



Эфендиева Г.М.✉, Азизова Г.И., Багирова С.А., Азизова У.Г.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Состояние метаболических факторов регуляции обмена железа при его функциональном дефиците у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Азизова Г.И.; анализ данных и написание текста – Эфендиева Г.М.; проведение лабораторных анализов и научное редактирование – Багирова С.А., Азизова У.Г.

Этическое заявление. Настоящее исследование было одобрено этической комиссией Азербайджанского медицинского университета на основании протокола № 40 от 02.05.2025. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki).

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 23.08.2025

Принята: 05.03.2026

Контакты: efendiyeva88@inbox.ru

Резюме

Цель. Оценить состояние и особенности содружественного влияния метаболических факторов регуляции обмена железа при его функциональном дефиците у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек.

Материалы и методы. Исследование включало 46 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (24 женщины и 22 мужчины, средний возраст которых составил $60,8 \pm 2,2$ года) и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. Анализировались показатели содержания гемоглобина, железа, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина железом, гаптоглобина, эритропоэтина, цистатина С, лактоферрина, ферропортина и гепсидина в сыворотке крови.

Результаты. У пациентов с тХБП отмечалось значительное повышение уровня креатинина и цистатина С, снижение концентрации гемоглобина, железа, трансферрина и показателя насыщения трансферрина железом, что отражает наличие анемии и функционального дефицита железа. Констатировано значительное возрастание концентрации ферритина, лактоферрина, ферропортина и гепсидина, что указывает на задержку железа в депо и активность воспалительного процесса. Уровень эритропоэтина уменьшился более чем в 2 раза, что свидетельствует о нарушении его синтеза. Корреляционный анализ показал отрицательную связь содержания креатинина с уровнем гемоглобина, железа, трансферрина и эритропоэтина, а также положительную корреляцию с показателем концентрации цистатина С, ферритина, лактоферрина, ферропортина и гепсидина. Сильные взаимосвязи между лактоферрином, ферропортином и гепсидином демонстрируют параллельные изменения при удержании железа и ограничении его использования.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение обмена железа, воспаление и снижение эритропоэза взаимосвязаны и являются ключевыми механизмами формирования анемии при тХБП. Комплексный мониторинг этих



биомаркеров может способствовать ранней диагностике заболевания и его и персонализированной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, железо, ферритин, лактоферрин, ферропортин и гепсидин

Efendiyeva G.✉, Azizova G., Baghirova S., Azizova U.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Metabolic Factors Regulating Iron Metabolism in Functional Iron Deficiency among Patients with End-Stage Chronic Kidney Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Azizova G.; data analysis and manuscript writing – Efendiyeva G.; laboratory analyses and scientific editing – Baghirova S., Azizova U.

Ethics statement. This study was approved by the Ethics Committee of the Azerbaijan Medical University based on protocol No. 40 dated 05/02/2025. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the WMA Declaration of Helsinki.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 23.08.2025

Accepted: 05.03.2026

Contacts: efendiyeva88@inbox.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the status and specific features of the combined influence of metabolic factors regulating iron metabolism in functional iron deficiency among patients with end-stage chronic kidney disease.

Materials and methods. The study included 46 ESKD patients (24 women, 22 men; mean age 60.8 ± 2.2 years) and 20 healthy controls. Laboratory analyses assessed hemoglobin, serum iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation (TSAT), haptoglobin, erythropoietin, cystatin C, lactoferrin, ferroportin, and hepcidin.

Results. ESKD patients exhibited significantly increased creatinine and cystatin C, decreased hemoglobin, serum iron, transferrin, and TSAT, indicating anemia and functional iron deficiency. A significant increase in ferritin, lactoferrin, ferroportin, and hepcidin levels was revealed, indicating iron retention in storage depots and active inflammatory process. Erythropoietin decreased over twofold, suggesting impaired synthesis. A correlation analysis revealed negative associations between creatinine and hemoglobin, iron, transferrin, and erythropoietin, and positive correlations with cystatin C, ferritin, lactoferrin, ferroportin, and hepcidin. Strong interrelations among lactoferrin, ferroportin, and hepcidin indicate parallel changes in iron retention and restricted utilization.

