following intravenous iron dextran // *J Ass Physician India.* 1991. Vol. 39. P. 428–429.
12. Bailie G, Clark A, Lane Cb, Lane P. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparation // *NDT.* 2005. Vol. 20. P. 1443–1449.
13. Baird I, Podmore D. Intra-muscular iron therapy in iron deficiency anemia // *Lancet.* 1954. Vol. 2. P. 942.
14. Barton A, Boyd A, McQuade Cb. 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. Vol. 27. P. 343–350.
15. Becker C, Macblegor R, Walker K, Jaudl J. Fatal anaphylaxis after intramuscular iron dextran // *Ann Intern Med.* 1966. Vol. 65. P. 745–748.
16. Bielory L. Serum sickness from iron dextran administration // *Acta Haematol.* 1990. Vol. 83. P. 166–168.
17. Blaud P. Sur les maladies chlorotiques et sur un mode de traitement specifique dans ces affections // *Rev Med Fr Etrang.* 1832. Vol. 45. P. 357–367.
18. Brain A, Walters B, Van Wyck D. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients // *NDT.* 2005. Vol. 20. P. 1438–1442.
19. Breborowicz M, Polubińska A, Tam P. et al. Efficacy of iron sucrose on human peritoneal mesothelial cells // *Eur J Clin Investig.* 2003. Vol. 33. P. 1038–1044.
20. Calvar C, Mata D, Alonso C. et al. Intravenous administration of iron gluconate during haemodialysis // *NDT.* 1997. Vol. 12. P. 574–575.
21. Case G. Maintaining iron balance with total dose infusion of intravenous iron dextran // *ANNA J.* 1998. Vol. 25. P. 65–68.
22. Charytan Cb, Levin N, Al-Saloum M. et al. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial // *Am J Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. P. 300–307.
23. Charytan Cb, Schwenk M, Al-Saloum M. Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products // *Nephron.* 2004. Vol. 96. P. 263–266.
24. Chen Y, Ho K, Xia Q. et al. Hydrogen peroxide enhances iron-induced injury in isolated heart and ventricular cardiomyocyte in rats // *Mol Cell Biochem.* 2002. Vol. 231. P. 61–68.
25. Chertow G, Mason Ph, Vaage-Nielsen O, Ahlenen J. On the relative safety of parenteral iron formulation // *NDT.* 2004. Vol. 19. P. 1571–1575.
26. Chertow G, Mason Ph, Vaage-Nielsen O, Ahlenen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron // *NDT.* 2006. Vol. 21. P. 378–382.
27. Cox J, King R. Valency investigations of iron dextran (Imferon) // *Nature.* 1965. Vol. 207. P. 1202–1203.
28. Coyne D, Adkinson F, Nissenson A. et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients. II. Adverse reaction in iron dextran-sensitive and dextran-tolerant patients // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 217–224.
29. Critchley J, Dundar Y. Adverse events associated with intravenous iron infusion (low molecular weight iron dextran and iron sucrose). A systematic review // *Transfusion Altern Transfusion Med.* 2007. Vol. 9. P. 8–36.
30. Crockett R, Baillod R, Lee B. et al. Maintenance of fifty patients on intermittent hemodialysis without blood transfusion // *Proc EDTA.* 1967. P. 17–22.
31. DeVita M, Frumkin D, Mittal S. et al. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients // *Clin Nephrol.* 2003. Vol. 60. P. 335–340.
32. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // *NDT.* 1999. Vol. 19. Suppl. 2. P. 2–46.
33. Fishbane S, Frei G, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation // *Am J Kidney Dis.* 1995. Vol. 26. P. 41–46.
34. Flament J, Goldman M, Waterlot Y. et al. Impairment of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients with iron overload // *Clin Nephrol.* 1986. Vol. 25. P. 227–230.
35. Fleming L, Hopwood D, Shepberd A, Stewart W. Hepatic iron in dialysed patients given intravenous iron dextran // *J Clin Pathol.* 1990. Vol. 43. P. 119–124.
36. Fletes R, Lazarus M, Gage J. et al. Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. P. 743–749.
37. Foulkes W, Swery C, Calam J, Hodson H. Rhabdomyolysis after intramuscular iron dextran in malabsorption // *Ann Rheum Dis.* 1991. Vol. 50. P. 184–186.
38. Freter S, Davidman M, Lipman M, Bercovitch D. Pulmonary edema: atypical anaphylactoid reaction to intravenous iron dextran // *Am J Nephrol.* 1997. Vol. 17. P. 477–479.
39. Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations // *Arzneim Forsch/Drug Res.* 1992. Vol. 42. P. 1439–1452.
40. Goetsch A, Moore C, Mimmich V. Observation on the effects of massive doses of iron given intravenously to patients with hypochromic anemia // *Blood.* 1946. Vol. 1. P. 129–142.
41. Grasso P. Sarcoma after intramuscular iron infection // *Br Med J.* 1973. Vol. 2. P. 667.
42. Greenberg G. Sarcoma after intramuscular iron injection // *Br Med J.* 1976. Vol. 3. P. 1506–1509.

