

Комбинированный препарат трехвалентного железа с фолиевой кислотой: молекулярные механизмы и клинические эффекты

Монография

Вербицкий С.В., <https://orcid.org/0009-0008-5706-0174>

Аннотация

В монографии рассматривается типичная пероральная фиксированная комбинация комплекса гидроксида железа(III) с полимальтозой и фолиевой кислотой. Железо и фолат устраняют два разных ограничения эритропоэза: первое необходимо для синтеза гема и работы железосодержащих белков, второй обеспечивает одноуглеродные переносы, синтез тимидилата и пуринов, метилирование и нормальное деление эритроидных предшественников. Поэтому комбинация имеет рациональное основание при одновременном дефиците, особенно во время беременности и при недостаточном питании, но не образует новой молекулы; ее эффект носит комплементарный и преимущественно аддитивный характер. Особое внимание уделено токсикологии растворимых солей двухвалентного железа: образованию лабильного Fe(II), реакции Фентона, повреждению липидов, белков и ДНК, воспалению слизистой, изменению микробиоты и возможной роли хронической перегрузки железом в канцерогенезе. Механистическая правдоподобность и результаты модельных экспериментов при этом отделены от клинических данных: причинное повышение онкологического риска при правильно назначенном кратковременном лечении Fe(II) у людей не доказано. Клинический результат определяется причиной анемии, биодоступностью конкретного комплекса Fe(III), активностью оси гепсидин-ферропортин, наличием кровопотери, воспаления, дефицита витамина B₁₂ и приверженностью лечению.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; дефицит железа; анемия воспаления; комплекс гидроксида железа(III) с полимальтозой; соли железа(II); фолиевая кислота; сочетанный дефицит железа и фолата; эритропоэз; ось гепсидин-ферропортин; одноуглеродный обмен; пероральная железотерапия; лекарственная безопасность.

Содержание

1 Введение	6
2 Объект и границы монографии	8
3 Почему железо и фолат объединяют в одной форме	8
3.1 Диагностическая ловушка среднего MCV при сочетанном дефиците	8
4 Молекулярная фармакология железа(III)	9
4.1 Структура комплекса и ее функциональный смысл	9
4.2 Токсичность растворимых форм двухвалентного железа	10
4.2.1 Почему Fe(II) химически реакционноспособен	10
4.2.2 Риски системной экспозиции Fe(II) в кардиологии	11
4.2.3 Каскад окислительного повреждения	16
4.2.4 От генотоксичности к неопластической трансформации	21
4.2.5 Данные непосредственно у людей	21
4.2.6 Микробиота и воспалительная ниша	22
4.2.7 Сопоставление с комплексом Fe(III)	24
4.3 От просвета кишки к энтероциту	24
4.3.1 Эндоцитарная гипотеза для стабильных комплексов Fe(III)	24
4.3.2 Почему эндоцитоз ЖПК остается гипотезой	25
4.3.3 Мальабсорбция: ворсинки, транспортеры фолата и обработка ЖПК	26
4.4 Системный контроль: ось гепсидин-ферропортин	27
4.5 Доставка в костный мозг и синтез гема	27
4.6 Распределение, депонирование и элиминация	27
5 Молекулярная фармакология фолиевой кислоты	28
5.1 Всасывание и активация	28
5.1.1 Образование неметаболизированной фолиевой кислоты	28
5.1.2 Потенциальное влияние на иммунную систему	29
5.1.3 Пролиферация и канцерогенез: двойственная модель	30
5.2 Синтез тимидилата и пуринов	30
5.3 Метилирование и зависимость от витамина B ₁₂	31
5.3.1 Полиморфизмы MTHFR и распределение фолатных потоков	31
5.3.2 Как варианты влияют на синтетическую фолиевую кислоту	34
5.3.3 L-метилфолат: биохимическое обоснование и пределы доказательств	35
5.4 Эмбриогенез	36
6 Фармакодинамика комбинации	36
6.1 Комплементарность на уровне эритробласта	36
6.1.1 Связь фолатного пула с железозависимым синтезом ДНК	36
6.1.2 Может ли дефицит железа вторично нарушать фолатный обмен?	36

6.1.3	Гипотеза транспортного звена PCFT/RFC	37
6.1.4	Гипоксия, HIF и репликативный аппарат	38
6.1.5	Интегральная каскадная модель комплементарного действия	38
6.2	Ожидаемая временная последовательность ответа	39
7	Клинические эффекты	40
7.1	Лечение подтвержденного дефицита железа	40
7.2	Коррекция дефицита фолата	41
7.3	Стоматологические проявления и окрашивание зубов препаратами железа	41
7.3.1	Внешний темный налет: соли Fe(II) и ЖПК	41
7.3.2	Сидеропенический глоссит, ангулярный хейлит и афты	42
7.4	Ревматология: анемия воспаления и фолатная поддержка при метотрексате	43
7.4.1	IL-6-гепсидиновый блок при активном ревматическом заболевании	43
7.4.2	Пероральный ЖПК при системном воспалении: возможности и пределы	43
7.4.3	Синовиальное железо и пределы понятия «цитопротекция»	44
7.4.4	Гомоцистеин, фолат и сосудистая жесткость при аутоиммунном воспалении	45
7.4.5	Низкодозовый метотрексат и фолиевая кислота	45
7.5	Беременность и исходы для матери и ребенка	46
7.5.1	Точные эффекты в исследованиях	47
7.5.2	Первый триместр: органогенез и только пероральное железо	47
7.5.3	Второй триместр: оценка ответа и возможность внутривенного пути	48
7.5.4	Третий триместр: ограниченное время до родов	48
7.5.5	Сводная тактика по триместрам	48
7.6	Подростковый возраст: рост, менархе и приверженность	49
7.6.1	Пубертатный скачок роста и половые различия	50
7.6.2	Когнитивные нагрузки, усталость и ортостатические симптомы	51
7.6.3	Ограничительные диеты, растительное питание и фастфуд	52
7.7	Неврологическая практика: сосудистые, экстрапирамидные и психоневрологические аспекты	53
7.7.1	Гипергомоцистеинемия, инсульт и сосудистое когнитивное снижение	53
7.7.2	Биоэнергетика миелинизации и когнитивный статус	54
7.7.3	Нейромедиаторы, астения и психоневрологические симптомы	55
7.7.4	Гематозэнцефалический барьер, ферроптоз и нейродегенерация	56
7.7.5	Синдром беспокойных ног и концепция церебральной сидеропении	56
7.8	Особенности метаболизма железа в гериатрической практике	58
7.9	Концепция Patient Blood Management в хирургии	59

7.10 Железо и фолаты в спортивной медицине: биоэнергетика мышц . . .	60
7.11 Железо и функция щитовидной железы	62
8 Диагностическая привязка и мониторинг	63
8.1 Дифференциальная панель: железodefицитная анемия и анемия воспаления	63
8.2 Пошаговый алгоритм при неответе на пероральное железо	67
8.2.1 После бариатрических операций: фиксированное соотношение не гарантирует совместного всасывания	70
8.2.2 Болезнь Крона и язвенный колит: абсолютный дефицит плюс воспалительная рестрикция	71
9 Действующие клинические рекомендации: США, Европа, Азия и Россия	71
9.1 Принципы сравнительного прочтения	71
9.2 Место фиксированных комбинаций железа с фолатом	73
9.3 США	74
9.4 Европа	75
9.5 Азия и Азиатско-Тихоокеанский регион	75
9.6 Российская Федерация	76
9.7 Структура российского рынка комбинированных препаратов железа	76
9.8 Кардионефрологическая матрица: ХСН, ХБП, ИБС и артериальная гипертензия	81
9.9 Что региональные рекомендации означают для токсикологического сравнения Fe(II) и Fe(III)	88
10 Безопасность	89
10.1 Нежелательные реакции железа	89
10.2 Фармакоэкономика: цена препарата и полная стоимость успешного курса	91
10.3 Наименования, производители и цены: региональный срез	93
10.3.1 США и азиатские формы с иным составом: границы сопоставимости	96
10.3.2 Франция и Германия: найденный препарат не всегда является искомой комбинацией	97
10.4 Риски фолиевой кислоты	98
10.4.1 Неврологическая безопасность: исключить дефицит B12 до высоких доз фолата	98
10.4.2 Гемодиализ, макроцитоз и отдельная оценка фолата и витамина B12	99
10.5 Противопоказания и ситуации, где комбинация не решает проблему	100
10.5.1 Когда исключать HFE-гемохроматоз перед длительной железотерапией	100
10.5.2 Почему таблетки могут быть неэффективны при ХСН и ХБП . .	101
10.5.3 Кардиоренальный анемический синдром: взаимное усиление сердца, почек и эритронов	103

10.5.4«Миокардиальный сидеропенический синдром» и биоэнергетика	105
10.5.5Легочное сосудистое русло и правый желудочек	106
10.5.6Аритмогенез: доказанное и гипотетическое	108
10.5.7IRONOUT-HF: патофизиология провала перорального пути . . .	111
10.5.8Глифлозины, эритропоэз и оборот железа	115
10.5.9Ингибиторы HIF-PH: механизм, место в терапии и безопасность	118
10.5.1Андрогены как эндокринные стимуляторы эритропоэза	124
11 Лекарственные и пищевые взаимодействия	126
12 Как интерпретировать заявленные преимущества	128
13 Итоговая модель действия	128
Практическое предостережение	129
14 Заключение	130
14.1 Диагностические маркеры и преодоление клинических ловушек . . .	130
14.2 Выбор пероральной формы железа	131
14.3 Фолатный компонент, безопасность и регуляторный выбор	131
14.3.1 Правовые и регуляторные аспекты назначения средств коррек- ции дефицитов	132
14.4 Заключительное резюме	133

1. Введение

Анемический синдром и латентные формы дефицита железа и фолата на протяжении многих десятилетий остаются одной из наиболее значимых медицинских, социальных и экономических проблем здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, анемия затрагивает сотни миллионов детей и женщин; дефицит железа является ее важнейшей, хотя и не единственной, причиной. Последствия включают снижение физической работоспособности и качества жизни, а у детей и подростков могут затрагивать когнитивное развитие и обучение [1].

Исторически дефицит железа и дефицит фолата часто рассматривались как отдельные состояния, относящиеся преимущественно к гематологии, акушерству и общей терапии. Современные данные требуют более междисциплинарного подхода. Всасывание, транспорт и системная регуляция железа, с одной стороны, и одноуглеродный обмен, синтез нуклеотидов и метилирование, с другой, представляют разные биохимические системы, но их функциональные последствия пересекаются в быстро делящихся тканях, прежде всего в эритроидных предшественниках. Поэтому сочетанный дефицит способен формировать сложную клинико-лабораторную картину и не сводится к простой сумме двух изолированных нарушений.

Фиксированная комбинация ЖПК и фолиевой кислоты рациональна прежде всего при подтвержденном сочетанном дефиците или высокой вероятности одновременной потребности в обоих компонентах, например во время беременности, при недостаточном питании и в отдельных состояниях с нарушением поступления или усвоения нутриентов. Однако сама принадлежность пациента к группе риска не доказывает пригодность перорального пути: клинически значимая мальабсорбция может сделать любую таблетированную форму недостаточно эффективной и потребовать парентеральной коррекции железа. Поэтому выбор комбинации, дозы и пути введения основывается на индивидуальном клиническом контексте, лабораторном фенотипе, переносимости и ожидаемом ответе, а не на предположении об автоматическом превосходстве ЖПК над всеми другими формами железа [2, 84].

Актуальность настоящей монографии обусловлена необходимостью преодолеть фрагментарность медицинских знаний и сопоставить молекулярные механизмы с реальными клиническими решениями. Практикующие врачи регулярно встречают коморбидные ситуации, в которых стандартная интерпретация гемоглобина, MCV или ферритина оказывается недостаточной:

- **Акушерство и гинекология.** Беременность сопровождается ростом потребности в железе и фолате; дефицит железа ассоциирован с неблагоприятными материнскими и перинатальными исходами, тогда как достаточное обеспечение фолатом снижает риск дефектов нервной трубки. Фиксированная комбинация может быть удобна при одновременной потребности в обоих компонентах, но выбор отдельной или комбинированной терапии должен учитывать подтвержденные дефициты, дозу каждого компонента, срок беременности, переносимость и клинические рекомендации [84].
- **Кардиология и нефрология.** При хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек ферритин может повышаться как белок острой фазы и не всегда отражает доступность железа для эритропоэза. Воспалительный гепсидиновый блок уменьшает экспорт железа через ферропортин, а уремическая или застойная энтеропатия дополнительно ограничивает предсказуемость кишечного всасывания. Поэтому пероральный ЖПК не является

универсальным решением для ХСН и ХБП. При симптомной HFrEF/HFmrEF с установленным дефицитом железа профильные рекомендации отдают предпочтение внутривенному карбоксимальтозату или деризомальтозату; после декомпенсации внутривенную коррекцию рассматривают у стабилизированного пациента по показаниям. При ХБП G5 на гемодиализе предпочтителен внутривенный путь, тогда как пероральное железо сохраняет более ограниченную индивидуализированную роль преимущественно на додиализных стадиях, если нет выраженного воспаления, мальабсорбции или потребности в быстром ответе [128, 123].

- **Гастроэнтерология.** Растворимые соли Fe(II) способны увеличивать количество лабильного железа в просвете кишки и вызывать желудочно-кишечные нежелательные явления. Экспериментальные исследования описывают окислительное повреждение и изменение белков плотных контактов, однако перенос этих результатов на клинический синдром повышенной кишечной проницаемости или СИБР требует осторожности. Стабильность комплекса гидроксида железа(III) с полимальтозой служит фармакологическим основанием для уменьшения быстрой локальной экспозиции свободного железа, но не доказывает его абсолютную химическую инертность.
- **Неврология, эндокринология и гериатрия.** Тканевой дефицит железа и нарушения фолатного или B₁₂-зависимого обмена могут иметь клиническое значение еще до развития выраженной анемии. При синдроме беспокойных ног, симптомах полинейропатии, нарушениях функции щитовидной железы или старческой астении лабораторные показатели следует оценивать вместе с клинической картиной и альтернативными причинами симптомов [290, 337, 320].

Особую диагностическую проблему представляет сочетание микроцитарного и макроцитарного процессов. Сосуществование микроцитов при железодефиците и макроооцитоз при дефиците фолата или витамина B₁₂ иногда оставляет средний объем эритроцита в референсном диапазоне. Такой нормоцитоз не является обязательным и не исключает сочетанного дефицита; ориентироваться следует на RDW, эритроцитарную гистограмму, мазок крови и прямую оценку обмена железа, фолата и B₁₂, как подробно показано в подразделе 3.1.

Цель настоящей монографии — представить научно обоснованный анализ молекулярной фармакологии, токсикологии и клинической применимости комбинации комплекса гидроксида железа(III) с полимальтозой и фолиевой кислоты. Последовательно рассматриваются комплементарные роли железа и фолата в эритропоэзе, редокс-биология железа, ось HIF-2 α -гепсидин-ферропортин, ферроптоз, диагностические алгоритмы и ограничения различных путей введения. Отдельное внимание уделено приверженности лечению, различиям между зарегистрированными лекарственными препаратами и биологически активными добавками, а также ведению пациентов в акушерстве, кардиологии, нефрологии, гастроэнтерологии, хирургии, педиатрии, спортивной медицине и гериатрии.

Работа адресована гематологам, терапевтам, кардиологам, нефрологам, гастроэнтерологам, акушерам-гинекологам, неврологам, эндокринологам, педиатрам и организаторам здравоохранения, стремящимся применять принципы персонализированной и доказательной медицины в повседневной клинической практике.

2. Объект и границы монографии

Термин «препарат трехвалентного железа» объединяет химически неоднородные вещества: простые соли Fe(III), железо(III)-мальтол, железо(III)-цитрат и макромолекулярные гидроксид-углеводные комплексы. Их растворимость, высвобождение железа и клиническая биодоступность различаются. Далее под комбинированным препаратом понимается наиболее распространенная пероральная форма: **комплекс гидроксида железа(III) с полимальтозой (ЖПК) плюс фолиевая кислота**. Точная доза зависит от торговой формы; оценивать следует количество *элементарного железа*, а не общую массу комплекса.

Этот препарат предназначен для профилактики или коррекции дефицита железа, когда одновременно желательно обеспечить фолатом быстро делящиеся клетки. Он не является универсальным средством «от любой анемии». Перед лечебным курсом принципиально различать абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит при воспалении, дефицит фолата/ V_{12} , гемолиз, гемоглобинопатии, почечную недостаточность и продолжающуюся кровопотерю [1, 2].

3. Почему железо и фолат объединяют в одной форме

Созревающий эритроblast должен одновременно (1) многократно реплицировать ДНК и делиться и (2) синтезировать огромные количества гемоглобина. Фолат поддерживает первый процесс, железо — второй. При дефиците железа образуются малые, гипохромные эритроциты; при дефиците фолата нарушается ядерное созревание и возникают мегалобласты и макроцитоз. При сочетанном дефиците средний объем эритроцита может оказаться нормальным, а ширина распределения эритроцитов (RDW) — увеличенной, поэтому один MCV не исключает ни одного из дефицитов.

3.1. Диагностическая ловушка среднего MCV при сочетанном дефиците

MCV является средним объемом всех циркулирующих эритроцитов, а не описанием размера каждой клетки. При одновременном железодефиците и дефиците фолата в крови могут сосуществовать микроциты, образованные при ограниченном синтезе гемоглобина, и макрооциты, отражающие мегалобластное кроветворение. Среднее значение двух перекрывающихся распределений иногда попадает в референсный диапазон 80–100 фл, создавая картину нормоцитарной анемии, несмотря на выраженную неоднородность клеток. Это не буквальная взаимная «нейтрализация» двух болезней: результат определяется численной долей каждой популяции, тяжестью и длительностью дефицитов, сроком жизни ранее образованных эритроцитов, ретикулоцитами, воспалением, трансфузиями и уже начатой терапией.

Классическое прямое наблюдение представили Bartels и соавт. при исследовании гистограмм распределения эритроцитов. У пациента с одновременным дефицитом железа и фолата MCV составлял 97 фл, то есть оставался нормальным, тогда как гистограмма выявляла расширенное распределение с увеличенными фракциями микро- и макроцитов. Математическое моделирование в той же работе показало, что средний MCV способен оставаться в референсном диапазоне при наличии двух патологических субпопуляций; оценка распределения размеров была чувствительнее одного среднего значения [4]. Более ранняя классификация

Bessman и соавт. также показала, что совместная интерпретация MCV, RDW и эритроцитарной гистограммы улучшает обнаружение раннего железо- и фолатодефицита и диморфных популяций [5].

Клиническая серия Spivak включала восемь эпизодов фолат- или B_{12} -дефицитной анемии без макроцитоза у шести пациентов; в двух эпизодах одновременно присутствовал железодефицит, а в остальных маскирующими факторами были воспаление/инфекция, вероятная талассемия или тяжелая почечная недостаточность [6]. Это подтверждает феномен маскированной мегалобластной анемии, но одновременно показывает, что отсутствие макроцитоза не всегда объясняется именно «компенсацией» железо- и фолатодефицита.

Нормальный MCV поэтому *может*, но не обязан возникнуть при сочетанном дефиците; он также может оставаться низким или стать высоким в зависимости от преобладающего процесса. В ретроспективной работе Bando и соавт. низкие фолат и/или B_{12} обнаруживались приблизительно у 10% пациентов с нормоцитарной анемией, однако подтвержденное сочетание железодефицита именно с фолатным дефицитом в нормоцитарной группе было редким. Значительную долю случаев объясняли опухолевые и другие гематологические заболевания [7]. Следовательно, нормоцитоз не доказывает двойной нутритивный дефицит и требует широкого дифференциального поиска.

Практические признаки скрытой диморфной анемии. Настораживают повышенный RDW, широкая или двухвершинная гистограмма объема эритроцитов, одновременное присутствие микроцитов и макроооцитов в мазке, а также гиперсегментация нейтрофилов. В такой ситуации независимо от нормального MCV оценивают ферритин, TSAT и CRP вместе с B_{12} и фолатом; при пограничном B_{12} используют метилмалоновую кислоту и/или гомоцистеин по доступности. После начала лечения MCV и RDW могут временно изменяться непредсказуемо, поскольку новые клетки отличаются по размеру от циркулирующих ранее; динамика Hb, абсолютных ретикулоцитов/Ret-He и биохимических маркеров надежнее одной повторной величины MCV.

Фиксированная комбинация удобна там, где оба дефицита вероятны: при беременности, повышенной потребности, скудном рационе, хронической кровопотере с сопутствующим недостатком фолата или в программах общественного здравоохранения. Однако фолиевая кислота не усиливает всасывание железа непосредственно, а железо не активирует фолатный цикл. Польза аддитивна и проявляется прежде всего тогда, когда оба субстрата действительно лимитируют эритропоэз.

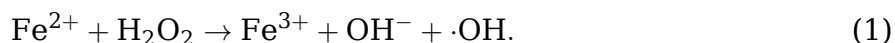
4. Молекулярная фармакология железа(III)

4.1. Структура комплекса и ее функциональный смысл

В ЖПК многоядерное ядро гидроксида $Fe(III)$ окружено полимальтозной оболочкой. Архитектура напоминает, но не воспроизводит полностью, ферритиновое минеральное ядро. Углеводная оболочка удерживает железо в связанной форме, уменьшает долю быстро обмениваемого свободного иона и ограничивает резкие локальные окислительно-восстановительные реакции. Это отличает комплекс от хорошо растворимых солей $Fe(II)$, которые быстрее диссоциируют в просвете кишечника [3, 8].

Высказывание, что $Fe(III)$ «не образует свободных радикалов», было бы

неверным. Железо любого валентного состояния при высвобождении может участвовать в цикле Фентона:



Практическое преимущество стабильного комплекса состоит не в полной химической инертности, а в меньшей и более медленной доступности лабильного железа в просвете кишки. Полимальтоза координирует многоядерное Fe(III)-оксогоидроксидное ядро, но не образует непроницаемую «оболочку», навсегда блокирующую металл: для биодоступности железо должно обмениваться с низкомолекулярными лигандами, частично высвобождаться у щеточной каймы либо становиться доступным после клеточного захвата. В радиотрассерном исследовании на животных интактную полимальтозу в слизистой не обнаружили; результаты были совместимы с внеклеточным разрушением комплекса и последующим поглощением освобожденного железа [62].

Термин «контролируемое активное всасывание» допустим лишь как описание общей регуляции энтероцитом: поступление зависит от дефицита железа, клеточной обработки, ферритинового удержания и экспорта через ферропортин. Он не доказывает эндоцитоз интактного ЖПК как единственный путь и не означает отсутствия невсосавшегося железа в просвете. В перекрестном исследовании десяти здоровых мужчин 100 мг железа в форме ЖПК, FeSO_4 или NaFeEDTA в течение шести дней повышали образование активных форм кислорода в кале без статистически значимых различий между формами [39]. Это небольшой суррогатный эксперимент, не свидетельствующий о клиническом ожоге слизистой, но он непосредственно опровергает абсолютное утверждение, что ЖПК всегда исключает локальную редокс-экспозицию. Корректная формула такова: *стабильность ЖПК уменьшает быстрый контакт слизистой с диссоциированным железом и может улучшать переносимость, однако полное отсутствие высвобождения лабильного железа и абсолютная защита от химического повреждения у человека не доказаны.*

4.2. Токсичность растворимых форм двухвалентного железа

4.2.1. Почему Fe(II) химически реакционноспособен

Сульфат, фумарат и глюконат железа(II) в водной среде диссоциируют с образованием доступного ферро-иона. Именно Fe(II), а не просто суммарное содержание железа, непосредственно реагирует с пероксидом водорода в реакции Фентона с образованием гидроксильного радикала $\cdot\text{OH}$. Последний практически не имеет специфического ферментативного «ловца» и реагирует рядом с местом образования. Fe(III) может быть вновь восстановлен супероксидом, аскорбатом, тиолами и бактериальными метаболитами, замыкая редокс-цикл. Поэтому различие валентностей нельзя понимать статически: в биологической среде Fe(II) и Fe(III) переходят друг в друга, но легко диссоциирующая соль Fe(II) быстро увеличивает исходный лабильный редокс-активный пул.

Системно железо безопаснее, когда оно связано трансферрином, ферритином или гемом. Токсичность появляется, когда связывающая емкость локально или системно превышена и образуется нетрансферрин-связанное/лабильное железо. Перорально всасывается лишь часть лечебной дозы; остаток проходит дистально и длительно контактирует со слизью, пищевыми субстратами, микробиотой и эпителием толстой кишки. Поэтому желудочно-кишечная токсичность не обязана коррелировать с концентрацией железа в крови.

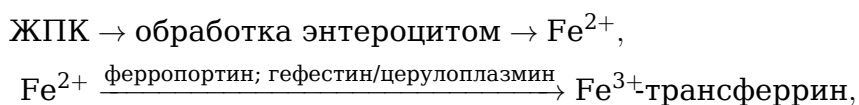
4.2.2. Риски системной экспозиции Fe(II) в кардиологии

Что действительно попадает в сосудистое русло. После обычного всасывания железо должно окислиться и связаться с трансферрином. Однако быстро диссоциирующая лечебная доза сульфата или фумарата Fe(II), особенно натошак, может поступать через энтероцит быстрее, чем плазменные белки успевают ее связать. Возникает кратковременное *нетрансферрин-связанное железо* (NTBI), часть которого является хелатируемым редокс-активным лабильным железом. В перекрестном исследовании здоровых мужчин 100 мг элементарного железа в форме FeSO₄ дали существенно больший подъем NTBI, чем эквивалентная доза ЖПК или NaFeEDTA [214]. В рандомизированном исследовании 32 женщин прием 60 мг FeSO₄ без пищи создавал пик NTBI 0,81 мкмоль/л через четыре часа; с пищей пик составлял 0,26 мкмоль/л, а после 6 мг с пищей показатель оставался у предела обнаружения. Экспозиция возрастала с количеством быстро абсорбированного железа и была выше при меньших исходных запасах [216]. Другие небольшие человеческие исследования также регистрировали проксидантное NTBI после перорального сульфата [217, 218].

NTBI, LPI и сравнительное преимущество ЖПК. NTBI — не свободный Fe(II), растворенный в плазме, а аналитически определяемая совокупность низкомолекулярных комплексов железа, не занятых трансферрином. *Лабильное плазменное железо* (LPI) представляет наиболее редокс-активную часть NTBI, способную участвовать в циклическом восстановлении/окислении, реакции Фентона и передаче железа клеткам путями, не регулируемые обычным захватом трансферрина. Поэтому NTBI и LPI близки по смыслу, но не являются взаимозаменяемыми показателями; их величина зависит от метода определения.

В дополнительном перекрестном исследовании десяти женщин с пограничными запасами железа 100 мг элементарного железа в форме FeSO₄, но не ЖПК или NaFeEDTA, вызвали существенно больший постдозовый подъем сывороточного железа и NTBI; ответ после ЖПК не отличался от воды [215]. Вместе с исследованием у мужчин это воспроизводит фармакокинетический сигнал: стабильный ЖПК *подавляет или значительно уменьшает появление измеряемого NTBI после стандартной разовой дозы* по сравнению с быстро диссоциирующим FeSO₄ [214, 215]. Однако обе работы были малыми, включали здоровых добровольцев и наблюдали их лишь несколько часов. Они не доказывают абсолютного отсутствия NTBI/LPI при любой дозе, передозировке, перегрузке железом, гемолизе, заболевании печени или нарушении трансферринового связывания.

Куда направляется железо после ЖПК. ЖПК не переносится интактно трансферрином «непосредственно в депо». После кишечной обработки высвобожденное железо входит в общий внутриклеточный пул энтероцита; часть связывается ферритином, а системно доступная часть выходит через ферропортин, окисляется гефестином/церулоплазмином и только затем связывается трансферрином:



Fe³⁺-трансферрин → эритробласты, депо и другие железозависимые ткани.

Направление потока определяется потребностью эритропоэза, насыщением трансферрина, гепсидином, ферропортином и состоянием запасов, а не свойством полимальтозы избирательно адресовать железо костному мозгу. Преимущество ЖПК

состоит в более медленной доступности железа для этого общего пути и меньшем наблюдавшемся постдозовом NTBI-пике.

Лабильное железо действительно способно повреждать липиды, белки и ДНК; при хронической системной перегрузке печень, поджелудочная железа, сердце и эндокринные органы относятся к важным мишеням. Но прямых исследований, показавших, что обычный терапевтический курс FeSO_4 вызывает посредством краткого NTBI-пика клиническое поражение печени или поджелудочной железы, либо что ЖПК предотвращает такие события, нет. Поэтому корректный вывод для гематолога звучит так: *при подтвержденном дефиците ЖПК может уменьшать острую системную экспозицию лабильного железа по сравнению с эквивалентной дозой FeSO_4 , но не дает гарантии абсолютной органопroteкции и не отменяет контроля Hb, ферритина, TSAT, дозы и продолжительности терапии*. Рутинное измерение NTBI/LPI вне специализированных исследований пока не стандартизировано и не заменяет обычную оценку перегрузки железом.

Реакция Фентона, эндотелий и липопротеины. Лабильное железо способно циклически переходить между Fe(II) и Fe(III), катализировать образование гидроксильного радикала, окислять NO и липиды мембран/липопротеинов. Теоретические последствия включают уменьшение биодоступности NO, активацию эндотелия, окисление LDL, рекрутирование моноцитов и усиление воспалительной активности уже существующей бляшки. Наиболее прямое человеческое подтверждение для пероральных форм относится не к клиническим событиям, а к суррогатному показателю: в шестимесячном исследовании 48 мужчин с низкими запасами железа сульфат Fe(II) 180 мг/сут увеличивал *in vitro* восприимчивость VLDL/LDL к окислению на 8,8% относительно плацебо и на 12,8% относительно ЖПК; образование продукта липопероксидации было на 13,8% выше, чем при ЖПК [219].

Эти данные создают биологически правдоподобный сигнал, особенно значимый для пациента с распространенным атеросклерозом, недавним ОКС, выраженной ХСН, ХБП или активным системным воспалением, у которого невелик резерв эндотелия и миокарда. Но переносить суррогатные показатели непосредственно на разрыв коронарной бляшки нельзя: рандомизированных исследований, показавших рост инфаркта, тромбоза стента, желудочковых аритмий или сердечно-сосудистой смерти именно из-за терапевтического курса перорального Fe(II), нет. Формула «сульфат железа доказанно дестабилизирует бляшку» поэтому превышает доказательную базу.

Острый инфаркт миокарда и тяжелый коронарный атеросклероз. Перекисно модифицированный LDL распознается макрофагальными scavenger-рецепторами без нормальной обратной регуляции холестерина; накопление эфиров холестерина превращает макрофаг в пенистую клетку. Железо может участвовать в этой цепи: в образцах человеческой атеромы обнаруживались железосодержащие отложения, а макрофаги после эритрофагоцитоза выделяли железо и значительно активнее окисляли LDL; десферриоксамин подавлял этот процесс *in vitro* [275]. Эти данные согласуются с наблюдением, что FeSO_4 повышал восприимчивость плазменных VLDL/LDL к окислению, но не доказывают, что железо из таблетки достигло конкретной коронарной бляшки и вызвало ее разрыв.

Термин «нестабильная пенистая клетка» неточен: пенистая клетка является компонентом атеромы, тогда как уязвимость всей бляшки определяется размером липидно-некротического ядра, толщиной и коллагеном фиброзной покрышки,

воспалением, протеазами, неоваскуляризацией и внутрибляшечным кровоизлиянием. Локальный гем, эритроциты и железо после кровоизлияния могут усиливать окисление липидов и воспаление, поэтому пациент с тяжелым атеросклерозом теоретически имеет меньший резерв к дополнительной редокс-нагрузке. Однако переход от краткого плазменного NTBI после FeSO_4 к клиническому атеротромбозу остается гипотезой, а не установленной причинной последовательностью.

При STEMI лабильное железо может появляться и независимо от лекарственной терапии. В небольшом исследовании 15 пациентов NTBI выявлялось у 13; наиболее высокие значения наблюдались у четырех больных с микроваскулярной обструкцией и постреперфузионным внутримышечным кровоизлиянием, а концентрация коррелировала с СК-МВ и тропонином Т [276]. Это поддерживает участие железа в реперфузионном повреждении, но направление причинности не установлено: некроз и геморрагия сами способны высвобождать железо. Исследование не оценивало прием Fe(II) , повторный инфаркт или влияние отмены перорального препарата.

Эпидемиология также не подтверждает простой тезис «больше NTBI — больше инфарктов». В популяционной когорте 11,471 женщины в постменопаузе верхний тертиль исходного NTBI не был связан с повышением риска коронарной болезни или острого инфаркта по сравнению с нижним; направление оценки риска было скорее обратным, без убедительного дозозависимого вреда [277]. Это не доказывает безопасность короткого лекарственного пика у больного с ОКС, но показывает, что биохимическую правдоподобность нельзя подменять доказанным клиническим риском.

Для ЖПК корректна ограниченная формулировка: в небольшом перекрестном исследовании эквивалентная доза не создала подъема NTBI, сопоставимого с пиком после 100 мг FeSO_4 [214]. Нельзя утверждать, что ЖПК *никогда* не образует NTBI у любого пациента, особенно при передозировке, насыщенных запасах или нарушении связывания железа. Практически при остром инфаркте или тяжелой ИБС не следует эмпирически назначать высокодозный Fe(II) по одному снижению Hb; сначала подтверждают дефицит, исключают кровотечение и воспалительную анемию и оценивают срочность восполнения. Вместе с тем доказательная база не устанавливает абсолютного запрета перорального Fe(II) после ОКС: выбор формы, дозы и времени должен соотносить подтвержденную пользу коррекции дефицита с переносимостью, ХБП, активным кровотечением и общим сосудистым риском.

Почечные структуры: от NTBI к канальцевому окислительному стрессу. После приема лечебной дозы быстро диссоциирующей соли Fe(II) кратковременное поступление железа в плазму может превысить скорость его захвата свободными сайтами трансферрина и создать измеряемое нетрансферрин-связанное железо. NTBI не является единым химическим веществом или буквально «свободным ионом в воде»: это аналитически определяемая смесь низкомолекулярных комплексов, часть которой представляет редокс-активное лабильное плазменное железо (LPI). У здоровых добровольцев пики NTBI после 60–100 мг перорального FeSO_4 зарегистрированы непосредственно, особенно при приеме натошак; ЖПК в небольшом сравнительном исследовании не давал сопоставимого подъема [217, 218, 214, 216].

Почка уязвима к лабильному железу, но путь экспозиции сложнее простой «фильтрации всего плазменного Fe(II) ». Трансферрин в норме почти не проходит неповрежденный клубочковый барьер, тогда как низкомолекулярные комплексы железа могут фильтроваться или захватываться эндотелием; при альбуминурии и повреждении клубочка в первичную мочу дополнительно попадают трансферрин,

гемовые белки и другие железосодержащие лиганды. Проксимальный канальцевый эпителий реабсорбирует их посредством мегалин-кубилиновой системы и эндоцитоза, после чего железо поступает в эндолизосомный и цитозольный лабильный пул. Поэтому основными потенциальными мишенями считаются клубочковый эндотелий и особенно проксимальные канальцы; утверждение о доказанном избирательном накоплении перорального Fe(II) именно в почечном интерстиции у человека пока не подтверждено.

При превышении связывающей способности ферритина Fe(II) участвует в реакции Фентона, повреждает митохондрии, белки и мембранные фосфолипиды канальцевой клетки, истощает глутатион/GRX4-защиту и может способствовать ферроптозу. В мышцах с исключением ферритиновой тяжелой цепи именно в проксимальных канальцах нарушалась безопасная утилизация железа и значительно усиливалось острое повреждение почек, что подтверждает защитную роль внутриклеточного связывания железа [221]. У критически больных более высокая концентрация плазменного каталитического железа независимо ассоциировалась с ОПП, потребностью в заместительной почечной терапии и смертью [222]. Однако эти данные относятся к экспериментальному ОПП и тяжелому системному заболеванию; они подтверждают нефротоксический потенциал лабильного железа, но не устанавливают пероральную соль как источник экспозиции.

Связь ферроптоза с хроническим тубулоинтерстициальным фиброзом также имеет экспериментальную опору. В модели ХБП после 5/6-нефрэктомии у крыс в почках накапливались железо и продукты липопероксидации, снижались GRX4 и защитные антиоксидантные сигналы, усиливались повреждение канальцев и интерстициальный фиброз; дефероксамин и ферростатин-1 уменьшали эти изменения, тогда как индуктор ферроптоза их усиливал [279]. Такая модель поддерживает последовательность «ферроптотическая гибель канальцевой клетки — DAMP/воспаление — активация фибробластов — отложение внеклеточного матрикса». Но это была модель самой ХБП, а не хронического приема FeSO₄: она не доказывает, что лекарственный пик NTBI является причиной наблюдавшегося фиброза.

Прямые человеческие данные о лекарственном железе получены преимущественно для внутривенного пути. У пациентов с ХБП болюс железа сахарозного комплекса вызывал кратковременные маркеры системного окислительного стресса, протеинурию и признаки канальцевого повреждения [223]. Этот результат нельзя механически переносить на пероральный FeSO₄, поскольку различаются доза, скорость поступления и состав комплекса. В исследовании REVOKE 136 пациентов с ХБП 3–4 стадий и железодефицитной анемией были рандомизированы к пероральному сульфату железа или внутривенному сахарозному комплексу: значимого различия скорости снижения измеренной СКФ между группами не выявлено [224]. Исследование не имело плацебо и не доказывает абсолютную почечную безопасность таблеток, но не поддерживает утверждение, что терапевтический пероральный Fe(II) доказанно ускоряет прогрессирование ХБП.

В FIND-CKD 626 пациентов с недиализной ХБП и железодефицитной анемией в течение 56 недель получали карбоксимальтозат с двумя целевыми диапазонами ферритина либо пероральный сульфат железа 200 мг/сут. Внутривенная стратегия эффективнее откладывала необходимость другой терапии анемии, но функция почек оставалась стабильной во всех группах; убедительного сигнала ускоренного снижения СКФ ни от перорального FeSO₄, ни от карбоксимальтозата не получено [280]. Исследование не измеряло NTBI, ферроптоз или специальные маркеры проксимального канальца, поэтому оно не исключает субклинический редокс-стресс, но ограничивает утверждение о клинически значимом ускорении ХБП.

Таким образом, для солей Fe(II) доказана транзиторная системная NTBI/LPI-экспозиция, а для лабильного железа — биологическая способность повреждать клубочковые и канальцевые структуры. Недостающее звено состоит в том, что пока нет проспективного исследования, связавшего пики NTBI после таблеток Fe(II) с ускоренным падением СКФ, канальцевым ферроптозом или интерстициальным фиброзом у человека. ЖПК уменьшает быстро доступный пул и в малых фармакокинетических исследованиях создавал меньше NTBI, но формулировка «нивелирует нефротоксический риск» чрезмерна: специальные долгосрочные РКИ ЖПК против FeSO₄ с измеренной СКФ, альбуминурией и маркерами канальцевого повреждения не проведены. Макромолекулярные внутривенные комплексы нельзя объединять с пероральным ЖПК в одну категорию безопасности: они быстро доставляют значительно большую дозу системно, а кратковременный NTBI зарегистрирован после разных внутривенных препаратов. Для нефролога практический вывод — не назначать высокие дозы без подтвержденного дефицита, учитывать суммарное железо из всех препаратов, контролировать ферритин/TSAT, Hb, креатинин/СКФ и альбуминурию и прекращать неэффективную пероральную стратегию, а не предполагать гарантированную безопасность по валентности или размеру комплекса.

ЖПК и внутривенные комплексы: меньший пик не означает нулевой риск. ЖПК медленнее предоставляет железо кишечному транспорту и в малых сравнительных исследованиях не создавал сопоставимого пика NTBI; это поддерживает более низкую острую системную редокс-экспозицию по сравнению с эквивалентной болюсной дозой FeSO₄. Однако ЖПК не химически инертен, а передозировка или назначение без дефицита не становятся безопасными только из-за трехвалентной формы. Неверно также объединять ЖПК со всеми внутривенными препаратами и утверждать, что макромолекулярные комплексы полностью исключают NTBI. В прямом исследовании 28 пациентов после 200 мг карбоксимальтозата, сахарозного комплекса или деризомальтозата железа NTBI кратковременно появлялось при всех трех формах; максимальные концентрации различались и были наибольшими для железа сахарозного комплекса. При этом наблюдавшиеся пики были ниже диапазона, ранее описанного после 100 мг перорального сульфата Fe(II), и само наличие краткого NTBI не доказало клинического сосудистого вреда [220].

Практическое решение кардиолога. У тяжелого кардиологического пациента выбор пути определяется не страхом перед одной реакцией Фентона, а соотношением доказанной пользы и риска:

- не назначать железо по одному снижению Hb: подтвердить дефицит ферритина и TSAT, оценить кровопотерю, воспаление, ХБП, В₁₂ и фолат;
- при симптомной HFrEF/HFmrEF и подтвержденном дефиците предпочитать те внутривенные комплексы, для которых получены клинические данные, поскольку высокодозное пероральное железо плохо восполняет дефицит при гепсидиновом блоке;
- если пероральный путь допустим, избегать неоправданно больших дробных доз Fe(II), бесконтрольного сочетания нескольких железосодержащих средств и продолжения после восполнения запасов; контролировать переносимость и лабораторный ответ;
- рассматривать ЖПК как вариант с более медленным высвобождением и меньшим наблюдавшимся пиком NTBI, но не заявлять абсолютную сосудистую безопасность или доказанную профилактику инфаркта;

- не отказываться от показанного внутривенного железа из-за механистического риска NTBI: доказанная клиническая польза относится к конкретным препаратам у симптомных пациентов с HFrEF/HFmrEF и подтвержденным дефицитом, а не к «ХСН вообще» или ко всем комплексам железа как единому классу.

Следовательно, скрытый риск солей Fe(II) точнее описывать как **транзиторную системную редокс-экспозицию с доказанными биохимическими суррогатами, но недоказанным увеличением коронарных событий**. Для пациента высокого риска это аргумент против эмпирического высокодозного курса и в пользу фенотипирования дефицита, выбора доказанного пути и раннего контроля, а не основание считать Fe(II) прямым триггером разрыва бляшки.

4.2.3. Каскад окислительного повреждения

Редокс-активный Fe(II) способен запускать несколько взаимно усиливающих процессов:

1. образование $\cdot\text{OH}$ и других активных форм кислорода;
2. перекисное окисление полиненасыщенных фосфолипидов мембран с образованием реактивных альдегидов, включая 4-гидроксиноненаль и малоновый диальдегид;
3. окисление белковых тиолов, инактивация ферментов и повреждение митохондрий;
4. окисление оснований ДНК (в частности, образование маркера 8-оксо-dG), одно- и двунитевые разрывы, сшивки и ошибки репликации;
5. активация NF- κ B, провоспалительных цитокинов и компенсаторной пролиферации эпителия;
6. при преодолении антиоксидантной защиты GPX4-глутатион — железозависимая пероксидация мембран и ферроптоз.

Рис. 1: Каскад локального окислительного повреждения при избытке лабильного железа

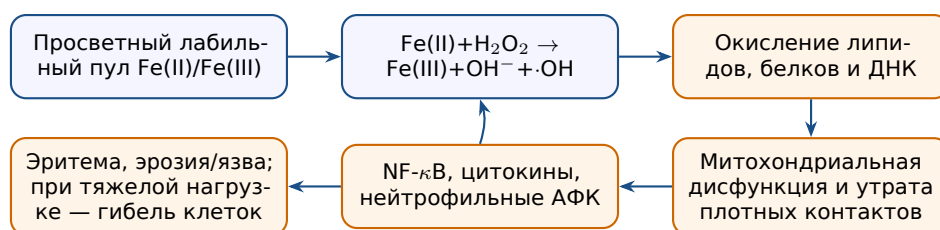


Схема показывает потенциально самоподдерживающийся каскад, а не обязательную последовательность после каждой таблетки. Скорость диссоциации, доза, время контакта, кислотность, пищевые лиганды, антиоксидантная емкость и исходное состояние слизистой определяют, будет ли реакционноспособный пул достаточен для повреждения. Удержание Fe(III) в полимальтозной матрице способно уменьшить первый быстрый этап каскада, но не превращает ЖПК в абсолютный антиоксидант или цитопротектор: часть дозы остается в просвете, а доступное клетке железо неизбежно включается в цикл Fe(III)/Fe(II).

Ферроптоз: железозависимая гибель, но не синоним любой редокс-экспозиции. Ферроптоз представляет собой регулируемую неапоптотическую гибель клетки, при которой внутриклеточное лабильное железо поддерживает

цепное окисление полиненасыщенных фосфолипидов мембран. Ее определяют не по одному повышению общего железа или АФК, а по сочетанию железозависимой липопероксидации с недостаточностью защитных систем. Цистин-глутаматный антипортер system X_c^- обеспечивает субстрат для синтеза глутатиона, а селенопротеин GPX4 восстанавливает фосфолипидные гидропероксиды. Если запас восстановленного глутатиона истощается или активность GPX4 недостаточна, ACSL4/LPCAT3-зависимое включение полиненасыщенных жирных кислот в мембранные фосфолипиды создает субстрат, на котором железо-зависимая радикальная цепь становится самоподдерживающейся и повреждает целостность мембраны [267].

Кардиомиоцит особенно уязвим из-за высокой митохондриальной нагрузки, обилия окисляемых мембранных липидов и ограниченной способности зрелого миокарда замещать погибшие клетки. В мышечных моделях ишемии-реперфузии и доксорубициновой кардиомиопатии выявлялись накопление лабильного железа и продуктов липопероксидации, а генетическое усиление антиферроптотической защиты или применение экспериментальных ингибиторов ферроптоза уменьшало повреждение миокарда [268]. В модели поперечного сужения аорты (ТАС) при перегрузке давлением повышалась активность ACSL4 и содержание окисляемых фосфатидилэтаноламинов; кардиомиоцит-специфическое удаление ACSL4 либо его фармакологическое ингибирование уменьшало ремоделирование и дисфункцию, тогда как сверхэкспрессия усиливала их [269]. Это сильные причинные данные для экспериментальных моделей, но они еще не превращают ферроптоз в валидированный клинический диагноз или доказанную мишень лечения ХСН у человека.

Связь с лекарственным железом требует отдельной осторожности. При тяжелой перегрузке железом, гемолизе, повреждении ферритинового хранения или поступлении NTBI низкомолекулярные комплексы способны увеличивать внутриклеточный лабильный пул и тем самым понижать порог ферроптоза. Однако наличие кратковременного NTBI после дозы железа само по себе недостаточно: исход определяют доставка железа в конкретную ткань, работа ферритина и ферропортина, состав мембранных липидов и резерв GSH-GPX4. Прямых клинических данных, что стандартный контролируемый курс перорального Fe(II) вызывает ферроптоз кардиомиоцитов, ускоряет ремоделирование сердца или увеличивает события посредством этого механизма, нет. Тем более нельзя считать ферроптоз уникальным свойством Fe(II): после высвобождения из любой формы железо входит в общий внутриклеточный редокс-цикл, а некоторые внутривенные комплексы также могут кратковременно создавать NTBI.

Следовательно, необходимо противопоставлять не «полезное Fe(III)» и «ферроптотическое Fe(II)», а *контролируемое восполнение подтвержденного дефицита и избыточное либо неправильно распределенное лабильное железо*. В первом случае железо преимущественно включается в трансферриновый транспорт, ферритиновое хранение, гем и Fe-S-белки и восстанавливает эритропоэз и клеточную энергетику. Во втором случае связывающая и антиоксидантная емкость оказывается недостаточной, что создает условия для липопероксидации. Практическая защита состоит в подтверждении дефицита, выборе показанного пути и дозы, контроле Hb/ферритина/TSAT, отказе от продолжения при переполненных запасах и учете активного воспаления, гемолиза и перегрузки железом; экспериментальные ингибиторы ферроптоза пока не являются стандартной кардиологической терапией.

Локальная химическая гастропатия: эрозии, пигмент и термин «черная кишка». Таблетированные простые соли, особенно сульфат Fe(II), могут создавать у поверхности слизистой высокую локальную концентрацию реакционно-способного железа. Редокс-цикл Fe(II)/Fe(III), реакция Фентона и перекисное окисление мембран являются правдоподобными компонентами прямого химического повреждения, однако точный вклад каждого механизма у человека не установлен. Клинически признанная морфологическая форма называется *iron pill gastritis/gastropathy*: при эндоскопии обнаруживают эритему, желто-коричневое окрашивание, эрозии или язвы, иногда с кровоточивостью; биопсия выявляет крупные коричнево-черные, рефрактильные, преимущественно внеклеточные кристаллические отложения железа у поврежденной поверхности, а также пигмент в эпителии, строме и макрофагах собственной пластинки. Окраска Перлса подтверждает железо. В серии биопсий эрозии сопровождали 29 из 46 случаев желудочного отложения, реактивная гастропатия — 37 из 46; почти все пациенты с отложениями принимали пероральное железо [281, 284].

Дуоденальное поражение следует описывать отдельно. Истинный *iron pill-induced duodenitis* с поверхностными внеклеточными золотисто-коричневыми кристаллами железа, воспалительными и реактивными изменениями, эрозией или десквамацией описан, но встречается значительно реже желудочной формы. В опубликованном наблюдении такое поражение имитировало дуоденальное объемное образование [282]. В серии Кауе и соавт. дуоденальное железо в 10 из 11 эпизодов находилось преимущественно в макрофагах вершук ворсинок и не сопровождалось эрозией [281]. Поэтому десквамация и микрокровоотечения возможны при эрозивной лекарственной гастродуоденопатии, но не являются обязательным следствием любого гистологического отложения железа; пигмент в собственной пластинке сам по себе не доказывает химический «микроожог».

Выражение «черная кишка» не является точным названием этого некробиоза. Черно-коричневая крапчатая слизистая двенадцатиперстной кишки чаще соответствует *pseudomelanosis duodeni* — редкой обычно доброкачественной пигментации с железосодержащими гранулами в макрофагах собственной пластинки вершук ворсинок; она ассоциирована с приемом железа, ХБП, артериальной гипертензией и рядом лекарств, но сама по себе не означает некроз или язвенное повреждение [285]. Ее необходимо отличать и от *iron pill gastropathy*, и от острой некротической патологии ЖКТ.

Повреждение плотных контактов и рост проницаемости. Апикальный межклеточный барьер образован трансмембранными белками окклюдина и клаудины, связанными через ZO-1/ZO-2 с актомиозиновым цитоскелетом. «Запечатывающие» клаудины ограничивают парацеллюлярный поток, тогда как порообразующая клаудина-2 при воспалении может повышать проницаемость для воды и малых катионов. Поэтому барьер нарушается не только при гибели энтероцита, но и при перераспределении белков плотного контакта с мембраны до появления морфологически заметной эрозии.

Fe(II)-зависимые АФК способны окислять липиды мембранных микродоменов и тиольные группы белков, активировать Src/PKC и MLCK, фосфорилировать легкую цепь миозина и сокращать периюнкциональное актомиозиновое кольцо. Одновременно TNF- α , IL-1 β и NF- κ B-сигналинг стимулируют эндоцитоз и лизосомно-протеасомную деградацию окклюдина, клаудины-1 и ZO-1, а также могут увеличивать клаудину-2. Результатом становится расхождение межклеточных контактов и рост парацеллюлярного потока [116, 117].

В культуре Caco-2 воздействие железа давало двухфазный ответ: прони-

цаемость плотных контактов возрастала раньше, чем развивались выраженная окислительная цитотоксичность и гибель клеток. Это согласуется с тем, что ранняя «утечка» представляет функциональную перестройку контактов, а не только следствие некроза [115]. В моделях хронической перегрузки железом у мышей снижались клаудина-1, окклюдин и ZO-1, повышались сывороточный D-лактат и маркеры проникновения микробных продуктов; однако такие экспозиции существенно отличаются от короткого лечебного курса у человека [118, 117].

ЛПС-TLR4-петля воспаления. Через ослабленный барьер проходят бактериальные продукты: ЛПС грамотрицательных бактерий, пептидогликан, флагеллин и микробная ДНК. ЛПС связывается с LBP/CD14 и активирует комплекс TLR4-MD2 на эпителиальных и иммунных клетках. Далее MyD88/TRIF-сигналы включают NF- κ B и интерферон-регуляторные факторы, повышая TNF- α , IL-1 β , IL-6, хемокины и рекрутирование нейтрофилов. Нейтрофильные АФК и протеазы дополнительно повреждают плотные контакты, создавая самоподдерживающийся цикл:

Fe(II)/АФК → утрата плотных контактов → ЛПС-TLR4,
→ цитокины и новые АФК → усиление проницаемости.

Локально это может проявляться энтеритом или обострением уже существующего колита; системная эндотоксемия убедительнее показана при массивной перегрузке железом, талассемии и экспериментальном сепсисе, чем при стандартной пероральной терапии ЖДА [118].

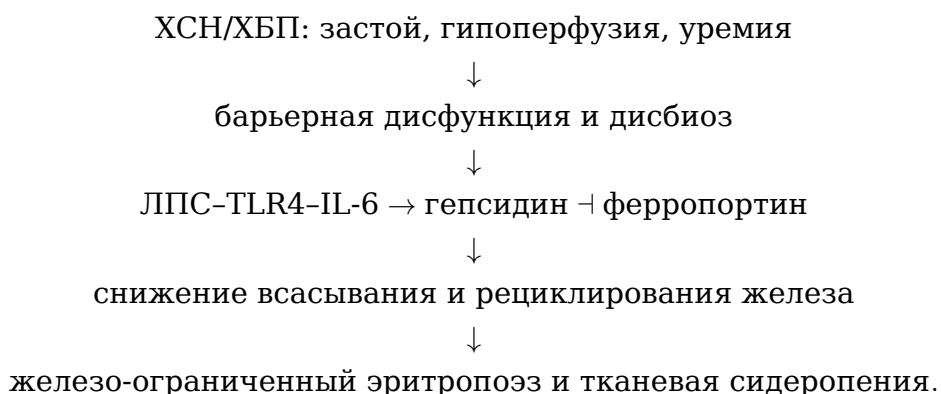
Кишечно-кардиоренальная петля: от барьера к гепсидину. Для пациента с ХСН или ХБП кишечник может быть не только местом всасывания железа, но и источником дополнительного воспалительного сигнала. При ХСН венозный застой, отек кишечной стенки и гипоперфузия ослабляют барьер; у пациентов с хронической ХСН описаны увеличение проницаемости и связь венозного застоя с циркулирующим эндотоксином и иммунной активацией [288, 127]. При ХБП мочевины, аммиак, индоксилсульфат, окислительный стресс и дисбиоз нарушают экспрессию или локализацию окклюдина, клаудина-1 и ZO-1. В человеческих образцах при ХБП обнаружены одновременно измененные плотные контакты, более высокие концентрации эндотоксина и провоспалительных цитокинов [249, 250, 253].

На таком исходно уязвимом барьере избыток просветного лабильного железа *может* служить дополнительной редокс-нагрузкой, усиливая липопероксидацию, дисбиоз и проникновение микробных продуктов. Однако последовательность «таблетка Fe(II) разрушила окклюдин/клаудины и вызвала системную эндотоксемию» непосредственно у пациентов с ХСН или ХБП не доказана: большая часть данных о железе и tight junctions получена в клеточных и животных моделях. У человека одновременно действуют основное заболевание, питание, лекарства, застой, уремия и инфекционные факторы, поэтому причинность нельзя приписывать одной соли железа.

Если ЛПС или другие микробные молекулы достигают системного кровотока, активация TLR4/CD14 на моноцитах, эндотелии и других клетках повышает продукцию TNF- α , IL-1 β и IL-6. Главным прямым гуморальным звеном подъема гепсидина считается IL-6: через JAK-STAT3 он стимулирует транскрипцию печеночного *HAMP*. TNF- α поддерживает анемию воспаления через цитокиновую сеть, подавление эритропоэза и косвенную модуляцию оси IL-6-гепсидин, но его не следует представлять как равнозначный прямой индуктор гепсидина [243, 244, 245].

Гепсидин связывает ферропортин энтероцитов и макрофагов, закрывает транспортный канал и способствует его интернализации. В результате существенно уменьшаются базолатеральный выход вновь поглощенного железа и высвобождение рециклированного железа из макрофагов [246, 247]. Это формирует железо-ограниченный эритропоэз даже при нормальном или повышенном ферритине, но не означает обязательного полного прекращения всасывания. Точная формула: «воспалительные цитокины, прежде всего IL-6, существенно ограничивают кишечное поступление и мобилизацию железа через ось гепсидин-ферропортин».

Петлю можно представить следующим образом:



Лабильное просветное железо может усиливать первые звенья, тогда как воспалительный гепсидиновый ответ уменьшает эффективность следующей пероральной дозы. Тем не менее слово «полностью» здесь неверно: гепсидин подавляет транспорт дозозависимо и динамически, но степень блока различается между пациентами и конкурирует с сигналами дефицита железа, гипоксии и эритропоэза. Поэтому круг является патофизиологической моделью и объяснением возможного неответа, а не доказательством того, что любая соль Fe(II) неизбежно вызывает leaky gut или что пероральное железо противопоказано всем пациентам с ХСН/ХБП.