Conclusion. Iron metabolism dysregulation, inflammation, and reduced erythropoiesis interactively contribute to anemia in CKD. Comprehensive monitoring of these biomarkers may facilitate early diagnosis and individualized treatment strategies.

Keywords: chronic kidney disease, iron, ferritin, lactoferrin, ferroportin, hepcidin

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина сталкивается с растущей проблемой диагностики и коррекции функционального дефицита железа у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), находящихся на гемодиализе [1, 2]. Некоторые факторы, такие как снижение всасывания железа, кровопотери, хроническое воспаление, гиперпаратиреоз, применение лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота) и дефицит эритропоэтина либо снижение чувствительности к нему, могут привести к развитию дефицита железа у пациентов с ХБП. По данным различных авторов, распространенность дефицита железа варьирует от 24 до 85%, в зависимости от стадии ХБП [2].

Дефицит железа является распространенным состоянием при ХБП и играет ключевую роль в патогенезе анемии. Анемия, в свою очередь, является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений ХБП [4].

Несмотря на высокую распространенность железодефицитных состояний в этой группе пациентов, традиционные лабораторные тесты, такие как определение уровня сывороточного железа, ферритина и насыщения железом трансферрина, отражающие запасы железа в организме, хотя и обладают высокой диагностической ценностью, но не всегда позволяют адекватно оценить состояние обмена железа. Это связано с наличием воспаления, которое влияет на показатели лабораторных тестов выявления функционального дефицита железа [3, 4]. При функциональном дефиците железа уровень сывороточного железа и ферритина может оставаться нормальным или повышенным, однако при этом в тканях отмечается дефицит железа, что существенно ухудшает прогноз лечения пациентов с тХБП. Включение в диагностический процесс дополнительных биомаркеров, таких как гаптоглобин, гепсидин, ферропортин и лактоферрин, позволяет более точно оценивать состояние обмена железа и своевременно выявлять его функциональный дефицит.

Ферритин является основным показателем запасов железа в организме, однако, будучи белком острой фазы, он не отражает истинное состояние депо железа при хроническом воспалении, в том числе при ХБП [5]. В этих условиях более объективным критерием может служить лабораторный тест определения насыщения трансферрина железом (НТЖ). Снижение НТЖ отражает уменьшение количества доступного железа для эритропоэза и свидетельствует о функциональном дефиците. Трансферрин транспортирует железо в плазме крови, а уровень его насыщения служит маркером функционального статуса железа. Вместе с тем НТЖ также может изменяться при воспалительных состояниях, так как уровень трансферрина снижается при острой фазе воспаления. Следовательно, для правильной оценки диагностической значимости тестов определения ферритина и НТЖ у пациентов с ХБП целесообразно осуществлять аналогичные исследования и у пациентов без хронической патологии почек. У пациентов с ХБП, не получающих диализ, встречаются 2 типа дефицита железа – абсолютный и функциональный, которые оцениваются по уровню ферритина и НТЖ. Абсолютный дефицит определяется как резко сниженные или отсутствующие запасы железа, тогда как функциональный дефицит характеризуется достаточными запасами железа при его недостаточной биодоступности для эритроидных предшественников [6]. Железодефицитная анемия диагностируется у пациентов с ХБП при уровне ферритина ниже 100 мкг/л. При концентрации



ферритина выше 100 мкг/л и содержании гипохромных эритроцитов более 6% либо при НТЖ < 20% диагностируется функциональный дефицит железа [7].

Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, снижая выраженность оксидативного стресса при гемолизе и предотвращая токсическое действие свободного железа. При ХБП его уровень может изменяться в зависимости от выраженности воспаления и гемолиза, что рассматривается как вторичный защитный механизм [8]. Снижение концентрации гаптоглобина при хроническом воспалении и гемолизе может способствовать накоплению свободного железа, усилению воспаления и повышению синтеза гепсидина [9].