43. Grune T, Sommerburg O, Siems W. Oxidativer Streß bei Anämie // Nieren und Hochdruckkrankh. 1999. Vol. 28. P. S24–S29.
44. Guz G, Sabinarlan A, Dbondt A. et al. Elevated cardiac troponin T in hemodialysis patients receiving more intravenous iron sucrose // Renal Fail. 2004. Vol. 26. P. 663–672.
45. Hatton R, Portales I, Finlay A. et al. Removal of iron dextran by hemodialysis: an *in vitro* study // Am J Kidney Dis. 1995. Vol. 26. P. 327–330.
46. Haysbi H, Yano M. Iron cytotoxicity in chronic hepatitis C // J Health Sci. 2002. Vol. 48. P. 227–231.
47. Heath C, Strauss M, Gastle W. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia // J Clin Investig. 1932. Vol. 11. P. 1293–1312.
48. Hoen B, Paul-Danephin A, Hestin D. et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients // J Am Soc Nephrol. 1998. Vol. 9. P. 869–876.
49. Humatra R, Block M, Schocket A. Intravenous iron dextran in clinical medicine // JAMA. 1980. Vol. 243. P. 1726–1731.
50. Kankaraddi V, Hoskatti C, Nadig V. et al. Comparative therapeutic study of TDI and IM injection of iron dextran complex in anemia // J Assoc Physician India. 1973. Vol. 21. P. 849–853.
51. Kapoian T, O'Mara N, Singh A. et al. Ferric gluconate reduces epoietin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin // J Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 19. P. 372–379.
52. Kooistra M, Kersting S, Gosriwatana I. et al. Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion // Eur J Clin Investig. 2002. Vol. 32. Suppl. 1. P. 36–41.
53. Locatelli F, Canand B, Eckard K. et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome // NDT. 2003. Vol. 18. P. 1272–1280.
54. Malindres P, Sioulis A, Avgerion E. et al. Associated between intensive intravenous iron treatment and angina pectoris in hemodialysis patients // Clin Nephrol. 2006. Vol. 66. P. 312–313.
55. Manuel M, Stewart W, Clair N, Hutcbinson F. Loss of iron-dextran through cuprophane membrane of disposable coil dialyser // Nephron. 1972. Vol. 9. P. 94–98.
56. McCarty P. Oral and parenteral iron therapy: a comparison // JAMA. 1965. Vol. 191. P. 155–158.
57. McCarthy J, Regnier C, Loebertmann C, Bergstrahl E. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products // Am J Nephrol. 2000. Vol. 20. P. 455–462.
58. Miceli M, Dong L, Graziutti M. et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients // Bone Marrow Transplant. 2006. Vol. 37. P. 857–864.
59. Mircescu G, Garmata L, Capusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients // NDT. 2006. Vol. 21. P. 120–124.
60. Mircescu G, Garneata L, Capusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients // NDT. 2006. Vol. 21. P. 120–124.
61. Moniem K, Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients: a comparison of preparations // Transfusion Altern Transfusion Med. 2007. Vol. 9. P. 37–42.
62. Moniem K, Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in haemodialysis patients // J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14. P. 705A.
63. Mossey R, Sondheimer J. Listeriosis in patients with long term hemodialysis and transfusional iron overload // Am J Med. 1985. Vol. 79. P. 397–400.
64. Mudge H, Weiner I. Agents affecting volume and composition of body fluids / In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Pergamon Press, 1990. P. 682–707.
65. Müller A. Arzneim-Forsch Drug Res, 1974. Vol. 24. P. 880.
66. Nanas J. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 2485–2489.
67. Nissim J. Intravenous administration of iron // Lancet. 1947. Vol. 1. P. 49–51.
68. Ob V. Iron dextran and systemic lupus erythematosus // Brit J Med. 1992. Vol. 305. P. 1000.
69. Okonko D, Grzeslo A, Witkowski T. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. FERRIC-HF a randomized controlled observer-blinded trial // J Am Coll Cardiol. 2008. P. 103–112.
70. Patruta S, Edlinger R, Sunder-Plassman G, Hörl W. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency // J Am Soc Nephrol. 1998. Vol. 9. P. 655–663.
71. Peck S, Piccoli D, Baldassano R. Safety and efficacy of iron dextran infusions in children with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia // J Pediatr Gastroenterol and Nutrition. 1998. Vol. 27. P. 487.
72. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // NDT. 2004. Vol. 19. Suppl. 2. P. 2–46.
73. Rooyackers T, Stroes E, Kooistra M. et al. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction *in vivo* // Eur J Clin Investig. 2002. Vol. 32. Suppl. 1. P. 9–16.
74. Saltissi D, Sauvage D, Westbuzen J. Comparative response to single or divided doses of parenteral iron for functional deficiency in hemodialysis patients receiving erythropoietin (EPO) // Clin Nephrol. 1998. Vol. 49. P. 45–48.
75. Sanai T, Oochi N, Okada M. et al. Effect of saccharated ferric oxide and iron dextran on the metabolism of phosphorus in rats // J Lab Clin Med. 2005. Vol. 146. P. 25–29.
76. Sane R, Baribeault D, Rosenberg C. Safe administration of iron sucrose in a patient with a previous hypersensitivity reaction to ferric gluconate // Pharmacotherapy. 2007. Vol. 27. P. 613–615.
77. Sargent J, Acchiardo S. Iron requirements in hemodialysis // Blood Purif. 2004. Vol. 22. P. 112–123.
78. Sav T, Tokgoz B, Sipabioglu M. et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? // Renal Failure. 2007. Vol. 29. P. 423–426.
79. Schaefer R. Safety of intravenous iron dextran in patients receiving haemodialysis. Erythropoiesis: new dimensions in the treatment anaemia // NDT. 1997. Vol. 8. P. 49–50.
80. Schiller B, Doss S, De Cock E. et al. Activity based cost analysis of in center anemia treatment in hemodialysis patients // NKF 2007 Spring Clinical Meeting. Orlando, 2007. Abstr. 248.
81. Schwenk M, Blaustein D. Rapid, high-dose intravenous iron sucrose therapy in 2 Jehovah's Witness patient with severe anemia, iron deficiency and chronic kidney disease // Clin Nephrol. 2004. Vol. 62. P. 116–120.
82. Senger J, Weiss R. Hematologic and erythropoietin responses to iron dextran in the hemodialysis environment // ANNA J. 1996. Vol. 23. P. 319–323.
83. Sepandj F, Jindal K, West M, Hirschu D. Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients // NDT. 1996. Vol. 11. P. 319–322.
84. Sharma J. A prospective, partially randomized study of pregnancy outcomes and hematologic responses to oral and intramuscular iron treatment in moderately anemic pregnant women // Am J Clin Nutr. 2004. Vol. 79. P. 116–122.
85. Siems W, Carinccio F, Grune T. et al. Elevated concentration of cardiotoxic lipid peroxidation products in chronic renal failure in relation to severity of renal anemia // Clin Nephrol. 2002. Vol. 58. Suppl. 1. P. 20–25.
86. Silverberg D, Blum M, Aglaria Z. et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period // Clin Nephrol. 2001. Vol. 55. P. 212–219.
87. Singh A, Patel T, Hertel J. et al. Safety of ferumoxytol in patients with anemia and CKD // Am J Kidney Dis. 2008. Vol. 52. P. 907–915.
88. Stockman R. The treatments of chlorosis with iron and some other drugs // Brit Med J. 1893. Vol. 1. P. 881–885.
89. Strickland I, Chaput de Saintouge et al. The therapeutic equivalence of oral and intravenous iron in renal dialysis patients // Clin Nephrol. 1977. Vol. 7. P. 55–57.
90. Van Wick D, Cavallo G, Spinowitz B. et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial // Am J Kidney Dis. 2000. Vol. 36. P. 88–97.
91. Van Wick D, Roppolo M, Martinez C. et al. A randomized controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with non-dialysis-dependent CKD // Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 2846–2856.
92. Van Wyek D, Cavallo G, Spinowitz B. et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran. North American Clinical Trial // Am J Kidney Dis. 2000. Vol. 36. P. 88–97.