Два разных механизма снижения всасывания последующей дозы. Не следует смешивать доказанный острый гепсидиновый ответ на поступившее железо и предполагаемую ЛПС-зависимую петлю. В изотопном перекрестном исследовании 19 женщин с ЖДА прием 100 или 200 мг железа в форме FeSO₄ повышал сывороточный гепсидин примерно на 24 часа; фракционное всасывание дозы на следующий день было на 40–50% ниже, чем через 48 часов. Этот эффект показывает физиологическую отрицательную обратную связь «доза железа → гепсидин → меньшее всасывание следующей дозы» и поддерживает возможность приема через день, но не требует повреждения слизистой, транслокации ЛПС или подъема IL-6 как промежуточных звеньев [283]. Напротив, цепь «просветный Fe(II) → нарушение tight junctions → порталная эндотоксемия → IL-6 → гепсидин» биологически правдоподобна и частично воспроизведена в клеточных и животных моделях, но как единый причинный механизм не подтверждена у людей, получающих обычный лечебный курс.

Сравнение с ЖПК. В нормальных крысах сульфат Fe(II) вызывал более выраженные гистологическое повреждение ЖКТ, перекисное окисление и снижение антиоксидантной защиты, чем ЖПК [119]. В DSS-модели колита 5 мг элементарного железа/кг/сут в течение семи дней в форме сульфата усиливали макроскопическое и гистологическое воспаление, TNF-α/IL-6 и окислительный стресс; ЖПК в той же дозе не давал сопоставимого дополнительного ухудшения [120]. Эти

результаты поддерживают преимущество стабильного комплекса при уже поврежденной слизистой, но исследования не были клиническими и не доказывают полного сохранения окклюдина/клаудинов у людей.

Фраза «leaky gut практически не наблюдается при ЖПК» поэтому чрезмерна. Прямых рандомизированных исследований, сравнивающих у людей ЖПК и сульфат по биопсийной экспрессии окклюдина/клаудинов, кишечной проницаемости и плазменному ЛПС, нет. Более того, краткое человеческое исследование выявляло повышение фекальных АФК и при ЖПК, и при сульфате [39]. Корректный вывод: связанная полимальтозная форма уменьшает немедленную доступность лабильного иона и в отдельных животных моделях вызывает меньше барьерного воспаления, но не обеспечивает доказанную абсолютную защиту.

Острая высокая экспозиция чаще ведет к некрозу, апоптозу или ферроптозу: тяжело поврежденная клетка погибает и не превращается в опухолевую. Канцерогенно значим другой сценарий — *длительное сублетальное* повреждение, при котором часть клеток выживает, ошибочно репарирует ДНК и делится на фоне воспаления. Повторные циклы «повреждение–гибель–регенерация» увеличивают число репликаций и вероятность клональной фиксации мутаций.

4.2.4. От генотоксичности к неопластической трансформации

Потенциальный путь железо-индуцированного канцерогенеза включает не одну реакцию, а последовательность событий:

лабильный Fe(II) → АФК и липопероксидация → повреждение ДНК/эпигенома,
→ ошибочная репарация и мутации → клональная селекция.

Окислительное повреждение может затрагивать онкосупрессоры и сигнальные гены, но само по себе еще не равнозначно раку. Дополнительное значение имеют хроническое воспаление, изменение состава микробиоты, доступность железа для пролиферирующих клеток, ангиогенез и отбор клеток, устойчивых к ферроптозу. Опухолевые клетки часто увеличивают экспрессию TfR1, снижают экспорт через ферропортин и усиливают ферритин/антиоксидантные системы, то есть используют железо для синтеза ДНК и дыхания, одновременно защищаясь от его токсичности [36, 37].

Термин «раковое перерождение клеток от таблеток Fe(II)» без уточнений был бы научно некорректен. В культурах клеток и животных моделях избыток железа может усиливать окислительное повреждение, пролиферацию крипт, колит и опухолевую нагрузку, особенно при уже существующем воспалении или генетической предрасположенности. Однако такие модели нередко используют экспозиции и условия, не эквивалентные стандартному лечебному курсу у человека. Кроме того, уже возникшая опухоль сама перестраивает обмен железа; поэтому повышенное железо может быть не только причиной, но и следствием опухолевой биологии.

4.2.5. Данные непосредственно у людей

В небольшом исследовании 18 здоровых добровольцев прием 19 мг элементарного железа в виде сульфата Fe(II) в течение двух недель повысил способность кала генерировать свободные радикалы. Это демонстрирует локальный прооксидантный эффект, но исследование не оценивало возникновение рака и не позволяет вычислить онкологический риск [38]. В другом перекрестном исследовании

у десяти железонасыщенных мужчин 100 мг/сут элементарного железа в течение шести дней увеличивали фекальные активные формы кислорода; статистически значимого преимущества полимальтозного Fe(III) перед Fe(II)-сульфатом по этому конкретному маркеру обнаружено не было [39]. Следовательно, стабильная форма Fe(III) уменьшает быстрое высвобождение ионов, но не дает права утверждать, что любой кишечный окислительный эффект полностью устранен.

Наблюдательные исследования питания иногда связывают высокое потребление гемового или дополнительного железа с колоректальным раком, однако результаты неоднородны и подвержены смещению мясным рационом, воспалением, кровопотерей и обратной причинностью. В одном популяционном исследовании сигнал повышенного риска отмечался при потреблении добавок свыше 18 мг/сут, но наблюдательный дизайн не доказывает причинность [40]. Железодефицитная анемия сама может быть проявлением уже существующей опухоли ЖКТ. На август 2026 года нет убедительного доказательства, что адекватно показанный и контролируемый курс сульфата Fe(II) сам по себе вызывает рак у человека.

4.2.6. Микробиота и воспалительная ниша

Всасывается лишь часть пероральной лечебной дозы. Ее величина зависит от исходного дефицита, гепсидина, формы, пищи и режима дозирования; при традиционных высоких дозах невсосавшаяся доля нередко превышает 80%, но фиксированное правило «80–90% у каждого пациента» неверно. Остаточное железо проходит в дистальную кишку в составе растворимых и нерастворимых комплексов и увеличивает доступный микробам просветный пул.

Многие Enterobacteriaceae, включая штаммы *Escherichia*, *Salmonella* и *Klebsiella*, используют сидерофоры и другие системы захвата железа; это дает потенциальное конкурентное преимущество при увеличении доступного железа. Однако таксономические обобщения требуют осторожности: род *Clostridium* включает как патобионтов, так и комменсалов, а обнаружение большего количества Enterobacteriaceae не равнозначно клинической инфекции. Лактобациллы в целом необычно мало зависят от железа, но фраза «лакто- и бифидобактерии не нуждаются в железе» чрезмерна: требования различаются между видами и штаммами, а итоговую численность определяют также pH, субстраты, перекрестное питание и воспаление.

Доступное железо и биопленка. Бактерии получают железо не одним путем: сидерофоры преимущественно хелатируют Fe(III), тогда как Fe(II) может импортироваться непосредственно через ферро-транспортеры. В лабораторных моделях доступность железа была критична для нормального развития биопленки *Pseudomonas aeruginosa*, а добавление FeCl₃ индуцировало формирование матрикс-богатой биопленочной субпопуляции уropатогенной *E. coli* UTI89 [333, 334]. Эти данные показывают, что железо может управлять адгезией, матриксом и кворумными процессами, но не доказывают, что свободный Fe(II) из обычной лечебной дозы соли обязательно создает патогенную биопленку в кишечнике человека. Ответ зависит от вида микроба, химической формы и концентрации железа, pH, кислорода и состава сообщества.

Окислительный стресс и макрофаги. Перегрузка негемовым железом может нарушать не только эпителий, но и иммунные клетки. В эксперименте *in vitro* высокая экспозиция ферри-аммонийного цитрата повышала митохондриальные

АФК, нарушала синтез АТФ, дифференцировку моноцитов и фагоцитарную функцию полученных макрофагов; антиоксидант частично ослаблял этот эффект [335]. Модель не была кишечочно-специфичной и не воспроизводила фармакокинетику обычной таблетки Fe(II), поэтому она обосновывает механистическую гипотезу, но не доказывает угнетение кишечных макрофагов при терапевтическом курсе.

Сигнал неблагоприятного сдвига убедительнее всего получен у детей в условиях высокого инфекционного риска. В рандомизированном исследовании в Кот-д'Ивуаре железо-фортификант увеличивал количество энтеробактерий, уменьшал лактобациллы и повышал фекальный кальпротектин [43]. У кенийских младенцев железосодержащий микронутриентный порошок увеличивал Enterobacteriaceae, включая потенциально патогенные *Escherichia/Shigella*, и маркеры кишечного воспаления [44]. У железодостаточных шведских младенцев капли FeSO₄ снижали относительное количество лактобацилл и увеличивали *Clostridium*, но за 45 дней не вызвали диарею, инфекционные осложнения или ухудшение роста [45].

Перенос этих результатов на всех взрослых и на любую форму железа неправомерен. В двойном слепом РКИ 80 взрослых женщин 65,7 мг/сут железа в форме фумарата в течение 21 дня не изменили общую структуру микробиоты, распространенные таксоны или *Escherichia-Shigella* по сравнению с плацебо [42]. Газообразование, боль, диарея и запор действительно относятся к известным нежелательным явлениям перорального железа, но их нельзя свести к одной «ферментации патогенами»: участвуют прямое раздражение слизистой, моторика, осмотическая нагрузка, питание и индивидуальная микробиота. Для секреторной диареи или спастического запора как специфического следствия железоиндуцированного дисбиоза у взрослых прямой причинной цепи не установлено.

Стабильность ЖПК уменьшает скорость диссоциации, но не изолирует препарат от микробиоты: невсосавшаяся часть дозы и продукты ее обмена проходят в дистальную кишку. Наблюдавшаяся меньшая острая системная NTBI-экспозиция по сравнению с FeSO₄ не описывает непосредственно просветную доступность железа для бактерий [214]. Более благоприятные результаты сукросомального железа в мышинной модели также нельзя переносить на ЖПК, поскольку это другая лекарственная форма [41].

Можно ли называть действие ЖПК протективным для микробиома? Термин «протективное действие» допустим только как гипотеза относительного уменьшения неблагоприятной экспозиции по сравнению с быстро диссоциирующей солью, а не как самостоятельный доказанный эффект препарата. Связанный Fe(III) менее немедленно доступен для редокс-реакций, но валентность сама по себе не лишает бактерии железа: многие энтеробактерии выделяют сидерофоры именно для захвата Fe(III), а после частичной диссоциации или обмена с лигандами часть металла может стать доступной сообществу. Следовательно, ЖПК не образует такой же быстрый ионный пик, как растворимая соль Fe(II), но утверждение «не создает никакого лабильного просветного пула» противоречило бы данным о невсосавшейся дозе и фекальной редокс-активности [39].

Для *E. coli* и *Salmonella* железо может усиливать рост или вирулентностные программы в экспериментальных условиях, однако клинической демонстрации того, что ЖПК предотвращает их избыточный рост или инфекцию у людей, нет. Аналогично, уменьшение лактобацилл наблюдалось в отдельных исследованиях фортификации и FeSO₄ у детей, но сохранение популяций *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* при ЖПК не подтверждено прямым сравнительным человеческим РКИ. Поэтому корректная формула для практики: *ЖПК может уменьшать быструю химическую доступность железа и лучше переноситься, но его микробиом-*

сберегающий эффект остается недоказанным клиническим преимуществом [43, 44, 45, 42].

Особая осторожность биологически оправдана при воспалительных заболеваниях кишечника: поврежденный барьер, нейтрофильные АФК и избыток просветного железа могут усиливать друг друга. Это не означает автоматического запрета Fe(II), но при активности заболевания, плохой переносимости или слабом ответе выбор формы и пути введения требует индивидуального решения.

4.2.7. Сопоставление с комплексом Fe(III)

ЖПК удерживает Fe(III) в углеводной матрице и обычно образует меньший немедленный пул свободного иона, чем быстро диссоциирующие соли Fe(II). Теоретически это уменьшает локальные пики редокс-активности и непосредственное раздражение слизистой. Клинически некоторые сравнительные исследования показывают лучшую желудочно-кишечную переносимость, но результаты зависят от дозы и дизайна, а доказательная база для редких отдаленных исходов недостаточна. Fe(III) после клеточного захвата все равно восстанавливается до Fe(II), необходимого для метаболизма; абсолютной «неокислительной» формы железа не существует.

Правильный вывод состоит не в том, что Fe(II) является канцерогеном, а Fe(III) полностью безопасен, а в следующем: **чем больше невсосавшийся и лабильный пул железа и чем дольше он контактирует с воспаленной тканью, тем правдоподобнее окислительная токсичность**. Поэтому следует подтверждать дефицит, использовать минимально достаточную дозу и длительность, контролировать ответ, не продолжать прием после восполнения запасов без показаний и учитывать состояние ЖКТ.

4.3. От просвета кишки к энтероциту

Основное всасывание железа происходит в двенадцатиперстной и проксимальной тощей кишке. Для пищевого неорганического Fe(III) классический путь включает сольubilизацию в кислой среде, восстановление ферриредуктазой щеточной каймы DCYTB до Fe(II) и перенос двухвалентного иона транспортером DMT1. Для ЖПК процесс сложнее: комплекс контактирует с мембраной, железо постепенно обменивается или высвобождается у поверхности энтероцита, после чего входит в регулируемый клеточный пул. Обсуждается и эндоцитарное поглощение коллоидных частиц либо фрагментов комплекса. Утверждение об исключительно одном механизме поглощения ЖПК чрезмерно категорично: человеческие данные не позволяют свести его к единственному транспортеру [8, 62].

4.3.1. Эндоцитарная гипотеза для стабильных комплексов Fe(III)

Основанием для эндоцитарной модели служат не столько прямые исследования коммерческого ЖПК, сколько эксперименты с ферритином и наноразмерными полиоксо-гидроксидными частицами Fe(III). Дифференцированные клетки Caco-2 и NuTu-80 способны поглощать такие частицы посредством энергозависимого везикулярного транспорта. Для ферритина показан AP2/клатрин-зависимый эндоцитоз, а для синтетических ферригидритоподобных частиц — сочетание клатрин- и кавеолин-зависимых путей с возможным вкладом неспецифического пиноцитоза [63, 64, 65].

Гипотетическая последовательность для ЖПК может быть представлена следующим образом:

1. **Адсорбция и частичная диссоциация.** В кислой среде желудка и у гликокаликса щеточной каймы меняются гидратация, заряд и размер коллоидных агрегатов. Часть Fe(III) отделяется от полимальтозной матрицы или переходит в низкомолекулярные комплексы; другая часть может сохранять частицеподобную организацию.
2. **Захват мембраной.** Малые частицы могут адсорбироваться на апикальной мембране и концентрироваться в клатриновых ямках или липидных микродоменах. Специфический рецептор именно для ЖПК не идентифицирован. Поэтому рецептор-опосредованный эндоцитоз ферритина нельзя автоматически переносить на полимальтозу.
3. **Макропиноцитоз.** Актин-зависимые мембранные складки способны неспецифически окружать внеклеточную жидкость вместе с коллоидными агрегатами и замыкаться в крупные макропиносомы. Такой путь теоретически подходит для частиц, слишком больших для транспортного канала DMT1. Однако прямое доказательство макропиноцитоза интактного ЖПК в энтероцитах человека отсутствует.
4. **Созревание эндосомы.** Везикула последовательно приобретает маркеры ранней и поздней эндосомы; вакуолярная H^+ -АТФаза снижает pH. Подкисление и лизосомальные ферменты могут ослаблять углеводную оболочку, растворять Fe(III)-оксигидроксидное ядро и делать железо доступным для восстановления.
5. **Выход железа в цитозоль.** После восстановления Fe(III) до Fe(II) эндосомальными редуктазами, потенциально включая STEAP-белки, DMT1 может перенести Fe(II) через мембрану эндосомы. Железо поступает в лабильный цитозольный пул, немедленно связывается шаперонами, включается в ферритин или направляется к митохондриям.
6. **Базолатеральный экспорт.** Независимо от апикального пути конечный регулируемый выход происходит преимущественно через ферропортин. Затем гепестин окисляет Fe(II) до Fe(III), который связывается трансферрином. В опытах с ферритиноподобным Fe(III) у мышей именно ферропортин определял системную доступность поглощенного железа [66].

4.3.2. Почему эндоцитоз ЖПК остается гипотезой

Размер, поверхностный заряд и агрегатное состояние ЖПК меняются при разведении, пищеварении и контакте с белками; химическая формула исходного препарата не равна структуре частиц непосредственно у мембраны. Кроме того, ингибиторы эндоцитоза в клеточных моделях недостаточно специфичны, а Caco-2 не полностью воспроизводят зрелый дуоденальный эпителий человека. Раннее радиотрассерное исследование на животных не обнаружило интактную полимальтозу внутри слизистой и интерпретировало всасывание как внеклеточное разрушение комплекса с последующим поступлением освобожденного железа [62].

Поэтому наиболее корректна **гибридная модель**: ЖПК постепенно распадается у щеточной каймы; высвобожденное железо проходит редукцию и DMT1-зависимый транспорт, тогда как определенная доля малых Fe(III)-содержащих частиц или фрагментов может поступать эндоцитарно. Макропиноцитоз биофизически правдоподобен, но его количественный вклад в абсорбцию лечебной дозы ЖПК у человека не установлен. Более медленная обработка частиц, внутриклеточное удержание в ферритине и обязательный ферропортиновый экспорт объясняют отсутствие резкого неконтролируемого потока железа лучше, чем утверждение о

всасывании интактной макромолекулы непосредственно в кровь.

Часть железа внутри энтероцита связывается апоферритином и остается в ферритине. При естественном слущивании клетки это железо теряется со стулом — так называемый «мукозальный блок» защищает от избыточного поступления. Другая часть экспортируется через базолатеральный **ферропортин** (SLC40A1), окисляется гефестином или церулоплазмином до Fe(III) и связывается с трансферрином плазмы.

4.3.3. Мальабсорбция: ворсинки, транспортеры фолата и обработка ЖПК

Фолаты пищи после удаления полиглутаматных остатков поступают в энтероцит преимущественно через протон-сопряженный транспортер фолата **PCFT** (SLC46A1), расположенный на апикальной мембране проксимальной тонкой кишки и наиболее активный в кислой среде щеточной каймы. **RFC** (SLC19A1), или переносчик восстановленных фолатов, работает оптимальнее при близком к нейтральному pH, широко экспрессируется в тканях и участвует в клеточном распределении восстановленных форм; его вклад в кишечное поступление сохраняется, но PCFT считается основным путем физиологической абсорбции фолата. Эндоцитоз через фолатные рецепторы не является главным механизмом всасывания обычной пищевой или лекарственной фолиевой кислоты в кишечнике [95, 96, 97].

При активной целиакии атрофия ворсинок, уменьшение числа зрелых энтероцитов, повреждение щеточной каймы и ускоренное обновление эпителия сокращают эффективную площадь как транспортерного, так и везикулярного поглощения. Это способно одновременно ухудшать усвоение железа и фолата. Однако клиническую мальабсорбцию нельзя объяснять только «поломкой PCFT/RFC»: значение имеют тяжесть и протяженность энтеропатии, недостаточное поступление, воспаление, кровопотеря и дефициты других нутриентов. Отдельные транскриптомные данные указывают на изменение экспрессии SLC46A1 в слизистой при глютенном воздействии, но прямое количественное соответствие между экспрессией транспортера, концентрацией фолата и ответом на таблетированную терапию пока не установлено [98, 286].

Для ЖПК повреждение ворсинок создает несколько потенциальных ограничений: уменьшаются поверхность контакта с комплексом, число зрелых клеток и возможности апикальной обработки частиц; воспаление нарушает созревание эндосом и внутриклеточный обмен; высокий гепсидин блокирует конечный ферропортиновый экспорт даже уже захваченного железа. Но эндоцитоз интактного ЖПК в энтероцитах человека сам остается гипотезой, поэтому нельзя утверждать, что целиакия избирательно «выключает рецептор ЖПК». Практически значим общий результат — непредсказуемое и часто сниженное системное поступление любой пероральной формы при выраженной активной энтеропатии.

Аутоиммунный атрофический гастрит действует иначе. Утрата париетальных клеток вызывает гипо-/ахлоргидрию и уменьшает высвобождение и сольubilизацию пищевого негемового железа; позднее недостаток внутреннего фактора нарушает усвоение B₁₂. Прямое подавление PCFT или RFC атрофическим гастритом не доказано, а синтетическая фолиевая кислота уже является моноглутаматом и может абсорбироваться в тонкой кишке. Поэтому железодефицит при атрофическом гастрите встречается закономерно, тогда как фолатный статус определяется также рационом и состоянием тонкой кишки; наличие фолата в фиксированной комбинации не предотвращает B₁₂-дефицитную нейропатию [287, 14].

4.4. Системный контроль: ось гепсидин-ферропортин

Гепсидин, пептидный гормон печени, — главный отрицательный регулятор поступления железа в плазму. Связываясь с ферропортином энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, он непосредственно закрывает транспортный канал, а затем способствует убиквитинированию, эндоцитозу и лизосомной деградации экспортера; в результате уменьшаются кишечное всасывание и выход рециклированного железа. Речь идет о снижении мембранного пула ферропортина, а не об обязательном мгновенном и полном разрушении всего белка. Синтез гепсидина повышают запасы железа и сохраняющийся воспалительный сигнал IL-6-JAK-STAT3; снижают дефицит железа, гипоксия и усиленный эритропоэз [243, 246, 247, 248, 9, 10].

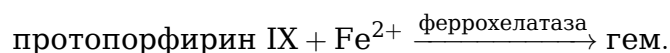
После стимуляции эритропоэтином эритробласты выделяют эритроферрон, который подавляет BMP/SMAD-зависимую продукцию гепсидина. Возникает согласованная цепь:

гипоксия → ЭПО → эритроферрон ⊣ гепсидин → ферропортин → железо плазмы.

При инфекции или хроническом воспалении высокий гепсидин «запирает» железо в макрофагах и энтероцитах. Поэтому пероральный препарат может быть химически полноценным, но клинически малоэффективным. Повторные высокие дозы железа также временно повышают гепсидин; этим объясняется интерес к однократному приему и режиму через день для некоторых солей железа. Конкретный режим фиксированной комбинации должен соответствовать инструкции и клинической задаче, а не механически переноситься с исследований другой формы железа.

4.5. Доставка в костный мозг и синтез гема

Трансферрин-Fe(III) связывается с рецептором TfR1 на эритробласте и поступает в эндосому. Ее подкисление отделяет железо от трансферрина; ферrireдуктаза STEAP3 восстанавливает Fe(III) до Fe(II), а DMT1 выводит его в цитозоль. Через митоферрин железо входит в митохондрию. Там феррохелатаза встраивает Fe(II) в протопорфирин IX:



Гем соединяется с глобиновыми цепями, формируя гемоглобин. Одновременно железо включается в железо-серные кластеры ферментов дыхательной цепи, рибонуклеотидредуктазы и других белков. Белки IRP1/IRP2 через IRE-элементы мРНК согласуют синтез ферритина, TfR1, DMT1 и ферропортина с доступностью железа. Так клетка направляет ограниченный металл на жизненно важные реакции и ограничивает токсичный лабильный пул [11].

4.6. Распределение, депонирование и элиминация

Большая часть функционального железа находится в гемоглобине; резерв хранится в ферритине и, при избытке, гемосидерине печени, селезенки и костного мозга. Макрофаги ежедневно рециклируют железо стареющих эритроцитов, и этот внутренний поток значительно превышает обычное кишечное поступление. Специального регулируемого пути выведения железа нет: небольшие потери происходят со слущиванием кожи и эпителия, потом, мочой и кровью. Поэтому подтвержденная перегрузка железом является противопоказанием к необоснованной терапии.

5. Молекулярная фармакология фолиевой кислоты

5.1. Всасывание и активация

Фолиевая кислота — окисленная синтетическая форма витамина B₉. В проксимальной тонкой кишке ее транспортирует преимущественно протон-сопряженный переносчик фолата PCFT; в тканях важен восстановленный переносчик RFC. В энтероцитах и печени дигидрофолатредуктаза (DHFR) последовательно образует дигидрофолат и тетрагидрофолат (THF). Далее THF принимает одноуглеродные фрагменты и превращается в 5,10-метилен-THF, 10-формил-THF и 5-метил-THF. Основная циркулирующая форма — 5-метил-THF [12].

Ферментативная мощность человеческой DHFR ограничена и вариабельна. При высоком поступлении часть фолиевой кислоты может циркулировать неметаболизированной; клиническое значение этого феномена окончательно не установлено. Это одна из причин не назначать дозу выше необходимой без показаний.

5.1.1. Образование неметаболизированной фолиевой кислоты

Термин **UMFA** (*unmetabolized folic acid*) обозначает окисленную синтетическую фолиевую кислоту, обнаруживаемую в плазме до восстановления DHFR в дигидрофолат и THF. Это не «неусвоенный витамин» в просвете кишечника: молекула уже всосалась, но еще не прошла внутриклеточную биотрансформацию. Часть принятой дозы может пересечь энтероцит и поступить в воротную кровь быстрее, чем кишечник и печень успевают ее восстановить.

Активность DHFR в человеческой печени в среднем значительно ниже, чем у лабораторных животных, и различается между людьми примерно на порядок. Поэтому единый порог насыщения для всех пациентов отсутствует [86]. В острых исследованиях UMFA появлялась в сыворотке после разовых доз около 200–400 мкг, особенно на фоне обогащенной пищи; при повторном поступлении пики могут перекрываться [87]. Следовательно, **1 мг/сут не является точной биохимической границей**, ниже которой UMFA отсутствует, а выше обязательно накапливается.

Трансляционная авторегуляция DHFR. Человеческий DHFR является не только ферментом, но и РНК-связывающим белком. Свободный DHFR распознает последовательности внутри кодирующей области собственной мРНК и подавляет ее трансляцию, формируя отрицательную обратную связь: накопившийся белок ограничивает синтез новых молекул фермента без обязательного снижения количества мРНК [109]. Такая посттранскрипционная регуляция позволяет поддерживать относительно стабильный базальный пул DHFR, но ограничивает скорость его немедленного наращивания при резком поступлении синтетической фолиевой кислоты.

Лигандное состояние фермента меняет эту петлю. Связывание метотрексата с DHFR препятствует взаимодействию белка с собственной мРНК и снимает трансляционную репрессию; сходный эффект в бесклеточных системах описан для физиологического субстрата DHF. В результате при ингибировании или накоплении DHF синтез DHFR может, напротив, увеличиваться. Поэтому формулировка «избыток субстрата усиливает связывание DHFR с мРНК и еще больше тормозит синтез» не подтверждается: доступные эксперименты указывают на противоположное направление для DHF.

Авторегуляция имеет видовые особенности. Человеческий DHFR после воздействия метотрексата быстро увеличивает трансляцию, тогда как белок хомяка не демонстрирует аналогичного ответа; различие связано преимущественно со свойствами белка, а не с последовательностью мРНК [110]. Это подтверждает эволюционную дивергенцию регуляторного механизма, но не доказывает, что низкая активность человеческой печени была специально «эволюционно отобрана» для ограничения синтетической фолиевой кислоты, которой не существовало в естественной пищевой среде.

Следовательно, «бутылочное горлышко» формируется совокупностью факторов: низким базальным содержанием/каталитической мощностью печеночного DHFR, выраженной межиндивидуальной вариабельностью, насыщаемостью первого прохождения и трансляционной авторегуляцией. Компенсаторное снятие репрессии требует времени и может не успевать за высоким повторным поступлением фолиевой кислоты; именно в этом ограниченном смысле авторегуляция способствует появлению UMFA, но не является единственной и окончательно доказанной причиной межвидовой разницы [86, 109].

Уровень 1 мг/сут является верхним допустимым уровнем потребления синтетического фолата из добавок и обогащенных продуктов для большинства взрослых. Он был установлен главным образом из-за риска маскирования дефицита В₁₂, а не как экспериментально определенная емкость DHFR. При дозах > 1 мг/сут, особенно 4–5 мг/сут, вероятность устойчиво измеряемой UMFA и величина экспозиции возрастают; лечебные дозы такого уровня должны иметь конкретное показание и врачебный контроль [12].

На концентрацию UMFA влияют время после последней таблетки, прием натощак или с пищей, обогащение продуктов, функция печени и почек, возраст, активность DHFR и суммарная доза из нескольких препаратов. Однократное измерение не отражает тканевую экспозицию и пока не имеет общепринятого диагностического порога токсичности.

5.1.2. Потенциальное влияние на иммунную систему

Основной клинический сигнал касается естественных киллеров (NK-клеток). Эти цитотоксические лимфоциты являются частью врожденного иммунитета: они распознают и уничтожают часть вирус-инфицированных и опухолево-трансформированных клеток без предварительной антигенспецифической сенсibilизации, участвуя в противовирусной защите и противоопухолевом иммунном надзоре. Цитотоксичность в лабораторном тесте отражает способность NK-клеток повреждать клетки-мишени, но остается суррогатным, а не клиническим исходом.

В поперечном исследовании 105 здоровых женщин после менопаузы обнаруживаемая в плазме UMFA ассоциировалась со сниженной цитотоксичностью NK-клеток; сигнал был выраженнее у более старших участниц [88]. Это особенно актуально при бесконтрольном одновременном приеме нескольких БАДов и обогащенных продуктов, когда суммарная доза синтетической фолиевой кислоты может оказаться выше осознаваемой. Однако поперечный дизайн не доказывает, что UMFA сама вызвала иммунное изменение: результат мог зависеть от возраста, питания и сопутствующих факторов.

Более прямые данные получены при назначении 5 мг фолиевой кислоты ежедневно в течение 90 дней здоровым взрослым. Концентрация фолата выросла примерно в пять раз, UMFA — в 11,9 раза к 45-му дню и в 5,9 раза к 90-му; число NK-клеток и их цитотоксичность статистически снизились [89]. Исследование

было небольшим, не имело параллельной плацебо-группы и использовало дозу значительно выше профилактической. Оно демонстрирует изменение лабораторного иммунного показателя, но не доказывает рост частоты инфекций или опухолей.

В опытах на старых мышах высокий фолатный рацион также снижал НК-цитотоксичность, тогда как отдельное исследование клеток человека *in vitro* не подтвердило прямого подавления НК-функции ни фолиевой кислотой, ни 5-MTHF [90, 91]. Поэтому термин «иммуносупрессия» применительно к обычным профилактическим дозам был бы чрезмерным. Корректнее говорить о сигнале возможной модуляции врожденного иммунитета при длительной высокой экспозиции.

5.1.3. Проплиферация и канцерогенез: двойственная модель

Фолат необходим для синтеза ДНК. До появления неопластического кло-на адекватное обеспечение поддерживает репарацию и уменьшает включение урацила, потенциально препятствуя инициации опухоли. После возникновения пренеопластических клеток избыток готовых одноуглеродных субстратов теоретически способен облегчить их репликацию. Это «двухфазная» модель фолата, а не специфически доказанное действие UMFA.

Биохимическую правдоподобность подтверждает сама онкологическая фармакология: антифолаты, включая метотрексат, тормозят синтез тимидилата и пуринов, ограничивая деление чувствительных опухолевых клеток [94]. Однако эта обратная аналогия не доказывает, что обычная пищевая или профилактическая доза фолата ускоряет любую уже существующую опухоль: результат зависит от типа опухоли, стадии, дозы, исходного фолатного статуса и противоопухолевой схемы.

В рандомизированном исследовании у пациентов с удаленными колоректальными аденомами 1 мг фолиевой кислоты/сут не предотвращал рецидив и дал сигнал увеличения множественных и распространенных аденом во втором периоде наблюдения [92]. Однако последующий анализ образцов не выявил связи UMFA с общим риском аденом. Риск сложной конечной точки «множественные или распространенные аденомы» был на 58% выше в верхнем квинтиле *метаболизированного фолата*, а не UMFA; это постфактум-анализ и он не устанавливает причинность [93].

Таким образом, современные данные не подтверждают, что UMFA при стандартных 0,4–0,8 мг/сут вызывает рак. Не установлены ни токсический плазменный порог, ни причинная связь с клинической иммуносупрессией. Практически оправданы учет суммарной дозы из всех добавок, исключение дефицита В₁₂ и отказ от длительного приема > 1 мг/сут без специального показания. При активной опухоли или во время противоопухолевой терапии не следует самостоятельно начинать или отменять фолат: его форму, дозу и сроки согласуют с онкологом, поскольку фолат/фолинат может быть как нежелательным взаимодействием, так и запланированной частью схемы. При беременности и высоком риске дефектов нервной трубки доказанная профилактическая польза назначенной фолиевой кислоты обычно существенно превосходит теоретический риск UMFA.

5.2. Синтез тимидилата и пуринов

5,10-метилтен-ТНФ отдает одноуглеродный фрагмент тимидилатсинтазе при превращении dUMP в dTMP. 10-формил-ТНФ участвует в двух стадиях синтеза пуринового кольца. Следовательно, фолат обеспечивает образование нуклеотидов для

репликации и репарации ДНК. При дефиците увеличивается включение урацила в ДНК, возникают разрывы, задержка S-фазы и апоптоз быстро делящихся клеток. В костном мозге это проявляется неэффективным мегалобластным эритропоэзом: ядро созревает медленнее цитоплазмы, часть предшественников гибнет до выхода в кровь.

5.3. Метилирование и зависимость от витамина В₁₂

МТНFR превращает 5,10-метилтен-ТНФ в 5-метил-ТНФ. Затем В₁₂-зависимая метионинсинтаза переносит метильную группу на гомоцистеин, образуя метионин и регенерируя ТНФ. Метионин дает S-аденозилметионин (SAM) — универсальный донор метильных групп для ДНК, РНК, белков и липидов. При дефиците В₁₂ фолат оказывается в «метильной ловушке»: 5-метил-ТНФ накапливается, а формы, необходимые для синтеза нуклеотидов, функционально истощаются.

Неврологическая ловушка фолатного маскирования. Дополнительная фолиевая кислота не «обходит» В₁₂-зависимую метионинсинтазу и не восстанавливает обе кобаламиновые реакции. Тем не менее достаточная фармакологическая подача фолата способна частично или полностью исправить мегалобластный эритропоэз, повысить Hb и нормализовать MCV при сохраняющемся дефиците В₁₂. Поэтому исчезновение макроцитоза после фиксированной комбинации железо-фолат не доказывает нормализацию кобаламинового статуса. Гематологическая маска может быть неполной, особенно при одновременном дефиците железа, когда микроцитоз изначально скрывает В₁₂-зависимый макроцитоз [13, 14].

В нервной системе сохраняется недостаточность метионинсинтазы и метилмалонил-КоА-мутаза, нарушаются метилирование, обмен метионина/SAM и метаболизм метилмалоновой кислоты. Клинически возможны симметричные парестезии и периферическая полинейропатия, утрата вибрационной и проприоцептивной чувствительности, сенситивная атаксия, слабость, нейропсихиатрические и когнитивные изменения, а также подострая комбинированная дегенерация задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз). Эти проявления могут возникать при нормальных Hb и MCV; при задержке заместительной терапии восстановление бывает неполным. Скорость прогрессирования вариабельна, поэтому слово «стремительно» не должно использоваться как универсальная характеристика [13, 289].

Группы настороженности включают пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом/пернициозной анемией, строгим веганским рационом без надежной добавки В₁₂, заболеваниями или резекцией терминального отдела подвздошной кишки, бариатрической операцией, длительным приемом метформина либо кислотоснижающих препаратов, злоупотреблением закисью азота и пожилых людей с недостаточным питанием. Наличие фактора риска не доказывает сочетанный дефицит, но требует оценки В₁₂ до или одновременно с длительной фолатсодержащей терапией.

5.3.1. Полиморфизмы МТНFR и распределение фолатных потоков

МТНFR является FAD-зависимым ферментом и использует восстановительный эквивалент NADPH для практически необратимого превращения 5,10-метилтен-ТНФ в 5-метил-ТНФ. Эта реакция распределяет одноуглеродный пул между двумя конкурирующими направлениями: 5,10-метилтен-ТНФ требуется тимидилатсинтазе для dTMP, тогда как 5-метил-ТНФ отдает метильную группу

В₁₂-зависимой метионинсинтазе. Следовательно, активность MTHFR влияет не на «активацию витамина вообще», а на соотношение синтеза нуклеотидов и реметилирования гомоцистеина.

Наиболее изученный вариант **C677T** (rs1801133) приводит к замене Ala222Val. Белок становится термолabileм и легче теряет FAD; в классических биохимических исследованиях средняя активность составляла приблизительно 60–70% у гетерозигот СТ и около 30% у гомозигот ТТ относительно СС. Фенотип сильнее проявляется при низком обеспечении фолатом и рибофлавином: уменьшается 5-метил-ТНФ и может повышаться гомоцистеин [67].

Вариант **A1298C** (rs1801131; Glu429Ala) расположен в регуляторной области фермента. Сам по себе он обычно оказывает более мягкое и менее последовательное влияние на гомоцистеин, чем 677ТТ. Эффект генотипа определяется также В₁₂, В₂, В₆, функцией почек, лекарствами и общим поступлением фолата; поэтому генотип не тождествен клиническому дефициту [68].

Двойная гетерозиготность 677СТ/1298АС и фазирование вариантов. В первоначальном ферментативном исследовании Weisberg и соавт. клетки лиц с генотипом 677СТ/1298АС сохраняли приблизительно 50–60% контрольной активности MTHFR, то есть снижение составляло около 40–50%, а не обязательно остаточную активность «40–50%» [68]. Это умеренное уменьшение активности распространенного фермента нельзя называть критическим дефектом без учета фолатного статуса и гомоцистеина. Оно относится только к **MTHFR**: варианты С677Т и А1298С не снижают активность **DHFR**, которая кодируется другим геном и катализирует более ранние стадии восстановления синтетической фолиевой кислоты.

Запись 677СТ/1298АС в стандартном незаписанном отчете означает наличие по одной вариантной аллели в каждом локусе, но не всегда доказывает истинную *компаунд-гетерозиготность*. При расположении 677Т и 1298С на разных гомологичных хромосомах варианты находятся в положении *trans*; если оба расположены на одной хромосоме, формируется двойной вариантный гаплотип *cis*, а вторая копия гена может быть обычной. В серии из 37,026 генотипирований двойные вариантные хромосомы были непосредственно выявлены, поэтому без семейного анализа или молекулярного фазирования различить *cis* и *trans* по одной записи СТ/АС невозможно [69].

Практическое значение обычного СТ/АС-генотипа определяют не названием генетического результата, а фенотипом: концентрациями фолата и В₁₂, гомоцистеином с учетом eGFR, рационом, лекарствами и клиническим показанием. Он не требует автоматического назначения высоких доз, обязательной замены фолиевой кислоты на L-метилфолат или обследования родственников. ACMG не рекомендует использовать распространенные варианты MTHFR как рутинный тест тромбофилии; стандартная фолиевая кислота повышает фолатный статус и у носителей вариантов [70, 71]. Редкая тяжелая наследственная недостаточность MTHFR, обусловленная патогенными биаллельными вариантами и выраженной гипергомоцистеинемией/гипометионинемией, является другим заболеванием и не должна смешиваться с распространенным генотипом 677СТ/1298АС.

Неврологические и сосудистые следствия: 5-МТНФ, ВН₄ и гомоцистеин. Снижение активности MTHFR, особенно при 677ТТ на фоне низкого поступления фолата или рибофлавина, может уменьшать доступность 5-МТНФ для метионинсинтазы, снижать реметилирование гомоцистеина и изменять образование метионина/S-аденозилметионина. Но цепь «мало 5-МТНФ → не регенерируется ВН₄

→ возникает дефицит моноаминов» чрезмерно линейна. Тетрагидробиоптерин действительно является обязательным кофактором тирозин- и триптофангидроксилаз, однако его основной синтез начинается с GTP, а регенерация окисленных форм обеспечивается отдельными ферментными системами, включая дигидроптеридинредуктазу и salvage-путь DHFR. Восстановленные фолаты могут взаимодействовать с редокс-гомеостазом BH_4 и метилированием, но 5-MTHF не является его единственным обязательным «регенератором». Для обычных C677T/A1298C не доказано прямое количественное истощение мозговых дофамина, серотонина и норадреналина.

Гомоцистеин при высоких экспериментальных концентрациях способен действовать на NMDA-рецепторный комплекс, усиливать кальциевую нагрузку и окислительное повреждение нейронов; он также связан с эндотелиальной дисфункцией [300]. Однако умеренная гипергомоцистеинемия у пациента является интегральным биомаркером, зависящим от B_{12}/B_6 /фолата, функции почек, возраста и образа жизни, а не доказательством прямого «отравления мозга». Связь 677TT с инсультом сильнее в популяциях с низким фолатным статусом и слабее после обязательного обогащения пищи. В CSPPT у 20,702 китайских пациентов с гипертензией добавление 0,8 мг фолиевой кислоты к эналаприлу снизило риск первого инсульта, но результат относится к конкретной популяции и не устанавливает, что активный фолат необходим каждому носителю SNP или что MTHFR-генотип сам по себе определяет профилактику инсульта [301].

Сахарный диабет 2-го типа: гомоцистеин и сосудистые осложнения. При СД2 повышение общего гомоцистеина может отражать не только снижение реметилирования при недостаточном обеспечении фолатом, B_{12} или B_6 и генетически обусловленном уменьшении активности MTHFR, но и возраст, питание, лекарственные влияния и снижение функции почек. Гомоцистеин способен уменьшать биодоступность NO, усиливать образование активных форм кислорода, воспалительные и протромботические сигналы; поэтому он биологически правдоподобно дополняет гипергликемическое повреждение эндотелия. Метаанализы обнаруживают связь повышенного гомоцистеина с диабетической ретинопатией, а генотип MTHFR 677TT — с умеренно более высоким риском диабетической нефропатии и ретинопатии [306, 307]. Однако эти данные преимущественно ассоциативны и не позволяют утверждать, что гомоцистеин неизбежно или «кратно» ускоряет микро- и макроангиопатии. Особенно важна возможная обратная причинность при диабетической болезни почек: уменьшение клубочковой фильтрации само способствует накоплению гомоцистеина. Распространенный вариант MTHFR также не является самостоятельным диагнозом и не служит достаточным основанием для лечения без оценки клинического и витаминного статуса.

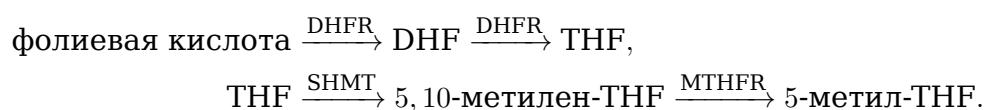
Фолиевая кислота у пациентов с СД2 в среднем снижает концентрацию общего гомоцистеина [308]. В небольшом краткосрочном перекрестном РКИ высокая доза 10 мг/сут в течение двух недель улучшила поток-зависимую дилатацию плечевой артерии, причем эффект не объяснялся только снижением гомоцистеина; напротив, шестимесячное исследование не выявило улучшения биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции или низкоинтенсивного воспаления [309, 310]. В крупном исследовании HOPE-2 комбинация 2,5 мг фолиевой кислоты с B_6 и B_{12} у пациентов с сосудистым заболеванием или диабетом снизила гомоцистеин, но не уменьшила первичную совокупную конечную точку сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта [302]. Следовательно, снижение лабораторного гомоцистеина нельзя автоматически приравнивать к доказанной профилактике инфаркта, прогрессирования нефропатии или ретинопатии.

Содержание 0,35 мг фолиевой кислоты в рассматриваемой фиксированной комбинации близко к обычному нутритивно-профилактическому диапазону и способно увеличивать поступление фолата, но для этой конкретной дозы не доказано уменьшение диабетической нефропатии, ретинопатии, инфаркта или инсульта. Она не является специальной сосудистой терапией СД2 и не назначается только на основании генотипа 677СТ/1298АС. Фолат корректируют при подтвержденном дефиците или ином обоснованном показании, выбирая минимальную достаточную дозу; эмпирический длительный прием более 1 мг/сут как универсальная «сосудистая защита» при СД2 не обоснован. До начала длительной терапии следует оценить В₁₂, особенно у получающих метформин, а также функцию почек. Такая коррекция дополняет, но не заменяет контроль гликемии, артериального давления и липидов, нефро- и кардиопротективную терапию и офтальмологический скрининг.

Депрессивные расстройства и ответ на СИОЗС. Некоторые ассоциативные исследования связывают 677ТТ, реже А1298С, с несколько большей вероятностью депрессии, но эффект неоднороден между этническими группами, возрастами и уровнями фолата и не позволяет считать распространенный вариант самостоятельной причиной большого депрессивного расстройства. Еще слабее основание для формулы «носители МТНFR высокорезистентны к СИОЗС». В фармакогенетической когорте rs1801133 ТТ чаще встречался среди пациентов без ремиссии, но ассоциация не выдержала перестановочной проверки; результаты других исследований непоследовательны [311]. Действующее руководство СРІС по ингибиторам обратного захвата серотонина дает клинические рекомендации для CYP2D6, CYP2C19 и CYP2B6 и не использует МТНFR для выбора или дозирования СИОЗС [312]. Следовательно, обычный SNP-тест МТНFR не диагностирует терапевтически резистентную депрессию и не должен служить основанием отменить эффективный антидепрессант.

5.3.2. Как варианты влияют на синтетическую фолиевую кислоту

Синтетическая фолиевая кислота проходит несколько последовательных стадий:



С677Т и А1298С не блокируют DHFR и первичное образование THF. Они могут ограничивать последнюю показанную реакцию, особенно при 677ТТ, смещая профиль фолатных форм и делая снижение гомоцистеина более зависимым от дозы, длительности и кофакторов. Это объясняет межиндивидуальные различия биомаркеров, но не означает, что носитель варианта «не способен усваивать фолиевую кислоту».

По данным CDC, при одинаковом приеме фолиевой кислоты средний фолат крови у 677ТТ лишь примерно на 16% ниже, чем у 677СС; 400 мкг/сут повышают уровень фолата при любом из распространенных генотипов. Для А1298С отдельно недостаточно данных, чтобы считать его причиной клинически значимого нарушения переработки фолата. Обычные варианты МТНFR не являются основанием избегать фолиевой кислоты или проводить массовое генетическое тестирование [71].

5.3.3. L-метилфолат: биохимическое обоснование и пределы доказательств

L-5-метилтетрагидрофолат (L-метилфолат, 6S-5-MTHF) уже находится после стадий DHFR и MTHFR. Поэтому он не требует восстановления синтетической фолиевой кислоты и обходит снижение активности MTHFR. В фармакокинетическом исследовании у женщин 677TT 5-MTHF создавал более высокий ранний пик фолата плазмы, чем эквимоллярная фолиевая кислота; в исследованиях более длительного приема он эффективно повышал эритроцитарный фолат и снижал гомоцистеин [74, 75].

Однако «биохимически более прямой» не означает «клинически превосходящий». В рандомизированном исследовании женщин с повторными потерями беременности 1 мг 5-MTHF повышал сывороточный фолат сильнее, но не улучшал частоту продолжающейся беременности и не снижал гомоцистеин лучше 1 мг фолиевой кислоты, включая носительниц C677T/A1298C [76]. Только фолиевая кислота располагает прямой популяционной доказательной базой профилактики дефектов нервной трубки; заменять ее 5-MTHF исключительно по результату распространенного SNP-теста не рекомендуется [71].

Для психиатрии имеется отдельный сигнал дополнительной терапии. В двух последовательных двойных слепых РКИ у амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством и недостаточным ответом на СИОЗС первое исследование со схемой 7,5–15 мг/сут не показало значимого преимущества, тогда как во втором исследовании постоянные 15 мг/сут L-метилфолата превосходили плацебо по ответу и уменьшению симптомов; расчетное NNT для ответа составляло около шести [313]. Участников не отбирали только по C677T/A1298C, продолжительность была короткой, а последующий анализ предполагаемых генетических и метаболических предикторов имел поисковый характер. Поэтому данные поддерживают возможность *адъювантного* L-метилфолата у части пациентов с недостаточным ответом, но не доказывают универсальную «резистентность MTHFR-положительных» и не заменяют стандартное лечение депрессии.

Практически решение принимает психиатр после проверки диагноза, приверженности, адекватности дозы/длительности антидепрессанта, B_{12} и фолатного статуса, лекарственных взаимодействий и других причин псевдорезистентности. Исследованная психиатрическая доза 15 мг/сут многократно превышает 0,35 мг фолиевой кислоты в рассматриваемой фиксированной комбинации. Нет данных, что ЖПК с фолиевой кислотой лечит депрессию, восстанавливает мозговой пул моноаминов или повышает ответ на СИОЗС; его назначение должно определяться дефицитом железа/фолата, а не результатом MTHFR-теста.

Кроме того, L-метилфолат не устраняет B_{12} -зависимую «метильную ловушку»: для снятия метильной группы с 5-MTHF все равно требуется метионинсинтаза и кобаламин. При дефиците B_{12} активная форма также может улучшить показатели крови, маскируя продолжающееся неврологическое поражение. Практическое рассмотрение L-метилфолата возможно при документированно неудовлетворительном биохимическом ответе, специальных метаболических заболеваниях или иной индивидуальной причине под наблюдением врача, но для рутинного лечения анемии и для фиксированной комбинации Fe(III)+фолиевая кислота его обязательное преимущество не доказано.

5.4. Эмбриогенез

В первые недели после зачатия особенно интенсивны синтез нуклеотидов, метилирование и закрытие нервной трубки. Достаточный фолатный статус до зачатия и в раннем первом триместре снижает риск дефектов нервной трубки; начало приема только после позднего подтверждения беременности может пропустить критическое окно. Для лиц, планирующих или способных забеременеть, USPSTF рекомендует 0,4–0,8 мг фолиевой кислоты ежедневно, начиная как минимум за месяц до предполагаемого зачатия и продолжая первые 2–3 месяца беременности; группы высокого риска требуют отдельной схемы врача [15].

6. Фармакодинамика комбинации

6.1. Комплементарность на уровне эритробласта

Комбинация снимает два независимых «узких места»:

1. фолат восстанавливает синтез ДНК, митоз и созревание ядра;
2. железо восстанавливает митохондриальный синтез гема и гемоглобинизацию;
3. при адекватных B_{12} , белке, эритропоэтине и функции костного мозга ретикулоциты выходят в кровь, а затем увеличивается масса эритроцитов;
4. после нормализации гемоглобина продолжающееся поступление железа пополняет ферритиновый резерв.

Это **биологическая комплементарность**, а не доказательство сверхаддитивного синергизма. Если у пациента изолирован дефицит железа и нормальный фолатный статус, фолиевая кислота обычно не ускоряет ответ сверх адекватной терапии железом. Если анемия вызвана воспалением, талассемией, гемолизом, заболеванием почек или опухолью, оба компонента могут не устранить главную причину.

6.1.1. Связь фолатного пула с железозависимым синтезом ДНК

Фолатный цикл поставляет одноуглеродные группы для синтеза пуринов и dTMP, но готовые рибонуклеотиды должны быть превращены в дезоксирибонуклеотиды. Эту реакцию катализирует **рибонуклеотидредуктаза** (RNR), малая субъединица которой требует железо-кислородного центра и стабильного тирозильного радикала. Кроме того, Fe-S-кластеры необходимы ряду ДНК-полимераз, праймаз, хеликаз и ферментов репарации. Поэтому фолат и железо сходятся ниже по каскаду в одной функциональной точке — создании сбалансированного пула dNTP и его использовании репликативным аппаратом [77, 78].

При дефиците фолата клетка не образует достаточно пуриновых предшественников и dTMP; при дефиците железа она хуже превращает рибонуклеотиды в дезоксирибонуклеотиды и обслуживает Fe-S-зависимые белки репликации. Добавление только одного субстрата не устраняет второе ограничение. В эритробласте это особенно существенно из-за нескольких быстрых делений перед энуклеацией и одновременного массового синтеза гема.

6.1.2. Может ли дефицит железа вторично нарушать фолатный обмен?

DHFR, MTHFR, SHMT и тимидилатсинтаза не относятся к установленным железозависимым ферментам; метионинсинтаза использует кобаламин. Поэтому

утверждать, что сидеропения непосредственно «выключает MTHFR», нельзя. Связь преимущественно косвенная и системная:

- нарушение Fe-S-кластеров и дыхательной цепи снижает митохондриальную производительность, тогда как митохондриальный одноуглеродный путь поставляет формиат, глицин и восстановительные эквиваленты цитозольному синтезу нуклеотидов;
- торможение RNR и Fe-S-зависимых репликативных белков уменьшает полезное потребление фолат-производных для деления и изменяет распределение одноуглеродного пула;
- тканевая гипоксия и энергетический стресс активируют AMPK, контрольные точки клеточного цикла и замедляют S-фазу, функционально снижая потребность и оборот ядерных фолатных кофакторов;
- усиленный после начала терапии железом эритропоэз резко повышает потребление фолата и способен выявить пограничный дефицит, который был скрыт до ретикулоцитарного ответа.

Клиническая связь наблюдалась давно: описаны вторичный низкий фолат при железодефиците и его коррекция одним железом. В исследовании молодых женщин с ЖДА сывороточные фолат и В₁₂ статистически увеличивались после лечения железом, хотя питание существенно не менялось. Авторы прямо отмечали, что механизм остается невыясненным [79, 80]. Эти данные поддерживают метаболическое взаимодействие, но не доказывают прямого угнетения конкретного фолатного фермента железодефицитом.

6.1.3. Гипотеза транспортного звена PCFT/RFC

Базовая физиология PCFT и RFC изложена в подразделе 4.3.3. Здесь рассматривается более узкая гипотеза: может ли тяжелая сидеропения косвенно изменить энергетическое обеспечение, полярность или мембранный трафик этих переносчиков, даже если сами они не являются железозависимыми белками.

PCFT не расходует АТФ непосредственно, однако его работа зависит от состояния клетки косвенно. Протонный и натриевый градиенты поддерживаются обменниками, Na^+/K^+ -АТФазой и метаболически активным эпителием. Доставка PCFT на апикальную поверхность также требует нормальной сортировки, микротрубочек и целостности поляризованного энтероцита; нарушение внутриклеточного трафика уменьшает мембранную экспрессию переносчика даже при сохранной транскрипции [111].

На этой основе можно построить следующую **рабочую гипотезу** тяжелой сидеропении:

- дефицит Fe-S/гема → нарушение дыхательной цепи,
- снижение АТФ и репликативный стресс,
- потеря полярности/трафика PCFT,
- снижение захвата фолата.

Энергетический дефицит способен нарушать обмен фосфоинозитидов и позиционирование белков полярности на плазматической мембране; V_0 -АТФаза участвует в RAB11/SNARE-зависимой доставке белков к кишечной апикальной поверхности [112, 113]. Эти общие механизмы делают транспортную гипотезу биологически правдоподобной.

Косвенным аргументом служат опухолевые модели: в гипоксических клетках мезотелиомы снижалась экспрессия PCFT и уменьшался транспорт антифо-

лата пеметрекседа [114]. Но опухолевая клетка не является нормальным энтероцитом, пеметрексед не тождествен пищевому фолату, а гипоксия в опухолевом сфероиде не воспроизводит системную железодефицитную анемию. Эти результаты нельзя считать доказательством мальабсорбции фолата при сидеропении.

Более того, возможен противоположный компенсаторный ответ: при дефиците фолата кишечник животных повышает экспрессию PCFT и RFC. HIF- и NRF1-зависимая регуляция также тканеспецифична, поэтому умеренная гипоксия может не снижать, а перестраивать транспорт. На август 2026 года отсутствуют исследования, непосредственно показавшие у человека цепь «железодефицит → потеря апикального PCFT/RFC → снижение всасывания фолата».

Следовательно, корректная интерпретация такова: тяжелый энергодифицит и повреждение полярности *могут* уменьшать функциональную экспозицию PCFT на щеточной кайме и тем самым усиливать вторичный дефицит фолата, но величина и даже направление эффекта при обычной ЖДА неизвестны. RFC не следует называть равнозначным апикальным переносчиком пищевого фолата. Проверяемыми предсказаниями гипотезы являются снижение SLC46A1-белка в апикальной мембранной фракции дуоденальных биопсий при тяжелой сидеропении и его восстановление после терапии железом при неизменном поступлении фолата.

6.1.4. Гипоксия, HIF и репликативный аппарат

Анемическая гипоксия стабилизирует HIF- α , поскольку кислород- и Fe(II)-зависимые пролилгидроксилазы хуже маркируют его для деградации. HIF увеличивает ЭПО, а эритроидный ответ через эритроферрон снижает гепсидин и мобилизует железо. Это адаптивное плечо усиливает поступление обоих субстратов в костный мозг, но одновременно повышает потребность пролиферирующих предшественников в железе, фолате и B_{12} .

На уровне делящейся клетки тяжелая гипоксия создает противоположный сигнал. Кислород требуется для формирования радикального центра RNR; при его нехватке уменьшаются dNTP, замедляются инициация и элонгация репликационных вилок, снижаются MCM6 и RPA и возникает репликативный стресс. Часть клеток компенсаторно переключает малую субъединицу RNR с RRM2 на RRM2B, которая лучше сохраняет активность при низком O_2 [81, 82].

Таким образом, влияние гипоксии двухфазно: умеренный системный сигнал через HIF/ЭПО стимулирует эритропоэз, тогда как выраженная клеточная гипоксия ограничивает саму репликацию. Нет достаточных данных, что гипоксия эритробластов избирательно подавляет именно MTHFR или тимидилатсинтазу; надежнее говорить о дефиците dNTP, перестройке RNR и замедлении всего репликативного комплекса.

6.1.5. Интегральная каскадная модель комплементарного действия

фолат → пурины и dTMP → субстраты ДНК,
 железо → RNR и Fe-S-белки → dNTP, репликация и репарация,
 железо → гем → Hb и доставка O_2 ,
 O_2 → RNR/митохондрии → энергия и устойчивость S-фазы.