Гепсидин – основной гормон регуляции обмен железа, синтезируемый в печени. На его продукцию значительное влияние оказывает эритропоэтин, который стимулирует образование эритроцитов, повышает синтез эритроферрона в эритроблестах, оказывает влияние на снижение экспрессии гепсидина. В нормальных условиях это способствует мобилизации железа из депо и его использованию для эритропоэза. При ХБП снижение синтеза эритропоэтина ведет к уменьшению продукции эритроферрона, что вызывает повышение уровня гепсидина, ограничивающего доступность железа [10]. Гепсидин связывает ферропортин – основной белок – экспортер железа, индуцируя его деградацию. В результате резко снижается абсорбция железа в кишечнике и выход железа из макрофагов и гепатоцитов [10–12]. В дополнение к этому воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), усиливают синтез гепсидина, усугубляя патологический процесс [3, 4, 13].

Лактоферрин – это гликопротеин, обладающий высокой аффинностью к железу, который секретируется нейтрофилами и эпителиальными клетками. Он способен связывать железо, регулировать воспалительные процессы, снижать экспрессию гепсидина, стимулировать мобилизацию железа из депо и усиливать эритропоэз. Клинические исследования показали, что пероральное применение лактоферрина приводит к значительному снижению уровня гепсидина и повышению концентрации гемоглобина [14]. Кроме того, лактоферрин способен напрямую стимулировать трансферриновые рецепторы, ускоряя поступление железа в клетки.

Исходя из изложенного, выполненное исследование было направлено на оценку показателей лабораторных тестов, характеризующих состояние обмена железа у пациентов с терминальной стадией ХБП и функциональным дефицитом железа, что может способствовать совершенствованию диагностики и повышению эффективности их лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние и особенности содружественного влияния метаболических факторов регуляции обмена железа при его функциональном дефиците у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованию подлежали 46 пациентов с тХБП и функциональным дефицитом железа. Возраст пациентов составлял 19–77 лет ($60,8 \pm 2,2$ года). Среди них – 24 женщины ($62,4 \pm 2,8$ года) и 22 мужчины ($59,0 \pm 3,4$ года). Контрольная группа включала в себя 20 практически здоровых лиц в возрасте 20–75 лет ($62,5 \pm 1,9$ года). В исследование

были включены пациенты, соответствующие следующим критериям: отсутствие терапии препаратами железа в течение последних 2 недель (включающих в том числе глюконат железа, сорбитолат железа, декстран железа, карбоксимальтозат железа); отсутствие переливаний крови в течение 4 недель; уровень трансферрина сыворотки крови >100 мг/дл. Отбор пациентов проводился на основании электронных медицинских записей и лабораторных данных. Исключались пациенты с активной инфекцией или подвергнутые антибактериальной терапии, с недавними (≤ 2 недель) хирургическими вмешательствами или активным кровотечением, беременные, пациенты, получающие активную химио- или радиотерапию по поводу онкологических заболеваний, а также лица, не давшие согласия на участие в исследовании.

Взятие крови проводилось утром натощак. Лабораторные исследования включали определение гемоглобина (Hb), сывороточного железа, креатинина, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина железом (НТЖ), гаптоглобина, гепсидина, лактоферрина и ферропортина. Все исследования выполнялись согласно стандартным протоколам с использованием аккредитованных анализаторов.

Уровень гемоглобина в сыворотке крови определялся на полностью автоматическом анализаторе фирмы Sysmex. Концентрации сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и креатинина определялись биохимическими методами с использованием наборов фирмы Human (Германия).

После определения ОЖСС и концентрации железа латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС) рассчитывалась по формуле:

$$\text{ЛЖСС} = \text{ОЖСС} - \text{сывороточное железо}.$$

Для определения степени насыщения трансферрина железом в сыворотке крови использовалась следующая формула:

$$\text{ТСНЖ} = \text{железо} / \text{ОЖСС} \times 100\%.$$

Концентрация цистатина С, эритропоэтина, ферритина, гаптоглобина, гепсидина, ферропортина и лактоферрина в сыворотке крови определялась методами иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы BT LAB Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, China), а концентрация трансферрина – с помощью реагентных наборов фирмы Cormay (Польша). Измерения проводились на приборе Stat Fax 303+.

При сравнении 2 групп применяли критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни; при сравнении более чем 2 групп – дисперсионный анализ (ANOVA) или критерий Крускала – Уоллиса. Категориальные переменные оценивались с использованием χ^2 -критерия или точного критерия Фишера. Двусторонний уровень значимости $p < 0,05$ принимался статистически значимым.