93. Wallenstein R. Intravenous iron-dextran complex // *Blood*. 1998. Vol. 32. P. 690–695.
94. Waterlot Y, Cantinieaux B, Harcia-Muller Ch. et al. Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving haemodialysis: the critical role of iron overload // *Brit Med J*. 1985. Vol. 291. P. 501–504.
95. Wood J. The Metabolism of iron-dextran given as a total-dose infusion to iron deficient jamaican subjects // *Brit J Haematol*. 1968. Vol. 14. P. 119–129.
96. Yee J, Besarab A. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes news // *Am J Kidney Dis*. 2002. Vol. 40. P. 1111–1121.
97. Zager R, Johnson A, Hanson S. et al. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cells injury // *Am J Kidney Dis*. 2002. Vol. 40. P. 90–103.
98. Zager R, Johnson A, Hanson S. Parenteral iron exacerbates experimental sepsis // *Kidney Int*. 2004. Vol. 65. P. 2108–2112.
99. Zager R, Johnson A, Hanson S. Parenteral iron nephrotoxicity: potential mechanisms // *Kidney Int*. 2004. Vol. 66. P. 144–156.
100. Zager R, Johnson A, Hanson S, Zund S. Parenteral compounds sensitize mice to injury-initiated TNF alpha release // *Am J Physiol*. 2005. Vol. 288. P. F295–F297.
101. Zeligson A. Anaphylactic shock after intravenous Imferon // *Harefuah*. 1970. Vol. 79. P. 283.
102. Zhao Z, Cheng G, Xiao J. et al. Intravenous infusion of total dose iron dextran in treatment anemia for peritoneal dialysis patients // *Chin J New Drugs Clin Rem*. 2005. Vol. 9. P. 750–752.
103. Zheng H, Cable R, Spencer B. et al. Iron stores and vascular function in voluntary blood donors // *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25. P. 1577–1583.
104. Zipt R. Fatal anaphylaxis after intravenous iron dextran // *J Forensic Sci Int*. 1976. Vol. 20. P. 326.