Комбинация Fe(III)+фолиевая кислота поэтому может давать функционально более полный ответ при сочетанном дефиците: железо восстанавливает гемоглобинизацию и железозависимый репликативный аппарат, а фолат обеспечивает углеродные единицы для нуклеотидов. Это каскадная комплементарность и преимущественно аддитивное устранение параллельных ограничений; клиническое сверхсуммарное преимущество фиксированной комбинации перед отдельным адекватным восполнением обоих компонентов специально не доказано.

6.2. Ожидаемая временная последовательность ответа

При правильном диагнозе и достаточном поступлении препарата субъективное улучшение может предшествовать полной нормализации Hb, но не является надежным маркером. Обычно сначала восстанавливается доступность железа эритроидным предшественникам и увеличивается гемоглобинизация молодых клеток, затем возрастает выход ретикулоцитов, а Hb повышается в течение последующих недель.

Ретикулоцитарный ответ. При эффективной пероральной железотерапии, включая ЖПК, изменения Ret-He/CHr и абсолютного числа ретикулоцитов могут появиться уже через несколько дней; заметная ретикулоцитозная реакция обычно определяется к 7–10-му дню и нередко достигает максимума в этом интервале [54, 55]. Это ожидаемое временное окно, а не обязательная реакция «строго» в определенный день. При легкой анемии пик может быть небольшим, а его отсутствие в единственной пробе не доказывает неэффективность ЖПК. Термин «ретикулоцитарный криз» исторически описывает выраженный транзиторный подъем, но при железодефиците он обычно менее драматичен, чем после начала лечения тяжелого дефицита B₁₂ или фолата. Специальный универсальный норматив времени и амплитуды пика именно для ЖПК не установлен.

Как считать истинный прирост. Доля ретикулоцитов в процентах или промилле относится к уменьшенному при анемии пулу эритроцитов и поэтому может создавать впечатление более сильной продукции, чем существует в действительности. Предпочтительно сопоставлять исходное и повторное *абсолютное число ретикулоцитов* (ARC), автоматически выдаваемое анализатором или рассчитанное как

$$\text{ARC} [10^9/\text{л}] = \text{RBC} [10^{12}/\text{л}] \times \text{Retic} [\%].$$

Если известна доля в процентах, численный расчет принимает вид $\text{ARC} [10^9/\text{л}] = \text{RBC} [10^{12}/\text{л}] \times \text{Retic} [\%] \times 10$. Абсолютное значение выше $100 \times 10^9/\text{л}$ превышает верхнюю границу многих взрослых референсных интервалов и может подтверждать ретикулоцитоз, но прирост «более $100 \times 10^9/\text{л}$ » не является валидированным обязательным критерием ответа на ЖПК. Интерпретируют изменение относительно исходного ARC, лабораторного интервала и тяжести анемии.

Скорректированный ретикулоцитарный индекс и индекс продукции ретикулоцитов рассчитывают отдельно:

$$\text{RI} = \text{Retic} [\%] \times \frac{\text{Hct}_{\text{пациента}}}{\text{Hct}_{\text{референс}}}, \quad \text{RPI} = \frac{\text{RI}}{\text{коэффициент созревания}}.$$

RI устраняет искажение из-за уменьшенного гематокрита, а RPI дополнительно учитывает более длительную циркуляцию преждевременно вышедших ретикулоцитов при тяжелой анемии. Значение RPI более 2–3 обычно соответствует

сохранной компенсаторной продукции при установленной анемии, однако это общий физиологический ориентир, а не специфический порог эффективности ЖПК; результат зависит от выбранного референсного гематокрита и коэффициента созревания.

Темп прироста гемоглобина и действие при неответе. Повышение Hb примерно на ≥ 10 г/л за 2 недели убедительно поддерживает диагноз абсолютного железодефицита; часто ожидают прирост порядка 20 г/л за 3–4 недели, но темп зависит от исходной тяжести, фактической дозы, всасывания, кровопотери, воспаления и сопутствующих заболеваний [2, 53]. Недостижение этих ориентиров требует без промедления активировать алгоритм неответа подраздела 8.2, но не означает автоматической немедленной отмены препарата. Сначала проверяют правильность диагноза, фактический прием и дозу элементарного железа, переносимость, взаимодействия, продолжающуюся кровопотерю, мальабсорбцию, воспаление, функцию почек, B_{12} /фолат, гемолиз и патологию костного мозга; одновременно решают, безопасно ли продолжить пероральную форму или требуется переход на внутривенное железо либо иная терапия. Восстановление запасов отстает от коррекции Hb, поэтому при нормальном ответе преждевременная отмена способствует рецидиву.

7. Клинические эффекты

7.1. Лечение подтвержденного дефицита железа

Главные объективные эффекты — рост гемоглобина и гематокрита, увеличение ретикулоцитарного гемоглобина, нормализация насыщения трансферрина и последующее пополнение ферритина. На уровне пациента это может уменьшать слабость, утомляемость, одышку при нагрузке, сердцебиение, головокружение, синдром беспокойных ног, пику и снижение работоспособности. Выраженность симптоматической пользы зависит не только от Hb: тканевой дефицит железа может давать симптомы до анемии, а сходные жалобы могут сохраняться по другой причине.

Количественная оценка зависит от популяции и продолжительности. В метаанализе Toblli и Brignoli у взрослых с ЖДА (319 получали ЖПК, 238 — сульфат Fe(II); наблюдение 8–13 недель) конечный Hb составил соответственно $121,3 \pm 11,9$ и $119,4 \pm 18,4$ г/л. Взвешенная межгрупповая разница равнялась всего 0,1 г/л (95% ДИ от –2,3 до 2,1 г/л), то есть клинически значимого превосходства ни одной формы по конечному Hb не показано [18].

В том же обзоре нежелательные лекарственные реакции отмечены у 14,9% получавших ЖПК и у 34,1% получавших сульфат. Рассчитанное из этих объединенных долей отношение рисков составляет $RR = 0,44$, что соответствует относительному снижению риска на 56,3%, абсолютному снижению на 19,2 процентного пункта и ориентировочному NNT около 6 пациентов для предотвращения одной реакции. Авторы не опубликовали для этого грубого RR доверительный интервал, поэтому его нельзя трактовать как полноценную модельную метааналитическую оценку. Особенно снижались верхние диспептические жалобы, диарея и окрашивание зубов [18].

Актуальный метаанализ 2026 года у физически активных женщин с низкими запасами железа, но преимущественно без выраженной анемии, пришел к более осторожному выводу: сульфат Fe(II) эффективнее повышал показатели же-

леза, но ЖПК лучше переносился. Эту специальную популяцию нельзя напрямую приравнять к беременным или взрослым с тяжелой ЖДА [83].

7.2. Коррекция дефицита фолата

При истинном дефиците фолата препарат восстанавливает нормобластическое кроветворение, уменьшает макроцитоз и гиперсегментацию нейтрофилов, снижает гомоцистеин и устраняет связанные с дефицитом стоматит/глоссит. Если дефицит сочетанный, MCV может сначала изменяться неоднозначно из-за выхода популяций клеток разного размера; динамика Hb, ретикулоцитов, RDW, ферритина, фолата и B_{12} информативнее одного эритроцитарного индекса.

7.3. Стоматологические проявления и окрашивание зубов препаратами железа

7.3.1. Внешний темный налет: соли Fe(II) и ЖПК

Жидкие препараты железа способны вызывать серое, коричневое или черное *внешнее* окрашивание эмали, особенно при многократном или длительном контакте капель/сиропа с зубами. Железо включается в приобретенную пелликулу и зубной налет; сульфид-продуцирующие и другие хромогенные микроорганизмы создают H_2S и метаболиты, взаимодействующие с ионным железом с образованием темных малорастворимых соединений, включая сульфиды. Одновременно имеют значение pH, концентрация, вязкость, слюна, фосфаты, оксиды, шероховатость эмали и время контакта. Поэтому схема «свободный Fe(II)+сульфид=FeS» химически правдоподобна, но не является единственным установленным механизмом; черный налет связан с хромогенной, а не обязательно кариесогенной микробиотой.

Стабильность ЖПК уменьшает немедленную концентрацию свободно диссоциированного железа и теоретически должна снижать его реакцию в полости рта. В одном исследовании *in vitro* 2025 года $FeSO_4$ окрашивал молочные зубы сильнее ЖПК: среднее изменение цвета ΔE составило 12,58 против 6,35, тогда как в воде — 1,19 [20]. Однако ЖПК также дал измеримое окрашивание. Более ранний эксперимент с сиропами получил противоположное ранжирование: железо-полимальтозная форма окрашивала сильнее фумарата Fe(II), а наименьшее окрашивание наблюдалось у их комбинации [19]. Это расхождение показывает, что результат определяется не только валентностью или лигандом, но и конкретной рецептурой, pH, дозой и моделью эксперимента.

Жевательная таблетка ЖПК обычно создает меньший риск стойкого окрашивания, чем жидкая соль, распределенная по поверхности зубов, и инструкция конкретного препарата может прямо заявлять отсутствие окрашивания эмали. Но это не доказывает, что все жевательные формы ЖПК *полностью* лишены такого свойства: при разжевывании препарат непосредственно контактирует с зубами, а клинических сравнительных исследований, подтверждающих нулевой риск для всего класса, нет. Корректная формулировка: *риск окрашивания зависит от лекарственной формы и времени контакта; у ЖПК он может быть ниже, чем у жидкого $FeSO_4$, но не исключен абсолютным образом.*

Профилактика и действия стоматолога. Жидкую форму принимают строго по инструкции, не удерживая во рту; если это допускает инструкция, используют трубочку или вводят дозу ближе к задней части рта, после чего прополаскивают

рот водой. Самостоятельно отменять эффективное лечение из-за внешнего налета не следует: стоматолог отличает окрашивание от кариеса, оценивает гигиену и при необходимости выполняет профессиональное удаление налета. Переход на жевательную/проглатываемую форму или другой препарат обсуждают с лечащим врачом с учетом дозы элементарного железа, переносимости и подтвержденного ответа.

7.3.2. Сидеропенический глоссит, ангулярный хейлит и афты

Железо требуется для митохондриального обмена, железозависимых ферментов и нормального обновления эпителия; фолат — для синтеза нуклеотидов в быстро делящихся базальных клетках. При дефиците могут развиваться бледность и атрофия слизистой, жжение во рту, потеря нитевидных сосочков с гладким блестящим «лакированным» языком, ангулярный хейлит и язвенные поражения. Эти признаки могут предшествовать выраженной анемии, но неспецифичны: сходную картину вызывают B_{12} -, B_6 - и цинковая недостаточность, кандидоз, синдром Шегрена, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, лекарства, травма и иммунные заболевания.

В клиническом исследовании 64 пациентов, у которых изменения слизистой были первым проявлением железодефицита, кандидоз выявлялся у 85%, ангулярный хейлит — у 63%, атрофический глоссит — у 59%, тогда как рецидивирующие язвы отмечались лишь у 6% [21]. Это подчеркивает две практические детали: глоссит и заеды действительно могут привести стоматолога к диагнозу железодефицита, но воспаление часто поддерживается сопутствующей *Candida* и не всегда исчезает только после назначения железа.

Для рецидивирующего афтозного стоматита связь с дефицитами гемопотетических нутриентов статистически подтверждена, но не универсальна. В исследовании 517 пациентов и 187 контролей дефициты ферритина, фолата и B_{12} встречались при афтах чаще, особенно в отдельных возрастно-половых группах [22]; метаанализ девяти исследований также обнаружил повышенные шансы дефицита фолата, B_{12} и ферритина [23]. Ассоциация не означает, что каждая афта вызвана сидеропенией или что комбинированный препарат является универсальным лечением стоматита.

Практический алгоритм. При атрофическом глоссите, рецидивирующем ангулярном хейлите или частых/тяжелых афтах оценивают СВС с индексами и RDW, ферритин, TSAT и CRP, B_{12} и фолат; по клинике — цинк, глюкозу, целиакию, мальабсорбцию и кандидоз. Подтвержденный дефицит восполняют одновременно с поиском его причины. ЖПК с фолиевой кислотой может способствовать восстановлению слизистой только при наличии соответствующего дефицита; он не заменяет противогрибковое лечение, местную терапию, коррекцию травмы и обследование персистирующей язвы. Любая одиночная язва, не заживающая более 2–3 недель, уплотнение, кровоточивость или шейная лимфаденопатия требуют срочной очной оценки и исключения опухоли.

7.4. Ревматология: анемия воспаления и фолатная поддержка при метотрексате

7.4.1. IL-6-гепсидиновый блок при активном ревматическом заболевании

При ревматоидном артрите и других активных системных воспалительных заболеваниях IL-6 может активировать гепатоцитарный путь JAK-STAT3 и увеличивать транскрипцию *HAMP*. Гепсидин закрывает и затем уменьшает мембранный пул ферропортина энтероцитов и макрофагов, вследствие чего ограничиваются кишечное поступление железа и его рециклирование из стареющих эритроцитов. Возникает функциональный железодефицит: сывороточное железо и TSAT снижаются, ферритин может сохраняться или повышаться, а эритробласты испытывают недостаток доступного железа. Одновременно TNF- α , IL-1, почечная дисфункция, кровопотеря на фоне НПВП и угнетение эритропоэза делают анемию многофакторной.

Формулировка «IL-6 стабильно запредельный» неверна: его концентрация варьирует между заболеваниями, пациентами и фазами активности, а итоговый гепсидин определяется также запасами железа, эритропоэтической потребностью, гипоксией и функцией почек. При глубоком абсолютном дефиците низкие запасы и усиленный эритропоэз могут частично противодействовать воспалительной стимуляции гепсидина. Поэтому пероральное железо в активную фазу часто всасывается хуже и дает слабый ответ, но не является патофизиологически неэффективным у каждого пациента.

Клинические данные подтверждают обратимость воспалительного блока. В 16-недельном исследовании 93 пациентов с ревматоидным артритом тоцилизумаб и ингибиторы TNF- α уменьшали гепсидин и активность заболевания и повышали Hb; снижение гепсидина и прирост Hb были выраженнее при блокаде рецептора IL-6. В группе тоцилизумаба средний Hb увеличился с 11,4 до 12,8 г/дл, а гепсидин-25 снизился на 82–86% в разные сроки наблюдения [24]. Это поддерживает ось IL-6-гепсидин как важный механизм АХЗ, но не означает, что ингибитор IL-6 следует назначать специально ради коррекции анемии: выбор ГКС, синтетического или биологического БПВП определяется диагнозом, активностью, поражением органов и рисками терапии.

7.4.2. Пероральный ЖПК при системном воспалении: возможности и пределы

ЖПК не обладает самостоятельным механизмом обхода гепсидинового блока. Даже если часть комплекса или его фрагментов захватывается энтероцитом эндоцитарно, системно доступное железо должно выйти через ферропортин; при высокой концентрации гепсидина этот базолатеральный этап ограничен. Более медленное высвобождение и лучшая переносимость способны облегчить завершение курса, но не открывают закрытый ферропортиновый канал. Аналогично фолиевая кислота не подавляет IL-6 и не восстанавливает экспорт железа из макрофагов.

В проспективном исследовании пациентов с анемией на фоне хронических ревматических заболеваний назначали 130 мг элементарного железа в форме фумарата Fe(II) в сутки на шесть недель. Часть пациентов ответила повышением Hb; ранние изменения Ret-He, TSAT, сывороточного железа и числа ретикулоцитов лучше предсказывали ответ, чем одно исходное значение ферритина. Воспаление в выборке было преимущественно умеренным, а ЖПК не исследовался. Работа показывает, что абсолютный дефицит может отвечать на пероральное железо

даже при хроническом воспалении, но не доказывает эффективность ЖПК при чистой АХЗ или высокой активности РА, СКВ и системного васкулита [25].

Преодоление блока достигается не химической валентностью таблетки, а изменением клинических условий:

- эффективное лечение основного аутоиммунного заболевания уменьшает IL-6-сигнал и продукцию гепсидина;
- глубокий абсолютный дефицит и усиленный эритропоэз могут частично подавлять гепсидин, но этот ответ непредсказуем;
- внутривенное железо обходит апикальное кишечное поступление, хотя дальнейшее распределение металла все равно зависит от макрофагов, трансферрина, ферропортина и активности воспаления;
- ранний прирост Ret-He/ретикулоцитов и последующая динамика Hb позволяют быстро прекратить малоэффективную пероральную стратегию.

Поэтому при доказанном абсолютном железодефиците, легкой или умеренной активности заболевания, сохранном всасывании и отсутствии срочности ЖПК допустим как индивидуальная пероральная проба с оценкой ответа через 2–4 недели. При преобладающей АХЗ без абсолютного дефицита дополнительное железо обычно не устраняет основную причину. Выраженная активность РА, СКВ или васкулита, тяжелая анемия, поражение ЖКТ, продолжающаяся кровопотеря, неотчет или потребность в быстром восполнении служат основаниями для раннего обсуждения внутривенной формы и обязательного контроля основного заболевания.

7.4.3. Синовиальное железо и пределы понятия «цитопротекция»

В ревматоидном суставе действительно существуют условия для окислительного повреждения: гипоксия и реперфузия, активированные нейтрофилы, перекиси, микрокровоизлияния и низкомолекулярные комплексы железа. В эксперименте с синовиальной жидкостью и сывороткой пациентов с РА железо катализировало повреждение мембран, а трансферрин, церулоплазмин и альбумин изменяли антиоксидантную емкость среды. Эти данные поддерживают роль локально неправильно распределенного железа в образовании гидроксильных радикалов, но не связывают процесс с конкретной пероральной лекарственной формой [26].

Интактный ЖПК не предназначен для доставки в суставную полость. После кишечной обработки всосавшееся железо входит в общий трансферриновый и клеточный пул независимо от исходной формы препарата. Поэтому меньшая немедленная диссоциация ЖПК в просвете кишки не доказывает отсутствия лабильного железа в воспаленной синовии. Основными источниками местного железа могут быть микрокровоизлияния, эритрофагоцитоз, ферритин, гемовые белки и нарушенный обмен макрофагов самой синовиальной оболочки.

Клинических исследований, показавших, что ЖПК уменьшает синовит, боль, DAS28, эрозирование кости или деградиацию хряща посредством предотвращения реакции Фентона в суставной жидкости, нет. Следовательно, нейтральная формулировка такова: *у ЖПК отсутствует доказанный специальный хондропротективный или синовиопротективный эффект; при подтвержденном дефиците его применяют для коррекции железного статуса, а суставной синдром лечат противоревматической терапией.* Одновременно неоправданной была бы и противоположная презумпция, что корректный курс ЖПК обязательно усиливает артрит; риск определяют перегрузка железом, активность воспаления и локальная регуляция металла, а не только валентность исходной таблетки.

7.4.4. Гомоцистеин, фолат и сосудистая жесткость при аутоиммунном воспалении

У пациентов с РА, СКВ и системными васкулитами сердечно-сосудистый риск формируется совокупностью хронического воспаления, активности заболевания, глюкокортикоидов, артериальной гипертензии, дислипидемии, курения, ХБП, антифосфолипидного синдрома и традиционных факторов. Гомоцистеин может дополнительно повышаться при дефиците фолата или B_{12} , снижении eGFR и лечении метотрексатом, но не является специфическим маркером сосудистого поражения при аутоиммунной болезни.

В 48-недельном рандомизированном исследовании РА низкодозовый метотрексат без фолатной поддержки повысил гомоцистеин в среднем на 3,6 мкмоль/л, тогда как фолиевая и фолиновая кислота его снижали. Исследование подтверждает коррекцию лабораторного маркера, но не оценивало инфаркт, инсульт или жесткость артерий [27]. При СКВ наблюдательные исследования связывали повышенный гомоцистеин с большей скоростью пульсовой волны и другими показателями артериальной жесткости, однако ассоциация не доказывает, что фолат обращает сосудистое ремоделирование [28, 29].

Поэтому фолат следует назначать при его дефиците и в дозах, предусмотренных схемой низкодозового метотрексата, одновременно исключая дефицит B_{12} . Содержание 0,35 мг в фиксированной комбинации способно увеличить поступление фолата, но не соответствует стандартной ревматологической поддержке метотрексата и не имеет доказанного эффекта на эластичность сосудов или сердечно-сосудистые события при РА, СКВ либо васкулите. Снижение гомоцистеина является промежуточным биохимическим исходом и не заменяет контроль активности заболевания, давления, липидов, функции почек, курения и тромботического риска.

Алгоритм для ревматолога.

1. Определить фенотип анемии: CBC, ретикулоциты/Ret-He, ферритин, TSAT, CRP/СОЭ, креатинин/eGFR, B_{12} и фолат; при «серой зоне» — sTfR и метод-специфический sTfR/log-ферритиновый индекс. Искать желудочно-кишечную кровопотерю, особенно при НПВП, глюкокортикоидах или антикоагулянтах.
2. Если преобладает анемия воспаления без абсолютного дефицита, основной мерой является достижение контроля ревматического заболевания. Эмпирическое увеличение пероральной дозы не преодолевает высокий гепсидин и увеличивает просветную экспозицию железа.
3. Если доказана ЖДА, пероральное железо возможно при умеренной активности, достаточном сроке и сохранном всасывании. При выраженном воспалении, тяжелой анемии, необходимости быстрого восполнения, мальабсорбции, непереносимости или отсутствии прироста Hb рассматривают внутривенное железо параллельно с лечением причины.
4. Оценить Hb через 2–4 недели. Улучшение анемии после противовоспалительной терапии не исключает одновременно существовавшего абсолютного дефицита, а нормализация CRP под блокадой IL-6 не должна быть единственным критерием его отсутствия.

7.4.5. Низкодозовый метотрексат и фолиевая кислота

Метотрексат структурно является антагонистом фолата и способен ингибировать DHFR, однако при еженедельных низких дозах, применяемых в ревматоло-

гии, его противовоспалительное действие нельзя свести к «полному выключению фолатного цикла». Внутриклеточные полиглутаматы метотрексата влияют также на AICAR-трансформилазу и другие ферменты пуринового/метионинового обмена, увеличивают внеклеточный аденозин и изменяют клеточные воспалительные сигналы [30]. Полное подавление всех фолатных коферментов у каждого пациента не происходит; тяжелая мукозальная, печеночная или гематологическая токсичность чаще связана с избыточной экспозицией, ошибочным ежедневным приемом, почечной недостаточностью, взаимодействиями и отсутствием мониторинга.

Добавление фолиевой или фолиновой кислоты уменьшает желудочно-кишечные и слизистые нежелательные реакции, повышение трансаминаз и вероятность отмены метотрексата, при этом в исследованиях низких доз не выявлено убедительного снижения противоревматической эффективности [31]. Фолат не предотвращает все случаи цитопении и не заменяет исходный и периодический контроль СВС, АЛТ/АСТ, альбумина и функции почек.

Доза и день приема. Схемы различаются между странами и протоколами: принимают 5 мг один раз в неделю в день, отличный от метотрексата; 1 мг ежедневно в несколько дней недели; либо увеличение недельной дозы при нежелательных эффектах. Актуальное руководство British Society for Rheumatology рекомендует всем пациентам минимум 5 мг фолиевой кислоты один раз в неделю *не в день метотрексата*. Оно одновременно отмечает, что данных для выбора оптимального конкретного дня недостаточно, хотя клинические исследования обычно разделяли приемы [32]. Поэтому прием через 24 часа является распространенной и удобной схемой, но не универсальным фармакологическим законом: локальный протокол может предусматривать 48 часов или несколько доз в другие дни.

Рассматриваемая фиксированная комбинация ЖПК с 0,35 мг фолиевой кислоты содержит значительно меньше фолата, чем типичная ревматологическая профилактическая доза 5 мг в неделю, и не должна автоматически заменять отдельно назначенный фолат. Суммарную дозу всех препаратов согласуют с ревматологом. Фолиновая кислота (лейковорин) не тождественна фолиевой и применяется по отдельным схемам при выраженной непереносимости или токсичности; при подозрении на тяжелую токсичность метотрексата необходима срочная отмена очередной дозы и неотложная оценка, а не самостоятельное изменение времени приема витамина.

Критическое правило безопасности. Низкодозовый метотрексат при воспалительных заболеваниях принимают **один раз в неделю**, в заранее зафиксированный день. Ошибочный ежедневный прием способен вызвать тяжелый стоматит, панцитопению, инфекционные осложнения, поражение печени и смерть. Фолиевая кислота снижает часть токсичности, но не делает ежедневный метотрексат безопасным.

7.5. Беременность и исходы для матери и ребенка

Во время беременности возрастают объем плазмы, масса эритроцитов, потребности плаценты и плода; материнский гепсидин физиологически снижается, облегчая перенос железа. Плацента захватывает трансферрин-связанное железо через TfR1 и регулирует его передачу плоду. Фолат необходим для роста плаценты и эмбриональных тканей [33].

7.5.1. Точные эффекты в исследованиях

В Cochrane-обзоре 2024 года ежедневное железо с фолиевой кислотой по сравнению с плацебо/отсутствием такой комбинации повысило средний Hb поздней беременности примерно на 9,53 г/л (95% ДИ 6,99–12,06 г/л). Материнская анемия к сроку родов возникала у 12,1% против 25,5% женщин: $RR = 0,44$ (95% ДИ 0,30–0,64; 4 исследования, 1962 участницы; умеренная уверенность). Железодефицит к сроку родов составил 3,6% против 15,0%: $RR = 0,24$ (95% ДИ 0,06–0,99; 1 исследование, 131 участница; низкая уверенность). Для собственно железодефицитной анемии оценка была неточной: $RR = 0,43$ (95% ДИ 0,17–1,09) [34].

Для тяжелой анемии во втором/третьем триместрах объединенная оценка железа с фолатом составила $RR = 0,12$ (95% ДИ 0,02–0,63; 4 исследования, 506 участниц), но уверенность была очень низкой. В более широком сравнении ежедневного железа с отсутствием железа любые побочные эффекты зарегистрированы у 21,6% против 18,0% женщин: $RR = 1,29$ (95% ДИ 0,83–2,02; 12 исследований, 2423 участницы), поэтому ни увеличение, ни отсутствие увеличения риска надежно не установлены. Риск рождения ребенка с низкой массой был немного ниже: 5,2% против 6,1%, $RR = 0,84$ (95% ДИ 0,72–0,99; 12 исследований, 18,290 младенцев) [34].

Эти показатели характеризуют профилактические стратегии с различными соединениями железа, а не доказанное преимущество ЖПК. Прямое РКИ у беременных сравнивало ЖПК и сульфат при одинаковой дозе 100 мг элементарного железа дважды в сутки в течение 90 дней. Прирост Hb к 90-му дню составил $21,6 \pm 6,7$ г/л для ЖПК и $19,3 \pm 9,7$ г/л для сульфата; разница 2,3 г/л не была статистически значимой. Нежелательные явления возникли у 12/41 (29,3%) и 22/39 (56,4%) соответственно: рассчитанный $RR = 0,52$, относительное снижение риска 48,1%, абсолютное снижение 27,1 процентного пункта, NNT около 4. Для отдельных симптомов рассчитанные RR составляли 0,37 для тошноты (17,1% против 46,2%), 0,17 для рвоты (4,9% против 28,2%) и 0,10 для запора (2,4% против 23,1%) [17].

7.5.2. Первый триместр: органогенез и только пероральное железо

В первом триместре приоритетны подтверждение диагноза, периконцепционный фолат и переносимая пероральная терапия. Для популяционной профилактики ВОЗ рекомендует 30–60 мг элементарного железа плюс 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно; CDC и ACOG используют низкую профилактическую дозу около 27–30 мг/сут. При этом USPSTF в 2024 году признала недостаточными данные, позволяющие оценить баланс клинической пользы и вреда рутинного скрининга и добавок у бессимптомных беременных в США; эта позиция не относится к уже подтвержденной ЖДА. При подтвержденной ЖДА FIGO рекомендует 60–120 мг элементарного железа/сут, тогда как BSH предлагает более низкий диапазон 40–80 мг один раз утром с проверкой Hb через 2–3 недели [35, 84, 56, 85].

Внутривенные препараты в первом триместре обычно не применяются: контролируемых данных безопасности во время органогенеза недостаточно. Основные практические риски перорального лечения — усиление тошноты, рвоты и запора, особенно при гиперемезисе, а также прекращение приема. Режим через день или смена формы могут улучшить переносимость, но тяжелая симптомная анемия требует срочной специализированной оценки, а не простого повышения таблетированной дозы [53, 84].

Периконцепционное окно и рекомендуемый профилактический диапазон изложены в подразделе 5.4. Для рассматриваемой комбинации практически важно,

что 0,35 мг фолиевой кислоты в одной таблетке формально меньше обычной профилактической дозы 0,4 мг; достаточность оценивают по суммарному поступлению из всех назначенных источников, а схемы высокого риска выбирают отдельно.

7.5.3. Второй триместр: оценка ответа и возможность внутривенного пути

С 14-й недели пероральное железо остается первой линией при легкой/средней ЖДА: FIGO — 60–120 мг/сут, BSH — 40–80 мг/сут, российские КР — 60–100 мг/сут. Через 2–4 недели ожидают отчетливый рост Hb; отсутствие ответа требует проверки приверженности, диагноза, кровопотери, воспаления и мальабсорбции, а не автоматического удвоения дозы [84, 56, 59].

Во втором триместре можно рассматривать внутривенное железо при непереносимости/неэффективности таблеток, умеренной или тяжелой ЖДА, мальабсорбции либо необходимости быстрого восполнения. Доза рассчитывается по дефициту и инструкции: железа карбоксимальтозат и деризомальтозат часто позволяют вводить до 1000 мг за одну инфузию, тогда как железа сахарозный комплекс обычно вводят дробно по 100–200 мг. Эти дозы не взаимозаменяемы между препаратами. Во время инфузии требуется готовность к лечению гиперчувствительности и наблюдение за матерью и плодом: ЕМА обращает внимание на редкий риск транзиторной брадикардии плода при материнской реакции. Для карбоксимальтозата дополнительно учитывают гипофосфатемию [53].

7.5.4. Третий триместр: ограниченное время до родов

В третьем триместре выбор определяется не только Hb, но и сроком до предполагаемых родов. Если анемия легкая, до родов остается достаточно времени и через 2–4 недели виден ответ, продолжают 60–120 мг элементарного железа/сут. Парентеральный путь предпочтительнее при умеренной/тяжелой ЖДА, отсутствии ответа, непереносимости, мальабсорбции или выявлении анемии за 4–6 недель до родов, когда таблетки могут не успеть восстановить Hb и запасы [84, 53].

При Hb ниже 70 г/л, выраженной одышке, синкопе, гемодинамической нестабильности или продолжающемся кровотечении требуется срочная оценка акушером и гематологом; решение о внутривенном железе и/или трансфузии зависит от симптомов, срока, кровопотери и близости родоразрешения. После нормализации Hb FIGO рекомендует снизить дозу до профилактических 30–60 мг/сут и продолжать не менее трех месяцев или шести недель после родов — выбирают более длительный срок [84].

Избыточное лечение также нежелательно. Hb и ферритин следует интерпретировать с учетом гемодилюции, воспаления и обезвоживания; высокий Hb не всегда означает перегрузку железом. Длительное назначение лечебной дозы без повторных анализов увеличивает желудочно-кишечную нагрузку и риск ненужного накопления железа.

7.5.5. Сводная тактика по триместрам

Профилактика дефектов нервной трубки относится к фолиевой кислоте и зависит от периконцепционного времени приема. Железо само по себе такого эффекта не обеспечивает. При высоком риске дефектов нервной трубки доза фолата выбирается индивидуально и может не совпадать с содержанием фиксированной комбинации.

Таблица 1: Дозы и ограничения терапии железом в разные trimestры

Период	Профилактика	Подтвержденная ЖДА	Ключевое ограничение
I триместр	30–60 мг Fe + 0,4 мг фолиевой кислоты/сут по ВОЗ	40–80 мг/сут (BSH) или 60–120 мг/сут (FIGO), перорально	Внутривенное железо обычно исключают из-за недостатка данных при органо-генезе
II триместр	Продолжение профилактической схемы	Перорально 40–120 мг/сут; внутривенно при неответе, непереносимости, мальабсорбции или тяжелой ЖДА	Контроль Hb через 2–4 недели; при инфузии наблюдение за матерью и плодом
III триместр	30–60 мг/сут при сохраняющемся показании	60–120 мг/сут при наличии времени и ответа; внутривенно при умеренной/тяжелой ЖДА или менее 4–6 недель до родов	Не откладывать эскалацию при слабом ответе; заранее учитывать ожидаемую кровопотерю
После родов	30–60 мг/сут после нормализации Hb	Продолжать не менее 3 месяцев или 6 недель после родов, ориентируясь на более длительный срок	Повторно оценить СВС и ферритин; учесть фактическую кровопотерю

7.6. Подростковый возраст: рост, менархе и приверженность

Пубертат сопровождается увеличением массы тела, объема циркулирующей крови и эритроцитарной массы; после менархе к потребности роста добавляются регулярные потери железа. Наибольший риск возникает не от самого факта менархе, а при обильных или продолжительных менструациях, коротких интервалах между ними, ограничительном рационе, низкой энергетической доступности, интенсивных тренировках, ожирении/воспалении, донорстве, заболевании ЖКТ или беременности. Поэтому выражение «лавинообразный рост потребности» следует заменять клинической оценкой темпа роста, питания и объема кровопотери.

Фолат требуется быстро пролиферирующим тканям, но менструальная потеря сама по себе преимущественно повышает риск железодефицита, а не вызывает дефицит фолата. Сочетанный дефицит вероятнее при скудном рационе, расстройстве пищевого поведения, мальабсорбции, хроническом воспалении, беременности или приеме антифолатных препаратов. Фиксированную комбинацию железо–фолат не следует назначать всем менструирующим подросткам автоматически: измеряют ОАК, ферритин и, по контексту, TSAT/СРБ, V_{12} и фолат. Нормальный Hb не исключает истощенных запасов железа.

7.6.1. Пубертатный скачок роста и половые различия

Во время пубертата потребность в железе возрастает у подростков обоих полов вследствие расширения объема циркулирующей крови, увеличения эритроцитарной и безжировой массы и формирования мышечной ткани. У мальчиков особенно быстро увеличиваются масса тела, миоглобиновый пул и общий гемоглобиновый железный компартмент; у девочек ростовые потребности сочетаются с потерями после менархе. Поэтому риск у мальчика не следует недооценивать только из-за отсутствия менструаций, а риск у девочки нельзя объяснять одной менструацией без оценки питания, темпа роста и кровопотери [315].

Выражение «подростковый сидеропенический синдром» может использоваться лишь как описательный термин для сочетания лабораторно подтвержденного дефицита с утомляемостью, снижением толерантности к нагрузке, когнитивными жалобами, пикой или СБН. Оно не является отдельным стандартизованным диагнозом и не устанавливается по внешнему виду, успеваемости или жалобам без ОАК и показателей обмена железа.

Менархе и обильное менструальное кровотечение. У подростка уточняют длительность менструации, «протекание» ночью или через одежду, необходимость менять прокладку/тампон чаще чем каждые 1–2 часа, крупные сгустки, пропуски школы, предшествующее лечение анемии, носовые кровотечения, легкое образование синяков, кровоточивость после стоматологических вмешательств и семейный анамнез. При подозрении на обильное менструальное кровотечение оценивают не только Hb, но и ферритин; при соответствующем анамнезе проводят обследование на болезнь Виллебранда и другие нарушения гемостаза совместно с детским гинекологом и гематологом. Восполнение железа необходимо сочетать с контролем продолжающейся кровопотери [314].

Ранним должно быть обследование и начало лечения подтвержденного дефицита, а не автоматическое назначение фиксированной комбинации при каждом менархе. Если выявлен изолированный железодефицит, достаточно адекватной формы железа; присоединение 0,35 мг фолиевой кислоты рационально при недостаточном поступлении, документированном дефиците или высокой вероятности сочетанной потребности. При обильных менструациях препарат не заменяет гемостатическую или гормональную терапию и диагностику коагулопатии.

Лечение и длительность. Доза определяется массой тела, тяжестью анемии, количеством элементарного железа и инструкцией конкретного препарата. После начала терапии оценивают фактический прием, переносимость и гематологический ответ; при тяжелой анемии нужен ранний контроль. Лечение обычно продолжают не просто «три месяца от первой таблетки», а не менее трех месяцев *после коррекции анемии*, чтобы пополнить депо, с последующей проверкой Hb и ферритина. При неответе ищут пропуски, продолжающуюся кровопотерю, ошибочный диагноз, воспаление и мальабсорбцию; внутривенный путь рассматривают при тяжелой анемии, необходимости быстрого эффекта, доказанной непереносимости/неэффективности или невозможности надежного перорального приема [318, 59].

Возраст старше 12 лет не равен автоматической взрослой дозе. У подростков старшей возрастной группы лечебная потребность действительно часто приближается к взрослой, поскольку масса тела и абсолютный дефицит становятся сопоставимыми. Однако универсального перехода «в день двенадцатилетия»

не существует: педиатрические рекомендации рассчитывают лечебное железо по массе, а верхнюю дозу, кратность и допустимую лекарственную форму ограничивает инструкция конкретного препарата. Таблетка удобна, если подросток способен надежно ее принять и одна единица содержит подходящую дозу; капли или сироп сохраняют место при меньшей массе, затрудненном глотании или необходимости более точного титрования [318, 59].

Одна жевательная таблетка рассматриваемой комбинации содержит 100 мг элементарного Fe(III) и 0,35 мг фолиевой кислоты. Такая единичная доза может соответствовать схеме подростка старшего возраста, если это разрешено инструкцией и показано по массе и тяжести дефицита, но увеличение числа таблеток одновременно увеличивает фолатную нагрузку. Поэтому таблетированная форма не обладает безусловным преимуществом перед детской жидкой формой: выбирают препарат, позволяющий доставить рассчитанное количество элементарного железа с приемлемой переносимостью и приверженностью [180].

7.6.2. Когнитивные нагрузки, усталость и ортостатические симптомы

Школьное выгорание и «синдром хронической усталости». Скрытая сидеропения и анемия способны сопровождаться утомляемостью, снижением внимания и переносимости нагрузки; у неанемичных железодефицитных девочек в небольшом РКИ коррекция железа улучшала отдельные тесты вербального обучения и памяти [295]. Но подготовка к ОГЭ/ЕГЭ, недосыпание, тревога, депрессия, хроническая боль, инфекции, гипотиреоз, расстройства пищевого поведения и перегрузка расписания вызывают сходные симптомы. Фолатная недостаточность также возможна при ограничительном рационе, однако нет данных, что фиксированная комбинация улучшает экзаменационные результаты у подростков с нормальным железным и фолатным статусом.

Термин «синдром хронической усталости» не следует использовать как бытовой синоним школьного переутомления: стойкое постнагрузочное ухудшение и длительная инвалидизирующая симптоматика требуют отдельной клинической оценки. Практический минимум при факторах риска включает ОАК, ферритин, по контексту TSAT/СРБ, В₁₂, фолат, ТТГ, оценку сна, питания и психического здоровья; лечение назначают найденной причине.

Обмороки, головокружение и термин «вегетососудистая дистония». «Вегетососудистая дистония» не является достаточным этиологическим диагнозом для повторных обмороков. Легкая анемия или низкие запасы железа могут уменьшать резерв доставки кислорода и сосуществовать с вазовагальным синкопе или ортостатической непереносимостью, но не объясняют автоматически каждый эпизод. В небольшой ретроспективной серии подростков с POTS низкие запасы железа и анемия встречались чаще ожидаемого, однако дизайн устанавливает ассоциацию, а не лечебный эффект железа [316].

При синкопе оценивают обстоятельства приступа, ортостатические показатели пульса и давления, ЭКГ, гидратацию, питание, кровопотерю и лекарства. Обморок во время физической нагрузки, боль в груди, сердцебиение непосредственно перед потерей сознания, семейная внезапная смерть, патологическая ЭКГ, неврологический дефицит или травма требуют срочной специализированной оценки. Головная боль напряжения и головокружение неспецифичны; их нельзя лечить железом без подтвержденного дефицита.

7.6.3. Ограничительные диеты, растительное питание и фастфуд

Вегетарианский или веганский рацион не тождествен расстройству пищевого поведения, но требует планирования. В систематическом обзоре дети и подростки на растительных рационах чаще имели риск недостаточного поступления железа, B_{12} и цинка, тогда как фолат благодаря овощам, бобовым и обогащенным продуктам нередко поступал в достаточном количестве. Следовательно, у юного вегетарианца более логичны оценка рациона, ферритина и обязательной надежности источника B_{12} , чем автоматическая комбинация железа с фолиевой кислотой [317].

Особенно высокий риск создают не этические пищевые предпочтения сами по себе, а низкая энергетическая доступность, быстрое похудение, исключение многих групп продуктов, менструальные нарушения, рвота, прием слабительных и чрезмерные тренировки. В этих ситуациях необходимы конфиденциальный скрининг расстройства пищевого поведения, оценка роста и полового развития, электролитов и других нутриентов; выдача железа не заменяет коррекцию питания и специализированную помощь.

Рацион с преобладанием ультрапереработанных продуктов может быть беден железом, фолатом, B_{12} и белком, но одновременно содержать достаточно калорий. Его влияние на микробиоту многофакторно и не служит самостоятельным показанием к ЖПК. Как подробно рассмотрено в подразделе 4.2.6, прямых человеческих РКИ, доказывающих, что ЖПК не изменяет микробиоту или защищает ее от питания с избытком сахара и насыщенных/трансжиров, нет. Форму железа выбирают по подтвержденному дефициту, дозе и переносимости, а качество рациона корректируют независимо.

Органолептика и скрытая неприверженность. Размер таблетки, металлический или вяжущий вкус, тошнота, запор, необходимость приема в школе и неудобный режим действительно могут приводить к пропускам, которые подросток не всегда сообщает взрослым. В открытом четырехмесячном РКИ 103 детей с ЖДА однократный прием ЖПК и двукратный прием $FeSO_4$ дали сопоставимое повышение Hb; желудочно-кишечные нежелательные реакции отмечены соответственно у 26,9% и 50,9%, а оценка приемлемости была лучше при ЖПК [319]. Однако исследование включало детей разных возрастов, сравнивало одновременно химическую форму и кратность приема и не изучало рассматриваемую фиксированную жевательную комбинацию специально у подростков. Оно поддерживает значение переносимости, но не доказывает, что «приятный вкус» является главным или достаточным условием завершения курса.

Жевательная форма может устранить барьер проглатывания крупной таблетки, если она разрешена инструкцией для данного возраста и вкус приемлем конкретному пациенту. Но приверженность также определяют понимание цели лечения, конфиденциальное обсуждение пропусков, простой режим, участие подростка в выборе формы, своевременное ведение нежелательных реакций, напоминания и поддержка семьи без наказания или принуждения. Наличие 0,35 мг фолиевой кислоты не компенсирует недостаточную дозу железа и не является лечебной дозой подтвержденной фолат-дефицитной мегалобластной анемии.

Практический алгоритм для подростка. Подтвердить дефицит и оценить менструальную кровопотерю → выбрать допустимую по возрасту форму и достаточную дозу элементарного железа → заранее обсудить вкус, ЖКТ-реакции и пропуски → проверить ответ и фактический прием → продолжить восполнение депо после нормализации Нв и одновременно лечить причину кровопотери.

7.7. Неврологическая практика: сосудистые, экстрапирамидные и психоневрологические аспекты

Железо необходимо для митохондриального дыхания, синтеза нейромедиаторов и миелина; фолат — для метилирования и нейрогенеза. Поэтому коррекция выраженного дефицита биологически способна улучшать внимание, переносимость нагрузки и развитие ребенка. Но неспецифические заявления о том, что препарат «повышает иммунитет», улучшает память у людей без дефицита или предотвращает все осложнения беременности, превышают доказательную базу. Избыток железа при инфекции может быть нежелателен, а гомоцистеин-снижающий эффект фолата не равен автоматически снижению сердечно-сосудистого риска.

7.7.1. Гипергомоцистеинемия, инсульт и сосудистое когнитивное снижение

Фолат вместе с витамином В₁₂ участвует в реметилировании гомоцистеина, поэтому устранение фолатного или кобаламинового дефицита обычно снижает его концентрацию. Повышенный общий гомоцистеин ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, цереброваскулярным риском и когнитивным снижением, но остается неспецифическим показателем: на него влияют функция почек, возраст, питание, курение, гипотиреоз, лекарства и обеспеченность витаминами В₆, В₁₂ и фолатом. Следовательно, гипергомоцистеинемия требует поиска причины, а не автоматического назначения фиксированной комбинации железо-фолат.

Клинический эффект гомоцистеин-снижающей терапии зависит от популяции и исходного нутритивного фона. В CSPPT у китайских пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего инсульта добавление 0,8 мг фолиевой кислоты к эналаприлу снизило риск первого инсульта; напротив, в HOPE-2 комбинация высоких доз фолиевой кислоты, В₆ и В₁₂ у пациентов с сосудистым заболеванием или диабетом не уменьшила первичную совокупную сердечно-сосудистую конечную точку. Эти результаты не позволяют считать 0,35 мг фолиевой кислоты в рассматриваемой комбинации самостоятельным средством вторичной профилактики инсульта [301, 302].

В исследовании VITACOG у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями комбинация 0,8 мг фолиевой кислоты, 0,5 мг В₁₂ и 20 мг В₆ замедляла атрофию мозга; часть когнитивных преимуществ наблюдалась преимущественно при более высоком исходном гомоцистеине. Это сигнал о возможной модифицируемости риска в отобранной группе, а не доказательство профилактики сосудистой деменции или болезни Альцгеймера любой фолатсодержащей формой. Доза, состав и популяция VITACOG существенно отличаются от фиксированной комбинации ЖПК с 0,35 мг фолиевой кислоты [303, 304].

MTHFR, мигрень с аурой и когнитивные жалобы. Распространенный генотип MTHFR 677TT в метаанализах был связан с умеренно большей вероятностью

мигрени с аурой, однако величина ассоциации различалась между этническими группами и исследованиями; для мигрени без ауры связь менее последовательна. Это генетическая предрасположенность, а не «неврологическая маска» с диагностической специфичностью. Генотипирование MTHFR не входит в рутинный алгоритм диагностики мигрени, не заменяет клинические критерии и само по себе не обосновывает назначение фолиевой кислоты, L-метилфолата или антитромботической терапии [305, 70].

Связи MTHFR, гомоцистеина и когнитивного снижения также нельзя интерпретировать как прямую причинную цепь. При когнитивных жалобах практическое значение имеют измеряемые и потенциально корригируемые факторы — B_{12} , фолат, функция почек, ТТГ, анемия, депрессия, нарушения сна и сосудистый риск. Рутинный поиск C677T/A1298C не заменяет эту оценку и не предсказывает индивидуальный ответ на рассматриваемую комбинацию.

7.7.2. Биоэнергетика миелинизации и когнитивный статус

Олигодендроциты и миелин относятся к наиболее богатым железом компонентам ЦНС. В количественном элементном анализе ткани мозга крысы концентрация железа в неокортикальных олигодендроцитах была примерно в пять раз выше, чем в нейронах, и превышала показатели других исследованных глиальных клеток [293]. Это поддерживает представление о высокой потребности олигодендроцита в железе для дифференцировки, синтеза и поддержания миелина, но формулу «самое высокое содержание среди всех клеток ЦНС» следует ограничивать видом, областью мозга, возрастом и методом измерения, а не переносить как универсальную константу на человека.

Железо необходимо для нескольких взаимосвязанных функций нервной ткани:

- гемовые цитохромы и Fe-S-кластеры комплексов дыхательной цепи обеспечивают митохондриальный перенос электронов и синтез АТФ в нейронах и глии;
- железозависимые ферменты участвуют в синтезе липидов и холестерина, необходимых для миелиновой мембраны;
- тирозингидроксилаза и триптофангидроксилаза используют негемовое железо при лимитирующих стадиях синтеза катехоламинов и серотонина;
- железо участвует в синтезе ДНК, созревании олигодендроцитов и обслуживании аксонально-глиальной метаболической связи.

Следовательно, дефицит способен ограничивать нейрональную биоэнергетику и миелинизацию до развития выраженной анемической гипоксии. Одновременно избыток лабильного железа токсичен из-за липопероксидации и ферроптоза, поэтому для мозга важна не максимизация поступления, а регулируемый гомеостаз.

Миелинизация и периферическая полинейропатия. Железо необходимо для энергетики и липидного обмена миелинизирующих клеток, а фолат поддерживает одноуглеродный обмен. Однако у взрослого пациента прямая причинная связь изолированного железо- или фолатдефицита с демиелинизирующей полинейропатией изучена значительно слабее, чем неврологические последствия дефицита B_{12} . Именно кобаламиновая недостаточность способна вызывать периферическую нейропатию, сенситивную атаксию и поражение задних и боковых канатиков даже при нормальном Hb и MCV; фолиевая кислота может улучшить кроветворение, не устраняя B_{12} -зависимое повреждение нервной системы [13, 289, 14].

Поэтому сочетание парестезий или нарушений чувствительности с железом и/или фолатом дефицитом не следует автоматически объявлять «сочетанным повреждением миелина». Наряду с ферритином, TSAT и фолатом оценивают B_{12} , при пограничном результате — метилмалоновую кислоту и гомоцистеин с учетом eGFR, а также сахарный диабет, функцию щитовидной железы, ХБП, алкоголь, лекарственные и токсические воздействия, компрессионные и иммунные neuropatii. Коррекция подтвержденных дефицитов является частью лечения причины, но ЖПК с фолиевой кислотой не является специфическим препаратом для ремиелинизации.

7.7.3. Нейромедиаторы, астения и психоневрологические симптомы

Ассоциация не равна специфическому синдрому. Утомляемость, снижение концентрации, субъективное ухудшение памяти, эмоциональная лабильность и нарушения сна возможны при дефиците железа без анемии, но неспецифичны и встречаются при депрессии/тревоге, гипотиреозе, дефиците B_{12} /фолата, нарушениях сна, хронической боли, инфекции, ХСН, ХБП и лекарственных воздействиях. Поэтому латентную сидеропению нельзя диагностировать по этим жалобам без ферритина, TSAT и клинического контекста.

Тирозингидроксилаза и нейрональная изоформа триптофангидроксилазы TRH2 используют Fe(II), кислород и тетрагидробиоптерин (BH_4) на лимитирующих стадиях образования соответственно катехоламинов и серотонина. BH_4 синтезируется из GTP и регенерируется специальными ферментными системами; восстановленные фолаты могут влиять на его редокс-состояние и на метилирование, но не являются единственным источником или обязательным прямым регенератором BH_4 . Поэтому биохимическая связь железа и фолатного обмена с дофамином, норадреналином и серотином не доказывает, что фиксированная комбинация повышает содержание этих медиаторов в мозге или лечит астению, депрессию и синдром хронической усталости.

Недостаток железа способен влиять на моноаминовые системы еще до снижения Hb, однако сывороточный ферритин не является прямым измерением железа мозга, а депрессия и инсомния не образуют специфического «нейронального сидеропенического синдрома». Они могут сопутствовать дефициту железа без анемии, но причинность и предсказуемый антидепрессивный либо снотворный эффект железотерапии не установлены. Проверка ОАК, ферритина, TSAT и маркеров воспаления особенно уместна при факторах риска сидеропении, утомляемости или типичных симптомах СБН; назначение железа требует лабораторного и клинического обоснования.

Рандомизированные данные демонстрируют возможную, но неоднородную обратимость отдельных симптомов. У 198 неанемичных менструирующих женщин с ферритином < 50 нг/мл 12 недель перорального $FeSO_4$ уменьшили субъективную усталость сильнее плацебо, но не улучшили показатели депрессии, тревоги или общего качества жизни [294]. У неанемичных железомдефицитных девочек-подростков восемь недель железа улучшили отдельные тесты вербального обучения и памяти [295]. Эти результаты относятся к конкретным популяциям и исходам и не доказывают, что железо лечит деменцию, эмоциональную лабильность или когнитивные жалобы у любого пациента с пограничным ферритином.

Наиболее прямые современные данные о мозге получены не для ЖПК. В дополнительном исследовании двойного слепого РКИ 67 железомдефицитных доноров внутривенное введение 1 г низкомолекулярного декстрана железа сопровождалось направленными изменениями QSM-MPT, совместимыми с увеличением

железа и миелина в некоторых областях, и изменением паттернов активации функциональных сетей. Однако между группами не было значимого улучшения общей когнитивной производительности по NIH Toolbox; выборка была небольшой, а МР-показатели являются косвенными [296]. Исследование поддерживает динамичность мозгового обмена железа, но не устанавливает гарантированный клинический «ноотропный» эффект.

7.7.4. Гематоэнцефалический барьер, ферроптоз и нейродегенерация

Интактный макромолекулярный ЖПК не предназначен для прямой доставки в мозг, и доказательств его прохождения через гематоэнцефалический барьер как целого комплекса нет. После кишечного усвоения железо включается в общий системный обмен, преимущественно связывается с трансферрином, а его перенос через эндотелий гематоэнцефалического барьера регулируется рецепторами трансферрина, DMT1, ферропортином, гепсидином и локальным статусом железа. Экспериментальная модель человеческого барьера подтверждает активную регуляторную роль эндотелиальных клеток, но не позволяет приравнять изменение сывороточного ферритина к пропорциональному изменению железа в substantia nigra или коре [297].

После всасывания железо любой пероральной формы входит в общий трансферриновый пул. Нет клинических исследований, показавших, что ЖПК «плавно восполняет нейрональный пул» быстрее или безопаснее других адекватных форм, либо что отсутствие плазменного пика NTBI автоматически означает отсутствие нейротоксичности. Небольшие исследования демонстрируют меньшую системную NTBI-экспозицию ЖПК по сравнению с FeSO_4 , но не измеряли железо мозга, миелинизацию или когнитивный исход [214]. Поэтому ЖПК следует рассматривать как пероральный препарат для восполнения подтвержденного системного дефицита; предполагаемое нейрональное преимущество остается недоказанным.

Ферроптоз — регулируемая железозависимая гибель клетки, связанная с накоплением липидных перекисей. Его участие в болезни Паркинсона показано в культурах мезенцефальных клеток, органотипических срезах и МРТР-модели животных; при болезни Альцгеймера признаки нарушенного обмена железа и липопероксидации обнаруживают в ткани мозга, а вмешательства в обмен железа изучаются преимущественно в моделях. Эти данные подтверждают механистическую правдоподобность, но не доказывают, что корректное кратковременное лечение системного дефицита ЖПК вызывает или предотвращает болезнь Паркинсона либо Альцгеймера [298, 299].

Практически неврологу следует избегать двух противоположных ошибок: не отказывать пациенту в обоснованной коррекции дефицита из-за самого слова «ферроптоз» и не назначать железо как нейропротектор без подтвержденного показания. До и во время длительной терапии оценивают причину дефицита, ферритин и TSAT, воспаление и риск перегрузки; региональное накопление железа при нейродегенеративном заболевании не диагностируется по одному сывороточному ферриту.

7.7.5. Синдром беспокойных ног и концепция церебральной сидеропении

Синдром беспокойных ног (СБН; болезнь Уиллиса-Экбома) показывает, почему неврологический дефицит железа нельзя сводить к низкому Hb. Региональная недостаточность железа в ЦНС может существовать при нормальных гемоглобине и периферических показателях: у пациентов с идиопатическим СБН

описаны низкий ферритин/измененный трансферрин в спинномозговой жидкости, а нейровизуализационные и посмертные исследования поддерживают снижение железа в отдельных структурах мозга. Выражение «церебральный сидеропенический синдром» полезно как патофизиологическая концепция, но не является самостоятельным стандартизованным диагнозом или лабораторным тестом [292, 291].

Железо является кофактором тирозингидроксилазы — фермента, лимитирующего скорость синтеза катехоламинов, однако СБН нельзя описывать как простую нехватку дофамина из-за выключения этого фермента. При заболевании выявляется сложная, циркадно изменяющаяся перестройка дофаминергической системы. В посмертном исследовании полосатого тела при СБН плотность D₂-рецепторов в putamen была снижена и коррелировала с тяжестью симптомов, одновременно в substantia nigra увеличивалась тирозингидроксилаза; это поддерживает связь железа и дофаминовой регуляции, но не доказывает единственную линейную цепь «низкое железо → мало дофамина» [291].

Дефицит мозгового железа является важным механизмом и модифицируемым фактором СБН, но не «главным триггером» каждого случая. Значение имеют генетическая предрасположенность, беременность, ХБП/уремия, периферическая нейропатия и лекарственные средства; необходимо исключать судороги, акатизию, венозные симптомы, позиционный дискомфорт и другие имитаторы. Клинический диагноз требует позыва двигать ногами, обычно сопровождаемого неприятными ощущениями, появления или усиления в покое, облегчения движением, вечернего/ночного преобладания и отсутствия лучшего объяснения другим состоянием.

Железный профиль и специальный неврологический порог. При клинически значимом СБН AASM рекомендует регулярно определять ферритин и полный профиль железа с расчетом TSAT. Анализ желателен брать утром; перед ним следует избегать железосодержащих добавок и пищи не менее 24 часов. Нб может быть полностью нормальным. Для взрослых специализированный консенсус предлагает рассматривать пероральное или внутривенное железо при ферритине ≤ 75 нг/мл или TSAT $< 20\%$; при ферритине 75–100 нг/мл предлагается только внутривенный путь, поскольку вероятность достаточного ответа на таблетки ниже. Эти пороги существенно выше общего ориентира около 30 нг/мл для абсолютного дефицита без воспаления и предназначены именно для лечения СБН; в руководстве прямо отмечено, что консенсусные границы не прошли самостоятельную эмпирическую валидацию как универсальный диагностический тест [290].