Все статистические расчеты выполнялись в программах MS Excel-2019 и IBM SPSS Statistics 26. Нулевая гипотеза отклонялась при значении $p < 0,050$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Осуществлен сравнительный анализ ряда клинических и лабораторных показателей у пациентов 2 групп: контрольной и группы пациентов с терминальной стадией ХБП.



У мужчин концентрация креатинина в терминальной стадии заболевания оказалась значительно увеличенной. Медиана ее составила 618,5 мкмоль/л, что в 7,6 раза выше аналогичного показателя у лиц контрольной группы – 81,0 мкмоль/л ($p < 0,001$). Показатель содержания цистатина С демонстрировал аналогичную тенденцию: в терминальной стадии он достиг 5,12 мкг/л, что в 3,3 раза ($p < 0,001$) превышало его уровень у пациентов контрольной группы (1,55 мкг/л).

У женщин концентрация креатинина в терминальной стадии составила 585,0 мкмоль/л, что в 8,3 раза ($p < 0,001$) выше аналогичного показателя в контрольной группе (71,0 мкмоль/л). Уровень цистатина С увеличился до 4,81 мкг/л, т. е. в 2,57 раза ($p < 0,001$) по сравнению с таковым в контрольной группе (1,87 мкг/л), что также отражает нарушение функции почек (см. таблицу).

Концентрация гемоглобина (Hb) у мужчин, пребывающих в терминальной стадии заболевания, снизилась с 14,5 г/л на 52,6% ($p < 0,001$) и составила 9,5 г/л; у женщин – с 12,3 г/л на 64% ($p < 0,001$), достигнув 7,5 г/л. Это сопровождалось постепенным снижением уровня сывороточного железа (Fe). У мужчин показатель его содержания снизился с 20,0 (контроль) до 9,8 мкмоль/л, т. е. в 2 раза ($p < 0,001$). У женщин концентрация железа уменьшилась с 14,0 до 6,5 мкмоль/л, что в 2,2 раза ($p < 0,001$) ниже контроля.

У мужчин исследуемой группы показатель ОЖСС составил 50,3 мкмоль/л (в контрольной – 66,0 мкмоль/л), а ЛЖСС – 47,0 мкмоль/л (в контрольной – 41,1 мкмоль/л): изменения в показателях тестов составили 31,2 ($p < 0,001$) и 14,3% ($p = 0,073$) соответственно. У женщин данные показатели существенно не изменились.

Концентрация ферритина у мужчин контрольной группы составила 95,0 мкг/л, в терминальной стадии – 158,0 мкг/л, что соответствует возрастанию его уровня на 66,3%. У женщин отмечено повышение концентрации ферритина с 91,0 до 139,0 мкг/л (на 52,7%). Увеличение уровня ферритина отражает активность воспалительного процесса и наличие функционального дефицита железа.

Концентрация трансферрина, напротив, снизилась: у мужчин – с 231,0 до 181,0 мкмоль/л (на 27,6%, $p = 0,001$); у женщин – с 253,0 до 147,5 мкмоль/л, что соответствует снижению на 71,5% ($p < 0,001$).

Степень насыщения трансферрина железом (НТЖ) у мужчин в контрольной группе составляла 46,0%, тогда как в терминальной стадии снизилась до 23,5% (уменьшение на 95,7%, $p < 0,001$). У женщин этот показатель уменьшился с 32,7 до 15,8% (в 2,1 раза, $p < 0,001$). Данные изменения свидетельствуют о функциональном дефиците железа.

Уровень гаптоглобина также уменьшился: у мужчин – до 103,0 мг/дл по сравнению с таковым у лиц контрольной группы (166,0 мг/дл) – снижение на 61,1% ($p < 0,001$); у женщин – до 69,0 мг/дл по сравнению с содержанием его у пациентов контрольной группы (110,0 мг/дл), что соответствует снижению на 59,4% ($p < 0,001$).

Концентрация эритропоэтина у мужчин в контрольной группе составила 2320 мМЕ/мл, в терминальной стадии – 797 мМЕ/мл (снижение в 2,9 раза, $p < 0,001$). У женщин уровень эритропоэтина снизился с 1925 до 821 мМЕ/мл, что в 2,3 раза ниже значения аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,001$). Это может расцениваться как нарушение его синтеза и развитие анемии.