## Индекс резистентности междолевых артерий как маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек

**З.Э. Григорян<sup>1</sup>, Т.А. Андросова<sup>1</sup>, М.Е. Евсевьева<sup>2</sup>, Л.В. Бородина<sup>2</sup>, Э.М. Мириджанян<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> МУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника»,

<sup>2</sup> Кафедра внутренних болезней № 2 Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь

## Renal resistive index as a marker of cardiac damages in patients with chronic kidney disease

**Z.E. Grigoryan, T.A. Androsova, M.E. Evsevieva, L.V. Borodina, E.M. Miridzhanyan**

*Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ультразвуковая доплерография, сердечно-сосудистая система, индекс резистентности междолевых артерий.*

Целью исследования явилось изучение информативной значимости индексов внутривисцерального сосудистого сопротивления для оценки поражения сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Обследовано 128 больных (средний возраст  $40,1 \pm 0,96$  года) с ХБП 1–3-й ст. по классификации NKF K/DOQI, 2002 г. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD. Почечный сосудистый кровоток исследовали при помощи ультразвуковой доплерографии со спектральным анализом на уровне магистральных, сегментарных, междолевых и дуговых артерий. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали по эхокардиографическим критериям. Для диагностики стабильной стенокардии (СС) проводились функциональные нагрузочные пробы, суточное мониторирование ЭКГ. Из доплерографических параметров при пошаговом регрессионном анализе индекс резистентности междолевых артерий (RI MA) показал себя независимым фактором, ассоциированным с наличием ГЛЖ, СС и ХСН. RI MA  $>0,64$  имел диагностическую точность 72,6% в прогнозировании наличия ГЛЖ при чувствительности 65,1% и специфичности 80,0%; диагностическая точность RI MA  $>0,64$  составила 73,3% в прогнозировании наличия СС при чувствительности 71,5% и специфичности 75,0 и 72,7% в предсказании наличия ХСН при чувствительности 66,7% и специфичности 78,7%.

Renal vascular resistance detected by ultrasound Doppler correlates with the severity of the renal disease and with the renal function. The aim of this study was to estimate the renal resistive index (RI) as a marker of cardiac

*E-mail: Grigoryan-Z@yandex.ru. Григорян Зарине Эдуардовна*