Ферритин при ХБП, инфекции или другом воспалении может быть ложно высоким, поэтому низкая TSAT способна поддержать наличие доступного для терапии дефицита. С другой стороны, один ферритин ниже 75 нг/мл без типичной клиники не устанавливает СБН и не оправдывает бесконтрольный курс. До лечения учитывают текущие препараты железа, суммарную экспозицию, гемохроматоз/перегрузку, активную инфекцию и причины вторичного СБН; затем контролируют симптомы, ферритин и TSAT, избегая переполнения запасов.

Доказательная база зависит от формы и пути. AASM сильно рекомендует внутривенный карбоксимальтозат Fe(III) взрослым с СБН при соответствующих показателях железного статуса и условно рекомендует некоторые другие внутривенные формы и пероральный сульфат Fe(II). Это не означает, что всем пациентам требуется инфузия, и не доказывает специфическую эффективность ЖПК или фиксированной комбинации ЖПК–фолат: прямых РКИ этой комбинации при СБН нет. Пероральный ЖПК можно рассматривать только как один из способов кор-

рекции подтвержденного дефицита по общим клиническим основаниям; фолиевая кислота сама СБН не лечит [290].

Ловушка нормального MCV для невролога. Как показано в подразделе 3.1, одновременный железодефицит и дефицит фолата или B_{12} могут сформировать диморфную популяцию микро- и макроцитов, при которой усредненный MCV случайно остается в референсном диапазоне. Нормоцитоз здесь *возможен, но не обязателен*: итог зависит от соотношения клеточных популяций и сопутствующих процессов. Кроме того, B_{12} -дефицитная нейропатия способна проявляться при нормальных Hb и MCV даже без железодефицита. Поэтому при парестезиях, симметричной полинейропатии, утрате вибрационной или проприоцептивной чувствительности, сенситивной атаксии либо необъяснимых когнитивных изменениях нельзя использовать нормальный MCV как тест исключения. Оценивают B_{12} и фолат непосредственно; пограничный B_{12} уточняют метилмалоновой кислотой и/или гомоцистеином с поправкой на функцию почек, одновременно проверяя ферритин, TSAT, СРБ, RDW, мазок крови и другие причины неврологической симптоматики [4, 5, 289, 13].

7.8. Особенности метаболизма железа в гериатрической практике

Анемия в пожилом возрасте не является нормальным следствием старения. Утверждение «каждый третий после 65 лет» не универсально: в систематическом обзоре средняя распространенность анемии составляла около 12% у живущих дома, 40% у госпитализированных и 47% у проживающих в учреждениях длительного ухода [321]. Анемия и дефицит железа также не синонимы. Поэтому их распространенность нельзя суммировать или переносить между популяциями.

Гериатрическая анемия часто многофакторна: сочетаются скрытая кровопотеря, воспаление с гепсидиновой рестрикцией железа, ХБП с недостаточностью эритропоэтина, дефициты железа, B_{12} и фолата, миелодисплазия, а также влияние антикоагулянтов, антиагрегантов и кислотоподавляющих препаратов [320]. Повышенный на фоне воспаления ферритин не исключает дефицита: его интерпретируют вместе с TSAT, СРБ, показателями крови, ретикулоцитами, функцией почек, B_{12} и фолатом.

Старческая астения, мышцы и падения. Анемия у пожилых ассоциирована со слабостью, замедлением ходьбы, низкой физической активностью и старческой астенией; в одном популяционном исследовании шансы frailty были выше при анемии [322]. Тканевая сидеропения биологически способна ограничивать митохондриальную энергетику мышц, но данные преимущественно наблюдательные: они не доказывают, что дефицит железа сам по себе вызывает саркопению, падения или переломы шейки бедра. Оценка должна параллельно охватывать питание и белок, физическую активность, витамин D, зрение, ортостаз, нейропатию и лекарства.

Когнитивная «слепая зона». Дефициты железа, B_{12} и фолата могут сопровождаться утомляемостью, замедлением мышления, депрессивными и когнитивными симптомами и потому требуют исключения при обследовании по поводу деменции. Однако они не «маскируются» под болезнь Альцгеймера с достаточной специфичностью, а коррекция лабораторного дефицита не гарантирует обратимости уже

сформировавшегося когнитивного расстройства. Особенно важно не отвергать дефицит B_{12} только из-за нормального MCV или отсутствия анемии [289].

Пожилой пациент и ЖКТ. Впервые выявленная железодефицитная анемия у пожилого мужчины или женщины после менопаузы требует поиска источника, включая патологию ЖКТ, а не только назначения железа [2, 50]. Атрофический гастрит, ахлоргидрия, ингибиторы протонной помпы, метформин и полипрагмазия могут ухудшать всасывание нутриентов, взаимодействия и приверженность [287, 320]. Соли $Fe(II)$ действительно повышают риск тошноты, боли в животе, диареи и запора, но они не вызывают тяжелый запор «почти всегда» и остаются рекомендуемой первой линией во многих руководствах [46, 2].

Выбор пути и формы введения индивидуален: учитывают хрупкость, дисфагию, запор, взаимодействия, когнитивные нарушения, стоимость и приверженность. При непереносимости возможны меньшая или чередующаяся доза, другая пероральная форма, включая ЖПК, или внутривенное железо при мальабсорбции, неответе либо необходимости быстрого восполнения. ЖПК может быть удобен конкретному пациенту, но не является безальтернативным или доказанно самым безопасным вариантом для всех пожилых. Фиксированная комбинация с фолатом не заменяет диагностику и лечение дефицита B_{12} .

7.9. Концепция Patient Blood Management в хирургии

Patient Blood Management (PBM) — пациент-ориентированная система, объединяющая три задачи: выявление и лечение анемии/дефицитов, минимизацию кровопотери и коагулопатии, а также оптимизацию физиологической переносимости анемии и обоснованное применение трансфузии [326, 323]. PBM широко признан международным стандартом качества, но не является единой обязательной правовой нормой во всех странах.

Наиболее убедительно повышение трансфузионного риска показано для предоперационной анемии, а не для любой изолированной сидеропении при нормальном Hb. В метаанализе 21 наблюдательного исследования эндопротезирования тазобедренного/коленного сустава анемия ассоциировалась примерно с 3,23-кратным риском послеоперационной трансфузии; однако гетерогенность была высокой, а общая надежность данных — низкой [325]. Трансфузия может быть жизнеспасающей, но несет риск острых и отсроченных реакций, перегрузки объемом, повреждения легких, аллоиммунизации и, значительно реже, трансмиссии инфекции. Послетрансфузионная иммуномодуляция биологически правдоподобна, но клиническую ассоциацию с инфекциями не следует толковать как неизбежную прямую причинность [324].

Предоперационный алгоритм при большой плановой операции.

1. **Срок.** Включить скрининг в момент принятия решения об операции, оптимально — не менее чем за 4 недели; окно 3–4 недели практически приемлемо, но более короткий срок не отменяет обследования и лечения [323, 324].
2. **Первичные анализы.** Общий анализ крови с индексами, ферритин, TSAT, СРБ и креатинин/eGFR; B_{12} , фолат и другие тесты — по клиническому контексту. Hb и ферритин по отдельности недостаточны.
3. **Классификация.** Ферритин < 30 нг/мл и/или TSAT $< 20\%$ поддерживают абсолютный дефицит; при воспалении ферритин < 100 нг/мл может оставаться совместимым с дефицитом. Одновременно ищут кровопотерю, воспаление,

ХБП, мальабсорбцию и другие причины анемии.

4. **Коррекция.** Пероральное железо рационально при достаточном времени, сохранном всасывании и умеренной тяжести дефицита. Внутривенное железо рассматривают при коротком сроке, выраженной анемии, воспалении, мальабсорбции, непереносимости или неответе. Фолат, В₁₂ и эритропоэтин-стимулирующие препараты назначают не рутинно, а по показаниям.
5. **Контроль.** Оценить приверженность, переносимость и динамику Hb примерно через 2–4 недели; сразу после внутривенной инфузии ферритин не отражает истинный запас. Цель — не абстрактный «стабильный пул», а коррекция дефицита, улучшение эритропоэза и уменьшение трансфузионной экспозиции.
6. **Решение об операции.** Сохраняющаяся анемия не означает автоматической отмены вмешательства. Риск кровопотери, срочность, тяжесть анемии, сердечно-сосудистый резерв и ожидаемую пользу взвешивают хирург, анестезиолог и терапевт/гематолог.

Трансфузия эритроцитов не является способом планового лечения железодефицита и остается клиническим решением по симптомам, гемодинамике, кровопотере и риску, а не автоматической альтернативой лечению дефицита.

7.10. Железо и фолаты в спортивной медицине: биоэнергетика мышц

Железо необходимо не только для гемоглобина, но и для миоглобина, цитохромов и железо-серных кластеров дыхательной цепи. Поэтому дефицит без анемии может снижать аэробную работоспособность, экономичность нагрузки и восстановление. К группам риска относятся спортсменки с менструальной кровопотерей, атлеты выносливых дисциплин, лица с низкой энергетической доступностью, ограничительным рационом или желудочно-кишечными потерями. Гемодилюцию после адаптации к тренировкам следует отличать от истинного дефицита.

«Спортивная анемия» и гемодилюция у подростка. После начала или увеличения объема тренировок плазменный объем может расширяться быстрее, чем эритроцитарная масса. Hb и гематокрит тогда уменьшаются как концентрационные показатели, хотя абсолютная масса эритроцитов сохранена или увеличена. Такое физиологическое разведение называют спортивной псевдоанемией; оно не требует железа, если запасы и доступность металла нормальны. Напротив, истинный дефицит поддерживают низкий ферритин и/или TSAT, микроцитоз/гипохромия, повышение RDW, низкий Ret-He, характерная динамика и факторы потерь. Результаты следует интерпретировать с учетом СРБ, гидратации и времени после нагрузки.

У юного спортсмена риск истинного дефицита увеличивают пубертатный рост, менструальная кровопотеря, низкая энергетическая доступность, недостаток пищевого железа, желудочно-кишечные потери, донорство, foot-strike hemolysis и пострезультатный подъем гепсидина. Поэтому профилактика тканевой гипоксии означает не эмпирическое назначение железа всей спортивной секции, а выявление факторов риска, полноценное питание и лабораторное подтверждение дефицита. Фолиевая кислота и фиксированная комбинация не имеют доказанного профилактического преимущества при нормальном фолатном статусе [327, 328, 329].

Нормальный Hb не исключает дефицита. У спортсменов, особенно в беге, плавании, велоспорте и триатлоне, возможен железодефицит без анемии: ферритин и/или TSAT снижены, тогда как Hb еще остается в референсном диапазоне. Это не «ложно нормальный» Hb, а более ранняя стадия истощения запасов. Ферритин < 30 нг/мл поддерживает дефицит при отсутствии воспаления, но единого спортивного порога для всех дисциплин и целей нет.

Митохондрии, $VO_{2\max}$ и лактат. Железо-серные кластеры переносят электроны в комплексах I–III дыхательной цепи; сукцинатдегидрогеназа одновременно является ферментом цикла трикарбоновых кислот и комплексом II. Поэтому дефицит железа может уменьшать окислительную мощность мышц и повышать энергетическую «цену» заданной нагрузки. В мышечной модели у мышей железодефицит без анемии снижал выносливость и активность комплекса I, что поддерживает общий митохондриальный механизм, но не доказывает обязательного падения сукцинатдегидрогеназы у спортсмена [330].

В исследованиях женщин с железодефицитом без анемии коррекция железа улучшала адаптацию к аэробной тренировке и выносливость [331]. Однако систематический обзор спортсменов с таким дефицитом нашел улучшение работоспособности лишь в половине из включенных исследований [332]. Следовательно, снижение $VO_{2\max}$ возможно, но не обязательно; более чувствительными могут быть субмаксимальная экономичность, вентиляционный порог и время до утомления. Резкое повышение лактата не является универсальным маркером латентной сидеропении и зависит от интенсивности нагрузки, тренированности, гликогена, перфузии и тестового протокола.

Гемолиз при ударе стопы о землю: обзорная статья у бегунов на длинные дистанции. При беге повторное сдавление эритроцитов в подошвенной микроциркуляции при ударе стопы о поверхность вносит вклад в транзиторный внутрисосудистый гемолиз. В перекрестном эксперименте у десяти триатлетов час бега и час велонагрузки при одинаковом потреблении кислорода вызывали общие признаки гемолиза, но снижение гаптоглобина и рост свободного гемоглобина были выраженнее после бега, что поддерживает вклад механического удара [329]. Это не означает, что все эритроциты разрушаются буквально «в капиллярах стопы»: также участвуют системные механические, окислительные, осмотические и термические факторы.

Обычно этот гемолиз небольшой и быстро компенсируется; после длительного бега Hb и Hct могут не измениться клинически значимо. Однако при большом беговом объеме повторные эпизоды могут добавляться к менструальной или желудочно-кишечной кровопотере, недостаточному потреблению и гепсидиновому снижению всасывания, способствуя истощению запасов железа. Признаки включают транзиторное снижение гаптоглобина, рост свободного Hb/ЛДГ и иногда гемоглобинурию; их интерпретируют с учетом времени относительно нагрузки, гидратации и других причин гемолиза.

Повышенный оборот эритроцитов биологически увеличивает потребность костного мозга в субстратах, но типичный foot-strike hemolysis не равен хронической гемолитической анемии и не создает автоматического показания к фолиевой кислоте. Железо назначают по подтвержденному дефициту, а фолат — при дефиците, беременности/ее планировании или другом самостоятельном показании.

Интенсивная или длительная нагрузка может временно повышать гепсидин; в экспериментах на тренированных бегунах его подъем после бега сопровождался снижением всасывания пищевого железа [327, 328]. Это обосновывает инди-

видуальный подбор времени приема, но не универсальный запрет на железо в фиксированном «послетренировочном окне». Анализы лучше брать в стандартизированном состоянии, не сразу после нагрузки; оценивают гемоглобин, ферритин, TSAT и СРБ. Единой целевой концентрации ферритина для всех спортсменов нет.

Пероральное железо обычно является первой линией при подтвержденном дефиците. Внутривенное введение не должно использоваться как эмпирический «усилитель работоспособности». Фолат нужен для синтеза ДНК и эритропоэза, но при достаточном фолатном статусе не имеет доказанного эргогенного эффекта. Нет и данных, что именно ЖПК-фолат уникально повышает $VO_{2\max}$ или митохондриальную функцию мышц по сравнению с другими адекватными способами коррекции дефицита.

7.11. Железо и функция щитовидной железы

Тиреоидная пероксидаза. Тиреоидная пероксидаза (ТПО) — гемсодержащий фермент апикальной мембраны тироцита. Используя H_2O_2 , она катализирует окисление йодида, йодирование тирозильных остатков тиреоглобулина и сопряжение йодтирозинов, необходимое для образования T_4 и T_3 . ТПО тем самым железозависима, но не является единственным ограничителем тиреоидного синтеза: значение также имеют йод, тиреоглобулин, $DUOX/H_2O_2$, гипофизарная регуляция и периферическая дейодинация. В эксперименте у крыс железодефицитная анемия снижала активность ТПО, но это не доказывает «резкого падения» активности ТПО у каждого человека с низким ферритином и нормальным Hb [336].

Что показано у людей. Метаанализ наблюдательных исследований в целом нашел более низкие FT_4 и FT_3 при дефиците железа, но изменение ТТГ было неоднородным и зависело от популяции [337]. В крупном испанском исследовании взрослых дефицит железа ассоциировался с гипотироксинемией и гипотрийодтиронинемией, но не с повышением ТТГ [338]. Следовательно, цепь «низкий ферритин → резкое падение ТПО → высокий ТТГ → гипотиреоз» биологически правдоподобна, но не установлена как универсальная причинная последовательность.

Алгоритм при персистирующем повышении ТТГ. Сначала подтверждают результат после достижения стационарного состояния на неизменной дозе левотироксина, проверяют приверженность, дозу/массу тела, время приема, пищу, смену производителя и взаимодействия с кальцием, железом, антацидами и другими препаратами. Затем оценивают мальабсорбцию и сопутствующие состояния, включая целиакию, атрофический гастрит и *H. pylori* [339].

Общий анализ крови, ферритин, TSAT и СРБ целесообразно добавлять при персистирующем высоком ТТГ, если есть анемия/микроцитоз, менструальная или иная кровопотеря, беременность, ограничительный рацион, мальабсорбция, необъяснимая утомляемость или другой риск дефицита. Рутинный «обязательный» скрининг ферритина и TSAT у каждого пациента с высоким ТТГ не закреплен как универсальный стандарт. При назначении перорального железа его обычно разносят с левотироксином не менее чем на 4 часа, поскольку совместный прием снижает всасывание T_4 и сам может поддерживать высокий ТТГ [108].

Практический вывод для эндокринолога. Подтвержденную сидеропению следует корректировать как самостоятельное состояние и возможный модификатор тиреоидной функции, но достижение определенной концентрации

ферритина не является доказанным обязательным условием или гарантией нормализации ТТГ. Если ТТГ остается высоким, нельзя автоматически повышать дозу железа: продолжают поиск ошибок приема левотироксина, лекарственных взаимодействий, мальабсорбции и другой патологии. Контроль ТТГ проводят после стабильного режима терапии, а железный статус оценивают по ферритину и TSAT с учетом СРБ, а не по произвольной «целевой» величине ферритина.

8. Диагностическая привязка и мониторинг

Таблица 2: Показатели, влияющие на интерпретацию ответа

Показатель	Что отражает	Важное ограничение
Hb, Hct, RBC	Тяжесть анемии и динамика массы эритроцитов	Не определяют причину анемии; Hb меняется с гидратацией
MCV, MCH, RDW	Размер, гемоглобинизация и неоднородность эритроцитов	Сочетание железо- и фолат/ B_{12} -дефицита может давать нормальный MCV
Ретикулоциты, Ret-He/CHr	Ранний ответ костного мозга и доступность железа для новых клеток	Зависят от функции костного мозга и лабораторной платформы
Ферритин	Запасы железа при отсутствии воспаления	Белок острой фазы: при CRP > 5 мг/л нормальный/высокий уровень не исключает дефицит; сопоставлять с TSAT и диагност-специфическим порогом
Насыщение трансферрина	Доступное циркулирующее железо	Колеблется; снижается и при функциональном дефиците
CRP/СОЭ	Контекст воспаления	Не указывают самостоятельно на причину анемии
Фолат и B_{12}	Статус витаминов	Пограничный B_{12} иногда требует метилмалоновой кислоты; фолат зависит от недавнего приема
Креатинин, билирубин, ЛДГ, ТТГ	Альтернативные/сопутствующие причины	Назначаются по клиническому контексту

8.1. Дифференциальная панель: железодефицитная анемия и анемия воспаления

Анемия хронических заболеваний (АХЗ), точнее анемия воспаления, формируется преимущественно из-за повышения гепсидина: железо удерживается в макрофагах и энтероцитах, концентрация трансферрина снижается, а доступность металла для эритропоэза ограничивается при сохраненных или увеличенных депо. При абсолютной ЖДА запасы действительно истощены; при сочетании ЖДА+АХЗ

одновременно присутствуют опустошение депо и воспалительный блок. Ферритин при воспалении поэтому теряет чувствительность, но не становится бесполезным: низкий ферритин остается сильным доказательством абсолютного дефицита, тогда как нормальный или высокий показатель не исключает его [121, 53].

Таблица 3: Дифференциальная лабораторная панель при подозрении на ЖДА, анемию воспаления и их сочетание

Маркер	Абсолютная ЖДА	АХЗ/анемия воспаления	Сочетание ЖДА+АХЗ
Ферритин	Обычно < 30 нг/мл; < 15 нг/мл высокоспецифично для истощения запасов	Обычно нормальный или повышенный; нередко > 100 нг/мл, но конкретный уровень зависит от заболевания и активности воспаления	Часто 30–100 нг/мл; при выраженном воспалении может быть и > 100 нг/мл, поэтому «серая зона» не ограничивается жестко диапазоном 30–100
TSAT	Обычно < 20%, нередко < 16%	Обычно < 20% вследствие функционального ограничения железа	Обычно < 20%, нередко выражено снижен; сам по себе не разделяет абсолютный и функциональный дефицит
Трансфер- рин/ОЖСС	Трансферрин и ОЖСС чаще повышены	Нормальны или снижены как отрицательные белки острой фазы	Вариабельны: повышение из-за дефицита может нивелироваться воспалением
sTfR	Обычно повышен пропорционально железо- ограниченному эритропоэзу	Чаще нормальный; может быть низким при угнетении эритропоэза и повышенным при гемолизе, ЭСП или активном восстановлении кроветворения	Чаще повышен, поэтому полезен при неубедительном ферритине; оценивать по методу и референсу лаборатории
sTfR/log ₁₀ (фер- ритин)	Повышен выше метод- специфического диагностического порога	Обычно остается ниже метод- специфического порога	Часто повышен и помогает выявить абсолютный компонент на фоне воспаления; единого международного порога нет

Продолжение на следующей странице

Таблица 3: Дифференциальная лабораторная панель при подозрении на ЖДА, анемию воспаления и их сочетание (продолжение)

Маркер	Абсолютная ЖДА	АХЗ/анемия воспаления	Сочетание ЖДА+АХЗ
CRP/СОЭ	Обычно не повышены из-за самой ЖДА; возможна независимая сопутствующая причина	Обычно повышены, но нормальный CRP не исключает локальное, интермиттирующее или низкоинтенсивное воспаление	Обычно повышены
Ret-He/CHr, гипохромные эритроциты	Ret-He/CHr снижен; доля гипохромных клеток может повышаться	Могут указывать на текущую функциональную недостаточность железа для эритропоэза	Обычно подтверждают железо-ограниченный эритропоэз, но не определяют самостоятельно, опустошены ли депо

Как пользоваться индексом sTfR/логарифм ферритина. Индекс рассчитывают как $sTfR / \log_{10}(\text{ferritin})$, используя sTfR и ферритин в единицах, предусмотренных конкретной тест-системой. Предлагаемые в литературе границы существенно различаются: встречаются значения около 1,0–1,5 для одних иммуноанализаторов и около 2,0–3,2 или выше для других; даже пороги, валидированные относительно окраски железа костного мозга, нельзя автоматически переносить между платформами. Поэтому компактная схема « $< 1,0$ — АХЗ, $> 1,5$ — сочетание, $> 2,0$ — ЖДА» может использоваться только тогда, когда именно такие границы валидированы лабораторией. В многоцентровом исследовании индекс превосходил отдельный sTfR по разделению ЖДА, АХЗ и их сочетания, но точность не была абсолютной и зависела от аналитической системы [270].

Практическая последовательность для консилиума. Сначала подтверждают анемию и оценивают MCV/MCH/RDW, ферритин, TSAT и CRP; низкий ферритин позволяет установить абсолютный компонент без sTfR. Если ферритин нормальный/высокий, TSAT снижен и имеется воспалительный контекст, добавляют sTfR и метод-специфический $sTfR / \log_{10}$ -ферритиновый индекс, Ret-He/CHr либо процент гипохромных эритроцитов. Одновременно исключают ХБП, кровопотерю, гемолиз, дефицит B_{12} /фолатов, заболевания печени и костного мозга. Результаты после недавнего внутривенного железа, гемотрансфузии, применения ЭСП/HIF-PHI или активного гемолиза интерпретируют особенно осторожно. При сохраняющемся клинически значимом расхождении решение принимает гематолог; исследование костномозгового железа требуется редко и не заменяется произвольным универсальным порогом одного сывороточного теста.

Практическая поправка на воспаление. CRP выше 5 мг/л (в некоторых лабораторных алгоритмах — выше 5–10 мг/л) следует воспринимать как сигнал, что обычный низкий порог ферритина теряет чувствительность, а не как математический коэффициент пересчета. ВОЗ допускает у взрослых с инфекцией или воспалением ферритин < 70 нг/мл как признак дефицита; ЕНА при множественных

коморбидностях использует ориентир < 100 нг/мл или более высокий уровень только в сочетании с TSAT и клиническим контекстом [121, 53]. Поэтому практическая зона настороженности при $\text{CRP} > 5\text{--}10$ мг/л — ферритин до 100 нг/мл, но значение 70–100 нг/мл само по себе не подтверждает абсолютный дефицит: обычно требуются $\text{TSAT} < 20\%$, динамика показателей и исключение функционального ограничения железа.

При ХСН и ХБП стандартные критерии истощения запасов железа — ферритин < 15 или < 30 нг/мл — неприменимы как самостоятельное правило. Хроническое, нередко персистирующее системное воспаление повышает ферритин как белок острой фазы, поэтому его концентрация может оставаться нормальной или высокой при недостаточной доступности железа. В этих популяциях ферритин обязательно интерпретируют совместно с TSAT, клиническим состоянием и диализным статусом.

Используются следующие жесткие диагност-специфические параметры:

- **ХСН:** ферритин и TSAT исследуют независимо от Hb: нормальный гемоглобин не исключает клинически значимый дефицит железа. Дефицит устанавливают при ферритине < 100 нг/мл либо при ферритине 100–299 нг/мл только в сочетании с $\text{TSAT} < 20\%$. Лечебной мишенью является сам дефицит и связанные с ним симптомы, а не обязательный подъем Hb. Для симптомной HFrEF/HFmrEF пероральное железо, включая ЖПК, не является рекомендованным способом специфической коррекции: ESC 2023 рекомендует внутривенный карбоксимальтозат или деризомальтозат, а российские КР по ХСН 2024 года прямо не рекомендуют пероральное железо при ХСНФВ и дефиците железа без анемии из-за неэффективности [122, 128, 139].
- **ХБП без гемодиализа, включая перитонеальный диализ:** железотерапию инициируют при ферритине < 100 нг/мл и $\text{TSAT} < 40\%$ либо при ферритине 100–299 нг/мл и $\text{TSAT} < 25\%$ [123].
- **ХБП G5D на гемодиализе:** порог проактивного назначения смещен вверх — ферритин ≤ 500 нг/мл одновременно с $\text{TSAT} \leq 30\%$ [123].

Пороги KDIGO являются критериями начала железотерапии, а не прямым доказательством полного опустошения тканевых запасов. Таким образом, диапазон ферритина 100–300 нг/мл имеет смысл только вместе с TSAT и названием заболевания; это не универсальный повышенный диагностический порог.

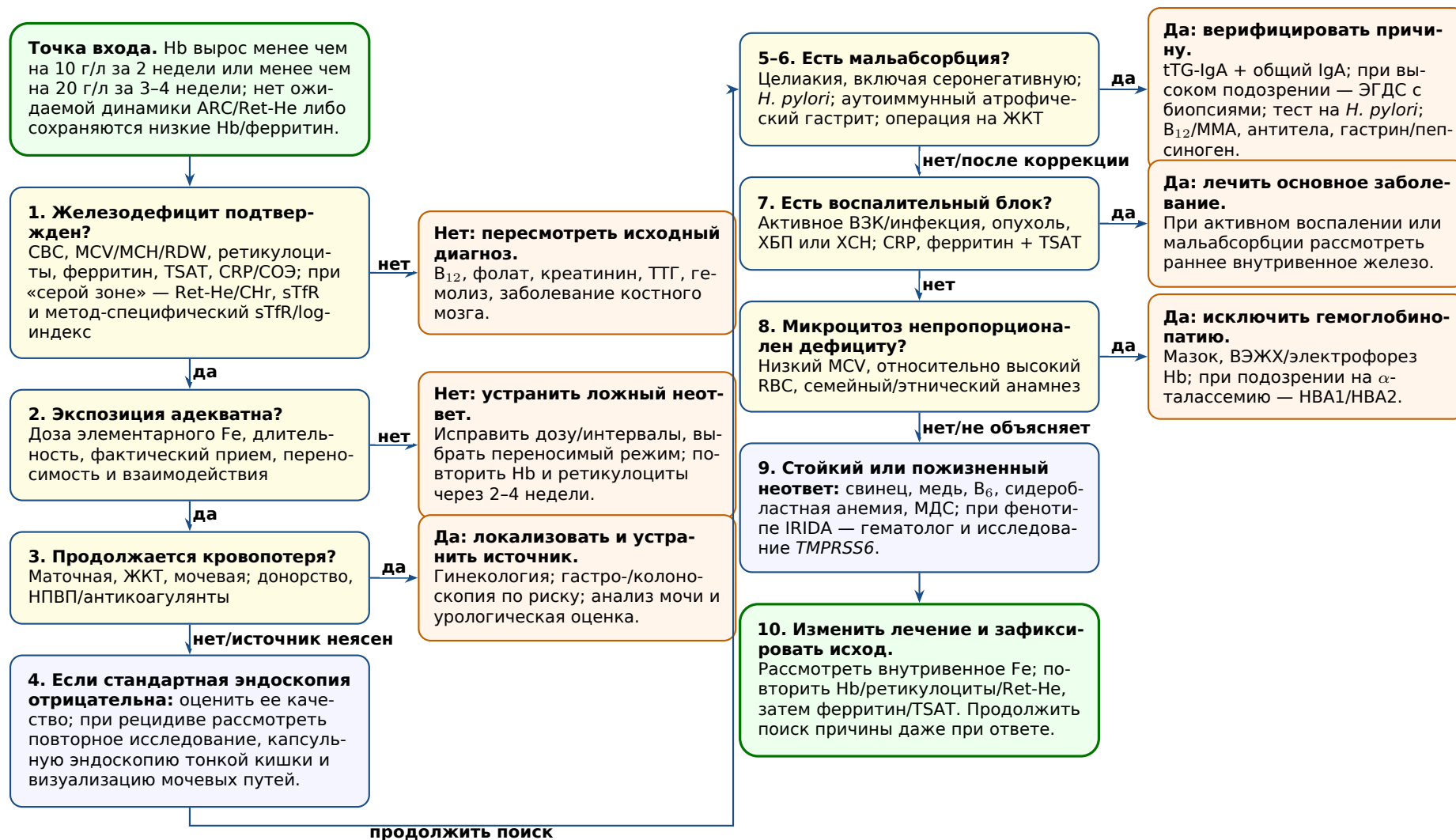
До лечения важно установить источник дефицита: менструальные или желудочно-кишечные кровопотери, беременность, донорство, питание, целиакия, воспалительное заболевание кишечника, инфекция, операция на желудке/кишке. У мужчин и женщин после менопаузы новая железодефицитная анемия требует поиска кровопотери и другой патологии ЖКТ, а не только выдачи препарата [2].

Контроль СВС целесообразен в первые недели, чтобы подтвердить ответ; ферритин и насыщение трансферрина оценивают позже для проверки восполнения запасов. Отсутствие ожидаемого роста Hb требует проверки диагноза, приема препарата, дозы элементарного железа, продолжающейся кровопотери, мальабсорбции, воспаления, дефицита B_{12} /фолатов, гемолиза, почечной недостаточности и заболеваний костного мозга. При неэффективности или непереносимости перорального лечения, активном воспалении, необходимости быстрого восполнения либо тяжелой анемии врач рассматривает внутривенное железо; переливание решает другую, неотложную задачу и не восстанавливает полноценно запас железа.

8.2. Пошаговый алгоритм при неответе на пероральное железо

Практическим признаком недостаточного ответа считают прирост Hb менее 10 г/л примерно через 2 недели или менее 20 г/л через 3–4 недели адекватного приема, отсутствие ожидаемой динамики ARC/Ret-He либо сохранение низких Hb/ферритина после ожидаемого срока. Это клинические ориентиры, а не взаимозаменяемые жесткие границы: результат оценивают вместе с исходной тяжестью анемии, кровопотерей и сопутствующими заболеваниями. Оценку начинают раньше при тяжелой анемии, беременности, сердечно-легочных симптомах или продолжающемся кровотечении [2, 53].

Рис. 2: Блок-схема действий при неответе на пероральное железо



Как читать схему. Основная линия показывает последовательность обследования, боковой блок — действие при положительном ответе. После любого корректирующего действия переходят к шагу 10 и документируют ответ. При тяжелой анемии, беременности, сердечно-легочных симптомах или активном кровотечении обследование и решение о внутривенном железе проводят ускоренно. Отрицательный тест кала на скрытую кровь не отменяет эндоскопию при соответствующем риске; безглютеновую диету не начинают до завершения диагностики целиакии [50, 2, 53, 99, 100, 101, 102, 103].

Гастроэнтерологические «ловушки» при неответе на ЖПК или другую пероральную форму. Недостаточный ответ не является автоматическим доказательством неэффективности конкретной молекулы и не должен приводить только к механической замене таблетки инфузией. Он служит триггером повторной проверки приема, кровопотери и мальабсорбции. Однако диагностический поиск и смена пути лечения не взаимоисключают друг друга: при тяжелой симптомной анемии, активном воспалении, выраженной мальабсорбции или необходимости быстрого восполнения внутривенное железо может быть начато параллельно с обследованием, а не отложено до его полного завершения [47, 2].

- **Целиакия без классической диареи и серонегативная энтеропатия.** Железодефицит иногда является единственным заметным проявлением поражения проксимальной тонкой кишки. Первично определяют tTG-IgA одновременно с общим IgA на фоне продолжающегося употребления глютена; при дефиците IgA применяют IgG-тесты. Отрицательная серология снижает вероятность целиакии, но не исключает ее при выраженном клиническом подозрении, IgA-дефиците или уже ограниченном глютене. В такой ситуации показаны консультация гастроэнтеролога и ЭГДС с несколькими правильно ориентированными биопсиями луковицы и дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Диагноз серонегативной целиакии требует атрофии ворсинок, исключения лекарственной энтеропатии, инфекции, общей вариабельной иммунной недостаточности и других причин, поддержки HLA-DQ2/DQ8 и ответа на безглютеновую диету; одна атрофия ворсинок не является достаточной [286].
- **Аутоиммунный атрофический гастрит.** Антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору не следует описывать как простую физическую «блокаду» секреции: аутоиммунное повреждение приводит к утрате желез желудка, гипо-/ахлоргидрии и уменьшению внутреннего фактора. Недостаток кислоты ухудшает солюбилизацию и восстановление негемового железа; утверждение, что главным механизмом является подавление экспрессии DMT1, не установлено. Дефицит железа нередко предшествует поздней пернициозной анемии, поэтому проверяют одновременно B_{12} , при пограничном результате — метилмалоновую кислоту/гомоцистеин, антитела, гастрин и пепсиногены; диагноз атрофии подтверждают топографическими биопсиями желудка. Фолиевая кислота может исправить мегалобластную анемию при сохраняющемся дефиците B_{12} и тем самым задержать диагноз, но не доказано, что она сама непосредственно усиливает нейротоксичность; опасность состоит в продолжающемся нелеченом дефиците B_{12} и прогрессировании неврологических нарушений [287, 100].
- **Персистирующая инфекция *H. pylori*.** Возможные механизмы включают хронический гастрит и гипохлоргидрию, микрокровопотерю, бактериальный захват железа и воспалительную регуляцию гепсидина. После отрицательной двунаправленной эндоскопии при необъясненной ЖДА AGA предлагает неинвазивное тестирование с последующим лечением положительного результата;

успешность эрадикации необходимо подтвердить. В наблюдательной серии рефрактерной ЖДА эрадикация улучшала ответ на железо, но формула «полностью восстанавливает ответ на ЖПК» чрезмерна: эффект неоднороден, не специфичен для ЖПК и не исключает одновременную целиакию, атрофический гастрит или кровопотерю [50, 99, 287].

8.2.1. После бариатрических операций: фиксированное соотношение не гарантирует совместного всасывания

После Roux-en-Y gastric bypass пищевой поток минует большую часть желудка, двенадцатиперстную и проксимальную тощую кишку — основные зоны кислото-зависимой обработки и всасывания железа. При рукавной гастрэктомии двенадцатиперстная кишка остается в пассаже, но уменьшаются кислотопродуцирующая поверхность, объем пищи и переносимость богатых железом продуктов. При билиопанкреатическом шунтировании с дуоденальным выключением мальабсорбционный компонент еще выраженнее. Поэтому название операции, длина алиментарной и общей петли, продолжающаяся кровопотеря и соблюдение схемы добавок важнее самого факта «операции на желудке».

Компоненты фиксированной комбинации ведут себя неодинаково. Всасывание железа особенно зависит от желудочной обработки и контакта с двенадцатиперстной/проксимальной тощей кишкой; для ЖПК нет данных, что его предполагаемый частично эндоцитарный путь обходит анатомическое выключение этих отделов. Фолиевая кислота использует PCFT преимущественно проксимально, но часть фолата способна всасываться и в более дистальных отделах; кроме того, синтетическая моноглутаматная форма не требует предварительного удаления полиглутаматных остатков. Поэтому после операции возможен выраженный дефицит железа при нормальном фолате, а фиксированное соотношение 100 мг железа и 0,35 мг фолиевой кислоты может не соответствовать индивидуальной потребности.

До и после бариатрической операции контролируют CBC, ферритин, TSAT, В₁₂, фолат и другие предусмотренные типом вмешательства нутриенты. При выявленном дефиците не следует многократно повышать число таблеток фиксированной комбинации только ради железа: это одновременно увеличивает дозу фолиевой кислоты, не гарантируя абсорбции металла. В РКИ у женщин с железодефицитом после Roux-en-Y однократная внутривенная доза карбоксимальтозата железа была эффективнее и лучше переносилась, чем курсы перорального фумарата или глюконата железа; исследование не включало ЖПК, поэтому доказывает ограничение перорального пути, а не превосходство над конкретным комплексом [48].

AGA рекомендует внутривенное железо пациентам с ЖДА после бариатрических вмешательств, нарушающих нормальное дуоденальное всасывание, если не выявлен иной источник хронической кровопотери. Пероральную форму можно пробовать при легком дефиците, сохранном анатомическом пути, хорошей переносимости и возможности раннего контроля, но отсутствие лабораторного ответа требует перехода на внутривенное восполнение, а не бесконечной смены таблетированных препаратов [47].

8.2.2. Болезнь Крона и язвенный колит: абсолютный дефицит плюс воспалительная рестрикция

Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника часто имеет смешанный генез. Хроническая кишечная кровопотеря, недостаточное питание и поражение или резекция тонкой кишки формируют абсолютный дефицит; одновременно IL-6 и другие воспалительные сигналы повышают синтез гепсидина. Гепсидин закрывает и интернализует ферропортин энтероцитов и макрофагов, уменьшая как поступление принятого внутрь железа в плазму, так и мобилизацию рециклированного металла. Поэтому при активной болезни Крона или язвенном колите ферритин может быть нормальным либо повышенным при низкой TSAT и железо-ограниченном эритропоэзе [243, 246].

Пероральное железо, включая ЖПК, сохраняет место при клинически неактивном или легком ВЗК, легкой ЖДА, отсутствии выраженной мальабсорбции и продолжающегося кровотечения, хорошей переносимости и возможности проверить ранний ответ. Потенциально более мягкая локальная экспозиция ЖПК может быть полезна конкретному пациенту, однако прямых РКИ, доказывающих его преимущество при активном ВЗК, недостаточно; результаты экспериментального колита нельзя переносить на клиническое превосходство у человека.

Внутривенный путь предпочтителен при клинически активном воспалении с нарушенным всасыванием, Hb ниже 100 г/л, выраженных симптомах или необходимости быстрого ответа, продолжающейся значимой кровопотере, предшествующей непереносимости либо документированном неответе на пероральное железо, а также при одновременном применении эритропоэз-стимулирующего препарата. Лечение активности ВЗК проводится параллельно: инфузия восполняет железо, но не устраняет кровоточащую слизистую и воспалительный гепсидиновый сигнал [49, 47].

Измерение гепсидина пока не является обязательным рутинным тестом выбора пути при ВЗК из-за межметодической вариабельности и влияния запасов железа, функции почек и времени забора. Решение принимают по активности заболевания, Hb, ферритину в контексте СРБ, TSAT, кровопотере, переносимости и динамике ответа. Если через 2–4 недели адекватного перорального курса нет ожидаемого ретикулоцитарного или гемоглобинового ответа, следует повторно оценить активность ВЗК и перейти к внутривенному железу, не повышая автоматически дозу ЖПК [47].

Практические триггеры направления к гастроэнтерологу включают подтвержденный неответ при адекватном приеме, рецидив после восполнения, сочетанный дефицит железа и B₁₂, необъясненную гиперхромогастринемию, положительный тест на *H. pylori*, IgA-дефицит или сохраняющееся подозрение на целиакию при отрицательной серологии, потерю массы, дисфагию, боль, мелена/гематохезию и семейный анамнез опухолей ЖКТ. Переход на внутривенное железо корректирует дефицит, но не отменяет поиска причины.

9. Действующие клинические рекомендации: США, Европа, Азия и Россия

9.1. Принципы сравнительного прочтения

Рекомендации относятся к разным популяциям и имеют неодинаковую методологию. Американский документ AGA 2024 года является экспертным об-

новлением практики для взрослых, европейский документ ЕНА 2024 года охватывает диагностику, лечение и профилактику у разных возрастных групп, азиатско-тихоокеанский консенсус 2023 года посвящен прежде всего женщинам, а российские клинические рекомендации 2024 года одновременно охватывают взрослых, детей и акушерские ситуации. Поэтому различие формулировок не всегда означает реальное противоречие.

На 27 августа 2026 года American Society of Hematology (ASH) продолжает обозначать собственные доказательные рекомендации по железодефицитной анемии как разрабатываемые; окончательный опубликованный полнотекстовый документ отсутствует в открытом перечне руководств ASH. Поэтому в разделе США основным актуальным терапевтическим документом принят AGA Clinical Practice Update 2024 года, а для поиска источника кровопотери — руководство AGA 2020 года [47, 50, 51].

Таблица 4: Сопоставление действующих региональных рекомендаций

Регион и документ	Диагностический акцент	Пероральное железо	Когда менять стратегию
США: AGA 2024; AGA 2020	Подтвердить дефицит и найти причину; при анемии AGA использует ферритин < 45 нг/мл как диагностический порог для решения о ЖКТ-обследовании	Ни одна форма не признана превосходящей остальные; сульфат Fe(II) выделен из-за низкой стоимости. Не чаще 1 раза/сут; через день может лучше переноситься	Внутривенно при непереносимости, отсутствии улучшения ферритина, ожидаемой мальабсорбции; при активном ВЗК и нарушенном всасывании предпочтительно внутривенно
Европа: ЕНА 2024; BSG 2021	Ферритин интерпретировать вместе с воспалением и TSAT; одновременно устанавливать источник потерь	Первая линия при неосложненном дефиците. Однократная доза ежедневно или через день; BSG начинает с 1 таблетки сульфата, fumarата или глюконата Fe(II) в сутки	Парентерально при умеренной/тяжелой анемии, непереносимости, мальабсорбции, воспалении, продолжающейся потере или необходимости быстрого эффекта

Продолжение на следующей странице

Таблица 4: Сопоставление действующих региональных рекомендаций (продолжение)

Регион и документ	Диагностический акцент	Пероральное железо	Когда менять стратегию
Азия и Тихоокеанский регион: консенсус 2023	Оценивать симптомы, факторы риска, СВС и ферритин у женщин репродуктивного возраста; активно выявлять кровопотерю	Пероральное Fe(II) — первая линия неосложненного ID/ЖДА; Hb контролируют через 2–3 недели	Внутривенно при тяжелой ЖДА, плохой переносимости, мальабсорбции, неответе или потребности в быстром восполнении
Россия: КР 669_2, 2024	СВС, ферритин, сывороточное железо, трансферрин/ОЖСС и TSAT; установить причину и степень тяжести	При латентном дефиците и легкой/средней ЖДА допускаются Fe(II) и Fe(III); дозу и длительность рассчитывают индивидуально. Для взрослых в алгоритмах фигурирует до 120 мг элементарного железа/сут	Парентеральный Fe(III) при Hb < 70 г/л, продолжающейся кровопотере, неэффективности/непереносимости, противопоказаниях, мальабсорбции, ВЗК, ХБП, ХСН или необходимости быстрого ответа
Межрегиональный вывод по FDC железо-фолат	Подтвердить дефицит каждого компонента; до назначения фолата исключить дефицит B ₁₂	AGA и ЕНА не рекомендуют фиксированную комбинацию как стандарт для мужчин, женщин после менопаузы или иных небеременных взрослых с изолированным дефицитом железа	Одновременный прием наиболее обоснован в акушерстве либо при подтвержденном/высоко вероятном сочетанном дефиците; удобство одной таблетки не доказывает превосходства FDC

9.2. Место фиксированных комбинаций железа с фолатом

В AGA 2024 обсуждаются формы, частота приема и показания к переходу на внутривенное железо, но отдельного показания для фиксированной комбинации железо-фолиевая кислота у небеременных взрослых не сформулировано. ЕНА 2024 также строит алгоритм вокруг подтверждения железодефицита, выбора пероральной или внутривенной формы и отдельной диагностики других нутритивных анемий; специального преимущества FDC перед адекватным разделным восполнением железа и фолата документ не устанавливает [47, 53].

Следовательно, для мужчин и женщин после менопаузы стандартная логи-

ка — адресно восполнить доказанный дефицит железа и одновременно найти его причину, прежде всего кровопотерю или заболевание ЖКТ. Это не формальный запрет комбинированных таблеток, а отсутствие рекомендации добавлять фолат без самостоятельного показания. Необоснованный фолат увеличивает дозовую нагрузку и может затруднить распознавание дефицита В₁₂, тогда как фиксированное соотношение компонентов иногда не соответствует требуемой лечебной дозе железа.

Акушерство является важным исключением: международные программы одновременно рекомендуют железо и фолиевую кислоту, поэтому единая таблетка может уменьшать лекарственную нагрузку и быть удобным способом доставки двух уже показанных компонентов [35]. Однако преимущество относится к одновременному обеспечению потребности и приверженности, а не к доказанному фармакодинамическому превосходству фиксированной формы. Вне беременности FDC рациональна прежде всего при документированном сочетанном дефиците или высокой вероятности обоих дефицитов с последующим лабораторным контролем.

Строгое веганство само по себе не является достаточным показанием к фолиевой кислоте: растительный рацион нередко богат природными фолатами, тогда как более типична необходимость оценки витамина В₁₂ и железа. При целиакии, аутоиммунном гастрите, после бариатрической операции и другой мальабсорбции следует измерять железные показатели, фолат и В₁₂ отдельно; тяжелая мальабсорбция может сделать ненадежной и саму пероральную FDC и потребовать парентерального железа либо другого пути коррекции витаминов. Поэтому «одна таблетка для комплаенса» допустима как индивидуальный компромисс, но не заменяет этиологическую диагностику и подбор доз каждого компонента.

9.3. США

AGA в обновлении 2024 года формулирует прагматичную позицию: ни одна пероральная форма железа не имеет доказанного общего преимущества, а сульфат Fe(II) предпочтителен прежде всего как самый дешевый вариант. Рекомендован прием не чаще одного раза в сутки; режим через день может давать сопоставимое всасывание и лучшую переносимость. AGA советует добавлять витамин С, хотя отдельное рандомизированное исследование не показало обязательности аскорбата для каждого пациента; это пример того, что экспертный совет и результаты единичного исследования могут не полностью совпадать [47, 52].

Внутривенное железо AGA рекомендует, если пероральное не переносится, ферритин не улучшается после пробного курса или заболевание делает всасывание маловероятным. Предпочтительны внутривенные препараты, позволяющие восполнить дефицит за одну-две инфузии. При воспалительном заболевании кишечника внутривенный путь особенно уместен на фоне активного воспаления и нарушенного всасывания. При бариатрической операции с нарушением дуоденального всасывания внутривенное железо также рассматривается рано [47].

Руководство AGA 2020 года по желудочно-кишечной диагностике предлагает при анемии использовать порог ферритина 45 нг/мл, а не 15 нг/мл, и рекомендует двунаправленную эндоскопию мужчинам и женщинам после менопаузы с ЖДА. У женщин до менопаузы без очевидной причины также предлагается обсуждать гастро- и колоноскопию; решение учитывает возраст, менструальные потери и предпочтения пациентки. После отрицательной эндоскопии рассматриваются неинвазивное тестирование на *H. pylori* и серология целиакии по клиническому контексту [50].

Рекомендация USPSTF по периконцепционному фолату приведена в подраз-

деле 5.4. В контексте американских рекомендаций по ЖДА важно разграничить две независимые задачи: профилактика дефектов нервной трубки не является аргументом за обязательную фиксированную комбинацию у любого пациента с дефицитом железа.

9.4. Европа

Рекомендации ЕНА 2024 года считают пероральное железо первой линией при неосложненном дефиците. Предпочтительна одна доза ежедневно или через день, поскольку дробный многократный прием усиливает гепсидиновый ответ и желудочно-кишечные нежелательные реакции без гарантированного прироста эффективности. Ожидаемый ответ оценивают в первые 2–4 недели; после нормализации Hb терапию продолжают примерно три месяца, чтобы восстановить депо. Внутривенное железо используют при умеренной/тяжелой анемии, необходимости быстрого ответа, непереносимости или неэффективности таблеток, мальабсорбции, воспалительном заболевании, хронической болезни почек и продолжающейся кровопотере [53].

BSG 2021 года конкретизирует старт у взрослого: одна таблетка сульфата, фумарата или глюконата Fe(II) в сутки. При непереносимости — таблетка через день, другая пероральная форма или парентеральное железо. Hb контролируют в первые четыре недели, а прием продолжают около трех месяцев после нормализации Hb. BSG подчеркивает, что лечение железом не следует откладывать на время обследования, кроме ситуации непосредственно перед колоноскопией [2].

В беременности ЕНА рекомендует профилактически обеспечивать железом беременных и применять пероральные соли как основной вариант, причем в первом триместре из-за ограниченности данных по безопасности внутривенных препаратов используется только пероральный путь. Во втором и третьем триместрах внутривенное железо возможно при тяжелом дефиците, неответе, непереносимости или необходимости быстрого восполнения. Фолат должен поступать периконцепционно; повышенные дозы предназначены для специальных групп риска, а не для рутинного назначения всем [53, 56].

9.5. Азия и Азиатско-Тихоокеанский регион

Азиатский Delphi-консенсус 2023 года по женщинам достиг единогласия в отношении перорального Fe(II) как первой линии при неосложненном дефиците/ЖДА. При этом выбор конкретного препарата должен учитывать доступность, цену, переносимость и приверженность. Hb рекомендуется повторно измерять через 2–3 недели; после его нормализации пероральное железо продолжают еще не менее трех месяцев для пополнения запасов [57, 58].

Для тяжелой ЖДА, неэффективности или непереносимости таблеток, мальабсорбции и необходимости быстрого восполнения консенсус поддерживает парентеральное железо. В регионе выражен профилактический компонент: добавки железа рекомендуются беременным, а также женщинам и девочкам в популяциях с высокой распространенностью анемии. Такие популяционные меры не заменяют индивидуальную диагностику причины анемии.

Азиатский документ не подтверждает преимущество полимальтозного Fe(III) над всеми Fe(II)-формами и не рассматривает канцерогенность Fe(II) как установленное осложнение лечения. Следовательно, токсикологические аргументы настоящей монографии могут поддерживать выбор лучше переносимой

формы у конкретного пациента, но не отменяют региональную первую линию без прямых сравнительных данных по клиническим исходам.

9.6. Российская Федерация

Действующие КР Минздрава России «Железодефицитная анемия» утверждены в 2024 году (ID 669_2), размещены 23 октября 2024 года и применяются с 1 января 2025 года; пересмотр обозначен не позднее 2026 года. По состоянию на 27 августа 2026 года документ сохраняется в рубрикаторе клинических рекомендаций [59, 60].

КР рекомендуют при латентном дефиците и ЖДА легкой/средней степени как пероральные препараты Fe(II), так и Fe(III), с индивидуальным расчетом дозы и длительности. В документе указано, что клиническая эффективность двух классов сопоставима. Для латентного дефицита целевым является восстановление ферритина выше 40–60 нг/мл; у взрослых лечебные алгоритмы используют суточную дозу до 120 мг элементарного железа. Допускаются низкодозовые и альтернирующие режимы, если они улучшают переносимость и приверженность [59].

Российские рекомендации особо благоприятно оценивают Fe(III)-комплексы у детей из-за меньшего риска неконтролируемого всасывания, меньшего числа взаимодействий и лучшей переносимости. Эти формулировки нельзя расширять до утверждения о нулевом риске передозировки или полной химической инертности: любой железосодержащий препарат требует хранения вне доступа детей, соблюдения дозы и контроля показаний.

Для беременных с легкой/средней ЖДА в первом и втором триместрах рекомендуются пероральные Fe(II) или Fe(III) в дозе 60–100 мг элементарного железа/сут; при латентном дефиците в начале беременности — 60 мг/сут. После нормализации Hb лечение продолжают не менее трех месяцев. В послеродовом периоде при стабильном состоянии и легкой/средней анемии рекомендуются 40–100 мг/сут в течение трех месяцев. Парентеральное железо показано при тяжелой ЖДА (Hb ниже 70 г/л), продолжающейся кровопотере, неэффективности, непереносимости, противопоказаниях к пероральной терапии, мальабсорбции, ВЗК, ХБП, ХСН или необходимости быстрого ответа [59].

Действующий стандарт медицинской помощи РФ включает препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой, однако наличие позиции в стандарте не означает, что фиксированная комбинация предпочтительна для всех. Фолатный компонент рационален при беременности, подтвержденном/вероятном дефиците фолата или иной повышенной потребности; при изолированном железодефиците он не заменяет выбор адекватной дозы элементарного железа [61].

9.7. Структура российского рынка комбинированных препаратов железа

По состоянию на 27 августа 2026 года российский ассортимент лекарственных препаратов железа с фолатным компонентом невелик и структурно неоднороден. Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов (ЕСКЛП) и Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) позволяют подтвердить МНН/группировочное наименование, дозировку, лекарственную форму и регистрационный статус, но не показывают достоверную долю продаж и устойчивость наличия в конкретном регионе. Поэтому приведенная ниже таблица описывает *структуру доступных альтернатив*, а не рейтинг брендов или коли-

чественный аудит рынка; регистрация препарата не гарантирует его постоянного присутствия в аптечной сети [168, 169].

Таблица 5: Структура зарегистрированных в РФ пероральных комбинаций железа с фолатами

Рыночный сегмент и примеры	Состав на единицу дозирования	Практическое место	Почему это не автоматический аналог ЖПК + фолат
ЖПК Fe(III) + фолиевая кислота: Мальтофер Фол, Биофер	100 мг элементарного Fe(III) в форме гидроксид-полимальтозного комплекса + 0,35 мг фолиевой кислоты; жевательная таблетка	Единственный сегмент прямых альтернатив исследуемой комбинации по действующим веществам, дозировке и форме. Биофер зарегистрирован как лекарственный препарат, а не БАД	Для лекарственного препарата содержание компонентов, примеси и стабильность в течение срока годности контролируются утвержденными спецификациями; это не означает абсолютной безопасности у каждого пациента [179, 180, 170]
Fe(II)-фумарат + фолиевая кислота: Ферретаб комп.	50 мг элементарного Fe(II) + 0,5 мг фолиевой кислоты; капсула с мини-таблетками и пролонгированным высвобождением	Компактная однократная схема; лечебная доза железа может потребовать более одной капсулы согласно инструкции	Иная валентность, соль, высвобождение и вдвое меньшая разовая доза железа; замена «таблетка на таблетку» некорректна [181]
Fe(II)-сульфат + фолиевая кислота: Гино-Тардиферон; Ферро-Фольгамма Нео	Соответственно 80 мг Fe(II) + 0,35 мг фолиевой кислоты и 36,77 мг Fe(II) + 0,8 мг фолиевой кислоты; модифицированное высвобождение	Гино-Тардиферон позиционирован прежде всего для профилактики сочетанного дефицита при беременности; Ферро-Фольгамма Нео — для взрослых с сочетанным дефицитом и акушерской профилактики	Различаются элементарная доза, показания и фолатная нагрузка; низкая разовая доза железа может не соответствовать требуемой лечебной дозе при ЖДА [182, 183]

Продолжение на следующей странице

Таблица 5: Структура зарегистрированных в РФ пероральных комбинаций железа с фолатами (продолжение)

Рыночный сегмент и примеры	Состав на единицу дозирования	Практическое место	Почему это не автоматический аналог ЖПК + фолат
Многокомпонентный Fe(II)-препарат: Ферро-Фольгамма	37 мг Fe(II) + 5 мг фолиевой кислоты + 10 мкг цианокобаламина; дополнительно 100 мг аскорбиновой кислоты в составе капсулы	Может рассматриваться только при обоснованной потребности во всех компонентах	5 мг фолиевой кислоты существенно превышают профилактическую дозу; наличие В ₁₂ и аскорбата не делает препарат универсальным, а фиксированное соотношение затрудняет отдельную титрацию [184]
Fe(III)-протеин сукциниллат + фолинат: Ферлатум Фол	40 мг элементарного Fe(III) в 15 мл + 0,185 мг фолиновой кислоты в крышке-контейнере; раствор готовят перед приемом	Жидкая альтернатива при затрудненном проглатывании таблеток; фолинат не требует восстановления дигидрофолатредуктазой до активного тетрагидрофолата	Это другой железо-белковый комплекс и другая форма фолата; препарат не является синонимом ЖПК + фолиевая кислота и содержит меньшую дозу железа на флакон [185]
Поливитаминовые комплексы и БАД с железом и фолатом	Широко варьирующие дозы солей/хелатов железа, фолиевой кислоты или метилфолата вместе с витаминами и минералами; в рознице встречаются продукты с заявленными 1–5 мг фолатов	Преимущественно профилактический нутритивный сегмент, особенно для планирования беременности	БАД не является лекарственным препаратом и не должен подменять лечение подтвержденной ЖДА. Доза 1 мг достигает верхнего допустимого уровня синтетического фолата для большинства взрослых, а 4–5 мг требует специального показания и врачебного контроля [12]

Лекарственный препарат и БАД — неравнозначные категории. Биофер имеет действующее регистрационное удостоверение лекарственного препарата и утвержденную инструкцию с показаниями, противопоказаниями, режимом дозирования и требованиями к хранению. Его производство и выпуск серий подчиняются фармацевтическим правилам ЕАЭС; регистрационное досье включает спецификации качества и данные стабильности, обосновывающие заявленный

срок годности. Поэтому корректно говорить о *регуляторно подтвержденном составе и стабильности в пределах утвержденных спецификаций*, но не об абсолютной гарантии эффективности, отсутствия нежелательных реакций или пригодности препарата любому пациенту [169, 170].