Значительный рост отмечен в уровне лактоферрина: у мужчин – с 0,970 до 2,500 мкг/л (увеличение в 2,6 раза, $p < 0,001$); у женщин – с 0,960 до 2,700 мкг/л (увеличение в 2,8 раза, $p < 0,001$).

Показатели лабораторных тестов, отражающие функциональное состояние почек у пациентов с хронической болезнью почек
Laboratory test indicators reflecting the functional state of the kidneys in patients with chronic kidney disease

Лабораторные тесты	Исследованные группы лиц											
	Мужчины						Женщины					
	Контрольная			ХБН			Контрольная			ХБН		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
Креатинин, мкмоль/л	81,0	71,0	94,0	618,5	472,0	789,0	71,0	61,0	89,0	585,0	506,0	799,5
р				<0,001						<0,001		
Цистатин С, мкг/л	1,55	0,95	1,87	5,12	4,53	6,65	1,87	1,65	1,94	4,81	4,34	5,16
р				<0,001						<0,001		
Гемоглобин, г/л	14,5	12,9	16,5	9,5	8,0	11,2	12,3	11,5	13,2	7,5	6,8	8,6
р				<0,001						<0,001		
Железо, мкмоль/л	20,0	17,0	23,0	9,8	8,5	12,3	14,0	13,0	16,0	6,5	5,6	8,0
р				<0,001						<0,001		
ОЖСС, мкмоль/л	66,0	57,0	73,0	50,3	42,7	53,6	52,0	49,0	65,0	48,3	43,2	54,7
р				<0,001						0,106		
ЛЖСС, мкмоль/л	47,0	37,0	50,0	41,1	31,7	46,0	40,0	33,0	49,0	43,1	38,0	47,5
р				0,073						0,467		
Ферритин, мкг/л	95,0	82,0	118,0	158,0	138,0	181,0	91,0	82,0	95,0	139,0	121,5	160,5
р				<0,001						<0,001		
Трансферрин, мкмоль/л	231,0	224,0	274,0	181,0	127,0	207,0	253,0	243,0	263,0	147,5	134,0	184,0
р				0,001						<0,001		
НТЖ, %	46,0	32,6	52,5	23,5	18,0	34,7	32,7	30,0	51,5	15,3	12,8	18,0
р				<0,001						<0,001		
Гаптоглобулин, мг/дл	166,0	148,0	170,0	103,0	76,0	113,0	110,0	106,0	120,0	69,0	62,0	86,0
р				<0,001						<0,001		
Эритропоэтин, мМЕ/мл	2320	2010	2404	797	491	871	1925	1889	2072	821	716	941
р				<0,001						<0,001		
Лактоферрин, мкг/л	0,970	0,720	1,090	2,500	2,000	3,100	0,960	0,780	1,200	2,700	2,100	3,150
р				<0,001						<0,001		
Ферропортин, мкг/л	0,30	0,27	0,35	0,84	0,72	1,13	0,36	0,34	0,38	0,76	0,68	0,93
р				<0,001						<0,001		
Гепцидин, мкг/л	165,0	159,0	204,0	359,0	317,0	444,0	165,0	157,0	176,0	295,5	258,5	330,5
р				<0,001						<0,001		

Примечания: р – по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы; Me – медиана; Q – квантиль.



Показатели ферропортина также возросли: у мужчин – с 0,30 (контроль) до 0,84 мкг/л (в 2,8 раза, $p < 0,001$); у женщин – с 0,36 до 0,76 мкг/л (в 2,1 раза, $p < 0,001$). Эти изменения отражают усиление мобилизации железа внутри клеток.

Уровень гепсидина у мужчин увеличился с 165,0 до 317,0 мкг/л, что соответствует росту концентрации на 92,1% ($p < 0,001$). У женщин показатель этого теста достиг 295,5 мкг/л, что на 79,0% выше аналогичного значения у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Это, по всей вероятности, указывает на угнетение абсорбции железа в кишечнике и его выхода из клеток.

Таким образом, результаты выполненного исследования показывают, что у женщин при прогрессировании хронической почечной недостаточности происходят аналогичные отмеченным у мужчин изменения показателей лабораторных тестов, характеризующих обмен железа.

На основании результатов проведенного корреляционного анализа у пациентов с терминальной стадией ХБП были выявлены значимые связи между показателями биохимических и гематологических тестов, характеризующих функциональное состояние почек, и биохимическими показателями, специфически отражающими свойственное контингенту исследованных лиц состояние обмена железа. Так, уровень креатинина продемонстрировал отрицательную корреляцию с таковым гемоглобина ($r = -0,546$; $p < 0,001$), сывороточного железа ($r = -0,508$; $p < 0,001$), общей железосвязывающей способностью (ОЖСС) ($r = -0,395$; $p < 0,001$), латентной железосвязывающей способностью (ЛЖСС) ($r = -0,226$; $p = 0,032$), степенью насыщения трансферрина (НТЖ) ($r = -0,302$; $p = 0,004$), уровнем трансферрина ($r = -0,393$; $p < 0,001$) и эритропоэтина ($r = -0,859$; $p < 0,001$). Эти результаты свидетельствуют о том, что ухудшение функции почек тесно связано с углублением анемии, нарушением метаболизма железа и, вероятно, снижением синтеза эндогенного эритропоэтина.

Напротив, отмечена сильная положительная корреляция уровня креатинина с таковым цистатина С ($r = 0,762$; $p < 0,001$), ферритина ($r = 0,722$; $p < 0,001$), лактоферрина ($r = 0,682$; $p < 0,001$), ферропортина ($r = 0,763$; $p < 0,001$) и гепсидина ($r = 0,767$; $p < 0,001$). Это может быть объяснено увеличением показателей маркеров воспаления и показателей, отражающих задержку железа в депо, по мере прогрессирования почечной недостаточности. Кроме того, положительная корреляция между уровнями креатинина и цистатина С подтверждает важную роль последнего в оценке функционального состояния почек.

При анализе показателей железа установлены положительные корреляции уровня сывороточного железа с таковым ОЖСС ($r = 0,268$; $p = 0,011$), НТЖ ($r = 0,858$; $p < 0,001$), гаптоглобином ($r = 0,233$; $p = 0,027$), эритропоэтином ($r = 0,327$; $p = 0,002$) и трансферрином ($r = 0,268$; $p = 0,011$), а также отрицательные – с уровнем цистатина С ($r = -0,513$; $p < 0,001$), ферритина ($r = -0,321$; $p = 0,002$), лактоферрина ($r = -0,425$; $p < 0,001$), ферропортина ($r = -0,408$; $p < 0,001$) и гепсидина ($r = -0,407$; $p < 0,001$). Полученные данные показывают, что при ХБП железо накапливается в депо (в пользу чего свидетельствуют высокие значения ферритина и гепсидина) на фоне констатированного у пациентов снижения уровня циркулирующего в крови железа.

Интерес представляет также взаимосвязь уровня ферритина с другими биомаркерами. Между значениями концентрации ферритина и трансферрина выявлена отрицательная корреляция ($r = -0,277$; $p = 0,008$), тогда как между содержанием ферритина, лактоферрина ($r = 0,691$; $p < 0,001$), ферропортина ($r = 0,631$; $p < 0,001$)

и гепсидина ($p=0,714$; $p<0,001$) установлены сильные положительные корреляционные связи. Кроме того, зафиксирована отрицательная связь ферритина с эритропоэтином ($p=-0,608$; $p<0,001$), что можно объяснить снижением синтеза эндогенного эритропоэтина при ухудшении функции почек и более выраженным воспалительным проявлением заболевания.