Указанные 100 мг элементарного Fe(III) в форме гидроксид-полимальтозного комплекса и 0,35 мг фолиевой кислоты являются *номинальным содержанием* одной таблетки, установленным регистрационным досье и инструкцией. GMP, входной контроль сырья, производственный контроль и испытание выпускаемых серий должны обеспечивать соответствие утвержденной нормативной документации. Это не означает математически идентичное количество вещества в каждой отдельной таблетке или абсолютное отсутствие любых примесей: спецификации устанавливают допустимые пределы содержания, однородности дозирования, продуктов деградации, микробиологических и иных показателей. Каждая серия зарегистрированного лекарственного препарата перед выпуском проходит контроль качества на соответствие этим требованиям; при выявлении несоответствия серия не должна поступать либо подлежит изъятию из обращения [180, 170, 171].

БАД относится к пищевой продукции и проходит собственную государственную регистрацию и санитарно-пищевую оценку соответствия, но не регистрацию лекарственного препарата с утверждением терапевтического показания «лечение железодефицитной анемии». Надпись «не является лекарственным средством» не означает отсутствия контроля вообще; она означает другую регуляторную категорию, иную доказательную и нормативную базу и невозможность автоматически приравнять заявленное содержание нутриента к доказанной лечебной схеме [172, 173].

Назначение БАД медицинским работником: изменение правил с 1 марта 2026 года. Формула «врачу по закону запрещено назначать БАД» после изменения законодательства устарела. Федеральный закон от 7 июня 2025 года № 150-ФЗ создал специальный правовой режим, а приказ Минздрава России от 17 ноября 2025 года № 669н, вступивший в силу **1 марта 2026 года**, установил процедурный порядок назначения БАД при оказании медицинской помощи. Однако право является условным: продукт должен быть зарегистрирован, включен в специальный перечень и иметь предусмотренное этим перечнем показание; сведения о назначении вносятся в медицинскую документацию [174, 175].

На **27 августа 2026 года** практический механизм еще не был полностью развернут: специальный перечень БАД и перечень показаний продолжали формироваться, а опубликованный летом проект предусматривал запуск правил их формирования с 1 марта 2027 года. Следовательно, вступление приказа № 669н в силу само по себе не разрешает назначать произвольный зарегистрированный БАД. Перед каждым решением необходимо проверять наличие действующего перечня, включение в него конкретного продукта, утвержденное показание и методические рекомендации; до появления этих элементов нельзя описывать реформу как полностью работающий канал врачебного назначения [177].

Предусмотренное законом право не превращает БАД в лекарственный препарат и не разрешает подменять им необходимое лечение. При верифицированной ЖДА врач должен обеспечить терапию, соответствующую тяжести состояния, причине дефицита, клиническим рекомендациям и зарегистрированным показаниям выбранного средства. После утверждения специального перечня БАД сможет обсуждаться как дополнительный источник нутриента только при включении конкретного продукта и наличии соответствующего показания; продукт

без доказанной лечебной дозы и лекарственного показания не следует оформлять как эквивалент препарата железа для лечения анемии.

Юридически осторожная формулировка. Автоматической ответственности только за факт назначения БАД не существует. Риск для врача возникает при нарушении действующего порядка, отсутствии документированного показания и обоснования, использовании продукта вне разрешенного перечня, задержке необходимого лечения либо причинении вреда вследствие ненадлежащей медицинской помощи. Вид ответственности и ее наличие устанавливаются по обстоятельствам конкретного случая, профессиональным обязанностям, причинной связи и применимым нормам; монография не заменяет юридическое заключение.

Фиксированные 0,35 мг фолиевой кислоты в одной таблетке Биофера представляют умеренную разовую дозу, близкую к обычной периконцепционной профилактике 0,4 мг. Однако безопасность оценивают по *суточной*, а не таблеточной нагрузке: согласно инструкции, при выраженной ЖДА возможно назначение 1–3 таблеток в сутки, то есть 0,35–1,05 мг фолиевой кислоты. Врач должен учитывать фолат из других лекарств, пренатальных комплексов и БАД, а также предварительно исключить дефицит В₁₂. Дозы 1–5 мг не являются автоматически токсичными, но выходят за рамки обычной самопрофилактики: верхний допустимый уровень синтетической фолиевой кислоты из добавок и обогащенной пищи для большинства взрослых составляет 1 мг/сут, тогда как более высокие лечебные дозы применяют при конкретных показаниях под наблюдением [180, 15, 12].

Комплаенс и жевательная лекарственная форма. Длительный курс перорального железа создает риск пропусков и преждевременной отмены из-за тошноты, рвоты, запора, неприятных органолептических ощущений, сложности проглатывания и неудобного режима приема. Это особенно существенно при беременности, когда ранний токсикоз и усиленный рвотный рефлекс могут сделать прием обычной таблетки затруднительным. Вместе с тем прямых сравнительных исследований, доказывающих, что именно Биофер *значимо* повышает приверженность у российских беременных с ранним токсикозом, нет. В рандомизированном исследовании другой комбинации железо–фолат у беременных обе лекарственные формы характеризовались низким COMPLAINT, а капсула не уступала таблетке. Следовательно, преимущество жевательной формы следует считать практическим и индивидуальным, а не доказанным эффектом конкретного бренда [186, 46].

Согласно инструкции, таблетку Биофера разрешается разжевывать либо проглатывать целиком и принимать во время или сразу после еды. Отсутствие необходимости глотать ее целиком может повысить индивидуальную приверженность у пациенток с дисфагией, выраженным рвотным рефлексом или непереносимостью крупных таблеток. Однако вкус остается субъективным: ароматизированная жевательная форма может быть органолептически удобнее для одной пациентки и провоцировать тошноту у другой. Поэтому утверждение «приятный вкус» допустимо только как описание индивидуального восприятия, но не как доказанное клиническое преимущество [180].

Инструкция Биофера прямо указывает, что комбинация ЖПК с фолиевой кислотой в данной жевательной форме не вызывает окрашивания эмали зубов. Это выгодно отличает ее от некоторых жидких форм: для раствора Тотема, содержащего соли Fe(II), инструкция предупреждает о возможности потемнения эмали и рекомендует сразу проглатывать раствор, не задерживая его во рту. Однако

заявление инструкции относится к конкретному продукту и не эквивалентно сравнительному клиническому доказательству нулевого риска. Эксперименты *in vitro* показывают, что окрашивание зависит от рецептуры и возможно и при железо-полимальтозных жидких формах; вывод нельзя автоматически переносить на весь класс ЖПК или считать доказательством более высокой общей эффективности [180, 187, 19, 20].

Практический вывод: для беременной с ранним токсикозом жевательная таблетка Биофера может быть рациональным способом устранить барьер проглатывания и тем самым поддержать приверженность, если ее вкус переносится. Через 2–4 недели следует отдельно уточнить фактически принятые дозы и нежелательные реакции; сама выдача жевательной формы не гарантирует завершения трехмесячного и более длительного курса.

Рыночное место исследуемого комплекса. ЖПК + фолиевая кислота занимает узкую нишу Fe(III)-комбинаций для перорального применения. Наиболее близкая конкуренция внутри этой ниши происходит между препаратами с одинаковым сочетанием 100 мг Fe(III) и 0,35 мг фолиевой кислоты. Остальные лекарственные альтернативы являются терапевтическими вариантами, но не прямыми аналогами: они отличаются солью и валентностью железа, количеством элементарного железа, формой/дозой фолата и технологией высвобождения. Большинство брендов этой группы производится за пределами РФ, поэтому ассортимент чувствителен к регистрации, логистике и региональной доступности; торговое наименование не следует включать в долгосрочный алгоритм без возможности замены по клинически значимым параметрам [168, 169].

Что врач должен сравнить перед заменой. Практически значимы пять характеристик: (1) доза *элементарного* железа, а не масса соли или комплекса; (2) Fe(II) либо связанное Fe(III); (3) фолиевая или фолиновая кислота и ее доза; (4) обычное, модифицированное или раздельное двухкамерное высвобождение; (5) зарегистрированное показание и возрастно-акушерские ограничения. Совпадение кода АТХ B03AD «препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой» означает принадлежность к одной терапевтической группе, но не дозовую или фармацевтическую взаимозаменяемость.

Граница амбулаторного рынка. Внутривенные карбоксимальтозат, деризомальтозат, сахарат и другие макромолекулярные комплексы представлены как препараты железа без фиксированного фолатного компонента. При ХСН, гемодиализе, выраженной мальабсорбции или неответе на таблетки переход на внутривенное железо является сменой пути лечения, а не заменой одной пероральной FDC другой; фолат при подтвержденном дефиците назначают отдельно. Таким образом, наличие комбинаций железо–фолат в аптечном ассортименте не расширяет их показания и не отменяет ограничений, определяемых основным заболеванием.

9.8. Кардионефрологическая матрица: ХСН, ХБП, ИБС и артериальная гипертензия

В кардионефрологии нельзя переносить один порог ферритина или одну цель Hb между заболеваниями. Ниже сведены документы, актуальные на 27 августа 2026 года. Важное календарное уточнение: отдельного руководства ESC по сердечной недостаточности 2025 года не выпускалось; действующим европейским

документом остается focused update ESC 2023 года. Публикации 2025 года, включая FAIR-HF2 и европейские национальные позиционные документы, обновляют доказательную базу и обсуждают роль TSAT, но не заменяют рекомендации ESC 2023 [128, 145, 151].

Специфические пороги KDIGO 2026 для начала железотерапии. Порог начала лечения не следует смешивать с универсальным определением «абсолютного дефицита» или с целевым уровнем ферритина. KDIGO 2026 предлагает разные алгоритмы в зависимости от диализного статуса:

- **ХБП G3-G5 без диализа:** железо предлагается начать при одновременном сочетании ферритина < 100 нг/мл и TSAT $< 40\%$ *либо* при ферритине 100–299 нг/мл и TSAT $< 25\%$. Внутри каждой альтернативы должны выполняться оба условия, соединенные союзом «и». Пероральный или внутривенный путь выбирают по тяжести анемии/дефицита, стадии ХБП, необходимости быстрого ответа, переносимости, венозному доступу, предшествующему ответу и предпочтениям пациента;
- **ХБП G5D на гемодиализе (G5HD):** внутривенное железо предлагается начать или возобновить, если ферритин ≤ 500 нг/мл *и одновременно* TSAT $\leq 30\%$. Это проактивная стратегия: значения не означают, что ферритин 500 нг/мл сам по себе доказывает абсолютный дефицит; они обозначают диапазон, в котором дополнительное железо способно поддерживать эритропоэз и уменьшать потребность в ЭСП;
- **Верхний предохранительный порог для обеих групп:** рутинное железо обычно временно удерживают при ферритине ≥ 700 нг/мл или TSAT $\geq 40\%$. Решение возобновить лечение принимают по динамике показателей, Hb, дозе ЭСП, кровопотере и клинической ситуации, а не по одному анализу;
- железный статус на фоне терапии обычно проверяют каждые три месяца при недиализной ХБП и каждые 1–3 месяца при гемодиализе; исследование проводят раньше после кровотечения, госпитализации, изменения дозы ЭСП/HIF-PHI или неожиданного изменения Hb. При активной системной инфекции внутривенное железо временно откладывают [123].

Интерпретационная настороженность при гиперферритинемии. Ферритин отражает белковый пул хранения железа в гепатоцитах и макрофагах, но одновременно является положительным белком острой фазы. При ХБП G3-G5 хроническая активация IL-6-STAT3 и других воспалительных путей усиливает синтез ферритина и гепсидина; железо секвестрируется в ретикулоэндотелиальных клетках, а его выход через ферропортин уменьшается. Поэтому нормальный или повышенный ферритин не исключает *железо-ограниченный эритропоэз*. У гемодиализных пациентов ферритин статистически связан одновременно с показателями запасов железа и маркерами воспалительно-мальнутритивного синдрома, что делает его онтологически не «чистым запасом», а смешанным биомаркером [124, 125].

Типичный профиль функционального дефицита/секвестрации — нормальный или повышенный ферритин при низкой TSAT. Напротив, низкий ферритин остается относительно специфичным признаком истощения запасов, но чувствительность одиночного порога ограничена: в исследовании с окраской костного мозга у пациентов с анемией и ХБП G3-G5 истощение запасов обнаруживалось примерно у половины больных, тогда как стандартные периферические индексы выявляли значительно меньшую долю [126]. Высокий ферритин также нельзя автоматически объявлять только воспалительным: его повышают повторные введения

железа и трансфузии, болезни печени, инфекция, злокачественные заболевания и метаболический синдром; сочетание устойчиво высокого ферритина с высокой TSAT и накопленной экспозицией железа требует оценки перегрузки.

Практически ферритин сопоставляют как минимум с TSAT и С-реактивным белком. Сочетание высокого ферритина, низкой TSAT и повышенного СРБ поддерживает воспалительную секвестрацию железа; низкие ферритин и TSAT — абсолютный дефицит; высокие ферритин и TSAT повышают вероятность избытка железа. Но это не жесткая трехклеточная классификация: трансферрин является отрицательным белком острой фазы, поэтому снижение его концентрации может искусственно повышать расчетную TSAT, а нормальный СРБ не исключает интермиттирующего или локального воспаления. СРБ служит контекстом интерпретации, а не самостоятельным показанием или противопоказанием к железу.

Общие маркеры при ХСН и ХБП: растворимый рецептор трансферрина и индекс sTfR/log ферритина. Утверждение, что у кардиоренальных пациентов ферритин *всегда* ложно повышен, неверно: интенсивность воспаления неодинакова, а низкий ферритин сохраняет высокую специфичность для истощения запасов. Повышенный ферритин действительно может маскировать дефицит при воспалении, но также отражает введение железа, заболевания печени, инфекцию, метаболические нарушения или перегрузку. Поэтому «слепую зону» нельзя устранить заменой одного абсолютного маркера другим.

Растворимый рецептор трансферрина (sTfR) представляет собой циркулирующий фрагмент мембранного TfR1. Его концентрация возрастает, когда клетки, прежде всего многочисленные эритроидные предшественники, увеличивают экспрессию рецептора из-за недостаточной доставки железа. В отличие от ферритина, sTfR не является классическим положительным белком острой фазы и обычно значительно меньше меняется под прямым влиянием системного воспаления. Это делает его полезным дополнительным маркером при нормальном или высоком ферритине, но не строго пропорциональным «датчиком» клеточного дефицита: концентрация зависит также от массы и активности эритроидного ростка, лечения ЭСП/HIF-PHI, гемолиза, кровопотери и аналитического метода.

Диагностический сигнал можно усилить, сопоставив маркер спроса с маркером запасов:

$$\text{sTfR-F index} = \frac{\text{sTfR}}{\log_{10}(\text{ferritin})}. \quad (2)$$

В проспективном многоцентровом исследовании 145 пациентов с железodefицитной анемией, анемией хронического заболевания либо их сочетанием индекс лучше разделял группы, чем отдельный sTfR: AUC составила 0,87 против 0,74; чувствительность и специфичность индекса составляли 81% и 83%, а сочетание нескольких тестов повышало чувствительность до 92% ценой снижения специфичности до 49%. Следовательно, даже в благоприятной общей гематологической выборке речь не идет о 100%-й точности. Кроме того, только четыре участника имели ХБП, а полученный порог относился к конкретной аналитической системе; авторы прямо отметили отсутствие стандартизации результатов между производителями [270]. В формуле необходимо использовать единицы и референсный интервал лаборатории, а числовой порог одной тест-системы нельзя переносить на другую.

Для ХСН имеются привлекательные, но ограниченные данные прямой валидации. В исследовании с аспирацией костного мозга у 30 пациентов с ишемической HFrEF sTfR лучше других циркулирующих маркеров выявлял истощение

костномозговых запасов: для порога $\geq 1,25$ мг/л AUC составила 0,92, чувствительность 84%, специфичность 100%. Затем в наблюдательной когорте из 791 пациента высокий sTfR был также связан с неблагоприятным прогнозом [271]. Малый размер валидационной подгруппы, один фенотип HFrEF и конкретный метод анализа не позволяют считать этот порог универсальным для всей ХСН, HFrEF или острой декомпенсации; прогностическая связь также не заменяет диагностическую валидацию.

При ХБП ограничения существеннее. sTfR отражает не только дефицит железа, но и суммарную массу и активность эритроидного ростка: он повышается при стимуляции ЭСП, ретикулоцитозе, гемолизе или восстановлении после кровопотери и может быть ложно низким при угнетенном эритропоэзе. У пациентов на гемодиализе, получавших рекомбинантный ЭПО, sTfR описывал активность эритропоэза лучше, чем доступность железа [272]. В другой когорте из 102 пациентов с ХБП G5 на гемодиализе sTfR не коррелировал с ферритином, TSAT или другими показателями железа и не оказался надежным самостоятельным тестом железодефицита [273]. На результат дополнительно влияют недавнее введение железа, HIF-PHI, недостаточный диализ, заболевания костного мозга и аналитическая платформа.

Таким образом, формулировки «совершенно не зависит от воспаления», «строго пропорционален дефициту» и «100%-я точность» для sTfR и его индекса доказательствами не поддерживаются. sTfR и sTfR/ $\log_{10}$ -ферритиновый индекс полезны как *дополнительные* тесты при расхождении ферритина, TSAT, СРБ и клинической картины, особенно до начала ЭСП. Их интерпретируют вместе с Hb, MCV/MCH, Ret-He/CHr или процентом гипохромных эритроцитов, динамикой ЭСП, кровопотерей и воспалением. KDIGO 2026 не использует sTfR-индекс как обязательный порог начала железотерапии; стандартные решения при ХБП по-прежнему основаны прежде всего на ферритине и TSAT с учетом клинического контекста [123].

Если ферритин и TSAT противоречат клинической картине, дополнительно оценивают динамику показателей, дозу ЭСП, ретикулоцитарный Hb (CHr/Ret-He) или процент гипохромных эритроцитов при доступности метода, кровопотерю, альбумин, печеночные показатели и недавнее введение железа. Биопсия костного мозга и МРТ печени не являются рутинными тестами дефицита, но могут применяться в специальных диагностических ситуациях. Следовательно, нефрологическая формула должна звучать так: *гиперферритинемия при ХБП часто отражает воспаление и секвестрацию, но реальный железный статус устанавливается по совокупности ферритина, TSAT, СРБ, клинического контекста и динамики, а не по одному числу* [123].

Таблица 6: Актуальные рекомендации по дефициту железа и анемии в кардионефрологии

Регион и документ	Популяция	Диагностический/лечебный порог	Ограничения перорального пути	Цель Hb или главная клиническая цель
KDIGO 2026	ХБП G3–G5 без диализа	Начать железо, если ферритин < 100 нг/мл и TSAT < 40%, либо если ферритин 100–299 нг/мл и TSAT < 25%	Пероральный или внутривенный путь выбирают индивидуально. При отсутствии достаточного эффекта таблеток через 1–3 месяца, непереносимости, выраженном воспалении/мальабсорбции или необходимости быстрого ответа переходят на внутривенное железо	При ЭСП у взрослых поддерживать Hb ниже 115 г/л; цель индивидуализировать, не стремиться к нормализации
KDIGO 2026	ХБП G5D на гемодиализе (G5HD)	Начать/возобновить внутривенное железо, если ферритин ≤ 500 нг/мл и TSAT ≤ 30%; рутинное железо обычно удерживают при ферритине ≥ 700 нг/мл или TSAT ≥ 40%	Предпочтителен внутривенный путь и проактивное поддерживающее введение: таблетки не компенсируют диализные потери и гепсидиновый блок достаточно надежно	Та же безопасная цель ЭСП: Hb ниже 115 г/л [123]
ESC 2023	Симптомная HFrEF (ФВ ЛЖ ≤ 40%) или HFmrEF (ФВ ЛЖ 41–49%)	Дефицит: ферритин < 100 нг/мл либо 100–299 нг/мл при TSAT < 20%; анемия не обязательна	Внутривенные карбоксимальтозат или деризомальтозат; пероральное железо не показало функциональной эффективности в IRONOUT-HF	Улучшение симптомов/качества жизни — класс I, уровень A; снижение риска госпитализации по поводу ХСН — класс IIa, уровень A, а не класс I [128, 129]
ESC 2021/2023; FAIR-HFrEF 2024	HFrEF (ФВ ЛЖ ≥ 50%)	CBC, ферритин и TSAT периодически исследуют при любом фенотипе ХСН независимо от Hb (скрининг — класс I, уровень C)	FAIR-HFrEF включило только 39 пациентов: карбоксимальтозат улучшил дистанцию шестиминутной ходьбы, но исследование досрочно остановлено и недостаточно для оценки госпитализаций/качества жизни	На 27 августа 2026 года отдельной рекомендации ESC класса IIa для внутривенного железа при HFrEF нет; скрининг не равнозначен показанию к инфузии [122, 128, 206, 151]

Продолжение на следующей странице

Таблица 6: Актуальные рекомендации по дефициту железа и анемии в кардионефрологии (продолжение)

Регион и документ	Популяция	Диагностический/лечебный порог	Ограничения перорального пути	Цель Hb или главная клиническая цель
США: АНА/ACC/HFSA 2022	HFrEF с дефицитом железа	Используются критерии ферритина < 100 нг/мл либо 100–299 нг/мл при TSAT < 20%	Внутривенное железо целесообразно для улучшения функционального статуса и качества жизни; доказанного места FDC ЖПК-фолат в этой популяции нет	Специальной цели Hb для железотерапии при ХСН нет; дефицит лечат и без анемии [152]
Азиатско- Тихоокеанский регион: APSC 2026	ХСН и сердечно- сосудистые заболевания; ХБП	ХСН: < 100 либо 100–299 нг/мл с TSAT < 20%; ХБП без гемодиализа и на гемодиализе — пороги KDIGO 2026	При ХСН пероральное железо не считается эффективной альтернативой; при ХБП путь зависит от диализного статуса и ответа	Скрининг ХСН проводится независимо от Hb; в отделении кардиореанимации трансфузию обычно резервируют для Hb < 70 г/л или < 80 г/л при активной ишемии/кардиогенном шоке [153]
86 Китай: руководство по ХСН 2024	Симптомная HFrEF/HFmrEF с дефицитом железа	Применяется сочетанная оценка ферритина и TSAT; международная англоязычная версия поддерживает внутривенное железо у соответствующих симптомных пациентов	Гепсидин, воспаление и застойная энтеропатия ограничивают таблетки; внутривенное введение позволяет обойти кишечный барьер	Цель — функциональное улучшение и снижение риска декомпенсации; отдельной цели Hb для железнотерапии при ХСН не задано [154]
Япония: JCS/JHFS 2025	Симптомная HFrEF/HFmrEF	Ферритин < 100 нг/мл либо 100–300 нг/мл при TSAT < 20%; скрининг CBC, ферритина и TSAT	Высокодозное пероральное железо дало лишь малое восполнение без улучшения нагрузочной способности; внутривенное железо можно рассматривать при HFrEF/HFmrEF. В Японии его регистрация/возмещение может требовать наличия анемии	ЭСП не рекомендуются для профилактики сердечно-сосудистых событий при ХСН; специальной цели Hb для железнотерапии нет [155]

Продолжение на следующей странице

Таблица 6: Актуальные рекомендации по дефициту железа и анемии в кардионефрологии (продолжение)

Регион и документ	Популяция	Диагностический/лечебный порог	Ограничения перорального пути	Цель Hb или главная клиническая цель
Япония: JSN CKD 2023	Недиализная ХБП с почечной анемией	Железо назначают при подтвержденном дефиците; ферритин и TSAT оценивают совместно	Выбор формы индивидуален; наличие ХБП не означает автоматического запрета таблеток, но неответ требует смены стратегии	Нижний ориентир Hb около 100 г/л индивидуализируют; при ЭСП не следует целиться в $Hb \geq 130$ г/л [156]
Россия: КР ХСН 2024 и анемия при ХБП 2024	Симптомная ХСН с ФВ ЛЖ < 45% для функционального улучшения; недавно госпитализированная ХСН с ФВ < 50% для профилактики повторных госпитализаций; ХБП	ХСН: ферритин < 100 либо 100–299 нг/мл с TSAT < 20%; при ХБП ферритин трактуют только вместе с TSAT и воспалением	Карбоксимальтозат в/в: симптомы/качество жизни — ЕОК IIaA; повторные госпитализации — ЕОК IIaB. Пероральное железо при ХСНнФВ с дефицитом без анемии прямо не рекомендуется	При ХБП цель Hb 100–120 г/л; преднамеренно превышать 130 г/л не следует. Российскую градацию нельзя заменять классами ESC [139, 157]

ИБС и острый коронарный синдром. Руководства по стабильной ИБС/хроническому коронарному синдрому США 2023 года, ESC 2024 года и РФ 2024 года не устанавливают самостоятельных порогов ферритина/TSAT, не рекомендуют рутинную FDC железо-фолат и не задают «кардиологическую» цель Hb. Анемию рассматривают как сопутствующее состояние: устанавливают ее причину, кровопотерю и дефициты, а железо назначают по гематологическим, гастроэнтерологическим или нефрологическим показаниям [158, 159, 160]. Исключение относится не к железотерапии, а к неотложной гемотрансфузии: американское руководство по ОКС 2025 года допускает поддержание Hb около 100 г/л у пациентов с ОКС и анемией без активного кровотечения (класс 2b), а AABV 2025 условно предлагает либеральную трансфузионную стратегию при инфаркте миокарда и Hb < 100 г/л. Эти пороги не являются целями длительной терапии железом или ЭСП [161, 162].

Артериальная гипертензия. Актуальные руководства ESC 2024, АНА/ACC 2025, Китая 2024, Японии JSH 2025 и РФ 2024 посвящены диагностике и целям артериального давления и не создают отдельного определения железодефицита или целевого Hb для неосложненной гипертензии [163, 164, 165, 166, 167]. Поэтому наличие ГБ само по себе не служит показанием ни к железу, ни к фолату, ни к ЭСП/HIF-PHI. При сочетании с ХБП или ХСН применяют пороги соответствующего заболевания; неконтролируемое АД и рост Hb выше безопасного диапазона усиливают сосудистый и тромботический риск и требуют коррекции эритропоэз-стимулирующей терапии.

Итак, три практических вопроса следует разделять: (1) железодефицит диагностируют по заболеванию-специфической комбинации ферритина и TSAT; (2) при симптомной HFrEF/HFmrEF и при гемодиализе пероральный путь принципиально слаб, тогда как при недиализной ХБП он допустим как контролируемая проба; (3) Hb является отдельной мишенью ЭСП/HIF-PHI при почечной анемии, но не основной мишенью железотерапии при HFrEF/HFmrEF. Ни один из этих алгоритмов не дает фиксированной комбинации ЖПК с фолатом преимущества перед адресным восполнением подтвержденных дефицитов.

9.9. Что региональные рекомендации означают для токсикологического сравнения Fe(II) и Fe(III)

Ни один из рассмотренных действующих документов не классифицирует стандартную терапию солями Fe(II) как доказанную причину рака. США, Европа и азиатский консенсус продолжают использовать соли Fe(II) в первой линии, главным образом из-за накопленной доказательной базы, доступности и стоимости. Россия допускает оба валентных класса и отчетливее выделяет переносимость Fe(III), особенно у детей.

При этом современные рекомендации косвенно уменьшают токсикологическую нагрузку Fe(II): отказываются от многократных высоких доз, поддерживают однократный прием или режим через день, требуют ранней проверки ответа и рекомендуют переход на внутривенное железо при неэффективности, воспалении или мальабсорбции. Это соответствует молекулярной логике: чем меньше невоспаленный лабильный пул и ненужная длительность контакта со слизистой, тем ниже вероятность локального окислительного повреждения.

Практический консенсус можно сформулировать так: подтвердить дефицит и его причину; выбрать переносимую форму с достаточной дозой элементарного железа; не увеличивать частоту приема автоматически; оценить ответ через

2–4 недели; продолжить восполнение депо после нормализации Hb; перейти на внутривенный путь при четких показаниях. Выбор Fe(III)-полимальтозного комплекса с фолатом может быть обоснован переносимостью и одновременной потребностью в фолате, но не должен сопровождаться недоказанным обещанием абсолютной онкологической безопасности.

10. Безопасность

10.1. Нежелательные реакции железа

Чаще всего встречаются тошнота, дискомфорт или боль в животе, чувство переполнения, запор либо диарея и темный стул. Потемнение стула ожидаемо и само по себе не означает желудочно-кишечное кровотечение, но дегтеобразный стул с ухудшением состояния требует оценки. Некоторые жидкие препараты железа при длительном контакте могут временно окрашивать зубы; риск зависит от конкретной формы и инструкции. Для жевательных таблеток Биофера окрашивание эмали в инструкции не указано как ожидаемый эффект. Аллергические реакции редки, но возможны [180, 187].

Для сульфата Fe(II) желудочно-кишечная токсичность подтверждена лучше, чем отдаленная канцерогенность. Метаанализ 43 рандомизированных исследований (6831 взрослый) показал увеличение шансов желудочно-кишечных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (OR 2,32; 95% ДИ 1,74–3,08) и внутривенным железом (OR 3,05; 95% ДИ 2,07–4,48); наиболее частыми были запор, тошнота и диарея [46]. Эти симптомы имеют молекулярную основу в локальном редокс-циклировании и воздействии невсосавшегося железа, но клиническая жалоба не является доказательством предракового повреждения у конкретного пациента.

Макромолекулярный ЖПК в ряде исследований переносился лучше сульфата железа, однако это не гарантировано для каждого пациента. Сравнение зависит от эквивалентной дозы, режима, учета прекращения лечения и дизайна исследования [16, 17]. «Трехвалентное» не означает автоматически «безопасное»: передозировка железом, особенно у ребенка, является неотложным состоянием. Препарат следует хранить вне доступа детей.

Таблица 7: Слизистые повреждения и запор: что действительно можно сравнить для Fe(II) и ЖПК

Исход	Соли Fe(II)	ЖПК	Ограничение интерпретации
Эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ	Iron pill gastropathy морфологически подтверждена для твердых таблеток железа; в отобранной серии желудочных биопсий эрозии сопровождали 29 из 46 случаев отложения железа	Сопоставимой человеческой эндоскопической серии, позволяющей вычислить частоту эрозий при ЖПК, нет; в животных моделях повреждение было менее выраженным	29/46 — доля среди уже выявленных биопсий с железом, а не риск среди всех принимающих Fe(II); прямую сравнительную частоту рассчитать нельзя [281, 119]
Запор у беременных	В РКИ: 9/39, или 23,1%, при FeSO ₄	1/41, или 2,4%, при ЖПК	Одно исследование, небольшая выборка, беременность и конкретные дозы; результат не является универсальной частотой [17]
Все зарегистрированные ЖКТ-реакции у беременных	22/39, или 56,4%, при FeSO ₄	12/41, или 29,3%, при ЖПК	Открытая симптоматика и ограниченный размер исследования; эффективность по приросту Hb была сопоставима [17]
Все ЖКТ-реакции у детей	50,9% при FeSO ₄ дважды в сутки	26,9% при ЖПК один раз в сутки	Одновременно различались химическая форма и кратность приема; исследование не оценивало фиксированную комбинацию с фолатом [319]

Продолжение на следующей странице

Таблица 7: Слизистые повреждения и запор: что действительно можно сравнить для Fe(II) и ЖПК (продолжение)

Исход	Соли Fe(II)	ЖПК	Ограничение интерпретации
Запор у взрослых в исследованиях FeSO ₄	В метаанализе отдельных РКИ ориентировочная частота составляла около 12%; общие шансы ЖКТ-реакций были выше, чем при плацебо	Метаанализ не создавал единой сопоставимой оценки запора для ЖПК	Нельзя объединять разные дозы, популяции и определения события в одно число «частоты запора от железа» [46]

Таким образом, лучшая переносимость ЖПК поддержана рядом сравнительных исследований, особенно по запору, тошноте и общей частоте жалоб. Но термин «цитопротекция» следует ограничивать: экспериментальные модели показывают меньшее окислительное и морфологическое повреждение, тогда как человеческих исследований с плановой эндоскопией до и после эквивалентных курсов FeSO₄ и ЖПК недостаточно для доказательства предотвращения эрозий и язв. Клиническая жалоба на задержку стула также не равна эндоскопическому повреждению и должна анализироваться отдельно.

10.2. Фармакоэкономика: цена препарата и полная стоимость успешного курса

Наименьшая цена упаковки не всегда означает наименьшую стоимость достижения клинической цели. Для организатора здравоохранения корректной единицей результата является не выданная таблетка, а пациент, который завершил достаточный курс, получил ожидаемый прирост Hb и восстановил запасы без ненужных визитов, исследований и смены пути введения. Полная стоимость включает приобретение препарата, лабораторный мониторинг, нежелательные реакции, потерю приверженности, повторные консультации, обследование предполагаемого «неответа», замену формы и, при необходимости, инфузионное лечение.

Частоту желудочно-кишечных реакций нельзя обозначать одной универсальной величиной 30–50%. В обзорах разных препаратов и дизайнов приводились общие частоты около 32% для сульфата, 47% для fumarата и 31% для глюконата Fe(II), но в метаанализе РКИ объединялись отношения шансов, а частоты отдельных симптомов при FeSO₄ были существенно ниже: около 12% для запора, 11% для тошноты и 8% для диареи. Литература сообщает о неисполнении назначений вплоть до 50% в отдельных контекстах, однако это не означает, что половина всех пациентов обязательно прекращает лечение [46].

Таблица 8: Компоненты полной стоимости стратегии восполнения железа

Компонент	Простая соль Fe(II)	Пероральный ЖПК	Внутривенное железо
Приобретение	Обычно наиболее низкая цена дозы	Часто более высокая цена упаковки	Высокая цена препарата и процедуры; зависит от комплекса и числа инфузий
Переносимость и приверженность	ЖКТ-реакции могут привести к снижению дозы, пропускам или отмене	В части сравнительных исследований ЖКТ-переносимость лучше, но не у всех пациентов	Нет ежедневных ЖКТ-реакций таблеток, но имеются инфузионные риски и необходимость наблюдения
Ресурсы системы	Рецепт, контроль анализов; при неответе возможны дополнительные визиты и смена терапии	Те же базовые ресурсы; потенциальная экономия возникает только если лучшая переносимость действительно повышает завершение курса	Венозный доступ, кресло/помещение, персонал, расходные материалы, мониторинг реакции; число посещений зависит от допустимой разовой дозы
Клиническая пригодность	Часто первая линия при неосложненной ЖДА	Альтернатива при предпочтении пациента или проблемах переносимости; эффективность проверяют по Hb и запасам	Предпочтителен при тяжелой анемии, мальабсорбции, выраженном воспалении, неответе/непереносимости либо необходимости быстрого восполнения

Прямые данные не подтверждают безусловное экономическое превосходство ЖПК. В рандомизированном исследовании 100 беременных женщин ЖПК переносился лучше по ряду показателей, однако сульфат Fe(II) обеспечивал более быстрый ранний гематологический ответ и при локальных ценах был признан более экономически эффективным [16]. Результат ограничен одной страной, беременностью, использованными дозами и ценами 2000-х годов, поэтому его нельзя переносить на современную систему закупок, но он опровергает формулу «лучшая переносимость автоматически делает ЖПК дешевле».

Также не доказано, что выбор ЖПК сам по себе исключает назначение антацидов, спазмолитиков или слабительных. Такие препараты не должны рутинно добавляться для маскирования нежелательных реакций железа: антациды и кислотоподавляющая терапия могут дополнительно ухудшать всасывание, а появление стойких симптомов требует пересмотра дозы, режима, диагноза и формы. Возможные сбережения от меньшего числа симптомов, визитов или переходов на

внутривенный путь должны быть показаны в локальной модели либо исследовании использования ресурсов, а не предполагаться заранее.

Жевательная таблетка не требует венозного доступа, инфузионного оборудования и наблюдения после введения, но это преимущество относится ко *всем* эффективным пероральным формам, а не уникально к ЖПК. На додиализной стадии ХБП решение между пероральным и внутривенным путем учитывает тяжесть дефицита, воспаление, скорость требуемого ответа, переносимость, венозный доступ, предпочтения пациента и локальную стоимость; при гемодиализе часть инфраструктуры уже существует, что меняет экономическое сравнение [123].

Итоговая фармакоэкономическая формула имеет вид

$$C_{\text{успешного курса}} = \frac{C_{\text{препарата}} + C_{\text{мониторинга}} + C_{\text{нежелательных реакций}} + C_{\text{визитов}} + C_{\text{смены стратегии}}}{P(\text{завершение курса и достижение цели})}.$$

ЖПК может оказаться рациональным выбором у пациента, который не переносит соли Fe(II), но заявлять универсальную экономию для всех пациентов без сравнительных данных о ценах, приверженности и клиническом ответе нельзя.

10.3. Наименования, производители и цены: региональный срез

Дата проверки открытых источников — 15 сентября 2026 г. Ценовая выборка охватывает 12 рынков: США, РФ, Швейцарию, Румынию, Венгрию, Словакию, Турцию, Малайзию, Бангладеш, Пакистан, Индию и Индонезию. Дополнительно разобраны ограничения поиска точной комбинации во Франции и Германии. Это не исчерпывающий международный реестр. Основной объект сравнения — пероральная фиксированная комбинация ЖПК с фолиевой кислотой; продукты с иной дозировкой или дополнительными компонентами вынесены отдельно. Во всех строках доза железа означает количество *элементарного железа*, а не массу комплекса. Стоимость монопрепарата железа или отдельно приобретенной фолиевой кислоты не подменяет цену фиксированной комбинации.

Сведения о составе и компаниях сопоставлены с инструкциями, национальными реестрами и материалами изготовителей; цены — с карточками продавцов либо явно обозначенным ценовым справочником. *Производитель готовой формы, держатель регистрационного удостоверения и местный импортер могут быть разными юридическими лицами.* Например, малайзийский реестр указывает для Maltofer Fol производителя Corden Pharma Fribourg SA и держателя/импортера Zuellig Pharma Sdn. Bhd., тогда как в Румынии держателем регистрации выступает Vifor France S.A. Одно обозначение «Vifor» в аптечной карточке не устанавливает производственную площадку конкретной упаковки [349, 344].

Таблица 9: ЖПК с фолиевой кислотой: выбранные рынки и опубликованные цены, проверка 15 сентября 2026 г.

Рынок	Название, состав и упаковка	Производитель / держатель регистрации	Цена и источник
РФ, Москва	Мальтофер Фол; 100 мг Fe + 0,35 мг фолиевой кислоты; 30 жевательных таблеток	Корден Фарма Фрибур СА, Швейцария; держатель РУ — Вифор (Интернэшнл) Инк. Площадку проверяют по упаковке	Apteka.ru: 907,00 RUB, именно «последняя цена», с уведомлением о поступлении; не подтвержденная цена доступного заказа [179, 340]
РФ, Москва	Биофер; 100 мг Fe + 0,35 мг фолиевой кислоты; 30 или 60 жевательных таблеток	Micro Labs Ltd. (Микро Лабс Лимитед), Индия; препарат представлен на российском сайте компании. Состав сверяется с опубликованной инструкцией	Apteka.ru, карточка №30: 569 RUB за 30 таблеток, вариант №60 — 895 RUB. Цены конкретных упаковок, не средняя цена по РФ [370, 371, 372]
Швейцария (вне ЕС)	Maltofer Fol; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 жевательных таблеток	Держатель регистрации — Vifor (International) Inc.; дистрибьютор — Vifor Pharma Switzerland SA. Площадка не выводится из имени держателя	Coop Vitality: 9,90 CHF за 30 таблеток; получение в аптеке. Не индивидуальная страховая доплата [341, 342, 343]
Румыния (ЕС)	Maltofer Fol; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 жевательных таблеток	Vifor France S.A. — держатель регистрации по ANMDMR; код упаковки W51229001	30,61 RON: запись Farmacia Tei от 10.09.2026, совпадает с новой поисковой карточкой Pfarma. Отпуск в аптеке по рецепту [344, 345, 346]
Венгрия (ЕС)	Maltofer Fol; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 жевательных таблеток	Vifor France — держатель регистрации OGYI-T-05718/06. Phytotec Hungária — местная компания бренда, не установленная этой записью площадка изготовления	PATIKA24: 4 290 HUF за 30 таблеток, без доставки. Наличие уточняют при заказе [358, 359, 360]
Словакия (ЕС)	Maltofer Fol; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 жевательных таблеток	Vifor France — держатель регистрации 12/0855/92-S; код упаковки ŠÚKL 25766. В листке-вкладыше эта же компания указана в рубрике держателя и производителя	ADC.sk, строка 09/2026: максимальная цена 5,23 EUR; доплата пациента 3,97 EUR, возмещение 1,26 EUR. Это не три альтернативные цены [361, 362, 363]

Продолжение на следующей странице

Таблица 9: ЖПК с фолиевой кислотой: выбранные рынки и опубликованные цены, проверка 15 сентября 2026 г. (продолжение)

Рынок	Название, состав и упаковка	Производитель / держатель регистрации	Цена и источник
Турция	Ferrum Hausmann Fort; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 таблеток в пленочной оболочке	Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. — компания препарата и держатель регистрации по инструкции	229,13 TRY по Vademecum; дата действия цены 01.04.2026. Справочная цена, не проверенный аптечный заказ [347, 348]
Малайзия	Maltofer Fol Chewable Tablet; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 жевательных таблеток	Corden Pharma Fribourg SA, Швейцария; держатель/импортер — Zuellig Pharma Sdn. Bhd.; регистрация MAL19911914X	Alpro Pharmacy: 28,90 MYR по акции, исходная цена 38,00 MYR; доставка отдельно. Наличие уточняют при заказе [349, 350, 351]
Пакистан	Maltofer FOL; 100 мг Fe + 0,35 мг; 30 жевательных таблеток	Препарат представлен в официальном портфеле The Searle Company Ltd. Карточка подтверждает состав и упаковку, но не называет площадку выпуска	Al-Rehman Pharmacy: 588,00 PKR за 30 таблеток; доставка отдельно. У DWatson та же цена, но статус «нет в наличии» [364, 365, 366]
Индонезия	Maltofer Fol Tablet Kunyah; 100 мг Fe + 0,35 мг; 6 жевательных таблеток в блистере, 5 блистеров в коробке	Combiphar: состав подтвержден официальным сайтом бренда; K24Klik указывает Combiphar в поле изготовителя. Код KFA 93012660	K24Klik: 28 398 IDR за один блистер из 6 таблеток, не за коробку №30. Цена зависит от выбранной аптеки; доставка отдельно [373, 374]

Ограничения ценового среза. Веб-страница, поисковая карточка и сохраненная версия страницы могут обновляться неодновременно. Для румынских аптек обнаружены старые сохраненные страницы с 30,06 RON и более новые записи сентября 2026 г. с 30,61 RON; в таблице использована более новая датированная запись. Это не диапазон одновременных предложений. Цены приведены в исходных валютах без пересчета по обменному курсу; доставка, страховое возмещение, индивидуальные скидки и расходы на обследование не унифицированы. Наличие карточки, особенно с пометкой «последняя цена», не доказывает наличие препарата в продаже [345, 346, 340, 351].

В Пакистане сведения продавцов о компании неоднородны: DWatson и Al-Rehman указывают CSL Vifor, тогда как Healthwire — Obs-Ni. Поэтому в таблице использована подтвержденная официальным сайтом принадлежность продукта к портфелю Searle, без вывода о юридическом держателе регистрации или месте выпуска конкретной партии. У Healthwire одновременно доступны варианты выбора блистера из 10 таблеток и коробки из трех блистеров; отображаемую цену без однозначно выбранной единицы нельзя переносить в строку упаковки № 30 [364, 366, 365, 367].

В Словакии цена 5,23 EUR и доплата 3,97 EUR относятся к разным видам расходов: в справочнике оставшиеся 1,26 EUR отнесены к страховщику. Для

сопоставления с полной розничной ценой в другой стране используют полную стоимость, а не только доплату. Из таблицы ADC.sk взята строка сентября 2026 г.; опубликованная там же строка октября не обозначается как уже действующая на дату проверки. Сведения справочника о возмещении не заменяют проверку права конкретного пациента на него [363].

Российские и индонезийские упаковки. Для Биофера 569 RUB за №30 соответствуют приблизительно 18,97 RUB за таблетку, а 895 RUB за №60 — 14,92 RUB за таблетку; это расчет по двум предложениям одного продавца, не оценка стоимости успешного курса. Большая упаковка дешевле в пересчете на единицу, но требует большей единовременной оплаты [372]. Для индонезийского Maltofer Fol единица продажи также принципиальна: кроме блистера из 6 таблеток, Halodoc публикует предложение из пяти блистеров (30 таблеток) за 120 900 IDR. Последняя сумма является самостоятельным предложением другого продавца, а не результатом умножения цены K24Klik на пять [374, 375]. Совпадение номинальных доз в этих строках не заменяет проверку локальной инструкции и состава вспомогательных веществ.

10.3.1. США и азиатские формы с иным составом: границы сопоставимости

Для США в выполненном поиске не удалось подтвердить актуальное местное предложение именно Maltofer Fol (ЖПК 100 мг + фолиевая кислота 0,35 мг) вместе с его регистрационным статусом. Поэтому американская цена этой точной комбинации не указывается; отсутствие подтверждения не трактуется как доказательство запрета. Наличие NDC, инструкции в DailyMed или обозначения Rx само по себе не доказывает одобрение FDA: например, маркировка Niferex компании Avion содержит категорию *unapproved drug other* и обозначение *Rx Only Dietary Supplement*. Современный Niferex содержит ferrous asparto glycinate, а не ЖПК; он не является прямым американским аналогом рассматриваемой комбинации [352].

Таблица 10: Продукты с иным составом: цены не означают взаимозаменяемость с ЖПК 100 мг + фолиевая кислота 0,35 мг

Рынок и название	Состав на единицу	Компания и ограничение идентификации	Упаковка и цена
США: Ferrex 150 Forte	150 мг Fe в полисахаридном комплексе + 1 мг фолиевой кислоты + 25 мкг цианокобаламина. Идентичность комплекса ЖПК не установлена	Продавец указывает Breckenridge. Архивная маркировка: изготовитель Contract Pharmacal Corp., дистрибьютор Breckenridge Pharmaceutical; текущую площадку проверяют по партии	Hargraves Online Healthcare: 100 капсул, 14,99 USD без доставки. Не цена 30 капсул и не страховая доплата [353, 354]

Продолжение на следующей странице

Таблица 10: Продукты с иным составом: цены не означают взаимозаменяемость с ЖПК 100 мг + фолиевая кислота 0,35 мг (продолжение)

Рынок и название	Состав на единицу	Компания и ограничение идентификации	Упаковка и цена
Бангладеш: Ирес-Plus	47 мг Fe в составе ЖПК + 0,5 мг фолиевой кислоты + 22,5 мг элементарного цинка; таблетки в пленочной оболочке	Aristopharma Ltd., Бангладеш; состав и заводская упаковка 100 таблеток подтверждены изготовителем	Arogga: 45,00 BDT за блистер 10 таблеток по акции, исходная цена 50,00 BDT. Не цена коробки из 100 таблеток [356, 357]
Индия: Orofer Capsule	По воспроизведенному продавцом составу: 100 мг Fe в ЖПК + 550 мкг (0,55 мг) фолиевой кислоты; твердая капсула	Tata 1mg указывает Emcure Pharmaceuticals Ltd., площадку в Jammu. Это сведения карточки продавца; локальный регистрационный статус независимо не подтвержден	Tata 1mg, выбранный регион Gurgaon: 186 INR за блистер 10 капсул; MRP 219 INR. Дополнительные купоны и доставка не включены [368]

Для Ferrex 150 Forte историческая маркировка не подтверждает текущий регистрационный статус: в воспроизведенной записи указаны категория *unapproved drug other* и дата окончания маркетинга 30.05.2012. Существующее предложение продавца фиксируется отдельно от этой архивной записи. Нельзя смешивать Ferrex 150 Forte с Ferrex 150 Forte Plus: для Plus компания публикует отдельную карточку и категорию *Medical Foods* [353, 354, 355]. Ирес-Plus также не является дозовым эквивалентом Maltofer Fol: отличаются количество железа, доза фолата и наличие цинка [356, 350].

Особенности индийской номенклатуры. Для Orofer Capsule приведена капсула с 550 мкг фолиевой кислоты, то есть с иной дозой фолата, чем у Maltofer Fol 100 мг/0,35 мг. Карточка Tata 1mg описывает продукт как *health supplement*; это обозначение продавца не приравнивается к подтверждению регистрации лекарственного препарата. Указанное там количество 100 капсул в заводской коробке не меняет единицу продажи выбранного предложения — блистер из 10 капсул [368, 350]. Суффикс торгового названия принципиален: в опубликованной стенограмме Emcure отдельно отождествляет Orofer XT с аскорбатом двухвалентного железа, а Orofer FCM — с карбоксимальтозатом железа. Их цены не включены в сравнение ЖПК с фолиевой кислотой [369].

10.3.2. Франция и Германия: найденный препарат не всегда является искомой комбинацией

Франция. Национальная база лекарственных препаратов подтверждает Tardyferon B9 компании Pierre Fabre Medicament: 50 мг элементарного железа в форме *сульфата Fe(II)* и 0,35 мг фолиевой кислоты, 30 таблеток в пленочной оболочке. Несмотря на совпадение дозы фолата, это не ЖПК и не препарат Fe(III). База указывает свободное ценообразование и отсутствие возмещения для данной упаковки; ее цену нельзя представлять как французскую цену Maltofer Fol. В вы-

полненном поиске не удалось независимо подтвердить одновременно актуальную французскую регистрацию и местное розничное предложение точной комбинации ЖПК 100 мг + фолиевая кислота 0,35 мг. Это ограничение проверки, а не утверждение об отсутствии препарата или запрете его обращения [376].

Германия. Проверенная опубликованная компанией Fachinformation для Ferrum Hausmann, Lösung относится к пероральным каплям с 50 мг железа в 1 мл, без фолиевой кислоты в составе действующих веществ. Упоминание Ferrum Hausmann Fol в описании клинических исследований внутри этой инструкции не подтверждает текущую продажу именно фиксированной комбинации в Германии. Поэтому цена капель не включается в таблицу ЖПК с фолатом. Актуальное местное предложение точной комбинации 100 мг/0,35 мг с подтвержденным регистрационным статусом в рамках данной проверки также не установлено [377].

Практический вывод. При закупке или продолжении терапии за рубежом сверяют химическую форму железа, количество элементарного Fe, дозу и форму фолата, дополнительные компоненты, размер упаковки и локальный статус продукта. Выборка не устанавливает доступность тех же брендов во всех странах ЕС или Азии. Дату клинической актуализации монографии следует отличать от даты обновления рыночных сведений.

10.4. Риски фолиевой кислоты

Обычные профилактические дозы, как правило, хорошо переносятся. Главная клиническая опасность необоснованной монотерапии высокими дозами — маскирование гематологических проявлений дефицита В₁₂ при продолжающемся неврологическом поражении. Верхний допустимый уровень для синтетического фолата у взрослых из добавок и обогащенных продуктов обычно указывается как 1 мг/сут, но лечебные и акушерские схемы высокого риска могут превышать его под медицинским наблюдением [12].

10.4.1. Неврологическая безопасность: исключить дефицит В12 до высоких доз фолата

Критическое правило лекарственной безопасности. До начала длительной терапии фолиевой кислотой в дозе ≥ 1 мг/сут необходимо оценить витамин В₁₂; при макроцитозе, неврологических симптомах, мальабсорбции, аутоиммунном гастрите, строгом веганстве или другом высоком риске В₁₂ проверяют независимо от дозы фолата. При обоснованном подозрении на неврологический В₁₂-дефицит лечение кобаламином начинают без ожидания полного лабораторного обследования и до либо одновременно с фолатом.

Механизм фолатного маскирования и его неврологические последствия подробно рассмотрены в подразделе 5.3. В практическом алгоритме первично определяют общий или активный В₁₂; пограничный результат уточняют метилмалоновой кислотой и/или гомоцистеином с учетом функции почек. При сочетанном дефиците кобаламин начинают до либо одновременно с фолатом, не используя нормализацию Hb или MCV как доказательство восстановления В₁₂-статуса [289, 13].

Это предостережение не отменяет стандартную периконцепционную профилактику. Одна таблетка комбинации содержит 0,35 мг фолиевой кислоты, но повторные дозы и параллельные добавки меняют суммарную экспозицию; поэтому учитывают все источники синтетического фолата.

Термин «без метилкобаламина» также слишком узок: метилкобаламин является одной из активных форм, но клинически применяются и другие эффективные препараты V_{12} , прежде всего гидроксокобаламин и цианокобаламин, с выбором пути и режима по причине дефицита, выраженности неврологических проявлений и локальным рекомендациям [289].

10.4.2. Гемодиализ, макроцитоз и отдельная оценка фолата и витамина V_{12}

Пациенты на гемодиализе действительно подвержены недостаточности водорастворимых витаминов из-за диетических ограничений, сниженного аппетита, лекарственных взаимодействий, воспаления и потерь во время процедуры. Однако фолат и витамин V_{12} нельзя объединять как одинаково диализируемые вещества. Фолат имеет небольшой циркулирующий пул и измеримо удаляется при высокоэффективном гемодиализе; в исследовании пациентов без витаминных добавок одна процедура приводила к значимым потерям фолиевой кислоты [136]. Кобаламин также водорастворим, но значительно крупнее и циркулирует преимущественно связанным с транскобаламином и гаптокоррином, поэтому его диализные потери менее предсказуемы и обычно не считаются главным механизмом дефицита. Риск V_{12} повышают недостаточное поступление, атрофический гастрит/пернициозная анемия, мальабсорбция, операции на желудке или подвздошной кишке, прием метформина либо ингибиторов протонной помпы и нарушения клеточного транспорта при уремии.

Макроцитоз при гемодиализе не является специфическим маркером одного витаминного дефицита. Помимо недостатка фолата или V_{12} , его могут поддерживать ретикулоцитоз на фоне ЭСП, гипотиреоз, болезнь печени, алкоголь, лекарственные препараты, миелодисплазия и изменения объема эритроцитов, связанные с диализом; в наблюдательных когортах увеличение MCV встречалось даже при нормальных измеренных уровнях V_{12} и фолата [137]. Поэтому уменьшение MCV после назначения комбинированного препарата подтверждает восстановление синтеза ДНК, но не устанавливает, какой именно дефицит был причиной, и не доказывает нормализацию тканевого статуса V_{12} .

Фолатное маскирование при гемодиализе подчиняется общему механизму, описанному в подразделе 5.3: улучшение Hb и MCV не восстанавливает кобаламин-зависимые реакции. Специфика этой группы состоит в том, что клинические симптомы и метаболические маркеры приходится интерпретировать на фоне уремии и измененного клиренса [13, 14].

Практическое правило для нефролога. До начала длительной фолатсодержащей терапии следует отдельно оценить V_{12} и фолат, если имеются макроцитоз, гиперсегментация нейтрофилов, необъяснимая гипореспонсивность к ЭСП, мальнутриция, когнитивные либо неврологические симптомы. Нормальный MCV после фолата не исключает V_{12} -дефицит. Изолированный сывороточный V_{12} также несовершенен при терминальной ХБП: концентрация может быть нормальной или высокой из-за измененного связывания и клиренса, тогда как метилмалоновая кислота и гомоцистеин могут повышаться вследствие самой почечной недостаточности. Пограничный результат сопоставляют с клиникой, мазком крови, динамикой показателей и, если доступно, холотранскобаламином; интерпретация ММА требует поправки на функцию почек [138, 123]. При неврологической симптоматике и обоснованном подозрении лечение V_{12} не следует откладывать до исчезновения макроцитоза или получения идеального лабораторного подтверждения.

10.5. Противопоказания и ситуации, где комбинация не решает проблему

Комбинация не должна применяться при перегрузке железом (например, гемохроматоз), нарушении утилизации железа, повторных трансфузиях без оценки баланса, анемии без доказанного дефицита железа или гиперчувствительности к компонентам. Осторожность нужна при активной инфекции и воспалении. Талассемия не является показанием к железу без подтвержденного сопутствующего дефицита. Фолат не заменяет витамин В₁₂, а препарат не останавливает источник кровотечения.

10.5.1. Когда исключать HFE-гемохроматоз перед длительной железотерапией

HFE-гемохроматоз I типа характеризуется не сидеропенией, а неадекватно усиленным кишечным всасыванием железа, ранним повышением насыщения трансферрина и последующим накоплением железа в печени и других органах. Наибольшее значение имеет гомозиготность по *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y). Простое гетерозиготное носительство C282Y или p.His63Asp (H63D) может сопровождаться небольшими отклонениями железных показателей, но редко вызывает клинические осложнения перегрузки. Даже генотип C282Y/H63D является низкопенетрантным: в десятилетнем наблюдении 247 компаунд-гетерозигот документированная перегрузка была отмечена у 10,1%, а заболевание, связанное с перегрузкой, — у 5,3%; риск был выше у мужчин и при дополнительных факторах [73].

Поэтому поголовное HFE-генотипирование перед каждым длительным курсом перорального железа не рекомендуется. Сначала повторно определяют ферритин и TSAT, желательно вне острого воспаления, одновременно оценивая CRP, показатели печени, алкоголь, метаболический синдром, трансфузии и прием железосодержащих средств. Низкие ферритин и TSAT подтверждают абсолютный дефицит и противоречат активному классическому HFE-перегрузочному фенотипу. Изолированно повышенный ферритин неспецифичен и часто отражает воспаление, стеатотическую болезнь печени, алкоголь, опухоль или цитолиз; решающим ранним сигналом гемохроматоза является стойко повышенная TSAT.

Согласно EASL, HFE-гемохроматоз подозревают при TSAT > 45% и ферритине > 200 мкг/л у женщин, а у мужчин и женщин после менопаузы — при TSAT > 50% и ферритине > 300 мкг/л. У пациента европейского происхождения с таким фенотипом исследуют прежде всего C282Y; для гомозиготы C282Y сочетания биохимических критериев достаточно для предварительного диагноза. При другом HFE-генотипе повышенные TSAT и ферритин сами по себе не доказывают наследственный гемохроматоз: требуется подтверждение печеночной перегрузки с помощью MPT или, значительно реже, биопсии и исключение вторичных причин [72].

Алгоритм перед длительным курсом железа.

1. Подтвердить показание: CBC, ферритин, TSAT и CRP; определить источник дефицита, а не назначать железо только по Hb.
2. Если TSAT низка и ферритин снижен, лечить подтвержденный дефицит с обычным мониторингом. Носительство HFE само по себе не отменяет возможность реальной кровопотери или мальабсорбции.
3. Если TSAT стойко $\geq$ 45% либо одновременно повышены TSAT и ферритин,

не начинать эмпирический длительный курс до повторной проверки, оценки вторичных причин и решения вопроса об НФЕ-тестировании/направлении к гематологу или гепатологу.

4. Если выявлена биохимическая или МРТ-подтвержденная перегрузка, дополнительное железо противопоказано. Если у носителя НФЕ независимо доказан абсолютный дефицит, возможен ограниченный курс под контролем Hb, ферритина и TSAT; генотип не заменяет текущий фенотип.

Необоснованный многомесячный прием способен увеличивать железную нагрузку у предрасположенного пациента, однако утверждение, что обычный курс ЖПК неизбежно «провоцирует органотоксичность» у любого гетерозиготного носителя C282Y или H63D, доказательствами не поддерживается. Опасность создают подтвержденная перегрузка, высокая суммарная доза и отсутствие мониторинга, а не факт носительства сам по себе.

10.5.2. Почему таблетки могут быть неэффективны при ХСН и ХБП

Гепсидиновый блок. При ХБП и части фенотипов ХСН сохраняющееся воспаление, прежде всего повышенная активность IL-6, поддерживает синтез гепсидина гепатоцитами; при ХБП дополнительно уменьшается его почечный клиренс. После связывания IL-6 с рецепторным комплексом IL-6R/gp130 активируются JAK1/JAK2 и фосфорилируется STAT3; димер STAT3 перемещается в ядро и связывается с регуляторным участком промотора *HAMP*, усиливая транскрипцию гепсидина [243]. Однако слово «стойко» относится к продолжающемуся воспалительному сигналу, а не к единичному повышенному анализу IL-6: итоговая концентрация гепсидина одновременно зависит от BMP/SMAD-сигнала запасов железа, эритропоэтической потребности и эритроферрона.

Гепсидин связывается с ферропортином на базолатеральной мембране энтероцита и сначала непосредственно окклюдирует канал, быстро прекращая экспорт Fe(II). Затем комплекс подвергается убиквитинированию, эндоцитозу и лизосомной деградации, вследствие чего уменьшается количество ферропортина на поверхности клетки [246, 247, 248]. Формулировка «полностью разрушает ферропортин» некорректна: степень удаления зависит от концентрации и длительности воздействия гепсидина, типа клетки и синтеза нового экспортера; при снижении гепсидина мембранный пул может восстанавливаться. Поэтому апикальное поступление железа в энтероцит еще не означает системного всасывания: металл задерживается в клетке, включается в ферритин и в значительной части теряется при естественном слущивании кишечного эпителия. Тот же механизм удерживает железо в макрофагах и формирует функциональный дефицит. Ни более высокая таблетированная доза, ни присоединение фолиевой кислоты к ЖПК не обходят ось гепсидин-ферропортин.

Застойная энтеропатия при ХСН. Повышенное центральное и брыжеечное венозное давление вызывает венозное полнокровие, отек стенки кишки, нарушение микроциркуляции и барьерной функции. У пациентов с ХСН описаны увеличенная толщина кишечной стенки, повышенная проницаемость и нарушения транспортной функции слизистой [127]. Это способно дополнительно уменьшать и делать непредсказуемой биодоступность перорального железа, особенно при правожелудочковой недостаточности и клинически выраженном застое. Однако застой не одинаков у всех пациентов с ХСН, а отдельные исследования не подтверждают универсального сведения всасывания «к минимуму»; поэтому механизм следует применять к конкретному фенотипу, а не ко всем больным автоматически.

Уремическая энтеропатия при ХБП G3b-G5. По мере снижения СКФ, особенно при ХБП G3b-G5, уменьшаются фильтрация и канальцевая секреция растворенных веществ, накапливаются мочевины и белок-связанные микробные метаболиты. Индол и п-крезол образуются кишечной микробиотой из аминокислот, после всасывания превращаются преимущественно в индоксилсульфат (IS) и п-крезилсульфат (pCS). Из-за сильного связывания с альбумином эти токсины плохо удаляются обычным диализом. Одновременно уремия меняет питание и моторику кишки, повышает поступление мочевины в просвет и способствует дисбиозу, формируя двунаправленную ось «кишечник-почка».

Экспериментальное повреждение плотных контактов. В плазме пациентов с терминальной почечной недостаточностью содержится смесь уремических факторов, которая в культуре Caco-2 снижала трансэпителиальное сопротивление, повышала проницаемость и вызывала почти полное истощение клаудина-1 со снижением ZO-1 и окклюдина [249]. В моделях ХБП у крыс уменьшалось содержание клаудина-1, окклюдина и ZO-1 не только в толстой кишке, но также в желудке, тощей и подвздошной кишке, то есть в отделах, определяющих обработку и всасывание перорального железа [250, 251].

Для IS получена более специфическая причинная модель. В энтероцитарных культурах, мышцах с введением IS и мышцах с ХБП индоксилсульфат активировал ось IRF1-DRP1, нарушал митофагию, усиливал митохондриальную фрагментацию и окислительный стресс, снижал трансэпителиальное сопротивление и увеличивал парацеллюлярную проницаемость. Генетическое или фармакологическое торможение этой оси частично восстанавливало барьер [252]. В биоптатах толстой кишки пациентов с ХБП также обнаружены уменьшение экспрессии/неправильная локализация окклюдина и клаудина-1, что подтверждает наличие барьерного фенотипа у человека, хотя небольшая выборка и клиническая неоднородность не позволяют приписать его одному токсину [253].

Роль pCS требует осторожной формулировки. Индоксилсульфат имеет прямые экспериментальные данные повреждения энтероцитов, тогда как для системного p-крезилсульфата доказательства непосредственного разрушения плотных контактов менее последовательны. pCS надежно отражает микробно-уремическую нагрузку и обладает системными провоспалительными/эндотелиальными эффектами, но часть кишечного повреждения может быть связана с его просветным предшественником п-крезолом, мочевиной, аммиаком, окислительным стрессом и всей смесью уремической плазмы. Поэтому утверждение «IS и pCS одинаково и напрямую разрушают tight junctions» было бы чрезмерным.

Как это связано с железом. Нарушение плотных контактов само по себе означает рост парацеллюлярной проницаемости, а не автоматическое уменьшение транспорта железа: лечебное железо поступает преимущественно трансцеллюлярно через специализированную обработку апикальной мембраной, внутриклеточный пул и экспорт ферропортином. Однако уремическая энтеропатия отражает более широкую дисфункцию энтероцита — повреждение митохондрий и щеточной каймы, воспаление, дисбиоз, изменение моторики и сокращение эффективной транспортной поверхности. Одновременно системное воспаление и снижение почечного клиренса повышают гепсидин, блокирующий ферропортиновый выход железа из энтероцита. Иными словами, уремические факторы создают митохондриальную и барьерную дисфункцию эпителия, а гепсидин — базолатеральный ферропортиновый блок; совместно эти механизмы уменьшают эффективное поступление перорального железа в кровь.

Прямое клиническое подтверждение общей мальабсорбции получено в небольшом исследовании: после приема 100 мг двухвалентного железа пациенты

на поддерживающем гемодиализе всасывали меньше железа, чем здоровые добровольцы; снижение сохранялось даже у уремических пациентов с подтвержденным дефицитом железа [254]. Но исследование относилось к терминальной уремии, использовало старый тест с однократной нагрузкой и не измеряло IS/pCS, белки плотных контактов или современные комплексы Fe(III). Более раннее радионуклидное исследование, напротив, зарегистрировало сохранное или повышенное всасывание у части гемодиализных пациентов, вероятно вследствие хронических потерь железа [255]. Расхождение подчеркивает зависимость результата от запасов железа, воспаления, терапии ЭСА, методики теста и состава когорты: тяжелая уремия повышает вероятность слабого ответа, но не создает одинаковую абсолютную мальабсорбцию у всех пациентов.

Следовательно, формула «уремическая энтеропатия резко выключает всасывание любого перорального железа при ХБП 3Б–5» слишком категорична. При гемодиализе пероральный путь действительно обычно недостаточен и предпочтительно внутривенное железо. При недиализной ХБП G3b–G5 ответ вариателен: KDIGO 2026 допускает контролируемую пробу перорального препарата с переходом на внутривенный путь при недостаточном эффекте через 1–3 месяца, плохой переносимости, выраженном воспалении/мальабсорбции или необходимости быстрого ответа [123]. Практически уремическая энтеропатия должна снижать порог для ранней оценки ответа и смены пути, но не служит доказательством априорной неэффективности каждой таблетки у каждого пациента.

10.5.3. Кардиоренальный анемический синдром: взаимное усиление сердца, почек и эритрона

Термин «кардиоренальный анемический синдром» (КРАС; *cardio-renal anemia syndrome*) был предложен для клинической триады хронической сердечной недостаточности, почечной дисфункции и анемии, при которой каждый компонент способен усиливать остальные [256]. Это полезная патофизиологическая модель, но не отдельный диагноз с единым лабораторным критерием и не доказательство того, что у каждого пациента существует один замкнутый причинный круг. Анемия при ХСН/ХБП неоднородна: она может включать истинный дефицит железа, воспалительную секвестрацию, относительный дефицит или резистентность к ЭПО, гемодилюцию, кровопотерю, недостаток В₁₂/фолата и уменьшение срока жизни эритроцитов.

Сердце повреждает почки не только через низкий выброс. Снижение сердечного выброса и эффективного артериального наполнения активирует симпатическую систему, ренин-ангиотензин-альдостероновую ось и вазопрессин. Почечная вазоконстрикция, перераспределение внутривисцерального кровотока и снижение фильтрационного давления уменьшают СКФ, а задержка натрия и воды повышает пред- и постнагрузку сердца. Однако современная модель не сводит кардиоренальное повреждение к гипоперфузии: повышенное центральное венозное и внутрибрюшное давление передается на почечные вены, снижает транслубочковый градиент, повышает интерстициальное давление и ухудшает функцию канальцев. У пациентов с далеко зашедшей декомпенсированной ХСН именно венозный застой сильнее ассоциировался с ухудшением функции почек, чем исходный сердечный выброс [257].

Почка формирует анемию несколькими путями. При прогрессировании ХБП повреждение и фенотипическая трансформация перитубулярных

интерстициальных ЭПО-продуцирующих клеток уменьшают адекватность кислород-чувствительного ответа. Одновременно снижение клиренса гепсидина, IL-6-зависимое воспаление и уремические токсины блокируют ферропортин, ухудшают предоставление железа костному мозгу и подавляют эритроидные предшественники; кровопотери, заборы крови, антикоагулянты, диализ и сокращение срока жизни эритроцитов дополнительно снижают Hb. Поэтому утверждение «почка просто перестает вырабатывать ЭПО» неполно. У части анемичных пациентов с ХСН циркулирующий ЭПО ниже ожидаемого для данного Hb, особенно при более тяжелой почечной дисфункции; у другой части ЭПО, напротив, выше ожидаемого, что указывает на резистентность тканей. Повышенное отношение наблюдаемого ЭПО к ожидаемому ассоциировалось с худшей выживаемостью [259]. В более поздней когорте из 435 анемичных пациентов с ХСН дефицит железа независимо от СРБ был связан с эндогенной ЭПО-резистентностью [260].

Анемия и тканевая сидеропения усиливают сердечную нагрузку. Снижение Hb уменьшает артериальное содержание кислорода. Компенсация включает тахикардию, увеличение ударного объема, снижение системного сосудистого сопротивления, активацию нейрогормональных систем и задержку жидкости. При тяжелой или длительной истинной анемии это создает состояние высокого сердечного выброса, увеличивает венозный возврат и может способствовать дилатации и гипертрофии миокарда. Но у пациента с ХСН низкая концентрация Hb не всегда означает дефицит массы эритроцитов: радиоизотопное измерение объема крови показало, что почти у половины небольшой группы анемичных пациентов с далеко зашедшей ХСН снижение гематокрита объяснялось преимущественно расширением плазменного объема, то есть гемодилюцией [261]. Эмпирическое железо или ЭСП не устраняет такой застой.

Тканевой дефицит железа образует отдельное звено, способное существовать при нормальном Hb. Недостаток Fe-S-кластеров и гемовых кофакторов снижает митохондриальное дыхание в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, ухудшая сократительный и физический резерв. Поэтому в модели КРАС следует разделять кислородтранспортную анемию и клеточную сидеропению: первая снижает доставку O₂, вторая ограничивает способность тканей использовать кислород. В амбулаторной когорте ХСН анемия и почечная дисфункция давали независимую и аддитивную прогностическую информацию, а железодефицит встречался как при наличии, так и при отсутствии снижения функции почек [258].

Почему «разорвать круг повышением Hb» недостаточно. Наблюдательная связь компонентов КРАС не означает, что нормализация одного числа автоматически улучшает исход. В RED-HF у 2278 пациентов с HFrEF и Hb 90–120 г/л дарбэпоэтин повышал Hb к цели 130 г/л, но не уменьшил смерть или госпитализацию по поводу ХСН и увеличил тромбоэмболические события [262]. Аналогично агрессивная нормализация Hb при ХБП в CHOIR/CREATE не дала ожидаемой сердечно-сосудистой пользы. Напротив, внутривенное железо при соответствующем фенотипе HFrEF/HFmrEF улучшает функциональные показатели; сигнал снижения повторных госпитализаций после ОДСН непосредственно получен в AFFIRM-AHF, а при стабильной хронической ХСН оценивается по отдельным данным CONFIRM-HF, IRONMAN, HEART-FID и их метааналитическому синтезу [142, 141, 143, 144, 147]. Это подтверждает самостоятельную роль дефицита железа, но не доказывает обратимость всей кардиоренальной дисфункции одной инфузией.

Практический смысл КРАС состоит в одновременном фенотипировании

всех звеньев: оценить застой и перфузию, СКФ/альбуминурию, Hb и истинный объемный статус, ферритин/TSAT/СРБ, кровопотерю, B₁₂/фолат и адекватность эндогенного или назначенного ЭПО-сигнала. Лечение направляют на причину: оптимизируют базовую терапию ХСН и деконгестию, корректируют подтвержденный дефицит железа, лечат заболевание почек и источник кровопотери, а ЭСП/HIF-PHI применяют только по нефрологическим показаниям и с безопасной целью Hb. Таким образом, «порочный круг» является картой взаимодействий, а не основанием назначить всем пациентам одновременно железо, фолат и эритропоэтин.

10.5.4. «Миокардиальный сидеропенический синдром» и биоэнергетика

Этим выражением удобно обозначать сочетание тканевого дефицита железа в миокарде, нарушения митохондриальной энергетики и снижения функционального резерва сердца, которое может существовать при нормальном системном Hb. Термин не является самостоятельным диагнозом МКБ или формализованным критерием ESC: в клинических рекомендациях используют «дефицит железа при ХСН», определяемый по ферритину и TSAT. Разграничение важно, поскольку Hb характеризует перенос кислорода кровью, но не измеряет обеспеченность железом кардиомиоцитов; корреляция циркулирующих показателей с содержанием железа в миокарде остается неполной [191, 190].

Железо в дыхательной цепи и продукции АТФ. Кардиомиоцит практически непрерывно расходует АТФ на актин-миозиновые циклы, работу Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума SERCA2a, Na⁺/K⁺-АТФазы и поддержание мембранного потенциала. Его запас АТФ невелик относительно скорости оборота, поэтому сердце особенно зависит от окислительного фосфорилирования. Железо входит в Fe-S-кластеры комплекса I, сукцинатдегидрогеназы комплекса II и Rieske-центр комплекса III; гемовое железо содержат цитохромы комплекса III и цитохром-с-оксидазы комплекса IV. Fe-S-фермент аконитаза дополнительно связывает цикл Кребса с дыхательной цепью, а миоглобин обеспечивает внутриклеточное распределение кислорода.

При уменьшении доступного железа сначала снижаются сборка и активность железозависимых ферментов, максимальная митохондриальная респираторная способность и фосфорилирующий резерв. Возникает энергетическая последовательность:

- дефицит Fe в кардиомиоците → дефицит Fe-S/гемовых кофакторов
 - ↓ дыхательная цепь и синтез АТФ
 - нарушение рециклинга Ca²⁺
 - замедление расслабления
 - снижение актин-миозиновой работы
 - снижение сократительного резерва.

Таким образом, дефицит железа способен нарушать не только доставку кислорода через Hb, но и способность клетки использовать кислород для синтеза АТФ.

Сокращение и диастолическое расслабление. В железodefицитных человеческих кардиомиоцитах снижались активность дыхательных комплексов I–III, митохондриальное дыхание, сократительная амплитуда и скорость расслабления; восстановление внутриклеточного железа обращало эти изменения. Этот эксперимент исключал анемию как посредник, поскольку исследовались изолированные

клетки [188]. Диастола особенно чувствительна к энергодефициту: удаление Ca^{2+} из цитозоля посредством SERCA2a и разъединение актин-миозиновых мостиков требуют АТФ. Поэтому ранним функциональным проявлением может быть замедление расслабления и снижение диастолического резерва даже при сохраненной фракции выброса. В когорте HFpEF показатели железа независимо ассоциировались с более высоким E/e' и меньшим пиковым потреблением кислорода, однако наблюдательный дизайн не доказывает причинность [192].

В модели дефицита железа без анемии у мышей Hb оставался сопоставимым с контролем, но уменьшались количество/активность митохондриального комплекса I, физическая работоспособность и функция левого желудочка; введение карбоксимальтозата железа восстанавливало эти показатели [189]. В эксплантированных человеческих сердцах низкое содержание железа в миокарде, встречавшееся независимо от анемии, ассоциировалось со снижением активности ферментов дыхательной цепи и цикла Кребса, повреждением митохондрий, неблагоприятным ремоделированием и худшей функцией левого желудочка [190, 191].

Что означает «до падения Hb» в клинике. Клеточные и животные модели прямо показывают, что энергетическая и сократительная дисфункция может возникать при неизменном Hb. У человека это поддерживают анализ ткани эксплантированных сердец и ^{31}P -магнитно-резонансная спектроскопия: при ХСН дефицит железа ассоциировался с более низким отношением фосфокреатин/АТФ независимо от Hb и наличия анемии [149]. Однако нельзя утверждать, что тканевая сидеропения обязательно «критически снижает фракцию выброса» у каждого пациента раньше анемии. При HFpEF она может усугублять снижение ФВ, тогда как при HFrEF ФВ остается сохраненной, несмотря на нарушение расслабления, энергетического резерва и толерантности к нагрузке. Современная практика поэтому *выявляет* дефицит железа при любом фенотипе ХСН независимо от Hb, но назначает специфическую внутривенную терапию в соответствии с фенотипом ФВ и уровнем доказательности; ФВ сама по себе не является маркером миокардиальной сидеропении.

10.5.5. Легочное сосудистое русло и правый желудочек

Механистическая связь железа с HIF. Проллилгидроксилазы PHD, обеспечивающие кислород-зависимое разрушение HIF- α , используют Fe(II) как кофактор. Поэтому выраженное снижение внутриклеточного лабильного железа способно имитировать часть гипоксического сигнала и стабилизировать HIF даже без пропорционального снижения кислорода. Изоформы имеют перекрывающиеся, но не тождественные мишени: HIF-1 α преимущественно обеспечивает быстрый переход к гликолизу и острую клеточную адаптацию, тогда как HIF-2 α особенно важен для ЭПО, обмена железа и ряда длительных сосудистых ответов. Ангиогенез нельзя приписать только HIF-1 α : VEGF-сигналинг, созревание эндотелия и ремоделирование сосудов регулируются обеими изоформами в зависимости от типа клетки и длительности гипоксии. В легочной сосудистой стенке HIF-1 α /HIF-2 α совместно влияют на гликолиз, эндотелин-1, факторы роста, миграцию и фенотип гладкомышечных/эндотелиальных клеток. Поэтому формула «дефицит железа активирует HIF-1 α в гладкомышечной клетке, что прямо вызывает всю легочную гипертензию» слишком линейна: вклад изоформ HIF, эндотелия, макрофагов, эндотелина-1, оксида азота и воспаления зависит от модели и формы легочной гипертензии.

В модели хронического алиментарного дефицита железа у крыс развивались

повышение давления в легочной артерии, мышечное ремоделирование мелких легочных сосудов и гипертрофия правого желудочка; в ткани активировались HIF, STAT3, NFAT и survivin-связанные программы [193]. Более специфическая генетическая модель показала, что изолированный внутриклеточный дефицит железа в гладкомышечных клетках легочной артерии мыши достаточен для повышения эндотелина-1, легочного сосудистого сопротивления и давления с развитием гипертрофии правого желудочка; восстановление клеточного железного баланса обращало часть фенотипа [194]. Эти исследования подтверждают причинный механизм у животных, но не доказывают, что у пациента с ХСН или ЛАГ системная сидеропения всегда является основной причиной сосудистого ремоделирования.

Наблюдения у человека и правожелудочковая недостаточность. При идиопатической легочной артериальной гипертензии дефицит железа встречается часто и ассоциирован с худшей переносимостью нагрузки, более тяжелым функциональным классом и неблагоприятным прогнозом [195]. В когорте PVDOMICS, включавшей 1028 пациентов со спектром заболеваний легочного кровообращения, TSAT $\leq$ 21% была связана с меньшим пиковым потреблением кислорода, более короткой дистанцией шестиминутной ходьбы и более выраженным ремоделированием правого желудочка по МРТ. При этом инвазивное легочное сосудистое сопротивление было сходным у пациентов с дефицитом и без него [196]. Следовательно, связь с правожелудочковой недостаточностью биологически и прогностически правдоподобна, но может отражать одновременно легочное сосудистое заболевание, воспаление, недостаточное питание и тканевую биоэнергетику правого желудочка; наблюдательная ассоциация не устанавливает направление причинности.

Что показывает вмешательство железом. В контролируемых физиологических экспериментах у здоровых добровольцев фармакологическое истощение железа усиливало повышение давления в легочной артерии при гипоксии, а внутривенное железо ослабляло гипоксическую легочную вазоконстрикцию; после увеличения запасов этот эффект сохранялся несколько недель [197, 198]. Эти данные показывают, что доступность железа способна модулировать гипоксический сосудистый ответ, но не равнозначны лечению хронического структурного ремоделирования или доказанному снижению PVR при ЛАГ.

В небольшом неконтролируемом исследовании пациентов с идиопатической ЛАГ внутривенное железо улучшило выносливость и мышечное использование кислорода, но изменение нельзя было объяснить улучшением функции правого желудочка [199]. Напротив, два рандомизированных двойных слепых перекрестных исследования при идиопатической/наследственной ЛАГ без анемии показали надежное восполнение запасов, но через 12 недель не выявили значимого улучшения PVR, гемодинамики, шестиминутной ходьбы или пикового потребления кислорода [200]. Поэтому утверждение «коррекция дефицита железа снижает легочное сосудистое сопротивление» допустимо для экспериментальной гипоксии и отдельных моделей, но пока не является установленным универсальным клиническим эффектом при ЛАГ, ХСН или правожелудочковой недостаточности. Железо назначают при подтвержденном дефиците по показаниям соответствующего заболевания; оно не заменяет специфическую терапию легочной гипертензии, коррекцию гипоксемии, диурез и лечение причины перегрузки правого желудочка.

10.5.6. Аритмогенез: доказанное и гипотетическое

Механистическая основа. Электрическая стабильность кардиомиоцита также требует непрерывного поступления АТФ. Энергодефицит ограничивает работу Na^+/K^+ -АТФазы и SERCA2a, нарушает восстановление ионных градиентов после потенциала действия и замедляет удаление Ca^{2+} из цитозоля. В экспериментальной модели железодефицитной анемии уменьшались экспрессия каналов RyR2 и активность SERCA вследствие дефосфорилирования фосфоламбана; внутривенное железо восстанавливало кальциевые транзисты и функцию желудочка [201]. В сочетании с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, симпатической активацией, растяжением предсердий и фиброзом неоднородный Ca^{2+} -рециклинг может создавать условия для триггерной активности, дисперсии рефрактерности и re-entry. Однако прямое картирование ионных токов именно при *неанемическом* дефиците железа изучено значительно хуже, чем электрофизиология перегрузки железом; поэтому корректно говорить об аритмогенной правдоподобности, а не о доказанном универсальном механизме.

Фибрилляция предсердий: ассоциация, а не установленная причинность. У 97 пациентов с железодефицитной анемией дисперсия зубца Р — суррогат неоднородного предсердного проведения — была больше, чем у 50 здоровых лиц (48,1 против 40,9 мс; $p < 0,001$), но исследование не регистрировало новые эпизоды ФП и не могло отделить влияние железа от анемии и тахикардии [202]. В ретроспективной когорте 134 пациентов с уже установленной ФП 60,4% соответствовали критериям дефицита железа, однако высокая распространенность не доказывает, что дефицит вызвал аритмию [203].

Практически значимы российские данные: в открытом одноцентровом исследовании после успешной фармакологической кардиоверсии рецидивы ФП за 12 месяцев возникли у 42,2% пациентов с дефицитом железа и у 19,5% без него; HR составил 2,64 (95% ДИ 1,50–4,65). Вместе с тем у 85,3% пациентов дефицит сопровождался анемией, а нерандомизированный дизайн не исключает остаточное смешение. Результат обосновывает проверку железного статуса у пациента с ФП и кровопотерей/ХСН, но пока не создает самостоятельного показания к железотерапии для профилактики рецидива ФП [204].

Желудочковая эктопия: предварительный клинический сигнал. Наиболее прямые современные данные получены у 96 пациентов с HFrEF, дефицитом железа и имплантированными устройствами. В одноцентровом проспективном исследовании после внутривенного карбоксимальтозата за 12 месяцев уменьшились частота VT/VF ($p = 0,043$), неустойчивой желудочковой тахикардии ($p < 0,001$), тяжесть желудочковой экстрасистолы по Lown-Wolf и несколько неинвазивных маркеров аритмогенного риска [205]. Это согласуется с гипотезой, что восполнение железа способно улучшать электрическую стабильность миокарда, но исследование не имело рандомизированной контрольной группы; одновременно улучшались ФВ, деформация миокарда, NT-proBNP и функциональное состояние, поэтому специфический антиаритмический эффект отделить от общего улучшения ХСН невозможно.

Что крупные РКИ не проверяли. AFFIRM-AHF было спроектировано для оценки повторных госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти после острой декомпенсации; IRONMAN — повторных госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти; HEART-FID — иерархической совокупности смерти,

госпитализаций по поводу ХСН и изменения дистанции шестиминутной ходьбы [142, 143, 144]. Ни одно из этих крупных РКИ не ставило первичной целью частоту пароксизмов ФП, нагрузку желудочковой экстрасистолы, устойчивую VT/VF или внезапную сердечную смерть. Поэтому отсутствие специального сигнала в публикации нельзя интерпретировать ни как доказательство антиаритмической эффективности, ни как доказательство ее отсутствия.

Разделение уровней доказательности:

- **показано экспериментально:** железодефицит способен нарушать митохондриальную энергетику, работу SERCA/RyR2 и кальциевый гомеостаз;
- **показано наблюдательно:** после карбоксимальтозата у небольшой неконтролируемой когорты HFrEF снижались нагрузка желудочковых событий и класс экстрасистолы по Lown-Wolf;
- **не доказано крупными РКИ:** профилактика впервые возникшей или рецидивирующей ФП, устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти посредством железотерапии;
- **гипотетическое объяснение:** возможный антиаритмический сигнал является следствием улучшения биоэнергетики, кальциевого обмена и гемодинамики, а не установленным прямым действием железа на конкретный ионный канал.

Следовательно, утверждение «устранение дефицита железа стабилизирует электрическую активность» допустимо только как предварительный механистико-клинический вывод, но не как самостоятельное показание. Железо не заменяет стандартное обследование аритмии, Холтеровское мониторирование, коррекцию K^+/Mg^{2+} , лечение ишемии и ХСН, антикоагуляцию при ФП по показаниям, специфическую антиаритмическую терапию, имплантацию устройств или катетерную абляцию. Пероральный ЖПК с фолатом не доказан как средство профилактики ФП, желудочковых аритмий или внезапной смерти.

Разные терапевтические цели при ЖДА и ХСН. В общей терапевтической и акушерской практике при подтвержденной железодефицитной анемии нормализация Hb является центральной измеримой целью: она отражает восстановление эффективного эритропоза и кислородтранспортной функции крови. Однако даже здесь лечение не заканчивают сразу после получения нормального Hb — необходимо восполнить депо железа, контролировать ферритин и устранить кровопотерю или повышенную потребность. Во время беременности клиническая цель также включает профилактику материнских и перинатальных осложнений, поэтому сводить лечение исключительно к одной цифре Hb было бы упрощением.

При ХСН логика принципиально иная. Дефицит железа рассматривается как самостоятельное тканевое и метаболическое нарушение, которое может существовать при нормальном Hb. Цель внутривенной коррекции — восстановить доступность железа для митохондрий миокарда и скелетных мышц, улучшить клеточную биоэнергетику, симптомы, функциональный класс, качество жизни и толерантность к нагрузке; заранее заданный прирост Hb не является ни объяснительным условием ответа, ни основной конечной точкой. В FERRIC-HF II деривомальтозат улучшал восстановление фосфокреатина в скелетной мышце после нагрузки при минимальном изменении Hb, что механистически поддерживает эффект вне простой коррекции кислородной емкости крови [150].

FAIR-HF: эффект независимо от анемии. FAIR-HF рандомизировало 459 пациентов с симптомной ХСН и дефицитом железа; у 232 (51%) исходно была анемия, определенная в поданализе как $Hb \leq 120$ г/л, а у 227 Hb был выше этого порога.

На 24-й неделе отношение шансов улучшения по Patient Global Assessment составило 2,48 у пациентов с анемией и 2,60 без анемии (p взаимодействия = 0,97); для улучшения класса NYHA — соответственно 1,90 и 3,39 (p взаимодействия = 0,51). Результаты также были согласованными для дистанции шестиминутной ходьбы и показателей качества жизни [140, 236].

Поэтому слово «абсолютно одинаковый» следует понимать не как математическое совпадение всех величин, а как **отсутствие статистически подтвержденной зависимости клинической пользы от наличия анемии**. У пациентов с исходной анемией карбоксимальтозат повышал Hb, тогда как в неанемической группе существенного подъема Hb не требовалось для улучшения самочувствия и функционального состояния. FAIR-HF тем самым показывает, что Hb не является обязательным посредником клинического ответа. Само исследование не измеряло АТФ или содержание железа непосредственно в миокарде, поэтому биоэнергетическое объяснение опирается на совокупность клеточных, тканевых и механистических исследований, а не только на FAIR-HF.

Практический вывод: у пациента с ХСН нормальный Hb не отменяет исследования ферритина и TSAT и не исключает показаний к лечению подтвержденного дефицита. Напротив, при обычной ЖДА рост Hb остается главным ранним критерием эффективности. При упоминании госпитализаций необходимо называть клинический контекст: раннее постдекомпенсационное лечение карбоксимальтозатом изучалось в AFFIRM-AHF, тогда как доказательства при стабильной хронической HFrEF/HFmrEF формируют CONFIRM-HF, IRONMAN, HEART-FID и метаанализы этих программ. Совокупность данных поддерживает уменьшение госпитализаций сильнее, чем снижение смертности, которое не доказано [142, 141, 143, 144, 146].

Фенотип по фракции выброса: кому доказана терапия. Нельзя писать «железо показано при ХСН» без указания фенотипа, симптомов, лабораторно подтвержденного дефицита, пути введения и цели лечения. Наивысшая определенность относится к *симптомным* больным с HFrEF (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) либо HFmrEF (ФВ ЛЖ 41–49%) и подтвержденным дефицитом железа, независимо от наличия анемии. Для этих двух фенотипов ESC 2023 рекомендует внутривенное железо для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни с классом I, уровнем A. Для отдельной цели снижения риска госпитализации по поводу ХСН карбоксимальтозат или деризомальтозат *следует рассмотреть*: класс IIa, уровень A. Следовательно, качество жизни и госпитализации нельзя объединять под единым классом I/A [128].

Календарный статус документа и место FAIR-HF2 уже уточнены в сводной кардионефрологической матрице выше; далее используются классы focused update ESC 2023 без повторного датирования.

Для HFrEF (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) уровень доказательности принципиально иной. FAIR-HFrEF планировало включить 200 пациентов, но было досрочно прекращено после рандомизации 39 человек. Через 24 недели карбоксимальтозат увеличил дистанцию шестиминутной ходьбы относительно плацебо на 49 м (95% ДИ 5–93), однако малое число участников не позволило надежно оценить качество жизни, госпитализации или безопасность редких событий [206]. Ни ESC 2023, ни европейский позиционный документ 2025 года не присваивают внутривенному железу при HFrEF класс IIa; такая формулировка была бы преждевременной [151].

При этом диагностическая настороженность не зависит от ФВ: рекомендации ESC предусматривают периодическую оценку общего анализа крови, ферритина и TSAT у всех пациентов с ХСН (класс I, уровень C), включая HFrEF и нормальный Hb [122]. Для HFrEF **обязательным является скрининг, а не**

рутинное назначение железа. Скрининг означает необходимость выявить дефицит, его причину и сопутствующую анемию; он не означает автоматической инфузии. До появления более крупных исследований решение о коррекции железодефицита при HFrEF остается индивидуальным с учетом симптомов, причины дефицита, ХБП, кровопотери, переносимости и альтернативных показаний; пероральный ЖПК с фолатом также не имеет доказанной способности улучшать исходы HFrEF.

Терапевтическое следствие. У симптомных пациентов с HFrEF или HFmrEF и подтвержденным дефицитом международные и российские рекомендации поддерживают именно внутривенное железо, но их формулировки и градации не идентичны. Российские КР «Хроническая сердечная недостаточность» 2024 года рекомендуют карбоксимальтозат пациентам с симптомами ХСН, ФВ ЛЖ < 45% и дефицитом железа для регресса симптомов, улучшения функциональных возможностей и качества жизни (ЕОК IIaA; УУР А, УДД 2). Для недавно госпитализированных симптомных пациентов с ФВ ЛЖ < 50% препарат рекомендуется с целью уменьшения повторных госпитализаций (ЕОК IIaB; УУР А, УДД 1). Пероральное железо при ХСНнФВ с дефицитом без анемии прямо не рекомендуется ввиду неэффективности [139].

Таким образом, классы I/A и IIa/A относятся к ESC 2023; их нельзя дословно приписывать российскому документу. Общим остается клиническое направление: доказанное место внутривенной коррекции находится у симптомных пациентов с ФВ ниже 50% и подтвержденным дефицитом, тогда как для HFrEF рутинная железотерапия с классом IIa отсутствует. ЖПК с фолиевой кислотой не следует позиционировать как альтернативу рекомендованной внутривенной коррекции при HFrEF/HFmrEF или как доказанную терапию HFrEF.

10.5.7. IRONOUT-HF: патофизиология провала перорального пути

IRONOUT-HF является ключевым кардиологическим РКИ, позволяющим не ограничиваться общими словами о «плохом всасывании таблеток». В исследование включили 225 пациентов с HFrEF (ФВ ЛЖ < 40%) и дефицитом железа; 111 получали пероральный полисахаридный комплекс, содержащий 150 мг элементарного железа два раза в сутки, а 114 — плацебо в течение 16 недель. Суточная доза 300 мг элементарного железа была высокой, поэтому отрицательный результат нельзя объяснить недостаточной назначенной дозой [129].

Биохимическое восполнение оказалось минимальным. Относительно плацебо медианный прирост ферритина составил лишь около +11 нг/мл, TSAT — +3 процентных пункта. Первичная конечная точка — изменение пикового потребления кислорода ($\dot{V}O_{2peak}$) — значимо не различалась: +23 мл/мин в группе железа против –2 мл/мин на плацебо, межгрупповая разница 21 мл/мин (95% ДИ –34–76; $p = 0,46$). Не улучшилась и дистанция шестиминутной ходьбы: разница с плацебо составила –13 м (95% ДИ –32–6). Не было убедительного эффекта на качество жизни, NT-proBNP или другие функциональные показатели [129].

Важно правильно назвать исследованную форму: это был *полисахаридный комплекс железа*, а не сульфат/фумарат Fe(II) и не обязательно идентичный ЖПК. Следовательно, IRONOUT-HF демонстрирует ограничение не только простых солей, но самой высокодозной пероральной стратегии в данной популяции HFrEF. Исследование не доказывает, что любая молекула железа полностью не всасывается: небольшой прирост ферритина и TSAT подтверждает поступление части дозы. Оно показывает, что этого поступления недостаточно для восстановления

системного железного пула и улучшения работоспособности.

Гепсидиновый блок. Участники с более высоким исходным гепсидином имели меньший прирост ферритина и TSAT и менее выраженное снижение растворимого рецептора трансферрина. Патофизиологическая цепочка выглядит следующим образом:

воспаление/IL-6-JAK-STAT3 → ↑ гепсидин печени
→ интернализация и деградация ферропортина
→ ↓ выход Fe из энтероцита и макрофага
→ функциональный дефицит железа.

Железо может попасть через апикальную мембрану энтероцита, но неэффективно выйти в кровь, задерживается в ферритине клетки и затем теряется при слущивании эпителия. Повышение таблетированной дозы не обходит закрытый ферропортиновый шлюз; дополнительное поступление железа способно, напротив, стимулировать гепсидин и уменьшать фракционное всасывание следующей дозы [9, 10, 129].

Застойная энтеропатия. Венозный застой при HFrEF, особенно при правожелудочковой недостаточности, повышает давление в мезентериальном русле, вызывает отек кишечной стенки, ухудшение микроциркуляции, повышение проницаемости и нарушение транспортной функции слизистой [127]. Это уменьшает эффективную площадь и предсказуемость всасывания, а тошнота, раннее насыщение и лекарственная нагрузка дополнительно снижают приверженность. В сочетании с гепсидиновым блоком формируется двойное ограничение:

отечная/дисфункциональная слизистая → ↓ поступление Fe,
гепсидин-ферропортиновый блок → ↓ экспорт Fe в кровь,
оба ограничения → слабое системное восполнение Fe.

Что доказано, а что является объяснением. IRONOUT-HF прямо доказало, что 16 недель высокодозного перорального железа у пациентов с HFrEF и дефицитом минимально изменяют ферритин/TSAT и не улучшают пиковое потребление кислорода или шестиминутную ходьбу. Связь высокого исходного гепсидина со слабым ответом внутри исследования поддерживает механизм функционального блока. Однако РКИ не измеряло отек кишечной стенки у каждого участника и не вмешивалось в IL-6 или гепсидин; поэтому застойная энтеропатия и IL-6-зависимое повышение гепсидина являются сильным совокупным патофизиологическим объяснением, а не отдельно доказанной причиной всего отрицательного эффекта.

Результат нельзя автоматически переносить на беременных, обычную железодефицитную анемию, HFrEF или каждого пациента с недиализной ХБП. Но для симптомной HFrEF/HFmrEF он дает прямое клиническое основание не использовать пероральный ЖПК или другую таблетированную форму как альтернативу рекомендованному внутривенному железу, когда подтверждены профиль пациента и показания.

Доказательная база внутривенных комплексов. FAIR-HF показало улучшение симптомов, функционального класса, шестиминутной ходьбы и качества жизни на фоне карбоксимальтозата железа, включая пациентов без анемии;

CONFIRM-HF подтвердило устойчивое улучшение дистанции ходьбы и снижение риска госпитализации по поводу ХСН [140, 141]. IRONMAN с деризомальтозатом продемонстрировало согласующееся направление эффекта, но формально не достигло первичной конечной точки в основном анализе [143].

Разграничение РКИ по клинической ситуации. AFFIRM-AHF отвечает на вопрос о ранней терапии после острой декомпенсации: карбоксимальтозат вводили стабилизированным пациентам, госпитализированным по поводу острой сердечной недостаточности, начиная перед выпиской, и наблюдали 52 недели. Именно на AFFIRM-AHF следует ссылаться, когда обсуждается уменьшение повторных госпитализаций после недавней ОДЧН [142].

IRONMAN и HEART-FID отвечают на иной вопрос — длительное восполнение железа преимущественно у амбулаторных пациентов со стабильной хронической систолической ХСН. В IRONMAN 1137 пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ получали деризомальтозат или обычную помощь; основная совокупность повторных госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти численно уменьшилась, но в первичном анализе не достигла статистической значимости, тогда как заранее предусмотренный COVID-19-анализ поддержал эффект. В HEART-FID 3065 амбулаторных пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ рандомизировали к карбоксимальтозату или плацебо; иерархическая первичная конечная точка смерти, госпитализаций по поводу ХСН и изменения шестиминутной ходьбы не достигла заранее установленного порога значимости [143, 144].

HEART-FID является самостоятельным РКИ, а не метаанализом. Индивидуальный метаанализ карбоксимальтозата объединил CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF и HEART-FID (4501 пациент) и выявил снижение совокупности повторных сердечно-сосудистых госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти на 14%; результат определялся главным образом меньшим числом госпитализаций, а не снижением смертности [147]. IRONMAN в этот трехисследовательский анализ не входил, поскольку изучал деризомальтозат; его результаты следует приводить отдельно либо в более широких метаанализах различных внутривенных комплексов.

Связь с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Госпитализация по поводу ОДЧН представляет собой практическое «окно» для выявления дефицита железа: пациент уже проходит лабораторное обследование, а риск ранней повторной госпитализации особенно высок. Общая рекомендация ESC класса I, уровень C, состоит в периодическом исследовании общего анализа крови, ферритина и TSAT у всех пациентов с ХСН. Научное заявление HFA-ESC по предвыписному ведению дополнительно рассматривает выявление дефицита во время индексной госпитализации как основание для начала показанного внутривенного восполнения до выписки [278]. Поэтому у больного с ОДЧН после гемодинамической стабилизации следует определить ферритин и TSAT и обязательно иметь документированный результат и план коррекции к моменту выписки, если статус не был надежно установлен ранее. Это практическое требование не означает, что кровь обязательно должна быть взята в последние часы перед уходом: ферритин как белок острой фазы может быть повышен во время декомпенсации, поэтому его интерпретируют совместно с TSAT, клиническим воспалением и динамикой [122, 128].

В AFFIRM-AHF включили 1132 пациентов, стабилизированных после эпизода острой сердечной недостаточности, с ФВ ЛЖ $< 50\%$ и дефицитом железа: ферритин < 100 нг/мл либо $100\text{--}299$ нг/мл при TSAT $< 20\%$. Первую дозу внутривенного карбоксимальтозата железа вводили перед выпиской, дальнейшие

дозы — по рассчитанному дефициту и повторной оценке железного статуса. За 52 недели первичная совокупность общего числа госпитализаций по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти уменьшилась на 21%, но результат погранично не достиг статистической значимости (RR 0,79; 95% ДИ 0,62–1,01; $p = 0,059$). Отдельно общее число повторных госпитализаций по поводу ХСН снизилось статистически значимо на 26% (RR 0,74; 95% ДИ 0,58–0,94; $p = 0,013$), тогда как сердечно-сосудистая смерть не уменьшилась (HR 0,96; 95% ДИ 0,70–1,32) [142].

Следовательно, диапазон «21–26%» описывает две разные конечные точки AFFIRM-AHF: 21% — недостоверное снижение первичной комбинации, 26% — достоверное снижение повторных госпитализаций. Его нельзя представлять как одинаковый доказанный эффект всех высокодозовых внутривенных комплексов. Прямое испытание в ранний постдекомпенсационный период проведено с карбоксимальтозатом; деризомальтозат поддержан общей базой HFrEF/HFmrEF и IRONMAN, но не идентичным протоколом AFFIRM-AHF.

Алгоритм выписки следует формулировать точно: (1) после стабилизации и до выписки проверить общий анализ крови, ферритин и TSAT; (2) установить причину дефицита и исключить активную инфекцию/противопоказания; (3) у соответствующего профилю AFFIRM-AHF пациента с ФВ ЛЖ < 50% и подтвержденным дефицитом рассмотреть начало внутривенного карбоксимальтозата до выписки с последующим дозированием и контролем; (4) не обещать снижение смертности и не объединять недостоверные 21% с достоверными 26% как единый эффект. После focused update ESC 2023 для симптомной HFrEF/HFmrEF с дефицитом железа поддерживаются карбоксимальтозат и деризомальтозат, однако только карбоксимальтозат исследован по предвыписному протоколу AFFIRM-AHF [142, 128].

Пероральные формы на этом этапе *не являются формально противопоказанными* только из-за перенесенной ОДСН или застойной энтеропатии. Точнее говорить, что они не доказаны как способ снижения постдекомпенсационных госпитализаций и не должны заменять показанное внутривенное железо: IRONOUT-HF при стабильной HFrEF показало минимальное восполнение запасов и отсутствие функциональной пользы, а кишечный отек и высокий гепсидин создают дополнительные механистические основания ожидать слабого и непредсказуемого ответа во время/сразу после декомпенсации [129, 127]. Термин «противопоказано» следует сохранять для противопоказаний инструкции препарата; если внутривенное лечение временно невозможно, пероральная форма может обсуждаться индивидуально как промежуточная стратегия, но не как эквивалент AFFIRM-AHF.

После рассмотренных выше HEART-FID и индивидуального метаанализа дополнительную неопределенность внесло FAIR-HF2: в 2025 году оно не подтвердило значимого снижения своих первичных клинических конечных точек. Более широкий метаанализ шести РКИ (7175 пациентов), уже включавший FAIR-HF2, поддержал уменьшение повторных госпитализаций по поводу ХСН/сердечно-сосудистой смерти через 12 месяцев, но интервалы для сердечно-сосудистой и общей смертности по отдельности включали отсутствие эффекта [145, 148].

Поэтому фраза «внутривенное железо доказанно снижает смертность» остается чрезмерной. Корректный итог РКИ и метаанализов: внутривенное железо уменьшает повторные госпитализации по поводу ХСН и улучшает симптомы/функциональный статус, тогда как влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность остается неопределенным [146]. Практически у стабилизированного пациента с HFrEF/HFmrEF после ОДСН подтвержденный дефицит железа следует корректировать до выписки или в раннем поствыписном периоде согласно локальному протоколу и инструкции препарата; это не заменяет оптимизацию

базовой терапии ХСН, оценку остаточного застоя и ранний контроль после выписки. В пределах этих доказательств карбоксимальтозат и деризомальтозат являются единственными формами железа, прямо поддержанными международными рекомендациями для специфической коррекции дефицита при симптомной HFrEF/HFmrEF.

Для ХБП правило зависит от диализного статуса. При ХБП G5D на гемодиализе внутривенное железо является предпочтительным путем, поскольку позволяет проводить проактивное восполнение независимо от кишечного транспорта. Но при ХБП без гемодиализа KDIGO 2026 не устанавливает безусловную первую линию «только внутривенно»: допустимы как пероральный, так и внутривенный путь с учетом тяжести дефицита и анемии, воспаления, переносимости, стоимости, венозного доступа и предпочтений пациента. При недостаточном эффекте оптимально назначенной пероральной формы через 1–3 месяца, плохой переносимости, выраженной мальабсорбции или необходимости быстрого ответа переходят на внутривенный препарат [123]. Следовательно, фиксированная комбинация ЖПК с фолатом не является способом преодолеть функциональный дефицит, но и наличие недиализной ХБП само по себе не делает пробный пероральный курс всегда ошибочным.

10.5.8. Глифлозины, эритропоэз и оборот железа

Почему повышаются Hb и гематокрит. Дапаглифлозин, эмпаглифлозин и другие ингибиторы SGLT2 дают раннее умеренное сокращение объема плазмы, однако стойкий прирост эритроцитов нельзя объяснить только гемоконцентрацией. Снижение реабсорбционной нагрузки проксимального канальца, изменение кортикальной оксигенации и HIF-сигналинга, кратковременный подъем эндогенного эритропоэтина, индукция эритроферрона и подавление гепсидина совместно усиливают эритропоэз и мобилизацию железа. В EMPA-HEART CardioLink-6 эмпаглифлозин повышал ЭПО уже через месяц, тогда как прирост гематокрита становился отчетливым позднее; одновременно снижался ферритин, что согласуется с расхождением мобилизованного железа на новые эритроциты [207].

В рандомизированном Empire HF у 190 пациентов с HFrEF эмпаглифлозин за 12 недель повышал ЭПО и снижал гепсидин, поддерживая раннюю утилизацию железа независимо от диабета, анемии или ХБП [208]. В крупном анализе программы EMPEROR через 12 недель также увеличивались ЭПО и растворимый рецептор трансферрина TfR1, снижались ферритин, сывороточное железо и гепсидин, а затем возрастали число эритроцитов, Hb и гематокрит. Это подтверждает истинный эритропоэтический компонент, но не означает, что SGLT2i действует как дозируемый ЭСП или что его следует назначать ради достижения целевого Hb [209].

«Свободное железо» и интерпретация ферритина. Для синтеза Hb нужен не токсичный свободный Fe, а железо, доставляемое трансферрином и поступающее в регулируемый внутриклеточный лабильный пул эритробласта. На фоне SGLT2i потребность эритроидного ростка действительно увеличивается, но снижение ферритина может отражать как истощение запасов, так и их эффективную мобилизацию после снижения гепсидина. Поэтому один упавший ферритин не доказывает, что эффект глифлозина «истощился». Его интерпретируют совместно с TSAT, Hb, MCV/MCH, ретикулоцитарным Hb, воспалением и динамикой; критерии назначения железа остаются заболеванием-специфическими.

Дапаглифлозин: исходный дефицит не отменяет эффект. В DAPA-HF исходный дефицит железа ассоциировался с худшим прогнозом, но не ослаблял снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ухудшения ХСН на дапаглифлозине. Прирост Hb имел тенденцию быть меньше при исходном дефиците, однако клиническая польза сохранялась; дапаглифлозин снижал ферритин, TSAT и гепсидин и повышал железосвязывающую способность и растворимый рецептор трансферрина, то есть усиливал использование железа [210]. В DAPA-CKD за медиану 2,4 года гематокрит увеличился относительно плацебо на 2,3 процентного пункта; среди пациентов без исходной анемии она возникла у 10,4% на дапаглифлозине и у 23,7% на плацебо (HR 0,39; 95% ДИ 0,31–0,48). Следовательно, данные скорее показывают профилактику/коррекцию анемии, а не обязательное истощение гемопоэтического эффекта при низком ферритине [211].

Системные маркеры не равны железу миокарда. В механистическом EMPA-TROPISM-FE у 80 пациентов с неишемической/ишемической HFrEF без диабета эмпаглифлозин повышал Hb и гематокрит, снижал ферритин и гепсидин, но одновременно увеличивал расчетное содержание железа в миокарде по T2*-MPT. Изменение T2* коррелировало с обратным ремоделированием, ростом ФВ и физической работоспособности. Это небольшое post hoc исследование не доказывает причинность, однако показывает, почему снижение системного ферритина на SGLT2i нельзя автоматически трактовать как ухудшение внутриклеточного железного обеспечения сердца [212].

Одновременная терапия SGLT2i и ЭСП: вероятная аддитивность, но не доказанный «мощнейший синергизм». При сочетании ХСН и продвинутой ХБП пациент действительно может получать глифлозин по кардиоренальным показаниям и ЭСП по поводу почечной анемии. Механизмы потенциально складываются: ЭСП непосредственно активирует EPOR эритроидных предшественников, тогда как SGLT2i вызывает умеренный и обычно преходящий подъем эндогенного ЭПО, снижает гепсидин и увеличивает мобилизацию и использование железа. Однако завершенных рандомизированных исследований, специально сравнивших стабильную дозу ЭСП с той же дозой ЭСП плюс SGLT2i и оценивших потребность в железе, скорость прироста Hb и тромбозы, недостаточно. Поэтому такую комбинацию нельзя называть доказанным сверхаддитивным синергизмом или заранее считать причиной немедленного истощения железа.

Эритробласт использует прежде всего трансферрин-связанное, а не токсичное «свободное» железо. Циркулирующий трансферриновый пул невелик и быстро обменивается с макрофагальными и печеночными запасами; подавление гепсидина на фоне SGLT2i может частично облегчать этот поток. В исследованиях изменения развивались в течение недель, а не мгновенно: Hb обычно возрастал умеренно, ферритин и иногда TSAT снижались, но клиническая польза глифлозина сохранялась и при исходном дефиците железа. В анализе EMPEROR исходная железодефицитность ослабляла эритроцитарный ответ на эмпаглифлозин, что подтверждает роль доступности субстрата, но не доказывает обязательного быстрого истощения запасов [208, 209].

Практически перед сочетанием SGLT2i с ЭСП следует иметь исходные Hb, ферритин и TSAT, а при воспалении сопоставлять их с СРБ; при доступности полезны Ret-He/CHr. Hb контролируют по правилам ЭСП — через 2–4 недели после начала или изменения дозы и затем примерно ежемесячно до стабилизации. Железный статус при недиализной ХБП обычно оценивают не реже одного раза в три месяца, при гемодиализе — каждые 1–3 месяца и раньше при неожиданном при-

росте или падении Hb, кровопотере либо изменении эритропоэз-стимулирующей терапии. Снижение TSAT интерпретируют вместе с ферритином, Hb, ретикулоцитарными индексами и воспалением: оно может потребовать адресного восполнения железа, но не оправдывает автоматическую инфузию каждому пациенту. При приближении Hb к верхней безопасной границе прежде всего пересматривают дозу ЭСП и скорость прироста Hb, поскольку чрезмерная стимуляция повышает тромботический риск [123].

SGLT2i плюс HIF-PHI: возможная «ловушка» железо-ограниченного эритропоэза. При недиализной ХБП пациент может одновременно получать глифлозин для кардиоренальной защиты и HIF-PHI для лечения почечной анемии, если последний разрешен и показан в данной стране. Механизмы частично сходятся, но не идентичны. SGLT2i вызывает умеренный, обычно ранний и преходящий подъем эндогенного ЭПО; обсуждаются уменьшение метаболической нагрузки проксимального канальца, изменение внутрипочечной оксигенации, подавление воспаления и гепсидина, а не простая прямая «индукция почечной гипоксии». HIF-PHI непосредственно ингибирует PHE, стабилизирует преимущественно значимый для эритропоэза HIF-2 α , усиливает транскрипцию ЭПО и одновременно активирует кишечный транспорт и мобилизацию железа. Поэтому сочетание может дать аддитивный прирост эритропоэза, но SGLT2i нельзя считать вторым дозируемым HIF-PHI [208, 209, 123].

Теоретическая ловушка возникает, если совокупный эритропоэтический спрос превышает поток трансферрин-связанного железа из макрофагального рециклинга, печени и кишечника. Тогда TSAT и содержание Hb в ретикулоцитах снижаются, несмотря на сохранный или повышенный ферритин, особенно при воспалении, кровопотере или поздней ХБП. Но оба класса способны также подавлять гепсидин и облегчать экспорт через ферропортин; в исследованиях роксадустата рост Hb сопровождался улучшением ряда показателей мобилизации железа и иногда меньшей потребностью во внутривенном железе по сравнению с эпоэтином [240, 241]. Следовательно, железо-ограниченный эритропоэз возможен при недостаточных запасах или продолжающихся потерях, но не является обязательным или «мгновенным» результатом комбинации.

Завершенных рандомизированных исследований, специально сравнивших HIF-PHI с HIF-PHI плюс SGLT2i по приросту Hb, TSAT, Ret-He/CHr, дозе железа и тромбозам, недостаточно. Поэтому нельзя утверждать, что костный мозг обязательно отвечает «бурно», а терапия без превентивного железа быстро становится неэффективной. Недостаточный ответ оценивают по динамике Hb и ретикулоцитов и одновременно ищут абсолютный дефицит, воспалительную секвестрацию, кровопотерю, недостаточный диализ, дефицит B₁₂/фолатов и патологию костного мозга; автоматическое увеличение дозы HIF-PHI или эмпирическая инфузия железа могут быть опасны.