Между показателями содержания лактоферрина и ферропортина ($p=0,566$; $p<0,001$), лактоферрина и гепсидина ($p=0,603$; $p<0,001$), а также между уровнями ферропортина и гепсидина ($p=0,678$; $p<0,001$) выявлены сильные положительные корреляции. Эти результаты указывают на то, что при ХБП удержание железа в системе фагоцитирующих мононуклеаров (ретикулоэндотелиальной системе) и ограничение его использования сопровождаются параллельными изменениями данных биомаркеров.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из полученных результатов, значительное повышение концентрации креатинина и цистатина С у пациентов, получающих гемодиализ, свидетельствует о серьезных нарушениях функциональной деятельности почек. Определение цистатина С наряду с креатинином является важным тестом, отражающим функциональное состояние почек. Уровень цистатина С может выявлять повреждение почек на ранних стадиях заболевания, поскольку, в отличие от креатинина, он не зависит от возраста, пола и мышечной массы, что согласуется с данными литературы [15].

Результаты исследования показали, что при прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП) наблюдается анемия, связанная с нарушением обмена железа, при этом ключевые параметры, отражающие его состояние, – уровень сывороточного железа, эритропоэтина, ферритина, трансферрина, гаптоглобина, ферропортина, лактоферрина и гепсидина – претерпевают значимые изменения в различных направлениях. Эти изменения играют важную роль в этиопатогенезе заболевания и развитии анемии.

Так, значительное снижение концентрации сывороточного железа у пациентов с терминальной стадией заболевания отражает функциональный дефицит железа. Факторами, способствующими функциональному дефициту железа, являются хроническое воспаление и низкий клиренс гепсидина, наблюдаемый при ХБП. Эти данные подтверждены также многочисленными исследованиями Ganz и Nemeth, Gaweda A.E. и др., показывающими, что при хроническом воспалении повышение уровня гепсидина ограничивает использование железа и способствует развитию анемии [16]. Повышенный уровень гепсидина препятствует высвобождению запасенного железа из абсорбирующих его эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки, макрофагов и гепатоцитов, снижая доступность железа для эритропоэза. В выполненном нами исследовании рост уровня гепсидина на терминальной стадии также демонстрирует этот механизм. Это может приводить к высокой концентрации ферритина в плазме (сыворотке) крови и низкому насыщению трансферрина, что характерно для функциональной железodefицитной анемии [17].

Рост уровня ферритина хотя и отражает запасы железа, но прежде всего свидетельствует о наличии воспалительного процесса, будучи белком острой фазы. Поэтому важно учитывать, что при воспалении концентрация ферритина отражает не только статус железа, но и системное воспаление [17]. Исследованиями Jelkmann W.,



Gaweda AE., Hashmi MF и др. подчеркивается значимость определения ферритина как маркера при воспалительных состояниях и анемии хронических заболеваний [18–20]. Повышение ферритина на терминальной стадии заболевания рассматривается как клинический показатель функционального дефицита железа.

Снижение концентрации трансферрина и степени насыщения трансферрина железом (НТЖ) также связано с прогрессированием заболевания. Уменьшение уровня трансферрина может быть обусловлено различными факторами, включая повышение уровня гепсидина, что приводит к деградации ферропортина и снижению выхода железа в плазму крови, вызывая функциональный дефицит железа. В этом случае уменьшается количество свободного железа, способного связываться с трансферрином, что приводит к снижению НТЖ. Механизм гепсидин – ферропортин, объясняющий нарушение гомеостаза железа, описан Nemeth и Ganz [21]. У пациентов с ХБП и функциональным дефицитом железа НТЖ может быть $\leq 20,0\%$, поскольку костный мозг потребляет железо из циркулирующего трансферрина быстрее, чем оно может восполниться из запасов железа. В нашем исследовании НТЖ составил 23,5% у мужчин и 15,3% у женщин; при этом уровень ферритина в обеих группах превышал 100 мкг/л.