TSAT > 20% не является универсальной обязательной терапевтической целью для каждого пациента на сочетании SGLT2i-HIF-PHI. Значение TSAT < 20% усиливает подозрение на недостаточную доступность железа, особенно вместе с низким ферритином или Ret-He/CHr, но решения KDIGO 2026 о начале железа при недиализной ХБП основаны на сочетаниях показателей: ферритин < 100 нг/мл с TSAT < 40% либо ферритин 100-299 нг/мл с TSAT < 25%. При гемодиализе применяется другой порог и SGLT2i обычно не начинают. Таким образом, «опережающий контроль» означает получить Hb, ферритин и TSAT до начала HIF-PHI, повторить Hb через 2-4 недели, а железные показатели исследовать раньше планового срока при быстром приросте Hb, снижении Ret-He/CHr или ослаблении ответа; поддер-

живать TSAT выше произвольного числа путем автоматических доз железа не следует [123].

Нужно ли превентивное внутривенное железо. Нет данных, позволяющих назначать внутривенное железо превентивно только потому, что пациент начал SGLT2i. В post hoc анализе IRONMAN лишь 29 из 1137 участников исходно принимали SGLT2i. На фоне деризомальтозата прирост Hb через четыре недели был численно больше у получавших SGLT2i, но взаимодействие не достигло значимости ($p = 0,10$); случаев полицитемии в этой малой подгруппе не было. Результат является гипотезообразующим, а не основанием для универсальной комбинированной стратегии [213].

Практический алгоритм следующий:

- до начала и в ходе лечения XCH/ХБП оценивать общий анализ крови, ферритин и TSAT по правилам основного заболевания, а не назначать железо по факту приема глифлозина;
- при симптомной HFrEF/HFmrEF и подтвержденном дефиците использовать внутривенное железо по рекомендациям ESC независимо от приема SGLT2i;
- при недиализной ХБП выбирать пероральный или внутривенный путь по KDIGO, а при гемодиализе отдавать предпочтение внутривенному пути;
- не считать изолированное снижение ферритина показанием к инфузии без TSAT и клинического контекста;
- контролировать чрезмерный рост Hb/гематокрита, особенно при одновременном железе, ЭСП или HIF-PHI, и исключать гиповолемию, гипоксию, курение и миелопролиферативное заболевание.

Таким образом, SGLT2i увеличивает оборот и утилизацию железа, но не создает автоматической потребности в ЖПК с фолатом или превентивном внутривенном железе. Корректная формула: *выявить дефицит по ферритину и TSAT, лечить его по фенотипу XCH/стадии ХБП и контролировать динамику Hb, не пытаясь «поддерживать» эритропоэтический эффект глифлозина эмпирическими инфузиями.*

10.5.9. Ингибиторы HIF-PH: механизм, место в терапии и безопасность

По мере прогрессирования ХБП уменьшается продукция эритропоэтина перитубулярными интерстициальными клетками почек, а воспаление, уремические токсины и высокий гепсидин снижают ответ эритроидных предшественников и доступность железа. Поэтому одной коррекции железодефицита иногда недостаточно. После устранения обратимых причин анемии применяют эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП) либо ингибиторы пролилгидроксилаз фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-PHI; от *hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor*), например роксадустат [123].

Молекулярный «кислородный выключатель». HIF представляет собой гетеродимер из кислород-чувствительной α -субъединицы и постоянно присутствующей β -субъединицы ARNT. При нормальном напряжении кислорода ферменты PHD1–PHD3 гидроксилируют пролиновые остатки HIF- α ; реакция требует O_2 , Fe(II), 2-оксоглутарата и аскорбата. Гидроксилированный HIF распознается белком фон Гиппеля–Линдау (VHL), убиквитинируется и разрушается протеасомой. При гипоксии либо фармакологическом ингибировании PHD субъединица HIF- α стабилизируется, перемещается в ядро, соединяется с ARNT и активирует гипоксия-

чувствительные элементы ДНК.

Функции изоформ разделены не абсолютно, но для эритропоэза различие принципиально. HIF-2 α (EPAS1), а не HIF-1 α , является доминирующим регулятором кислород-зависимой экспрессии ЭПО в перитубулярных интерстициальных фибробластоподобных клетках почки и регулирует печеночную продукцию ЭПО. HIF-1 α преимущественно активирует гены транспорта глюкозы и гликолиза, обеспечивая быструю метаболическую адаптацию к гипоксии. Ангиогенная программа распределена между обеими изоформами: HIF-1 α важен для ранней индукции VEGF и метаболической адаптации, а HIF-2 α — для эндотелиальной функции, сосудистого ремоделирования и более длительного гипоксического ответа; результат зависит от ткани и заболевания [263].

HIF-PHI обратимо занимают каталитический участок PHD и создают ограниченный во времени сигнал, похожий на умеренную гипоксию. В результате возрастает эндогенная продукция ЭПО и чувствительность эритроидного ростка, но препарат не содержит эритропоэтин и не является пероральным аналогом его инъекции. Одновременно HIF регулирует множество генов вне эритропоэза — гликолиз, ангиогенез, сосудистый тонус и клеточное выживание; именно эта плеiotропность объясняет как потенциальные преимущества, так и опасения по поводу отдаленной безопасности [123].

Как меняется обмен железа. Стабилизация HIF увеличивает экспрессию белков поступления и транспорта железа, но кишечная часть этой программы регулируется преимущественно HIF-2 α . В энтероцитах двенадцатиперстной кишки HIF-2 α непосредственно активирует транскрипцию ферриредуктазы DCYTB и апикального транспортера DMT1, а при дефиците железа усиливает экспрессию базолатерального экспортера ферропортина; селективное выключение кишечного HIF-1 α не воспроизводило нарушения всасывания, наблюдавшиеся при утрате HIF-2 α [264, 265, 266]. Усиленный эритропоэз одновременно повышает эритроферрон и подавляет гепсидин, вследствие чего ферропортин меньше интернализуется и железо легче выходит из макрофагов и энтероцитов в плазму. В исследованиях HIF-PHI поэтому часто снижались гепсидин и ферритин, повышались трансферрин/общая железосвязывающая способность, а потребность в парентеральном железе могла уменьшаться [123].

При этом HIF-PHI ингибируют PHD и не являются селективными агонистами только HIF-2 α : они в различной степени стабилизируют HIF-1 α и HIF-2 α . Поэтому клинический эффект включает как желательные HIF-2 α -зависимые ЭПО/железные механизмы, так и более широкую транскрипционную адаптацию, а относительный вклад изоформ зависит от препарата, дозы, ткани и времени экспозиции.

Это не означает, что HIF-PHI «создает» железо или устраняет абсолютный дефицит. При пустых запасах, продолжающемся кровотечении либо тяжелом воспалении новый эритропоэтический сигнал быстро становится железоограниченным. До начала терапии необходимо определить ферритин и TSAT, устранить дефициты железа, В₁₂ и фолата и затем повторно контролировать доступность железа. Падение ферритина на фоне роста Hb может отражать полезную мобилизацию запасов, но сочетание низкого ферритина с низкой TSAT и слабым ответом требует коррекции железодефицита, а не бесконечного повышения дозы HIF-PHI.

Железо как субстрат терапии ЭСП и HIF-PHI. ЭСП и HIF-PHI не синтезируют гем: они увеличивают число и пролиферативную активность эритроидных предшественников, вследствие чего костный мозг быстро повышает захват трансферрин-

связанного железа. Основной физиологический поток железа поступает не из пассивного «растворения ферритина», а через контролируемое высвобождение рециклированного железа макрофагами и мобилизацию запасов печени посредством ферропортина. При высокой скорости эритропоэза этот поток может отставать от потребности, особенно при воспалении, кровопотере, диализе и повышенном гепсидине. Возникает *железо-ограниченный эритропоэз*: запасное железо может еще присутствовать, но TSAT и доставка его эритробластам недостаточны. Это и есть функциональный дефицит; он может проявляться слабым приростом Hb, снижением содержания Hb в ретикулоцитах и необходимостью повышать дозу ЭСП.

Почему железо снижает гипореспонсивность к ЭСП. Дефицит железа является одной из наиболее частых корректируемых причин недостаточного ответа на эпоэтин или дарбэпоэтин, но не единственной: также исключают инфекцию/воспаление, продолжающуюся кровопотерю, недостаточный диализ, дефицит В₁₂/фолата, гиперпаратиреоз, гемолиз и заболевание костного мозга. В DRIVE внутривенный глюконат железа улучшал Hb у гемодиализных пациентов с низкой TSAT, несмотря на ферритин 500–1200 нг/мл; продолжение DRIVE-II показало возможность поддерживать Hb при меньшей дозе эпоэтина [237, 238]. В PIVOTAL проактивная стратегия внутривенного сахарозного железа у пациентов, недавно начавших гемодиализ, не только уменьшила среднюю потребность в ЭСП и трансфузиях, но и была эффективнее реактивной низкодозной стратегии по совокупности смерти и крупных сердечно-сосудистых событий [239]. Эти данные подтверждают функциональное взаимодействие железа и ЭСП, но относятся к внутривенному железу и гемодиализу и не обосновывают автоматическое перенесение той же схемы на недиализную ХБП.

HIF-PH1 частично ослабляют, но не отменяют железное ограничение. Роксадустат и дапродустат также ускоряют эритропоэз, однако одновременно снижают гепсидин, повышают трансферрин/общую железосвязывающую способность и усиливают экспрессию белков кишечного транспорта и мобилизации железа. Поэтому их нельзя описывать как полностью эквивалентные ЭСП в отношении железа. В анализах программ роксадустата рост Hb сопровождался снижением гепсидина и ферритина, повышением сывороточного железа и TIBC; в диализном исследовании ROCKIES потребность во внутривенном железе была ниже, чем при эпоэтине альфа [240, 241]. Для дапродустата также регистрировали более благоприятные изменения ряда показателей обмена железа, однако в ASCEND-D и ASCEND-ID это не привело к устойчиво меньшему расходу внутривенного железа по сравнению с ЭСП [225, 242]. Следовательно, HIF-PH1 могут эффективнее мобилизовать имеющееся железо, но при абсолютном дефиците, кровопотере или выраженном воспалении эритропоэз все равно становится железо-ограниченным.

Гепсидин как ранний фармакодинамический и потенциально предиктивный маркер. Рутинное измерение циркулирующего гепсидина пока не входит в стандартный алгоритм ведения анемии при ХБП: методы определения и калибровка между лабораториями не полностью гармонизированы, а концентрация зависит от запасов железа, СРБ/IL-6, функции почек, времени после введения железа и активности эритропоэза. Тем не менее динамика маркера может отражать, удалось ли HIF-PH1 ослабить гепсидин-ферропортиновый блок раньше, чем полностью проявится прирост Hb.

В опубликованном в 2025 году небольшом исследовании 48 пациентов с недиализной ХБП 29 получали метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, а 19 — роксадустат. Через один месяц в группе HIF-PHI регистрировали более низкие гепсидин, ферритин, сывороточное железо и TSAT и более высокую ненасыщенную железосвязывающую способность по сравнению с ЭСП; более выраженное снижение гепсидина через месяц было тесно связано с большим повышением Hb через три месяца [274]. Это поддерживает использование ранней динамики гепсидина как *исследовательского предиктора гематологического ответа*, но не устанавливает универсальный порог, причинность или применимость ко всему классу HIF-PHI, диализным пациентам и другим аналитическим платформам.

Терминологически это преимущественно *предиктивный/фармакодинамический*, а не прогностический маркер: исследование предсказывало последующий ответ Hb на конкретную терапию, но не смерть, сердечно-сосудистые события или прогрессирование ХБП независимо от лечения. Пока результат не подтвержден крупными внешними когортами, гепсидин не должен заменять контроль Hb, ферритина и TSAT и не служит единственным основанием для продолжения, повышения дозы или отмены роксадустата. Практически его можно рассматривать в специализированном центре при необъяснимом ответе или в исследовательском протоколе; решения по железу и HIF-PHI принимают по совокупности клинических и стандартных лабораторных данных [123].

Что означает «опережающее насыщение» на практике. Корректная стратегия — не обязательная нагрузочная доза железа каждому пациенту, а оценка и коррекция железного статуса *до* начала ЭСП/HIF-PHI и его плановый контроль во время нарастания Hb. При низких ферритине/TSAT железо обычно восполняют до или одновременно со стимулятором; при гемодиализе предпочтителен внутривенный путь. Если Hb растет слабо, сначала повторно оценивают TSAT, ферритин, кровопотерю и воспаление, а не бесконечно увеличивают дозу ЭСП или HIF-PHI. Напротив, профилактическое введение железа при уже высоких запасах способно вызвать перегрузку: KDIGO 2026 предлагает обычно удерживать железо при ферритине ≥ 700 нг/мл или TSAT $\geq 40\%$ [123]. Поэтому фразу «без упреждающего железа терапия быстро истощается» следует заменить на более точную: *невыявленный абсолютный или функциональный дефицит ограничивает ответ, повышает потребность в ЭСП и требует своевременной адресной коррекции железа*.

Чем HIF-PHI отличаются от ЭСП. ЭСП непосредственно активирует рецептор эритропоэтина после подкожной или внутривенной инъекции. HIF-PHI принимается внутрь и запускает более широкий эндогенный ответ: продукцию ЭПО, мобилизацию железа и адаптацию к гипоксии. Удобство таблетированной формы и возможность ответа при воспалении или относительной резистентности к ЭСП являются потенциальными преимуществами. Однако гипотеза о «физиологических концентрациях ЭПО» не доказывает меньшего риска инсульта, инфаркта или тромбоза: клиническую безопасность определяют исходный риск пациента, скорость прироста и достигнутый Hb, конкретная молекула и популяция исследования.

Ключевое разграничение. Эпоэтин альфа/бета представляет собой рекомбинантный человеческий ЭПО, дарбэпоэтин альфа — гипергликозилированный аналог с более длительным периодом действия, а метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета — пегилированный длительно действующий активатор рецептора ЭПО. Все они относятся к инъекционным ЭСП: готовый экзогенный белок или его модифицированный аналог непосредственно связывается с рецептором EPOR на

эритроидных предшественниках. Эффект не требует, чтобы почка сама синтезировала больше ЭПО. Поэтому точнее говорить, что ЭСП *замещают недостаточный эндокринный сигнал эритропоэтина*, а не функцию почек в целом; они не восстанавливают нефроны, фильтрацию или собственную кислород-чувствительную секрецию гормона [123].

HIF-PHI, напротив, являются низкомолекулярными пероральными регуляторами и не связываются с EPOR. Они временно выключают ферментативное разрушение HIF- α , заставляя сохранившиеся кислород-чувствительные клетки почки и, в определенной степени, печень повышать *эндогенную* продукцию ЭПО. Одновременно меняется транскрипция белков обмена железа. Но выражение «заставляют почки работать самостоятельно» также требует оговорки: HIF-PHI не лечат структурное поражение почек, а фармакологически используют остаточную HIF-сигнальную систему; при далеко зашедшей ХБП вклад печени и внепочечных механизмов становится существенным.

Таблица 11: Принципиальное различие ЭСП и ингибиторов HIF-PH

Признак	ЭСП/ESA	HIF-PHI
Природа препарата	Рекомбинантный ЭПО или модифицированный белковый агонист EPOR	Низкомолекулярный ингибитор ферментов PHD
Первичная мишень	Рецептор ЭПО на эритроидной клетке	Система PHD-HIF-VHL в кислород-чувствительных клетках
Источник сигнала	Экзогенный препарат непосредственно заменяет дефицитный гормональный сигнал	Почка/печень увеличивает собственную транскрипцию и секрецию ЭПО
Путь введения	Подкожно или внутривенно	Внутрь
Обмен железа	Рост эритропоэза увеличивает расход доступного железа; самостоятельной мобилизации запасов препарат не гарантирует	Одновременно снижаются гепсидин и функциональный железный блок, усиливается транспорт железа
Чего препарат не делает	Не восстанавливает эндокринную функцию почки и не лечит ХБП	Не регенерирует почку, не восполняет абсолютный дефицит железа и не исключает тромбоз

Следовательно, переход с ЭСП на HIF-PHI является сменой механизма стимуляции эритропоэза, а не заменой «одной формы эритропоэтина другой». Эти препараты нельзя принимать одновременно, автоматически пересчитывать миллиграммы HIF-PHI в международные единицы эпоэтина или считать одинаковыми их интервалы мониторинга и противопоказания.

Препараты и неоднородность доказательств. К классу относятся роксадустат, дапродустат, вададустат, молидустат, энародустат и десидустат; регистрация, показания и режимы существенно различаются между странами. Роксадустат применяется три раза в неделю и зарегистрирован в РФ/Европе для анемии при ХБП у взрослых, тогда как в США роксадустат не одобрен. Американские по-

казания для дапродустата и вададустата ограничены взрослыми пациентами, находящимися на диализе установленное инструкцией время. Поэтому переносить дозу, целевой Hb или противопоказания одного HIF-PHI на другой нельзя [123, 130, 169].

Фаза III подтвердила способность препаратов повышать и поддерживать Hb, но сердечно-сосудистые результаты не образуют единого «эффекта класса». В ASCEND-D дапродустат у диализных пациентов был не хуже ЭСП по Hb и первому MACE; в ASCEND-ND критерий не меньшей сердечно-сосудистой безопасности также был достигнут, хотя регуляторное показание США осталось диализным [225, 226]. В INNOVATE вададустат у диализных пациентов был не хуже дарбэпоэтина по Hb и MACE, но в PROTECT у пациентов без диализа критерий не меньшей сердечно-сосудистой безопасности достигнут не был [227, 228]. Эти расхождения требуют оценивать каждую молекулу в пределах ее инструкции, а не считать все стабилизаторы HIF взаимозаменяемыми.

Позиция KDIGO 2026. После устранения корректируемых причин KDIGO предлагает ЭСП, а не HIF-PHI, как первую линию (рекомендация 2D). Выбор должен обсуждаться с пациентом с учетом симптомов, риска трансфузии, удобства приема и неопределенности долгосрочной безопасности. ЭСП и HIF-PHI не комбинируют. HIF-PHI следует избегать при активном раке или недавней ремиссии, поликистозе почек, пролиферативной ретинопатии, легочной артериальной гипертензии и беременности; особая осторожность требуется после инфаркта/инсульта, венозной тромбоэмболии или тромбоза сосудистого доступа, при тяжелом поражении печени и судорогах. Данных недостаточно для рутинного применения после трансплантации почки и у детей [123].

Если во время лечения возникают инфаркт, инсульт, тромбоэмболия, тромбоз сосудистого доступа либо впервые диагностирован рак, KDIGO рекомендует приостановить HIF-PHI. Для дапродустата и вададустата американские инструкции содержат предупреждение о смерти, инфаркте, инсульте, венозной тромбоэмболии и тромбозе доступа; для дапродустата дополнительно отмечены риск госпитализации по поводу ХСН, ухудшение гипертензии и желудочно-кишечные эрозии/кровотечение. Это особенно важно для кардиолога: пероральная форма не превращает стимуляцию эритропоэза в безрисковую терапию [229, 230].

Мониторинг ответа. Hb проверяют через 2–4 недели после начала или изменения дозы и затем примерно каждые четыре недели. Используют минимальную дозу, уменьшающую симптомы и вероятность трансфузии, не превышающую максимальную дозу инструкции. Одновременно контролируют ферритин/TSAT, артериальное давление, признаки тромбоза и основное заболевание; для отдельных молекул нужны печеночные тесты и учет лекарственных взаимодействий. При роксадустате KDIGO 2026 рекомендует контролировать функцию щитовидной железы в первые три месяца, поскольку описан лекарственно-специфический центральный гипотиреоз. Если желаемого эритропоэтического ответа нет через 3–4 месяца, HIF-PHI отменяют и повторно ищут кровопотерю, воспаление, дефициты, недостаточный диализ или патологию костного мозга [123].

Безопасная цель Hb. Для большинства взрослых с ХБП, получающих поддерживающую терапию ЭСП, практический коридор составляет приблизительно 100–115 г/л, причем KDIGO 2026 формулирует сильную рекомендацию поддерживать Hb *ниже* 115 г/л. Нижняя граница 100 г/л не является обязательной целью

для каждого пациента: решение о начале терапии и индивидуальный уровень зависят от симптомов, риска трансфузии, сердечно-сосудистого и тромботического риска. Уровень 120 г/л следует рассматривать не как рутинную цель, а как верхнюю границу отдельных регистрационных диапазонов; например, европейская инструкция роксадустата использует диапазон 100–120 г/л, предусматривает уменьшение дозы при быстром приросте Hb и приостановку при $Hb \geq 130$ г/л [123, 130].

Практическое предостережение: преднамеренно повышать Hb до 130 г/л и выше с помощью ЭСП или HIF-PHI нельзя. Железо обеспечивает эритропоэз субстратом и может усилить прирост Hb при одновременной стимуляции, поэтому на сочетанной терапии особенно важны частый контроль Hb, скорости его повышения, ферритина и TSAT. Однако риск обусловлен не самим фактом сочетания железа с ЭСП, а агрессивной целью Hb, высокой экспозицией стимулятора, быстрым ответом и исходной сосудистой уязвимостью пациента.

Доказательства различных осложнений получены не из одного исследования. В CHOIR целевой Hb 135 г/л по сравнению со 113 г/л увеличил риск совокупной конечной точки смерти, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу ХСН или инсульта (HR 1,34; 95% ДИ 1,03–1,74) [131]. CREATE сравнивало полную коррекцию до 130–150 г/л с целью 105–115 г/л и не показало снижения сердечно-сосудистых событий; следовательно, исследование опровергло ожидаемую пользу нормализации, но само по себе не доказало кратного увеличения общей смертности [132]. В TREAT стратегия достижения приблизительно 130 г/л дарбэпоэтином почти удвоила риск инсульта (HR 1,92; 95% ДИ 1,38–2,68) без снижения основных сердечно-сосудистых или почечных исходов [133].

У гемодиализных пациентов с клинически выраженной ИБС или ХСН исследование Normal Hematocrit Trial сравнило целевой гематокрит 42% и 30%. Высокая цель не улучшила исход смерти/нефатального инфаркта и сопровождалась более частым тромбозом сосудистого доступа: 39% против 29% [134]. В метаанализе более высокие цели Hb увеличивали риск инсульта на 51%, артериальной гипертензии на 67% и тромбоза сосудистого доступа на 33%; влияние на общую смертность было менее определенным [135]. Поэтому формула «Hb выше 130 г/лкратно увеличивает все перечисленные риски согласно CHOIR и CREATE» неточна. Корректный вывод сильнее клинически: *полная нормализация Hb не дает сердечно-сосудистой пользы, а высокие цели повышают совокупный сердечно-сосудистый, инсультный и сосудисто-тромботический риск; превышение индивидуальной цели требует немедленной коррекции или временной остановки стимулятора по инструкции.*

10.5.10. Андрогены как эндокринные стимуляторы эритропоэза

Мужские половые гормоны являются одной из причин физиологически более высокого Hb у мужчин после полового созревания. Дефицит тестостерона и андроген-депривационная терапия, напротив, нередко сопровождаются умеренной нормоцитарной анемией, тогда как введение тестостерона дозозависимо увеличивает число эритроцитов, Hb и гематокрит. Это действие реализуется одновременно через почечно-печеночный сигнал ЭПО, обмен железа и эритроидный костный мозг, поэтому сводить его только к «анаболическому» эффекту неправильно.

ЭПО и новая точка равновесия Hb. В рандомизированном исследовании пожилых мужчин тестостерон повышал ЭПО через один и три месяца, одновременно

увеличивая Hb/гематокрит; к шестому месяцу ЭПО приближался к исходному уровню, но не подавлялся несмотря на уже более высокий Hb. Авторы интерпретировали это как перенастройку физиологической связи между Hb и ЭПО на новую точку равновесия [231]. Основным источником ЭПО у взрослого остаются почечные перитубулярные интерстициальные фибробластоподобные клетки, а при выраженной ХБП возрастает относительный вклад печени.

Фраза «андроген напрямую стимулирует перитубулярную клетку» биологически правдоподобна, но для человека доказана не полностью: клинические исследования измеряют циркулирующий ЭПО и не позволяют точно локализовать клетку-источник или отделить прямую активацию андрогенного рецептора от изменения почечной оксигенации и HIF-сигналинга. Корректный вывод состоит в том, что тестостерон *усиливает эндогенный почечно-печеночный ЭПО-сигнал*, а прямое действие на конкретную популяцию перитубулярных клеток остается преимущественно экспериментальной моделью.

Гепсидин и предоставление железа эритроциту. Тестостерон быстро и дозозависимо подавляет гепсидин. Ферропортин на эритроцитах и макрофагах меньше деградирует, железо активнее поступает в плазму и используется для синтеза Hb. В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гепсидина предшествовало максимальному росту гематокрита; одновременно могли снижаться ферритин и TSAT вследствие увеличенного расхода железа [232, 231]. Поэтому индуцированный андрогеном эритроцитоз не означает избытка запасов: при абсолютном железодефиците ответ ограничивается, а изолированное падение ферритина следует интерпретировать вместе с TSAT и динамикой Hb.

Костный мозг и взаимодействие с ЭПО. Андрогенные рецепторы присутствуют в гемопоэтической нише; экспериментальные данные допускают прямое усиление пролиферации и выживания эритроидных предшественников, увеличение ответа на EPOR-сигнал и поддержку синтеза гема. Однако выражение «повышают чувствительность стволовых клеток к ЭПО» слишком широко: зрелые эритроциты формируются через BFU-E/CFU-E и проэритробласты, а наиболее выраженный эффект ЭПО относится именно к ранним эритроидным предшественникам, не ко всем гемопоэтическим стволовым клеткам. В небольшом исследовании гемодиализных пациентов нандролон усиливал ответ на рекомбинантный ЭПО и позволял получить больший прирост гематокрита, что поддерживает фармакодинамическое взаимодействие, но не доказывает его единственный клеточный механизм [233].

Суммарный путь можно представить так:

андрогенный рецептор → ↑ эндогенный ЭПО,
 → ↓ гепсидин → ↑ мобилизация железа,
 → ↑ ответ эритроидных предшественников,
 → ↑ синтез Hb и гематокрит.

Что показано клинически. До появления рекомбинантного ЭПО тестостероновые эфиры и анаболические андрогены, особенно нандролон деканоат, применяли для анемии при терминальной ХБП. Ответ развивался медленно, был вариабельным и изучался преимущественно в небольших старых исследованиях. Современные ЭСП, HIF-PHI и внутривенное железо обеспечивают более предсказуемое и контролируемое лечение, поэтому KDIGO 2026 не включает андрогены в рутинный алгоритм почечной анемии [123].

Это не отрицает эритропоэтического эффекта заместительной терапии при истинном гипогонадизме. Во вложенном исследовании TRAVERSE у мужчин 45–80 лет с симптомным гипогонадизмом тестостерон чаще корректировал исходную анемию и реже допускал развитие новой анемии, чем плацебо [234]. Однако такое лечение адресовано подтвержденному гипогонадизму, а коррекция Hb является сопутствующим эффектом, а не основанием назначать тестостерон пациенту с ХБП, ХСН или ИБС при нормальной функции гонад.

Почему андрогены не используют как обычное средство от анемии. Главное дозолимитирующее осложнение — эритроцитоз с чрезмерным ростом гематокрита и вязкости крови. Возможны задержка натрия и жидкости, отеки, повышение АД, декомпенсация ХСН, акне, гинекомастия, подавление сперматогенеза и фертильности, заболевания предстательной железы; для некоторых пероральных 17α -алкилированных анаболических стероидов особенно значима гепатотоксичность. В TRAVERSE у правильно отобранных мужчин с гипогонадизмом и высоким сердечно-сосудистым риском тестостерон не увеличивал совокупность сердечно-сосудистой смерти, инфаркта и инсульта относительно плацебо, но чаще отмечались фибрилляция предсердий, острое повреждение почек и тромбоэмболия легочной артерии [235]. Эти результаты нельзя переносить на применение высоких доз андрогенов ради повышения Hb.

Практически андроген не следует назначать как замену железу, ЭСП или HIF-PHI. Если тестостерон показан эндокринологом/урологом по поводу подтвержденного гипогонадизма, до лечения и в динамике контролируют Hb/гематокрит, АД, отеки, сердечную недостаточность, тромботический риск и профиль безопасности выбранной формы. Нарастание Hb оценивают как ожидаемый фармакологический эффект, который может потребовать уменьшения дозы или приостановки терапии, а не как безусловное лечебное преимущество.

11. Лекарственные и пищевые взаимодействия

Интервалы различаются между конкретными молекулами и инструкциями. В таблице приведены консервативные минимальные интервалы для взрослых; при расхождении приоритет имеет официальная инструкция назначенного препарата. Указание «интервал не решает» означает, что взаимодействие продолжается дольше нескольких часов и требует мониторинга или изменения лечения.

Таблица 12: Клинически значимые взаимодействия железа и фолиевой кислоты

Сочетание	Механизм и последствие	Раздельный прием	Дополнительное действие
Железо + антациды Al/Mg/Ca	Повышение pH и связывание железа уменьшают его абсорбцию	Железо минимум за 1 час до или через 2 часа после антацида	Если ответ слабый, пересмотреть необходимость антацида и форму железа [104]

Продолжение на следующей странице

Таблица 12: Клинически значимые взаимодействия железа и фолиевой кислоты (продолжение)

Сочетание	Механизм и последствие	Раздельный прием	Дополнительное действие
Железо + ИПП (омепразол и аналоги)	Длительная гипохлоргидрия уменьшает растворение некоторых форм железа; возможен хронический дефицит	Надежного интервала нет: кислотоснижающий эффект длится сутки и более	Подтвердить показание к ИПП; контролировать Hb/ферритин; при неответе сменить форму или путь введения [105]
Железо + ципрофлоксацин	Хелатирование резко снижает всасывание антибиотика	Ципрофлоксацин принимать минимум за 2 часа до или через 6 часов после железа	Для короткого курса антибиотика врач может временно приостановить добавку железа [106]
Железо + левофлоксацин/моксифлоксацин	Хелатирование и снижение биодоступности фторхинолона	Минимум 2 часа до или 2 часа после; для конкретного препарата проверить инструкцию	При тяжелой инфекции предпочтителен максимально строгий интервал
Железо + тетрациклин/доксикалин	Взаимное образование нерастворимого комплекса: снижается и антибиотик, и железо	Антибиотик минимум за 2 часа до или через 4 часа после железа; отдельные инструкции допускают иной интервал	Не принимать одновременно с антацидами, кальцием или магнием [107]
Железо + левотироксин	Образование комплекса снижает всасывание T_4 и может повышать ТТГ	Интервал не менее 4 часов в любую сторону; обычно левотироксин утром натощак, железо позже	Проверить ТТГ через 6–8 недель после начала/отмены железа или изменения режима [108]
Железо + кальций, чай, кофе, фитаты	Просветное связывание и ингибирование всасывания	Разнести примерно на 2 часа	Для ЖКТ эффект может быть меньше, но полной независимости не доказано

Продолжение на следующей странице

Таблица 12: Клинически значимые взаимодействия железа и фолиевой кислоты (продолжение)

Сочетание	Механизм и последствие	Раздельный прием	Дополнительное действие
Фолиевая кислота + метотрексат	При низкодозовой ревматологической терапии фолат уменьшает часть слизистой, желудочно-кишечной и печеночной токсичности; онкологические схемы принципиально иные	Метотрексат принимают только раз в неделю; 5 мг фолиевой кислоты часто назначают в другой день, но конкретный интервал определяется протоколом	Фиксированная доза 0,35 мг не заменяет назначенные 5 мг; не менять самостоятельно фолат/фолинат и не переносить ревматологическую схему в онкологию [31, 32]
Фолиевая кислота + тримето-прим/пири-метамин	Антагонизм DHFR может уменьшать противомикробный эффект или усиливать гематотоксичность	Интервал не устраняет взаимодействие	При необходимости врач выбирает фолиновую кислоту и контролирует СВС
Фолиевая кислота + фенитоин, фенобарбитал, примидон	Противоэпилептические средства снижают фолат; добавка фолата может уменьшить их концентрацию	Интервал не устраняет взаимодействие	Контроль приступов, фолата и концентрации препарата; изменение дозы только специалистом

Для комбинированного ЖПК с фолиевой кислотой нельзя разнести два его собственных компонента; интервалы относятся ко всей таблетке. Одновременное пероральное и парентеральное железо без специального плана обычно нецелесообразно. Если несколько лекарств требуют приема натошак, безопасное расписание составляет врач или фармацевт, поскольку простое суммирование интервалов может сделать схему невыполнимой.

12. Как интерпретировать заявленные преимущества

13. Итоговая модель действия

После приема связанное Fe(III) достигает проксимальной тонкой кишки. Частичная диссоциация комплекса, обмен железа с низкомолекулярными лигандами и энтероцитарная обработка делают часть металла доступной клеточному

Таблица 13: От молекулярного механизма к клиническому выводу

Тезис	Обоснованная интерпретация	Чего тезис не доказывает
«Стабильный Fe(III)-комплекс»	Меньше быстро доступного лабильного железа в просвете; потенциально лучшая переносимость	Что он всегда лучше всасывается или эффективнее Fe(II)
«Регулируемое всасывание»	Энтероцит и гепсидин ограничивают поступление железа	Что передозировка невозможна
«Железо + фолат»	Одновременное обеспечение синтеза гема и ДНК	Сверхаддитивный эффект при нормальном фолатном статусе
«Для беременности»	Рационально при повышенной потребности; фолат важен до зачатия	Что одна фиксированная доза подходит для профилактики, лечения и высокого риска
«Повышает гемоглобин»	Ожидаемо при железо-/фолат-дефицитном ограничении эритропоэза	Эффективность при любой анемии без устранения причины

пулу; точная доля отдельных путей захвата ЖПК у человека окончательно не установлена. Далее системно доступное железо экспортируется через ферропортин, окисляется гефестином или церулоплазмином и связывается трансферрином. Эритробласт захватывает трансферрин через TfR1, восстанавливает железо и направляет его в митохондрию, где образуется гем. Параллельно фолиевая кислота восстанавливается DHFR до THF-производных, обеспечивающих dTMP, пурины и метионин/SAM. При наличии B_{12} и адекватного эритропоэтинового сигнала это позволяет эритробласту синхронизировать деление ядра с гемоглобинизацией цитоплазмы.

Клинически комбинация наиболее логична при подтвержденном дефиците железа плюс установленном или вероятном недостатке фолата. При релевантном дефиците она способна повышать Hb, восстанавливать запасы железа и корректировать фолат-дефицитный компонент мегалобластного кроветворения. Доказанная профилактика дефектов нервной трубки относится к своевременному периконцепционному поступлению достаточной суммарной дозы фолиевой кислоты; наличие фолата в конкретной фиксированной комбинации само по себе не подтверждает достаточность дозы. Пределы эффективности задают высокий гепсидин, продолжающаяся кровопотеря, мальабсорбция, дефицит B_{12} , заболевания почек или костного мозга и неверный диагноз. Таким образом, ключ к эффективности — не только химическая форма, но и правильное показание, достаточная доза элементарного железа, своевременный фолат, переносимость, приверженность и лабораторный контроль.

Практическое предостережение

Монография носит научно-информационный характер и не заменяет диагностики или назначение врача. Дозы фиксированных комбинаций различаются;

профилактическая акушерская доза не тождественна лечебной. Выраженная одышка, боль в груди, обморок, гемодинамическая нестабильность, активное кровотечение или случайная передозировка железом требуют неотложной медицинской помощи.

14. Заключение

Проведенный междисциплинарный анализ показывает, что дефицит железа и дефицит фолата нельзя оценивать исключительно по гемоглобину или в границах одной врачебной специальности. Метаболизм железа и фолатный цикл представляют самостоятельные регулируемые системы, однако сходятся на уровне эритропоэза, тканевого обновления и клеточной биоэнергетики. Нарушение одного звена не обязательно вызывает дефицит другого, но сочетание дефицитов, воспаления, кровопотери, мальабсорбции и хронического заболевания способно существенно изменить лабораторный фенотип и ответ на лечение.

14.1. Диагностические маркеры и преодоление клинических ловушек

Главный практический вывод состоит в необходимости интерпретировать показатели обмена железа в контексте заболевания. Ферритин ниже 30 нг/мл поддерживает абсолютный дефицит железа при отсутствии значимого воспаления, но нормальное или повышенное значение не исключает железо-ограниченный эритропоэз у коморбидного пациента. При хронической сердечной недостаточности применяются специальные критерии: ферритин ниже 100 нг/мл либо 100–299 нг/мл при TSAT ниже 20%. Эти пороги предназначены для конкретной клинической популяции и не должны механически переноситься на здоровых людей или другие заболевания [2, 128].

При ХБП G3–G5 без гемодиализа KDIGO 2026 предлагает начинать железотерапию при ферритине ниже 100 нг/мл одновременно с TSAT ниже 40% либо при ферритине 100–299 нг/мл одновременно с TSAT ниже 25%. У пациентов на гемодиализе применяется другая стратегия: внутривенное железо начинают или возобновляют при ферритине не выше 500 нг/мл и TSAT не выше 30%. Это критерии терапевтического решения, а не универсальные целевые значения и не доказательство абсолютного истощения запасов [123].

При синдроме беспокойных ног специализированные рекомендации предлагают рассматривать железотерапию у взрослых при ферритине не выше 75 нг/мл или TSAT ниже 20%; клинический диагноз СБН и исключение альтернативных причин остаются обязательными. Сам по себе ферритин ниже 75 нг/мл не является показанием к бесконтрольному назначению железа любому неврологическому пациенту [290].

Растворимый рецептор трансферрина и индекс sTfR/log₁₀(ферритин) полезны при расхождении ферритина, TSAT, СРБ и клинической картины, однако единого международного порога для всех аналитических платформ не существует. Значения около 1,5–2,0 нельзя считать тестом со 100%-й точностью; результат зависит от тест-системы, активности эритропоэза, гемолиза, кровопотери и применения ЭСП [270].

Нормальный MCV также не исключает нутритивного дефицита. При одновременном присутствии микроцитов и макроооцитоза средний объем клеток иногда остается референсным, хотя RDW и гистограмма выявляют выраженную

неоднородность. Поэтому при соответствующей клинике оценивают мазок крови, ферритин, TSAT, СРБ, витамин В₁₂ и фолат, не используя нормоцитоз как основание прекратить диагностический поиск [4, 6].

14.2. Выбор пероральной формы железа

Растворимые соли Fe(II) быстро диссоциируют и увеличивают локальную доступность лабильного железа. Это создает правдоподобную основу для реакции Фентона, окислительного повреждения и желудочно-кишечных нежелательных явлений. Экспериментальные и суррогатные исследования описывают повышение редокс-активности содержимого кишки и изменения эпителиального барьера, но не доказывают, что стандартный курс Fe(II) неизбежно вызывает химический ожог, транслокацию ЛПС, СИБР или системное самоблокирование всасывания у каждого пациента [38, 115, 39].

ЖПК удерживает Fe(III) в более стабильной многоядерной структуре и уменьшает долю быстро обмениваемого железа. В отдельных сравнительных исследованиях это сопровождалось лучшей переносимостью или приемлемостью, однако преимущества не абсолютны: ЖПК также взаимодействует с кишечной средой, может вызывать нежелательные реакции и в некоторых условиях уступать солям Fe(II) по скорости или величине ответа. Выбор формы должен учитывать доказанный дефицит, необходимую дозу элементарного железа, переносимость, предшествующий ответ, стоимость и приверженность, а не только валентность металла [16, 319, 83].

Высокий гепсидин при активном воспалении уменьшает экспорт железа через ферропортин и способен ограничивать эффективность любой пероральной формы. Если адекватный курс не дает ожидаемого ответа, необходимо проверить диагноз, соблюдение режима, кровопотерю, воспаление, мальабсорбцию и лекарственные взаимодействия, после чего рассмотреть смену препарата или пути введения. У пациентов с ХСН и у части больных ХБП профильные рекомендации отдают предпочтение определенным внутривенным препаратам железа; эти выводы нельзя автоматически распространять на все причины железодефицита [128, 123].

14.3. Фолатный компонент, безопасность и регуляторный выбор

Совместное назначение железа и фолиевой кислоты имеет рациональное основание тогда, когда оба субстрата ограничивают эритропоэз или когда существует самостоятельное показание к фолатной профилактике. Эффект комбинации носит комплементарный и преимущественно аддитивный характер: железо и фолат устраняют два параллельных лимитирующих фактора эритропоэза — соответственно синтез гема и репликацию ДНК эритроидных предшественников. Компоненты не образуют новой молекулы и непосредственно не усиливают кишечное всасывание друг друга.

Содержание 0,35 мг фолиевой кислоты в одной таблетке относится к умеренному нутритивно-профилактическому диапазону, но не является универсальной «идеальной» дозой. Умеренная доза уменьшает вероятность высокой кумулятивной экспозиции по сравнению с режимами свыше 1 мг/сут, однако не создает абсолютной границы безопасности. Одна таблетка формально содержит меньше обычной периконцепционной рекомендации 0,4 мг, тогда как при приеме нескольких таблеток и одновременном использовании других препаратов или обогащенных продуктов суммарная суточная нагрузка может достигать или превышать 1 мг.

Поэтому необходимо учитывать все пищевые, лекарственные и дополнительные источники фолата, показание, беременность и статус В₁₂ [15, 12, 84].

Наличие 0,35 мг фолиевой кислоты не гарантирует полного отсутствия неметаболизированной фолиевой кислоты в плазме: в острых исследованиях UMFA регистрировалась уже после разовых доз порядка 200–400 мкг, особенно на фоне поступления фолиевой кислоты из обогащенной пищи [87]. Клиническое значение UMFA при обычных профилактических дозах остается неопределенным; данные о снижении активности НК-клеток получены преимущественно в наблюдательных или небольших исследованиях и не доказывают клиническую иммуносупрессию при стандартном применении. Основные меры безопасности — контролировать суммарное поступление синтетического фолата, не превышать необходимую дозу без показаний и исключать дефицит витамина В₁₂ до длительного лечения.

14.3.1. Правовые и регуляторные аспекты назначения средств коррекции дефицитов

Для лекарственной безопасности и правовой обоснованности врачебного решения необходимо разграничивать лекарственные препараты и биологически активные добавки по их регуляторному статусу, показаниям, стандартам качества, доказательной базе и системе надзора. Железо и фолат в данном контексте являются средствами коррекции дефицитов; их не следует смешивать с эритропоэз-стимулирующими препаратами, для которых действуют иные показания и правила мониторинга.

1. **Право назначения БАД является условным и пока не полностью реализовано.** Федеральный закон от 7 июня 2025 года № 150-ФЗ создал специальный правовой режим, а приказ Минздрава России от 17 ноября 2025 года № 669н вступил в силу 1 марта 2026 года и установил процедурный порядок назначения БАД при оказании медицинской помощи. Медицинский работник сможет назначать не любой продукт с государственной регистрацией, а БАД, включенный в специальный перечень, при наличии указанного для него показания. В медицинскую документацию должны вноситься наименование, длительность, способ и схема применения, а также обоснование назначения; пациенту предоставляется соответствующая информация. Приказ не устанавливает отдельного «кодированного рецепта» и не превращает БАД в лекарственное средство. По состоянию на 27 августа 2026 года перечни БАД и показаний еще формировались, поэтому наличие приказа нельзя трактовать как практически действующее разрешение на назначение любого зарегистрированного продукта [174, 175, 177].
2. **Нозологический статус не сводится к формуле «БАД только для здоровых».** Нормативная модель предусматривает возможность назначения БАД при оказании медицинской помощи после формирования специального перечня и при наличии утвержденного показания, поэтому абсолютное ограничение профилактикой у здоровых лиц юридически неточно. Вместе с тем диагноз D50 «Железодефицитная анемия» или иной клинически значимый дефицит требует лечения в соответствии с причиной, тяжестью состояния, клиническими рекомендациями и зарегистрированными показаниями выбранного средства. После практического запуска механизма БАД сможет рассматриваться как дополнительный источник нутриента только в пределах применимого перечня, показаний и доказанной дозы; он не должен подменять необходимый лекарственный препарат или задерживать обследование и патогенетическое лечение.
3. **Стандарты качества различаются, но абсолютных гарантий не суще-**

ствует. Зарегистрированный лекарственный препарат производится по правилам GMP и утвержденному регистрационному досье. Спецификации устанавливают допустимые пределы содержания действующих веществ, однородности дозирования, примесей, продуктов деградации и стабильности в течение срока годности. Поэтому маркировка «100 мг Fe(III) и 0,35 мг фолиевой кислоты» обозначает номинальное содержание в пределах утвержденных допусков, а не математически идентичное количество в каждой таблетке и не абсолютное отсутствие любых примесей. БАД также подлежит государственной регистрации и требованиям пищевого техрегулирования; постановлением Правительства РФ от 13 апреля 2026 года № 398 установлены дополнительные критерии качества и эффективности для включения БАД в специальный перечень. Это усиливает контроль, но не делает пищевую и лекарственную регуляторные модели тождественными [170, 171, 172, 176].

4. **Доказательная база и надзор имеют разную конструкцию.** Инструкция лекарственного препарата утверждается на основании регистрационного досье с данными о качестве, эффективности и безопасности, однако неверно утверждать, что каждое положение инструкции обязательно подтверждено отдельным многоцентровым РКИ. Для лекарственных препаратов действует формализованная система фармаконадзора: сообщения о нежелательных реакциях, отсутствии ожидаемой эффективности и иных значимых рисках собираются и анализируются Росздравнадзором. Безопасность БАД контролируется в рамках обращения пищевой продукции и санитарно-эпидемиологического надзора; это не означает отсутствия ответственности производителя, но механизмы регистрации доказательств и пострегистрационного мониторинга отличаются от фармаконадзора лекарств [170, 178, 173, 176].

Юридический риск определяется не самим фактом выбора БАДа или лекарственного препарата, а соответствием решения клинической ситуации и действующим правилам: наличием показания, проверкой регистрации и применимого перечня, разумностью дозы, информированием пациента, записью в медицинской документации, своевременностью необходимого лечения и причинной связью с возможным вредом. Зарегистрированный лекарственный препарат не обеспечивает врачу автоматической правовой защиты, а назначение разрешенного БАДа не образует автоматически ненадлежащую медицинскую помощь. При верифицированной ЖДА приоритет имеет терапия с доказанной лечебной дозой и зарегистрированным показанием, тогда как БАД может занимать только обоснованную дополнительную нишу. Настоящая монография не заменяет индивидуальное юридическое заключение.

14.4. Заключительное резюме

Эффективный менеджмент крови пациента начинается с раннего выявления причины анемии и скрытых дефицитов, а не с автоматического выбора конкретной таблетки. Практическая стратегия должна объединять клиническую оценку, СВС с эритроцитарными индексами, ферритин, TSAT, маркеры воспаления, B₁₂/фолат и, по показаниям, дополнительные тесты; далее выбираются доза, форма и путь введения с контролем ответа и безопасности. Такой подход соответствует принципам Patient Blood Management и позволяет одновременно уменьшать риск недолеченного дефицита, ненужной экспозиции железа и неоправданной полипрагмазии [326, 323].

Таким образом, ЖПК с фолиевой кислотой занимает обоснованную, но не универсальную нишу: комбинация особенно уместна при сочетанной потребности в железе и фолате и может быть полезна пациентам, для которых переносимость

или лекарственная форма определяют завершение курса. Ее клиническая ценность реализуется только при правильном диагнозе, достаточной дозе, учете гепсидинового блока и продолжающейся кровопотери, исключении дефицита В₁₂ и объективном лабораторном мониторинге. Именно персонализированный выбор, а не противопоставление «хорошего» и «плохого» железа, является центральным выводом настоящей монографии.

Список литературы

- [1] World Health Organization. *Anaemia: fact sheet*. Updated 10 February 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>.
- [2] Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70:2030–2051. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210.
- [3] Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex: a review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):439–452. doi:10.1055/s-0031-1296693.
- [4] Bartels PC, Helleman PW, Soons JBJ. Evaluation of red blood cell size distribution histograms: the fraction of microcytes. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1988;25(Pt 6):680–687. doi:10.1177/000456328802500615.
- [5] Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American Journal of Clinical Pathology*. 1983;80(3):322–326. doi:10.1093/ajcp/80.3.322.
- [6] Spivak JL. Masked megaloblastic anemia. *Archives of Internal Medicine*. 1982;142(12):2111–2114. doi:10.1001/archinte.1982.00340250071012.
- [7] Bando T, Tokuda M, Katsuda I, Emi N, Tomita A. Involvement of folate and vitamin B₁₂ deficiency in patients with normocytic anemia. *Fujita Medical Journal*. 2023;9(2):134–141. doi:10.20407/fmj.2022-016.
- [8] Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12–33. doi:10.3390/pharmaceutics3010012.
- [9] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6493. doi:10.3390/ijms22126493.
- [10] Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2020;75:100866. doi:10.1016/j.mam.2020.100866.
- [11] Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:1832–1843. doi:10.1056/NEJMr1401038.
- [12] NIH Office of Dietary Supplements. *Folate: Fact Sheet for Health Professionals*. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>.
- [13] NIH Office of Dietary Supplements. *Vitamin B12: Fact Sheet for Health Professionals*. Updated 2 July 2025. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>.

- [14] Castillo LF, Pelletier CM, Heyden KE, Field MS. New insights into folate-vitamin B₁₂ interactions. *Annual Review of Nutrition*. 2025;45:23–39. doi:10.1146/annurev-nutr-120524-043056. PMID: 40315282.
- [15] US Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: preventive medication. *JAMA*. 2023;330(5):454–459. doi:10.1001/jama.2023.12876.
- [16] Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*. 2007;9(1):1. PMID: 17435611.
- [17] Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(11):1347–1352. doi:10.3109/14767058.2011.599080.
- [18] Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia: review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–438. doi:10.1055/s-0031-1296692.
- [19] Pani SC, Alenazi FM, Alotain AM, Alanazi HD, Alasmari AS. Extrinsic tooth staining potential of high dose and sustained release iron syrups on primary teeth. *BMC Oral Health*. 2015;15:90. doi:10.1186/s12903-015-0072-0.
- [20] Gupta AA, Sharma R, Tirale DK, Surada R, Samanta U, Bhargava A, Mehta M. Evaluate enamel surface staining due to iron supplements on primary teeth—an in vitro study. *Bioinformation*. 2025;21(9):2980–2983. doi:10.6026/973206300212980.
- [21] Lu S-Y. Perception of iron deficiency from oral mucosa alterations that show a high prevalence of Candida infection. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016;115(8):619–627. doi:10.1016/j.jfma.2016.03.011.
- [22] Bao Z-X, Shi J, Yang X-W, Liu L-X. Hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis: variations by gender and age. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2018;23(2):e161–e167. doi:10.4317/medoral.21885.
- [23] Chen H, Sui Q, Chen Y, Ge L, Lin M. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. *British Dental Journal*. 2015;218(4):E8. doi:10.1038/sj.bdj.2015.100.
- [24] Song SNJ, Iwahashi M, Tomosugi N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15:R141. doi:10.1186/ar4323.
- [25] van Santen S, de Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJAM. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica*. 2014;99(9):e171–e173. doi:10.3324/haematol.2014.106799.
- [26] Gutteridge JMC. Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin: a study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1986;869(2):119–127. doi:10.1016/0167-4838(86)90286-4.

- [27] van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2002;41(6):658–665. doi:10.1093/rheumatology/41.6.658.
- [28] Tso TK, Huang HY, Chang CK, Huang WN. A positive correlation between homocysteine and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 2006;25(3):285–290. doi:10.1007/s10067-005-0063-7.
- [29] Perna M, Roman MJ, Alpert DR, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine and homocysteine to vascular aging in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1718–1722. doi:10.1002/art.27392.
- [30] Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacological Reviews*. 2005;57(2):163–172. doi:10.1124/pr.57.2.3.
- [31] Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(5):CD000951. doi:10.1002/14651858.CD000951.pub2.
- [32] Bechman K, Song K, Abhishek A, et al. The 2025 British Society for Rheumatology guideline for the prescription and monitoring of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2026;65(2):keaf522. Published online 14 November 2025. doi:10.1093/rheumatology/keaf522.
- [33] Sangkhae V, Nemeth E. Maternal, fetal, and placental regulation of placental iron trafficking. *Journal of Nutrition*. 2022;152(1):23–29. doi:10.1093/jn/nxab355.
- [34] Finkelstein JL, Cuthbert A, Weeks J, Venkatramanan S, De-Regil LM. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024;8:CD004736. doi:10.1002/14651858.CD004736.pub6.
- [35] World Health Organization. *Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy*. Updated 26 July 2024. <https://www.who.int/tools/elena/interventions/daily-iron-pregnancy>.
- [36] Torti SV, Manz DH, Paul BT, Blanchette-Farra N, Torti FM. Iron and cancer. *Annual Review of Nutrition*. 2018;38:97–125. doi:10.1146/annurev-nutr-082117-051732.
- [37] Estêvão D, da Cruz-Ribeiro M, Cardoso AP, et al. Iron metabolism in colorectal cancer: a balancing act. *Cellular Oncology*. 2023;46(6):1545–1558. doi:10.1007/s13402-023-00828-3.
- [38] Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(2):250–255. doi:10.1093/ajcn/69.2.250. PMID: 9989688.
- [39] Orozco MN, Arriaga C, Solomons NW, Schümann K. Equivalent effects on fecal reactive oxygen species generation with oral supplementation of three iron compounds: ferrous sulfate, sodium iron EDTA and iron polymaltose. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;60(2):108–114. doi:10.1159/000336181.
- [40] Ashmore JH, Lesko SM, Miller PE, et al. Association of dietary and supplemental iron and colorectal cancer in a population-based study. *European Journal of Cancer Prevention*. 2013;22(6):506–511. doi:10.1097/CEJ.0b013e32836056f8.

- [41] Zakrzewski M, Wilkins SJ, Helman SL, et al. Supplementation with sucrosomial iron leads to favourable changes in the intestinal microbiome when compared to ferrous sulfate in mice. *Biometals*. 2022;35(1):27–38. doi:10.1007/s10534-021-00348-3.
- [42] Elms L, Hand B, Skubisz M, et al. The effect of iron supplements on the gut microbiome of females of reproductive age: a randomized controlled trial. *Journal of Nutrition*. 2024;154(5):1582–1587. doi:10.1016/j.tjnut.2024.03.014.
- [43] Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Côte d'Ivoire. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92(6):1406–1415. doi:10.3945/ajcn.110.004564.
- [44] Jaeggi T, Kortman GAM, Moretti D, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. doi:10.1136/gutjnl-2014-307720.
- [45] Simonyté Sjödin K, Domellöf M, Lagerqvist C, et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. *Gut*. 2019;68(11):2095–2097. doi:10.1136/gutjnl-2018-316988.
- [46] Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117383. doi:10.1371/journal.pone.0117383.
- [47] DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024;22(8):1575–1583. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.046.
- [48] Schijns W, Boerboom A, de Bruyn Kops M, et al. A randomized controlled trial comparing oral and intravenous iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Clinical Nutrition*. 2020;39(12):3779–3785. doi:10.1016/j.clnu.2020.04.010.
- [49] Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(3):211–222. doi:10.1093/ecco-jcc/jju009.
- [50] Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.046.
- [51] American Society of Hematology. *Iron Deficiency Initiative: Clinical Practice Guideline Development*. Accessed 27 August 2026. <https://www.hematology.org/iron-deficiency-initiative>.
- [52] Li N, Zhao G, Wu W, et al. The efficacy and safety of vitamin C for iron supplementation in adult patients with iron deficiency anemia: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(11):e2023644. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23644.
- [53] Iolascon A, Andolfo I, Russo R, et al.; EHA-SWG Red Cell and Iron. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *HemaSphere*. 2024;8(7):e108. doi:10.1002/hem3.108.

- [54] Ebea-Ugwuanyi PO, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. *British Journal of Haematology*. 2024;204(3):759–773. doi:10.1111/bjh.19268.
- [55] Parodi E, Giraudo MT, Ricceri F, Aurucci ML, Mazzone R, Ramenghi U. Absolute reticulocyte count and reticulocyte hemoglobin content as predictors of early response to exclusive oral iron in children with iron deficiency anemia. *Anemia*. 2016;2016:7345835. doi:10.1155/2016/7345835.
- [56] Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2020;188(6):819–830. doi:10.1111/bjh.16221.
- [57] Pai RD, Chong YS, Clemente-Chua LR, et al. Prevention and management of iron deficiency/iron-deficiency anemia in women: an Asian expert consensus. *Nutrients*. 2023;15(14):3125. doi:10.3390/nu15143125.
- [58] Leung TW, Damodaran P, Torres R, et al. Expert consensus on improving iron deficiency anemia management in obstetrics and gynecology in Asia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;163(2):495–509. doi:10.1002/ijgo.14804.
- [59] Министерство здравоохранения Российской Федерации; Национальное гематологическое общество; Национальное общество детских гематологов и онкологов. *Железодефицитная анемия: клинические рекомендации*. ID 669_2. Утверждены в 2024 г., размещены 23 октября 2024 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2.
- [60] Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Рубрикатор клинических рекомендаций: Железодефицитная анемия, ID 669_2*. Статус проверен 27 августа 2026 г. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
- [61] Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 12 февраля 2026 г. № 88н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при железодефицитной анемии (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Зарегистрирован в Минюсте России 24 марта 2026 г., № 85685. <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202603250006>.
- [62] Johnson G, Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbate and ferric polymaltose in experimental animals. *Experimental Hematology*. 1990;18(10):1064–1069.
- [63] San Martin CD, Garri C, Pizarro F, Walter T, Theil EC, Núñez MT. Caco-2 intestinal epithelial cells absorb soybean ferritin by μ 2 (AP2)-dependent endocytosis. *Journal of Nutrition*. 2008;138(4):659–666. doi:10.1093/jn/138.4.659.
- [64] Pereira DIA, Mergler BI, Faria N, et al. Caco-2 cell acquisition of dietary iron(III) invokes a nanoparticulate endocytic pathway. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81250. doi:10.1371/journal.pone.0081250.
- [65] Latunde-Dada GO, Pereira DIA, Tempest B, et al. A nanoparticulate ferritin-core mimetic is well taken up by HuTu 80 duodenal cells and its absorption in mice is regulated by body iron. *Journal of Nutrition*. 2014;144(12):1896–1902. doi:10.3945/jn.114.201715.

- [66] Aslam MF, Frazer DM, Faria N, et al. Ferroportin mediates the intestinal absorption of iron from a nanoparticulate ferritin core mimetic in mice. *FASEB Journal*. 2014;28(8):3671–3678. doi:10.1096/fj.14-251520.
- [67] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*. 1995;10(1):111–113. doi:10.1038/ng0595-111.
- [68] Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase associated with decreased enzyme activity. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1998;64(3):169–172. doi:10.1006/mgme.1998.2714.
- [69] Brown NM, Pratt VM, Buller A, et al. Detection of 677CT/1298AC “double variant” chromosomes: implications for interpretation of MTHFR genotyping results. *Genetics in Medicine*. 2005;7(4):278–282. doi:10.1097/01.GIM.0000159904.92850.D5.
- [70] Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genetics in Medicine*. 2013;15(2):153–156. doi:10.1038/gim.2012.165.
- [71] Centers for Disease Control and Prevention. *MTHFR Gene Variant and Folic Acid Facts*. Updated 16 July 2026. <https://www.cdc.gov/folic-acid/data-research/mthfr/index.html>.
- [72] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2022;77(2):479–502. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.033.
- [73] Hasan SMM, Farrell J, Borgaonkar M. C282Y/H63D compound heterozygosity is a low penetrance genotype for iron overload-related disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2022;5(5):240–247. doi:10.1093/jcag/gwac025.
- [74] Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(8):2014–2021. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x.
- [75] Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(1):156–161. doi:10.1093/ajcn/84.1.156.
- [76] Hekmatdoost A, Vahid F, Yari Z, et al. Methyltetrahydrofolate vs folic acid supplementation in idiopathic recurrent miscarriage with respect to MTHFR C677T and A1298C polymorphisms: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0143569. doi:10.1371/journal.pone.0143569.
- [77] Zhang C. Essential functions of iron-requiring proteins in DNA replication, repair and cell cycle control. *Protein & Cell*. 2014;5(10):750–760. doi:10.1007/s13238-014-0083-7.
- [78] Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B₁₂, and iron. *Annual Review of Nutrition*. 2004;24:105–131. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306.

- [79] Velez H, Restrepo A, Vitale JJ, Hellerstein EE. Folic acid deficiency secondary to iron deficiency in man: remission with iron therapy and a diet low in folic acid. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1966;19(1):27–36. doi:10.1093/ajcn/19.1.27. PMID: 5944709.
- [80] Remacha AF, Wright I, Fernández-Jiménez MC, et al. Vitamin B₁₂ and folate levels increase during treatment of iron deficiency anaemia in young adult women. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37(5):641–648. doi:10.1111/ijlh.12378.
- [81] Pires IM, Bencokova Z, Milani M, et al. Effects of acute versus chronic hypoxia on DNA damage responses and genomic instability. *Cancer Research*. 2010;70(3):925–935. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2715.
- [82] Foskolou IP, Jorgensen C, Leszczynska KB, et al. Ribonucleotide reductase requires subunit switching in hypoxia to maintain DNA replication. *Molecular Cell*. 2017;66(2):206–220.e9. doi:10.1016/j.molcel.2017.03.005.
- [83] McKay AK, Broome S, Tee N, et al. Oral ferrous sulphate supplementation has greater efficacy, but lower tolerance than iron(III)-hydroxide polymaltose complexes in exercising women with low iron stores. *Clinical Nutrition*. 2026;58:106594. doi:10.1016/j.clnu.2026.106594.
- [84] Ubom AE, Begum F, Ramasauskaitė D, et al.; FIGO Committee on Childbirth and Postpartum Hemorrhage. FIGO good practice recommendations on anemia in pregnancy, to reduce the incidence and impact of postpartum hemorrhage (PPH). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2025;171(3):993–1007. doi:10.1002/ijgo.70529.
- [85] US Preventive Services Task Force. Screening and supplementation for iron deficiency and iron deficiency anemia during pregnancy: recommendation statement. *JAMA*. 2024;332(11):906–913. doi:10.1001/jama.2024.15196.
- [86] Bailey SW, Ayling JE. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2009;106(36):15424–15429. doi:10.1073/pnas.0902072106.
- [87] Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65(6):1790–1795. doi:10.1093/ajcn/65.6.1790.
- [88] Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *Journal of Nutrition*. 2006;136(1):189–194. doi:10.1093/jn/136.1.189.
- [89] Paniz C, Bertinato JF, Lucena MR, et al. A daily dose of 5 mg folic acid for 90 days is associated with increased serum unmetabolized folic acid and reduced natural killer cell cytotoxicity in healthy Brazilian adults. *Journal of Nutrition*. 2017;147(9):1677–1685. doi:10.3945/jn.117.247445.
- [90] Sawaengsri H, Wang J, Reginaldo C, et al. High folic acid intake reduces natural killer cell cytotoxicity in aged mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;30:102–107. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.12.006.

- [91] Hirsch S, Miranda D, Muñoz E, et al. Natural killer cell cytotoxicity is not regulated by folic acid in vitro. *Nutrition*. 2013;29(5):772–776. doi:10.1016/j.nut.2012.10.006.
- [92] Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007;297(21):2351–2359. doi:10.1001/jama.297.21.2351.
- [93] Rees JR, Morris CB, Peacock JL, et al. Unmetabolized folic acid, tetrahydrofolate, and colorectal adenoma risk. *Cancer Prevention Research*. 2017;10(8):451–458. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-16-0278.
- [94] Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The antifolates. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2012;26(3):629–648. doi:10.1016/j.hoc.2012.02.002.
- [95] Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 2006;127(5):917–928. doi:10.1016/j.cell.2006.09.041.
- [96] Balamurugan K, Said HM. Role of reduced folate carrier in intestinal folate uptake. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2006;291(1):C189–C193. doi:10.1152/ajpcell.00594.2005.
- [97] Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The intestinal absorption of folates. *Annual Review of Physiology*. 2014;76:251–274. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153251.
- [98] Dotsenko V, Mäki M, Viiri K, et al. Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Intestinal Mucosa in Celiac Disease Patients on a Gluten-Free Diet and Postgluten Challenge. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2021;11(1):13–32. doi:10.1016/j.jcmgh.2020.07.010.
- [99] Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90(5):585–595. PMID: 15921373.
- [100] Kulnigg-Dabsch S, Resch M, Oberhuber G, et al. Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test. *Seminars in Hematology*. 2018;55(4):256–261. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.07.003.
- [101] Royal College of Pathologists of Australasia. *RCPA Manual: Thalassaemia*. Updated 2 February 2024. <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/RCPA-Manual/Clinical-Presentations-and-Diagnoses/T/Thalassaemia>.
- [102] Hoving V, Donker AE, Schols SEM, Swinkels DW. How I treat iron-refractory iron deficiency anaemia: an expert opinion-based treatment guidance for children and adults. *British Journal of Haematology*. 2025;206(4):1067–1076. doi:10.1111/bjh.20030.
- [103] Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Blood Red Cells & Iron*. 2026;2(2):100080. doi:10.1016/j.brci.2026.100080.
- [104] British National Formulary. *Iron: interactions*. Accessed 27 August 2026. <https://bnf.nice.org.uk/interactions/iron/>.
- [105] Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *Journal of Internal Medicine*. 2019;285(2):205–214. doi:10.1111/joim.12826.

- [106] US National Library of Medicine. *DailyMed: Ciprofloxacin hydrochloride tablet, prescribing information*. Revised October 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=99918613-7936-47dd-8565-9cd6c0cc22e3>.
- [107] US National Library of Medicine. *DailyMed: Doxycycline, prescribing information*. Accessed 27 August 2026. <https://dailymed.nlm.nih.gov/>.
- [108] US National Library of Medicine. *DailyMed: Levothyroxine sodium, prescribing information*. Accessed 27 August 2026. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=9e588c43-b9b5-478e-99f7-e197add3cd26>.
- [109] Ercikan-Abali EA, Banerjee D, Waltham MC, Skacel N, Scotto KW, Bertino JR. Dihydrofolate reductase protein inhibits its own translation by binding to dihydrofolate reductase mRNA sequences within the coding region. *Biochemistry*. 1997;36(40):12317-12322. doi:10.1021/bi971026e.
- [110] Hsieh YC, Bansal N, Scotto KW, Banerjee D, Bertino JR. Species-specific differences in translational regulation of dihydrofolate reductase. *Molecular Pharmacology*. 2009;76(4):723-733. doi:10.1124/mol.109.055772.
- [111] Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Apical membrane targeting and trafficking of the human proton-coupled transporter in polarized epithelia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008;294(1):C233-C240. doi:10.1152/ajpcell.00468.2007.
- [112] Lu J, Dong W, Hammond GRV, Hong Y. Hypoxia controls plasma membrane targeting of polarity proteins by dynamic turnover of PI4P and PI(4,5)P₂. *eLife*. 2022;11:e79582. doi:10.7554/eLife.79582.
- [113] Bidaud-Meynard A, Nicolle O, Heck M, et al. A V₀-ATPase-dependent apical trafficking pathway maintains the polarity of the intestinal absorptive membrane. *Development*. 2019;146(11):dev174508. doi:10.1242/dev.174508.
- [114] Li Petri G, El Hassouni B, Sciarrillo R, et al. Impact of hypoxia on chemoresistance of mesothelioma mediated by the proton-coupled folate transporter, and preclinical activity of new anti-LDH-A compounds. *British Journal of Cancer*. 2020;123(4):644-656. doi:10.1038/s41416-020-0912-9.
- [115] Ferruzza S, Scarino ML, Gambling L, Natella F, Sambuy Y. Biphasic effect of iron on human intestinal Caco-2 cells: early effect on tight junction permeability with delayed onset of oxidative cytotoxic damage. *Cellular and Molecular Biology*. 2003;49(1):89-99. PMID: 12839340.
- [116] Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intestinal Research*. 2015;13(1):11-18. doi:10.5217/ir.2015.13.1.11.
- [117] Huo C, Du W, Wang X, et al. The impacts of iron overload and ferroptosis on intestinal mucosal homeostasis and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):14195. doi:10.3390/ijms232214195.
- [118] Visitchanakun P, Saisorn W, Wongphoom J, et al. Gut leakage enhances sepsis susceptibility in iron-overloaded β -thalassemia mice through macrophage hyperinflammatory responses. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;318(5):G966-G979. doi:10.1152/ajpgi.00337.2019.

- [119] Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. *Pharmacology*. 2008;82(2):127–137. doi:10.1159/000142728.
- [120] Toblli JE, Cao G, Angerosa M. Ferrous sulfate, but not iron polymaltose complex, aggravates local and systemic inflammation and oxidative stress in dextran sodium sulfate-induced colitis in rats. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:2585–2597. doi:10.2147/DDDT.S81863.
- [121] World Health Organization. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. Geneva: World Health Organization; 2020. ISBN 978-92-4-000012-4. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
- [122] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- [123] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2026;109(1 Suppl):S1–S99. doi:10.1016/j.kint.2025.06.006.
- [124] Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(1):141–149. doi:10.1093/ndt/gfg493.
- [125] Mercadal L, Metzger M, Haymann JP, et al.; NephroTest Study Group. The relation of hepcidin to iron disorders, inflammation and hemoglobin in chronic kidney disease. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99781. doi:10.1371/journal.pone.0099781.
- [126] Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(4):639–647. doi:10.1053/j.ajkd.2009.10.043.
- [127] Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1561–1569. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.016.
- [128] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
- [129] Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–1966. doi:10.1001/jama.2017.5427.
- [130] European Medicines Agency. *Evrenzo (roxadustat): product information*. Accessed 27 August 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrenzo>.

- [131] Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(20):2085–2098. doi:10.1056/NEJMoa065485.
- [132] Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(20):2071–2084. doi:10.1056/NEJMoa062276.
- [133] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(21):2019–2032. doi:10.1056/NEJMoa0907845.
- [134] Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(9):584–590. doi:10.1056/NEJM199808273390903.
- [135] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(1):23–33. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
- [136] Leblanc M, Pichette V, Geadah D, Ouimet D. Folic acid and pyridoxal-5'-phosphate losses during high-efficiency hemodialysis in patients without hydrosoluble vitamin supplementation. *Journal of Renal Nutrition*. 2000;10(4):196–201. doi:10.1053/jren.2000.16327.
- [137] Tennankore KK, Soroka SD, West KA, Kiberd BA. Macrocytosis may be associated with mortality in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *BMC Nephrology*. 2011;12:19. doi:10.1186/1471-2369-12-19.
- [138] Iqbal N, Azar D, Yun YM, Ghausi O, Ix J, Fitzgerald RL. Serum methylmalonic acid and holotranscobalamin-II as markers for vitamin B12 deficiency in end-stage renal disease patients. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2013;43(3):243–249. PMID: 23884217.
- [139] Российское кардиологическое общество; Общество специалистов по сердечной недостаточности. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
- [140] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–2448. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
- [141] Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
- [142] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895–1904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- [143] Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al.; IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label,

- blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400(10369):2199–2209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
- [144] Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al.; HEART-FID Investigators. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(11):975–986. doi:10.1056/NEJMoa2304968.
- [145] Anker SD, Friede T, Butler J, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: the FAIR-HF2 DZHK05 randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;333(22):1965–1976. doi:10.1001/jama.2025.3833.
- [146] Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(4):528–537. doi:10.1002/ehf.2810.
- [147] Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 2023;44(48):5077–5091. doi:10.1093/eurheartj/ehad586.
- [148] Anker SD, Karakas M, Mentz RJ, et al. Systematic review and meta-analysis of intravenous iron therapy for patients with heart failure and iron deficiency. *Nature Medicine*. 2025;31(8):2640–2646. doi:10.1038/s41591-025-03671-1.
- [149] Papalia F, Jouhra F, Amin-Youssef G, Shah AM, Charles-Edwards G, Okonko DO. Cardiac energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency: an in-vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(4):716–723. doi:10.1002/ehf.2454.
- [150] Charles-Edwards G, Amaral N, Sleight A, et al. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC-HF II randomized mechanistic trial. *Circulation*. 2019;139(21):2386–2398. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516.
- [151] Messner M, Pölzl G, Adlbrecht C, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: position statement of the Heart Failure Working Group of the Austrian Society of Cardiology. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2025;137(Suppl 3):143–156. doi:10.1007/s00508-025-02521-x.
- [152] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- [153] Sim DKL, Lee SY, Huang T-C, et al. Asian Pacific Society of Cardiology Consensus Statements on the Management of Iron Deficiency in Patients with Cardiovascular Disease. *Journal of Asian Pacific Society of Cardiology*. 2026;5:e38. doi:10.15420/japsc.2025.120.
- [154] Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, et al. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure 2024. *Cardiology Discovery*. 2025;5(1):1–38. doi:10.1097/CD9.0000000000000146.
- [155] Kitai T, Kohsaka S, Kato T, et al. JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Circulation Journal*. 2025;89(8):1278–1444. doi:10.1253/circj.CJ-25-0002.
- [156] Japanese Society of Nephrology. Essential points from evidence-based clinical practice guideline for chronic kidney disease 2023. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2024;28(6):473–495. doi:10.1007/s10157-024-02497-4.

- [157] Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Анемия при хронической болезни почек: клинические рекомендации*. ID 623. 2024. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489479/.
- [158] Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *Circulation*. 2023;148(9):e9–e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168.
- [159] Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415–3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
- [160] Барбараш ОЛ, Карпов ЮА, Панов АВ, и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
- [161] Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2025;151(13):e771–e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309.
- [162] Pagano MB, Stanworth SJ, Dennis J, et al. Red Cell Transfusion in Acute Myocardial Infarction: AABB International Clinical Practice Guidelines. *Annals of Internal Medicine*. 2025;178(10):1469–1477. doi:10.7326/ANNALS-25-00706.
- [163] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*. 2024;45(38):3912–4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
- [164] Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Circulation*. 2025;152(11):e114–e218. doi:10.1161/CIR.0000000000001356.
- [165] Wang J-G, et al. Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension (2024 revision). *Journal of Geriatric Cardiology*. 2025;22(1):1–149. doi:10.26599/1671-5411.2025.01.008.
- [166] Ohya Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension 2025 (JSH2025). *Hypertension Research*. 2026;49(1):9–235. doi:10.1038/s41440-025-02462-y.
- [167] Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.
- [168] Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов для медицинского применения (ЕСКЛП)*. Данные на 27 августа 2026 г. <https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/>.
- [169] Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Государственный реестр лекарственных средств*. Данные на 27 августа 2026 г. <https://grls.rosminzdrav.ru/>.
- [170] Евразийская экономическая комиссия. *Акты в сфере обращения лекарственных средств: Правила регистрации и экспертизы, требования к*

исследованию стабильности и Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС. Действующая редакция на 27 августа 2026 г. <https://eec.eaeunion.org/comission/departement/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls.php>.

- [171] Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. *Контроль качества лекарственных средств: испытания каждой серии зарегистрированных лекарственных препаратов на соответствие утвержденной нормативной документации*. Доступ 27 августа 2026 г. <https://roszdravna.dzor.gov.ru/drugs/qualitycontrol/faq/c1011/200>.
- [172] Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Государственная регистрация биологически активных добавок к пище*. Доступ 27 августа 2026 г. <https://minzdrav.gov.ru/reception/help/zdorovyy-obraz-zhizni-mery-napravlennye-na-preduprezhdenie-vozniknoveniya-zabolevaniy-svyazannyh-s-vozdeystviem-okruzhayushchego-tabachnogo-dyma-na-zdorovie-cheloveka-i-sokraschenie-potrebleniya-naseleniem-tabaka/gde-mozhno-uznat-o-zaregistrirovannyh-biologicheski-aktivnyh-dobavkah-k-pische-dalee-bad>.
- [173] Управление Роспотребнадзора по г. Москве. *Значение биологически активных добавок для организма: БАД не являются лекарственными средствами*. 2 февраля 2026 г. <https://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/press-centr/press-relizy/15060-znachenie-biologicheski-aktivnykh-dobavok-dlya-organizma-02-02-2026>.
- [174] Российская Федерация. Федеральный закон от 7 июня 2025 г. № 150-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Официальное опубликование правовых актов. <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202506070026>.
- [175] Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 17 ноября 2025 г. № 669н «Об утверждении порядка назначения медицинскими работниками биологически активных добавок к пище при оказании гражданам медицинской помощи». Зарегистрирован в Минюсте России 28 ноября 2025 г. № 84330; вступил в силу 1 марта 2026 г. <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202511280018>.
- [176] Правительство Российской Федерации. Постановление от 13 апреля 2026 г. № 398 «Об утверждении критериев качества биологически активных добавок к пище и их эффективности в зависимости от степени влияния на здоровье человека». Официальное опубликование правовых актов, 23 апреля 2026 г. <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202604230044>.
- [177] Маврина Л. Врачам установят перечень показаний для назначения БАДов: кто и как будет составлять списки биодобавок и показаний к их применению. *Парламентская газета*. 14 июля 2026 г. <https://www.pnp.ru/social/vracham-ustanovyat-perechen-pokazaniy-dlya-naznacheniya-badov.html>.
- [178] Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Приказ от 17 июня 2024 г. № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения». Зарегистрирован в Минюсте России 5 сентября 2024 г. № 79394. <https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202409090010>.

- [179] Регистр лекарственных средств России. *Мальтофер Фол: таблетки жевательные 100 мг + 0,35 мг; инструкция и сведения о производителях*. Описание основано на инструкции, утвержденной компанией-производителем в 2021 г. Проверено 15.09.2026. <https://www.rlsnet.ru/drugs/maltofer-fol-1890>.
- [180] Micro Labs Limited. *Биофер: железа(III) гидроксид полимальтозат 100 мг + фолиевая кислота 0,35 мг*. Доступ 27 августа 2026 г. <https://microlabsrussia.ru/preparaty/biofer/>.
- [181] Регистр лекарственных средств России. *Ферретаб комп.: капсулы с пролонгированным высвобождением 50 мг + 0,5 мг; официальная инструкция*. Обновлено 8 апреля 2026 г. <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferretab-komp-572>.
- [182] Регистр лекарственных средств России. *Гино-Тардиферон: таблетки с модифицированным высвобождением 80 мг + 0,35 мг; официальная инструкция*. Обновлено 30 апреля 2026 г. <https://www.rlsnet.ru/drugs/gino-tardiferon-958>.
- [183] Регистр лекарственных средств России. *Ферро-Фольгамма Нео: таблетки с модифицированным высвобождением 36,77 мг + 0,8 мг; официальная инструкция*. Обновлено 8 апреля 2026 г. <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferro-folgamma-neo-88003>.
- [184] Регистр лекарственных средств России. *Ферро-Фольгамма: капсулы; официальная инструкция*. Обновлено 10 апреля 2024 г. <https://www.rlsnet.ru/drugs/ferro-folgamma-6295>.
- [185] Italfarmaco. *Ферлатум Фол: общая характеристика лекарственного препарата и листок-вкладыш*. Доступ 27 августа 2026 г. <https://www.italfarmaco.ru/ferlatum-fol/>.
- [186] Srivastava R, Kant S, Singh AK, Saxena R, Yadav K, Pandav CS. Effect of iron and folic acid tablet versus capsule formulation on treatment compliance and iron status among pregnant women: a randomized controlled trial. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8(2):378–384. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_339_18.
- [187] Регистр лекарственных средств России. *Тотема: раствор для приема внутрь; официальная инструкция*. Обновлено 8 апреля 2026 г. <https://www.rlsnet.ru/drugs/totema-7718>.
- [188] Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–919. doi:10.1002/ejhf.1154.
- [189] Rineau E, Gaillard T, Gueguen N, et al. Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *International Journal of Cardiology*. 2018;266:206–212. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.021.
- [190] Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(4):522–530. doi:10.1002/ejhf.640.
- [191] Zhang H, Jamieson KL, Grenier J, et al. Myocardial iron deficiency and mitochondrial dysfunction in advanced heart failure in humans. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(11):e022853. doi:10.1161/JAHA.121.022853.

- [192] Gevaert AB, Mueller S, Winzer EB, et al.; OptimEx-Clin Study Group. Iron deficiency impacts diastolic function, aerobic exercise capacity, and patient phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:757268. doi:10.3389/fphys.2021.757268.
- [193] Cotroneo E, Ashek A, Wang L, et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circulation Research*. 2015;116(10):1680–1690. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305265.
- [194] Lakhal-Littleton S, Crosby A, Frise MC, et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(26):13122–13130. doi:10.1073/pnas.1822010116.
- [195] Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):300–309. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.057.
- [196] Martens P, Yu S, Bansal A, et al. Iron deficiency in pulmonary vascular disease: pathophysiological and clinical implications. *European Heart Journal*. 2023;44(22):1979–1991. doi:10.1093/eurheartj/ehad149.
- [197] Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of iron supplementation and depletion on hypoxic pulmonary hypertension: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302(13):1444–1450. doi:10.1001/jama.2009.1404.
- [198] Bart NK, Curtis MK, Cheng HY, et al. Elevation of iron storage in humans attenuates the pulmonary vascular response to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2016;121(2):537–544. doi:10.1152/jappphysiol.00032.2016.
- [199] Ruiter G, Manders E, Happe CM, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulmonary Circulation*. 2015;5(3):466–472. doi:10.1086/682217.
- [200] Howard LS, GE, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension: two randomized crossover trials. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(6):981–988. doi:10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC.
- [201] Chung YJ, Luo A, Park KC, et al. Iron-deficiency anemia reduces cardiac contraction by downregulating RyR2 channels and suppressing SERCA pump activity. *JCI Insight*. 2019;4(7):e125618. doi:10.1172/jci.insight.125618.
- [202] Simsek H, Gunes Y, Demir C, Sahin M, Gumrukcuoglu HA, Tuncer M. The effects of iron deficiency anemia on P wave duration and dispersion. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1067–1071. doi:10.1590/S1807-59322010001100001.
- [203] Alabdullah B, Ferreira D, Bourke E, et al. The prevalence of iron deficiency in atrial fibrillation: low hanging fruit? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(10):1492. doi:10.3390/medicina58101492.
- [204] Валеев МХ, Хасанов НР. Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5369. doi:10.15829/1560-4071-2023-5369.

- [205] Mouselimis D, Bakogiannis C, Tsarouchas A, et al. Ferric carboxymaltose reduces the burden of arrhythmic events in heart failure with reduced ejection fraction: the role of the non-invasive arrhythmic biomarkers. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2026;89:46–59. doi:10.1016/j.hjc.2024.10.010.
- [206] von Haehling S, Doehner W, Evertz R, et al. Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial. *European Heart Journal*. 2024;45(37):3789–3800. doi:10.1093/eurheartj/ehae479.
- [207] Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation*. 2020;141(8):704–707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
- [208] Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(2):226–234. doi:10.1002/ehf.2735.
- [209] Ferreira JP, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the mechanisms driving erythropoiesis and iron mobilization in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2025;85(18):1757–1770. doi:10.1016/j.jacc.2025.03.503.
- [210] Docherty KF, Welsh P, Verma S, et al. Iron deficiency in heart failure and effect of dapagliflozin: findings from DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146(13):980–994. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511.
- [211] Koshino A, Schechter M, Chertow GM, et al. Dapagliflozin and anemia in patients with chronic kidney disease. *NEJM Evidence*. 2023;2(6):EVIDoa2300049. doi:10.1056/EVIDoa2300049.
- [212] Angermann CE, Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, et al. Empagliflozin effects on iron metabolism as a possible mechanism for improved clinical outcomes in non-diabetic patients with systolic heart failure. *Nature Cardiovascular Research*. 2023;2:1032–1043. doi:10.1038/s44161-023-00352-5.
- [213] Docherty KF, McMurray JJV, Kalra PR, et al. Intravenous iron and SGLT2 inhibitors in iron-deficient patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2024;11(4):1875–1879. doi:10.1002/ehf2.14742.
- [214] Schümann K, Solomons NW, Romero-Abal ME, Orozco M, Weiss G, Marx J. Oral administration of ferrous sulfate, but not of iron polymaltose or sodium iron ethylenediaminetetraacetic acid, results in a substantial increase of non-transferrin-bound iron in healthy iron-adequate men. *Food and Nutrition Bulletin*. 2012;33(2):128–136. doi:10.1177/156482651203300206.
- [215] Schümann K, Solomons NW, Orozco M, Romero-Abal ME, Weiss G. Differences in circulating non-transferrin-bound iron after oral administration of ferrous sulfate, sodium iron EDTA, or iron polymaltose in women with marginal iron stores. *Food and Nutrition Bulletin*. 2013;34(2):185–193. doi:10.1177/156482651303400207.
- [216] Brittenham GM, Andersson M, Egli I, et al. Circulating non-transferrin-bound iron after oral administration of supplemental and fortification doses of iron to healthy women: a randomized study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(3):813–820. doi:10.3945/ajcn.113.081505.

- [217] Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(11):782–784. doi:10.1111/j.1365-2362.2004.01416.x.
- [218] Dresow B, Petersen D, Fischer R, Nielsen P. Non-transferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs. *BioMetals*. 2008;21(3):273–276. doi:10.1007/s10534-007-9116-5.
- [219] Tuomainen T-P, Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, et al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutrition Research*. 1999;19(8):1121–1132. doi:10.1016/S0271-5317(99)00073-1.
- [220] Garbowski MW, Bansal S, Porter JB, Mori C, Burckhardt S, Hider RC. Intravenous iron preparations transiently generate non-transferrin-bound iron from two proposed pathways. *Haematologica*. 2021;106(11):2885–2896. doi:10.3324/haematol.2020.250803.
- [221] Zarjou A, Bolisetty S, Joseph R, et al. Proximal tubule H-ferritin mediates iron trafficking in acute kidney injury. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(10):4423–4434. doi:10.1172/JCI67867.
- [222] Leaf DE, Rajapurkar M, Lele SS, Mukhopadhyay B, Waikar SS. Plasma catalytic iron, AKI, and death among critically ill patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(11):1849–1856. doi:10.2215/CJN.02840314.
- [223] Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2004;65(6):2279–2289. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00648.x.
- [224] Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2015;88(4):905–914. doi:10.1038/ki.2015.163.
- [225] Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al.; ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(25):2325–2335. doi:10.1056/NEJMoa2113379.
- [226] Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al.; ASCEND-ND Study Group. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(25):2313–2324. doi:10.1056/NEJMoa2113380.
- [227] Eckardt K-U, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(17):1601–1612. doi:10.1056/NEJMoa2025956.
- [228] Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(17):1589–1600. doi:10.1056/NEJMoa2035938.
- [229] U.S. National Library of Medicine. *JESDUVROQ (daprodustat): full prescribing information*. DailyMed. Accessed 27 August 2026. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d82aa06e-5a33-4844-99b7-4701313455a4>.

- [230] U.S. Food and Drug Administration. *VAFSEO (vadadustat): prescribing information*. Revised 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/215192s003lbl.pdf.
- [231] Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(6):725–735. doi:10.1093/gerona/glt154.
- [232] Bachman E, Feng R, Travison T, et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(10):4743–4747. doi:10.1210/jc.2010-0864.
- [233] Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, Marciulonis P, Martin KJ. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1991;17(1):29–33. doi:10.1016/S0272-6386(12)80246-0.
- [234] Pencina KM, Travison TG, Artz AS, et al. Efficacy of testosterone replacement therapy in correcting anemia in men with hypogonadism: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2023;6(10):e2340030. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.40030.
- [235] Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al.; TRAVERSE Study Investigators. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(2):107–117. doi:10.1056/NEJMoa2215025.
- [236] Filippatos G, Farmakis D, Comin-Colet J, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1267–1276. doi:10.1093/eurjhf/hft099.
- [237] Coyne DW, Kapoian T, Suki W, 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(3):975–984. doi:10.1681/ASN.2006091034.
- [238] Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(2):372–379. doi:10.1681/ASN.2007050606.
- [239] Macdougall IC, White C, Anker SD, et al.; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(5):447–458. doi:10.1056/NEJMoa1810742.
- [240] Pergola PE, Charytan C, Little DJ, et al. Changes in iron availability with roxadustat in nondialysis- and dialysis-dependent patients with anemia of CKD. *Kidney360*. 2022;3(9):1511–1528. doi:10.34067/KID.0001442022.
- [241] Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al. Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2022;33(4):850–866. doi:10.1681/ASN.2020111638.

- [242] Singh AK, Cizman B, Carroll K, et al. Efficacy and safety of daprodustat for treatment of anemia of chronic kidney disease in incident dialysis patients: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2022;182(6):592–602. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0605.
- [243] Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204–3209. doi:10.1182/blood-2006-06-027631.
- [244] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(9):1271–1276. doi:10.1172/JCI20945.
- [245] Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500.
- [246] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090–2093. doi:10.1126/science.1104742.
- [247] Qiao B, Sugianto P, Fung E, et al. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. *Cell Metabolism*. 2012;15(6):918–924. doi:10.1016/j.cmet.2012.03.018.
- [248] Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018;131(8):899–910. doi:10.1182/blood-2017-05-786590.
- [249] Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *American Journal of Nephrology*. 2012;36(5):438–443. doi:10.1159/000343886.
- [250] Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(7):2686–2693. doi:10.1093/ndt/gfr624.
- [251] Vaziri ND, Yuan J, Nazertehrani S, Ni Z, Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *American Journal of Nephrology*. 2013;38(2):99–103. doi:10.1159/000353764.
- [252] Huang Y, Zhou J, Wang S, et al. Indoxyl sulfate induces intestinal barrier injury through IRF1–DRP1 axis-mediated mitophagy impairment. *Theranostics*. 2020;10(16):7384–7400. doi:10.7150/thno.45455.
- [253] Georgopoulou G-A, Papasotiriou M, Bosgana P, et al. Altered expression of intestinal tight junctions in patients with chronic kidney disease: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Biomedicines*. 2024;12(2):368. doi:10.3390/biomedicines12020368.
- [254] Goch J, Birgegård G, Danielson BG, Wikström B. Iron absorption in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis and in healthy volunteers measured with a simple oral iron load test. *Nephron*. 1996;73(3):403–406. doi:10.1159/000189100.
- [255] Milman N, Larsen L. Iron absorption in patients with chronic uremia undergoing regular hemodialysis. *Acta Medica Scandinavica*. 1976;199(1–2):113–119. doi:10.1111/j.0954-6820.1976.tb06700.x.

- [256] Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(Suppl 8):viii7-viii12. doi:10.1093/ndt/gfg1084.
- [257] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):589-596. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.068.
- [258] de Silva R, Rigby AS, Witte KKA, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*. 2006;98(3):391-398. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.107.
- [259] van der Meer P, Lok DJA, Januzzi JL, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *European Heart Journal*. 2008;29(12):1510-1515. doi:10.1093/eurheartj/ehn205.
- [260] Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency contributes to resistance to endogenous erythropoietin in anaemic heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(10):1677-1686. doi:10.1002/ejhf.2253.
- [261] Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226-229. doi:10.1161/01.CIR.0000052623.16194.80.
- [262] Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al.; RED-HF Committees and Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1210-1219. doi:10.1056/NEJMoa1214865.
- [263] Paliege A, Rosenberger C, Bondke A, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha-expressing interstitial fibroblasts are the only renal cells that express erythropoietin under hypoxia-inducible factor stabilization. *Kidney International*. 2010;77(4):312-318. doi:10.1038/ki.2009.460.
- [264] Shah YM, Matsubara T, Ito S, Yim SH, Gonzalez FJ. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metabolism*. 2009;9(2):152-164. doi:10.1016/j.cmet.2008.12.012.
- [265] Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(5):1159-1166. doi:10.1172/JCI38499.
- [266] Taylor M, Qu A, Anderson ER, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice. *Gastroenterology*. 2011;140(7):2044-2055. doi:10.1053/j.gastro.2011.03.007.
- [267] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149(5):1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [268] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(7):2672-2680. doi:10.1073/pnas.1821022116.
- [269] Bi X, Wu X, Chen J, et al. Characterization of ferroptosis-triggered pyroptotic signaling in heart failure. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:257. doi:10.1038/s41392-024-01962-6.

- [270] Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *American Journal of Hematology*. 2011;86(11):923–927. doi:10.1002/ajh.22108.
- [271] Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):919–932. doi:10.1002/ejhf.2036.
- [272] Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Hsieh BS. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*. 2002;58(5):363–369. doi:10.5414/CNP58363.
- [273] Gupta S, Uppal B, Pawar B. Is soluble transferrin receptor a good marker of iron deficiency anemia in chronic kidney disease patients? *Indian Journal of Nephrology*. 2009;19(3):96–100. doi:10.4103/0971-4065.57105.
- [274] Murata T, Fukuoka T, Fujii T, Yujiri T. Hepcidin values can help predict the responsiveness of roxadustat for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Laboratory Medicine*. 2025;56(6):608–613. doi:10.1093/labmed/lmaf005.
- [275] Yuan XM, Anders WL, Olsson AG, Brunk UT. Iron in human atheroma and LDL oxidation by macrophages following erythrophagocytosis. *Atherosclerosis*. 1996;124(1):61–73. doi:10.1016/0021-9150(96)05817-0.
- [276] Roghi A, Poggiali E, Duca L, et al. Role of non-transferrin-bound iron in the pathogenesis of cardiotoxicity in patients with ST-elevation myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *International Journal of Cardiology*. 2015;199:326–332. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.056.
- [277] van der A DL, Marx JJM, Grobbee DE, et al. Non-transferrin-bound iron and risk of coronary heart disease in postmenopausal women. *Circulation*. 2006;113(16):1942–1949. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545350.
- [278] Metra M, Adamo M, Tomasoni D, et al. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: a scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(7):1115–1131. doi:10.1002/ejhf.2888.
- [279] Wang J, Wang Y, Liu Y, et al. Ferroptosis, a new target for treatment of renal injury and fibrosis in a 5/6 nephrectomy-induced CKD rat model. *Cell Death Discovery*. 2022;8:127. doi:10.1038/s41420-022-00931-8.
- [280] Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al.; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(11):2075–2084. doi:10.1093/ndt/gfu201.
- [281] Kaye P, Abdulla K, Wood J, et al. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology*. 2008;53(3):311–317. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03081.x.
- [282] Jeung J, Ashour S, Fuller L. Iron pill-induced duodenitis: a distinct pattern of duodenal mucosal injury in a patient with a duodenal mass. *Pathology Research and Practice*. 2020;216(5):152916. doi:10.1016/j.prp.2020.152916.

- [283] Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232–1239. doi:10.3324/haematol.2019.220830.
- [284] Marginean EC, Bennick M, Cyczk J, Robert ME, Jain D. Gastric siderosis: patterns and significance. *American Journal of Surgical Pathology*. 2006;30(4):514–520. doi:10.1097/00000478-200604000-00013.
- [285] Felipe-Silva A, de Campos FPF, da Silva JGN. Duodenal pseudomelanosis (pseudomelanosis duodeni): a rare endoscopic finding. *Autopsy and Case Reports*. 2011;1(4):39–44. doi:10.4322/acr.2011.015.
- [286] Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2023;118(1):59–76. doi:10.14309/ajg.0000000000002075.
- [287] Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.06.078.
- [288] Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838–1842. doi:10.1016/S0140-6736(98)09286-1.
- [289] National Institute for Health and Care Excellence. *Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management*. NICE guideline NG239. Published 6 March 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng239>.
- [290] Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2025;21(1):137–152. doi:10.5664/jcsm.11390.
- [291] Connor JR, Wang X-S, Allen RP, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*. 2009;132(Pt 9):2403–2412. doi:10.1093/brain/awp125.
- [292] Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;54(8):1698–1700. doi:10.1212/WNL.54.8.1698.
- [293] Reinert A, Morawski M, Seeger J, Arendt T, Reinert T. Iron concentrations in neurons and glial cells with estimates on ferritin concentrations. *BMC Neuroscience*. 2019;20:25. doi:10.1186/s12868-019-0507-7.
- [294] Vaucher P, Druais P-L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012;184(11):1247–1254. doi:10.1503/cmaj.110950.
- [295] Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348(9033):992–996. doi:10.1016/S0140-6736(96)02341-0.
- [296] Hod EA, Habeck C, Dimov A, et al. Effects of iron repletion on brain iron content, myelination, neural network activation, and cognition. *JCI Insight*. 2025;10(23):e194442. doi:10.1172/jci.insight.194442.

- [297] Chiou B, Neal EH, Bowman AB, Lippmann ES, Simpson IA, Connor JR. Endothelial cells are critical regulators of iron transport in a model of the human blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2019;39(11):2117–2131. doi:10.1177/0271678X18783372.
- [298] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiology of Disease*. 2016;94:169–178. doi:10.1016/j.nbd.2016.05.011.
- [299] Thorwald M, Godoy-Lugo JA, Garcia G, et al. Iron-associated lipid peroxidation in Alzheimer's disease is increased in lipid rafts with decreased ferroptosis suppressors, tested by chelation in mice. *Alzheimer's & Dementia*. 2025;21(1):e14541. doi:10.1002/alz.14541.
- [300] Lipton SA, Kim W-K, Choi Y-B, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(11):5923–5928. doi:10.1073/pnas.94.11.5923.
- [301] Huo Y, Li J, Qin X, et al.; CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(13):1325–1335. doi:10.1001/jama.2015.2274.
- [302] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al.; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(15):1567–1577. doi:10.1056/NEJMoa060900.
- [303] Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010;5(9):e12244. doi:10.1371/journal.pone.0012244.
- [304] de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012;27(6):592–600. doi:10.1002/gps.2758.
- [305] Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. *BMC Neurology*. 2011;11:66. doi:10.1186/1471-2377-11-66.
- [306] Xu C, Wu Y, Liu G, Liu X, Wang F, Yu J. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014;9:167. doi:10.1186/s13000-014-0167-y.
- [307] Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of methylenetetrahydrofolate reductase gene 677C/T polymorphism with diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;95(1):110–118. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.009.
- [308] Sudchada P, Saokaew S, Sridetch S, Incampa S, Jaiyen S, Khaithong W. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;98(1):151–158. doi:10.1016/j.diabres.2012.05.027.

- [309] Title LM, Ur E, Giddens K, McQueen MJ, Nassar BA. Folic acid improves endothelial dysfunction in type 2 diabetes—an effect independent of homocysteine-lowering. *Vascular Medicine*. 2006;11(2):101–109. doi:10.1191/1358863x06vm664oa.
- [310] Spoelstra-de Man AME, Brouwer CB, Terheggen F, Bollen JM, Stehouwer CDA, Smulders YM. No effect of folic acid on markers of endothelial dysfunction or inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hyperhomocysteinaemia. *Netherlands Journal of Medicine*. 2004;62(7–8):246–253. PMID: 15554600.
- [311] Yuan B, Sun X, Xu Z, et al. Influence of genetic polymorphisms in homocysteine and lipid metabolism systems on antidepressant drug response. *BMC Psychiatry*. 2020;20:338. doi:10.1186/s12888-020-02798-4.
- [312] Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2023;114(1):51–68. doi:10.1002/cpt.2903.
- [313] Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(12):1267–1274. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11071114.
- [314] American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. ACOG Committee Opinion No. 785. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;134(3):e71–e83. doi:10.1097/AOG.0000000000003411.
- [315] Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *Journal of Nutrition*. 2000;130(2S Suppl):440S–442S. doi:10.1093/jn/130.2.440S.
- [316] Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage and mild anemia in postural tachycardia syndrome in adolescents. *Clinical Autonomic Research*. 2013;23(4):175–179. doi:10.1007/s10286-013-0198-6.
- [317] Neufingerl N, Eilander A. Nutrient intake and status in children and adolescents consuming plant-based diets compared to meat-eaters: a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(20):4341. doi:10.3390/nu15204341.
- [318] Royal Children's Hospital Melbourne. *Clinical Practice Guideline: Iron deficiency*. Endorsed by the National Paediatric Improvement Collaborative, July 2026. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/iron_deficiency/.
- [319] Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *International Journal of Pediatrics*. 2011;2011:524520. doi:10.1155/2011/524520.
- [320] Oyedeji CI, Artz AS, Cohen HJ. How I treat anemia in older adults. *Blood*. 2024;143(3):205–213. doi:10.1182/blood.2022017626.
- [321] Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics*. 2008;8:1. doi:10.1186/1471-2318-8-1.

- [322] Corona LP, Andrade FCD, Duarte YAO, Lebrao ML. The relationship between anemia, hemoglobin concentration and frailty in Brazilian older adults. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2015;19(9):935–940. doi:10.1007/s12603-015-0502-3.
- [323] Shander A, Corwin HL, Meier J, et al. Recommendations from the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Annals of Surgery*. 2023;277(4):581–590. doi:10.1097/SLA.0000000000005721.
- [324] Hands K, Daru J, Evans C, et al.; BSH Committee. Identification and management of preoperative anaemia in adults: a British Society for Haematology guideline update. *British Journal of Haematology*. 2024;205(1):88–99. doi:10.1111/bjh.19440.
- [325] Zhang FQ, Yang YZ, Li PF, et al. Impact of preoperative anemia on patients undergoing total joint replacement of lower extremity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2024;19:249. doi:10.1186/s13018-024-04706-y.
- [326] World Health Organization. *The urgent need to implement patient blood management: policy brief*. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240035744>.
- [327] Peeling P, Sim M, Badenhorst CE, et al. Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e93002. doi:10.1371/journal.pone.0093002.
- [328] Barney DE Jr, Ippolito JR, Berryman CE, Hennigar SR. A prolonged bout of running increases hepcidin and decreases dietary iron absorption in trained female and male runners. *Journal of Nutrition*. 2022;152(9):2039–2047. doi:10.1093/jn/nxac129.
- [329] Telford RD, Sly GJ, Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94(1):38–42. doi:10.1152/jappphysiol.00631.2001.
- [330] Rineau E, Gueguen N, Procaccio V, et al. Iron deficiency without anemia decreases physical endurance and mitochondrial complex I activity of oxidative skeletal muscle in the mouse. *Nutrients*. 2021;13(4):1056. doi:10.3390/nu13041056.
- [331] Brownlie T IV, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(3):437–443. doi:10.1093/ajcn/79.3.437.
- [332] Rubeor A, Goojha C, Manning J, White J. Does iron supplementation improve performance in iron-deficient nonanemic athletes? *Sports Health*. 2018;10(5):400–405. doi:10.1177/1941738118777488.
- [333] Banin E, Vasil ML, Greenberg EP. Iron and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(31):11076–11081. doi:10.1073/pnas.0504266102.
- [334] DePas WH, Hufnagel DA, Lee JS, et al. Iron induces bimodal population development by *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(7):2629–2634. doi:10.1073/pnas.1218703110.

- [335] Cui Y, Gutierrez S, Ariai S, et al. Non-heme iron overload impairs monocyte to macrophage differentiation via mitochondrial oxidative stress. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:998059. doi:10.3389/fimmu.2022.998059.
- [336] Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *Journal of Nutrition*. 2002;132(7):1951–1955. doi:10.1093/jn/132.7.1951.
- [337] Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between iron deficiency and thyroid function: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(22):4790. doi:10.3390/nu15224790.
- [338] Maldonado-Araque C, Valdes S, Lago-Sampedro A, et al. Iron deficiency is associated with hypothyroxinemia and hypotriiodothyroninemia in the Spanish general adult population: Di@bet.es study. *Scientific Reports*. 2018;8:6571. doi:10.1038/s41598-018-24352-9.
- [339] Centanni M, Duntas L, Feldt-Rasmussen U, et al. European Thyroid Association guidelines for the use of levothyroxine sodium preparations in monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2025;14(4):e250123. doi:10.1530/ETJ-25-0123.
- [340] Apteka.ru. Мальтофер Фол, 30 жевательных таблеток: Москва. Последняя цена 907,00 RUB; наличие не подтверждено. Проверено 15.09.2026. <https://apteka.ru/preparation/maltofer-fol/>.
- [341] Swissmedic, AIPS. *Maltofer Fol: Fachinformation*, Zulassungsnummer 46538. Проверено 15.09.2026. <https://www.swissmedicinfo-pro.ch/showText.aspx?authNr=46538&lang=DE&supportMultipleResults=1&textType=FI>.
- [342] CSL Vifor Switzerland. *Maltofer / Maltofer Fol: product and company information*. Проверено 15.09.2026. <https://pro.cslvifor.ch/en/>.
- [343] Coop Vitality. *Maltofer Fol Kautabletten, 30 Stück*, артикул 1574370. Цена 9,90 CHF. Проверено 15.09.2026. <https://www.coopvitality.ch/de/p/maltofer-fol-kautabl-30-stk-1574370>.
- [344] ANMDMR. *Nomenclatorul medicamentelor: Maltofer Fol 100 mg/0,35 mg*, CIM W51229001, Vifor France S.A. Реестр от 11.09.2026; проверено 15.09.2026. <https://nomenclator.anm.ro/medicamente?direction=asc&order=firmTarD&page=1546>. Инструкция: https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_9940_10.05.17.pdf.
- [345] Farmacia Tei. *Maltofer Fol 100 mg/0,35 mg, 30 comprimate masticabile*. В поисковой записи от 10.09.2026: 30,61 RON; старая сохраненная страница: 30,06 RON. Проверено 15.09.2026. <https://comenzi.farmaciatei.ro/farmacie/medicamente-pe-baza-de-reteta/medicamente/maltofer-fol-30-comprimate-vifor-france-p304801>.
- [346] Pfarma. *Maltofer Fol x 30 comprimate masticabile*, W51229001. Новая поисковая карточка: 30,61 RON; старая сохраненная страница: 30,06 RON. Проверено 15.09.2026. <https://www.pfarma.ro/medicamente-cu-reteta/maltofer-fol-x-30-compr-mast-fara-concentratie-vifor-france-s-a-w51229001.html>.
- [347] Abdi İbrahim. *Ferrum Hausmann Fort 100 mg/0,35 mg Film Tablet: Kısa Ürün Bilgisi*. Проверено 15.09.2026. <https://www.abdiibrahim.com.tr/Uploads/P>

roduct/prospektus/KUB-2/Ferrum%20Hausmann%20Fort%20100%20mg%200,35%20mg%20Film%20Tablet.pdf.

- [348] Vademecum Online. *Ferrum Hausmann Fort Film Tablet 100 mg/0,35 mg, 30 tabletlik ambalaj*. Справочная цена 229,13 TRY, дата действия 01.04.2026. Проверено 15.09.2026. <https://www.vademecumonline.com.tr/ilac/1235/ferrum-hausmann-fort-film-tablet-100-mg-0-35-mg-30-tabletlik-ambalaj>.
- [349] NPRA, Malaysia. *QUEST 3+: Maltofer Fol Chewable Tablet*, MAL19911914X. Производитель Corden Pharma Fribourg SA; держатель/импортер Zuellig Pharma Sdn. Bhd. Проверено 15.09.2026. <https://quest3plus.bpfk.gov.my/pmo2/detail.php?id=MAL19911914X&type=product>.
- [350] NPRA. *Maltofer Fol Chewable Tablet: Consumer Medication Information Leaflet (RiMUP), Iron/Folic Acid 100 mg/0.35 mg*. Редакция 31.07.2023; проверено 15.09.2026. https://quest3plus.bpfk.gov.my/front-end/attachment/791/pharma/229682/V_82909_20230731_163901_D4.pdf.
- [351] Alpro Pharmacy. *Maltofer Chewable + Folic Acid 30s*, SKU 59606. Цена по акции 28,90 MYR; исходная 38,00 MYR. Проверено 15.09.2026. <https://alpropharmacy.com.my/products/maltofer-chewablefolic-acid-30s>.
- [352] DailyMed, U.S. National Library of Medicine. *Niferex: Avion Pharmaceuticals, LLC*, NDC 75854-344-30. Маркировка от 08.04.2025; категория unapproved drug other. Проверено 15.09.2026. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a38ff367-983b-42db-ae5e-c9f75f7ace13>.
- [353] Contract Pharmacal Corp.; Breckenridge Pharmaceutical, Inc. *Ferrex 150 Forte: product label*, NDC 51991-198-11, редакция 08/2009. Архивная маркировка, воспроизведенная Drugs.com; обновление страницы 25.03.2026 не означает новую регистрацию. Проверено 15.09.2026. <https://www.drugs.com/pro/ferrex-150-forte.html>.
- [354] Hargraves Online Healthcare. *Ferrex 150 Forte (Iron Supplement), 100 Capsules*. Цена 14,99 USD. Проверено 15.09.2026. <https://hargravesotc.com/product/s/ferrex-150-forte-iron-supplement-100-capsules>.
- [355] Breckenridge Pharmaceutical, Inc. *Patient information: Ferrex 150 Forte Plus Capsules*, NDC 51991-0798-90, категория Medical Foods. Проверено 15.09.2026. <https://www.bpirx.com/products/patientinformation>.
- [356] Aristopharma Ltd. *Ipec-Plus: composition, presentation and packing*. Проверено 15.09.2026. https://aristopharma.com/single_product/ipec-plus.
- [357] Arogga. *Ipec Plus, Aristopharma Limited, 10 tablets (1 strip)*. Цена по акции 45,00 BDT; исходная 50,00 BDT. Проверено 15.09.2026. <https://www.arogga.com/product/24108/ipec-plus-tablet/bn>.
- [358] NNGYK, Hungary. *Gyógyszeradatbázis: Maltofer Fol 100 mg/0,35 mg rágótabletta*, OGYI-T-05718, упаковка 30 таблеток /06; держатель Vifor France. Проверено 15.09.2026. https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbазis&action=show_details&item=12080.
- [359] Phytotec Hungária Bt. *Maltofer FOL goes OTC!* Материал местной компании бренда; не реестр производственных площадок. Проверено 15.09.2026. <https://phytotec.eu/maltofer-fol-goes-otc/>.

- [360] PATIKA24. *Maltofer-Fol 100 mg/0,35 mg rágótabletta, 30 db*. Цена 4 290 HUF за упаковку, доставка отдельно. Проверено 15.09.2026. <https://www.patika24.hu/MALTOFER-FOL-100-mg/035-mg-ragotabletta-30-db>.
- [361] ŠÚKL, Slovakia. *Maltofer Fol 25766*, регистрация 12/0855/92-S; упаковка 30 жевательных таблеток, держатель Vifor France. Проверено 15.09.2026. <https://www.sukl.sk/maltofer-fol-25766>.
- [362] Vifor France. *Maltofer Fol: Písomná informácia pre používateľa*, листок-вкладыш, редакция 06/2023, воспроизведен ADC.sk. Проверено 15.09.2026. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/pil/maltofer-fol-393351.html>.
- [363] ADC.sk. *Maltofer Fol tbl mnd (blis.Al/Al) 1x30 ks*, код ŠÚKL 25766. Категоризационные сведения, строка 09/2026: максимальная цена 5,23 EUR, доплата 3,97 EUR, возмещение 1,26 EUR. Проверено 15.09.2026. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/maltofer-fol-393351.html>.
- [364] The Searle Company Ltd. *Maltofer FOL: official product portfolio*. ЖПК 100 мг + фолиевая кислота 0,35 мг, 30 жевательных таблеток. Проверено 15.09.2026. <https://searlecompany.com/products/maltofer-fol/>.
- [365] Al-Rehman Pharmacy & Cosmetics, Pakistan. *Maltofer Fol Tablets, pack of 30*. Цена 588,00 PKR, доставка отдельно. Проверено 15.09.2026. <https://alrehmanpharmacy.com/products/maltofer-fol-tablets>.
- [366] DWatson Chemist and SuperStore, Pakistan. *Maltofer Fol Tablets (30s)*, SKU 86855. Цена 588,00 PKR; статус Out of stock. Проверено 15.09.2026. <https://dwatson.pk/maltofer-fol-tab.html>.
- [367] Healthwire, Pakistan. *Maltofer Fol (100 mg/0.35 mg) 30 Tablets*. Указана компания Obs-Ni; выбор коробки из трех блистеров либо блистера из 10 таблеток. Проверено 15.09.2026. <https://healthwire.pk/pharmacy/medicine/maltofer-fol-chewable-tablets>.
- [368] Tata 1mg. *Orofer Capsule, strip of 10 capsules*. Заявленный состав: ЖПК, эквивалентный 100 мг Fe, и фолиевая кислота 550 мкг; изготовитель/маркетер Emcure Pharmaceuticals Ltd. Цена 186 INR, MRP 219 INR; выбранный регион Gurgaon. Карточка обновлена 15.09.2026; проверено 15.09.2026. <https://www.1mg.com/otc/orofer-capsule-otc122057>.
- [369] Emcure Pharmaceuticals Ltd. *Transcript of Earnings Call Q1 FY25*, 14.08.2024, р. 10. Разграничение Orofer XT (ferrous ascorbate) и Orofer FCM (ferric carboxymaltose). Проверено 15.09.2026. https://www.emcure.com/wp-content/uploads/2025/05/Transcript-of-Earnings-Call-Q1FY25_14082024.pdf.
- [370] Micro Labs, российское представительство. *Биофер: страница препарата*. Проверено 15.09.2026. <https://microlabsrussia.ru/preparaty/biofer/>.
- [371] Micro Labs Ltd. *Биофер: инструкция по медицинскому применению*, опубликована МЕДИ РУ; регистрационный номер в воспроизведенной инструкции ЛСР-002336/09-250309. Использована для проверки состава и изготовителя, не как независимое подтверждение актуального статуса регистрации. Проверено 15.09.2026. https://medi.ru/instrukciya/biofer_9482/.
- [372] Apteka.ru. *Биофер 30 шт., таблетки жевательные: Москва*. Полученная карточка: №30 — 569 RUB; вариант №60 — 895 RUB. Данные конкретной карточки, а не минимальная цена общей страницы бренда. Проверено 15.09.2026.

<https://apteka.ru/product/biofer-30-sht-tabletki-zhevatelnye-68ddc59e7c2bfa7594465696/>.

- [373] Combiphar. *Maltofer: official Indonesian product information*, раздел Maltofer Fol Tablet Kunyah. На таблетку: 100 мг элементарного Fe в ЖПК и 0,35 мг фолиевой кислоты. Проверено 15.09.2026. <https://maltofer.combiphar.com/>.
- [374] K24Klik. *Maltofer Fol Chew Tablet (per Strip)*, KFA 93012660. Цена 28 398 IDR за блистер 6 таблеток; заводская коробка 5 блистеров. Карточка обновлена 15.09.2026; проверено 15.09.2026. <https://www.k24klik.com/p/maltofer-fol-chew-tab-30s-3967>.
- [375] Halodoc. *Maltofer Fol Chewable 5 Strip (6 Tablet/Strip) — Hemat Borongan*. Цена 120 900 IDR за 5 блистеров (30 таблеток). Использованы только сведения об упаковке и цене; состав проверен по Combiphar. Проверено 15.09.2026. <https://www.halodoc.com/obat-dan-vitamin/maltofer-fol-chewable-5-strip-6-tablet-strip-hemat-borongan>.
- [376] ANSM. *Base de données publique des médicaments: Tardyferon B9, comprimé pelliculé*, CIS 64875192, CIP 3400932918195. Страница обновлена 31.08.2026; RCP от 30.01.2024. Проверено 15.09.2026. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64875192/extrait>.
- [377] Vifor Pharma, Germany. *Ferrum Hausmann, Lösung: Fachinformation*, April 2023. Пероральные капли 50 мг Fe/мл; документ использован для разграничения монопрепарата и комбинации с фолатом. Проверено 15.09.2026. <https://viforpharma-pro.de/sites/multisite/viforpharmaprode/files/2025-12/Ferrum%20Hausmann%20L%C3%B6sung%20FI%2004-2023-2.pdf>.