Многочисленные исследования показывают, что при ХБП уровень железа и ОЖСС снижается или остается в пределах нормы, в то время как концентрация ферритина и степень насыщения трансферрина уменьшаются [22, 23]. Обычно повышение ЛЖСС наблюдается при дефиците железа, так как трансферрин свободен для связывания железа [19]. Повышение уровня гепсидина ограничивает выход железа из системы фагоцитирующих мононуклеаров (ретикулоэндотелиальной системы) и всасывание в кишечнике, снижая содержание сывороточного железа и НТЖ, в то время как депо железа (ферритин) остается нормальным или повышенным. ОЖСС может несколько повышаться из-за компенсаторного увеличения синтеза трансферрина в печени при дефиците железа, но при хроническом воспалении синтез трансферрина ограничен, что препятствует росту ОЖСС. Взаимодействие этих факторов приводит к заметным изменениям ОЖСС, тогда как показатель ЛЖСС может оставаться статистически незначимым. Кроме того, наблюдается высокая вариабельность сывороточного железа и НТЖ в зависимости от сеанса гемодиализа, что также объясняет отсутствие статистически значимых различий в показателе ЛЖСС. Таким образом, определение ОЖСС и ЛЖСС имеет ограниченную ценность для выявления функционального дефицита железа у пациентов на гемодиализе [24]. Raoof I.B. и соавт. показали наличие положительной корреляции между уровнями ОЖСС и ЛЖСС у гемодиализных пациентов при статистически незначимой разнице [25].

Уменьшение уровня гаптоглобина при ХБП снижает нейтрализацию свободного гемоглобина, что приводит к дополнительной гемотоксичности и неэффективному использованию железа [26].

Нарушение функции почек при ХБП может привести к снижению продукции эритропоэтина и эритроцитов. Эритропоэтин синтезируется в корковом слое почек и наружном слое мозгового вещества в интерстициальных претубулярных клетках I типа и обеспечивает дифференциацию эритроидных клеток [22].

Снижение уровня эритропоэтина на терминальной стадии заболевания на 66,4% связано с нарушением его синтеза вследствие функциональной недостаточности почек и напрямую влияет на патогенез анемии. Babitt и Lin подробно исследовали этот

процесс и показали, что снижение уровня эритропоэтина является ключевым фактором развития анемии при ХБП [27]. Гепсидин-индуцированная блокада железа дополнительно ограничивает чувствительность к эритропоэтину, так как дифференцировка эритробластов в ретикулоциты является железозависимым процессом [28, 29].

Ферропортин макрофагов, ответственный за экспорт железа, играет ключевую роль в гомеостазе железа. Его экспрессия подавляется воспалительными цитокинами, способствующими секвестрации железа, а трансляция контролируется железом и гепсидином на посттрансляционном уровне [30]. Повышение уровня ферропортина, несмотря на парадоксальность, рассматривается как компенсаторная реакция на высокое содержание гепсидина, когда организм пытается увеличить мобилизацию железа, но высокий уровень гепсидина блокирует этот эффект.

При хронических заболеваниях (особенно при ХБП и воспалительно-сопровождаемых анемиях) возможно одновременное повышение уровней гепсидина и ферропортина. Эта ситуация обусловлена компенсаторными механизмами, влиянием воспалительных цитокинов, тканеспецифическими особенностями и нарушением фильтрационно-клиренсовой функции [31, 32].

Повышение уровней лактоферрина и ферропортина можно рассматривать как адаптивный ответ организма для поддержания гомеостаза железа. Лактоферрин обладает противовоспалительным эффектом и способен снижать уровень гепсидина, способствуя высвобождению железа. Об этом упоминали Mohammad G., Kell D.B., Rascón-Cruz Q. и др. в своих исследованиях [12, 33, 34]. Повышение концентрации лактоферрина при ХБП является компенсаторным ответом на снижение уровня железа в сыворотке и прогрессирование воспалительного процесса [35].

Результаты выполненного исследования и данные современной литературы позволяют судить о том, что при хронической болезни почек наблюдаются сложные и взаимосвязанные изменения между метаболическими факторами регуляции обмена железа. Точный мониторинг этих биомаркеров важен для ранней диагностики анемии и разработки индивидуальных стратегий лечения. Нарушение обмена железа при ХБП связано с дисфункцией оси гепсидин – ферропортин. Несмотря на повышение уровня гепсидина, организм усиливает синтез ферропортина для удовлетворения потребности в железе, что объясняется активацией внутриклеточных путей под влиянием цитокинов. Кроме того, при ХБП наблюдается снижение клиренса гепсидина из плазмы (нарушение почечной элиминации), что поддерживает высокий уровень его биологически активной формы в плазме, вызывая локальные и тканеспецифические изменения экспрессии ферропортина [36–38].

Дополнительно в исследовании Kamal N.M. и соавторов у гемодиализных пациентов выявлена сильная положительная корреляция между уровнем гепсидина и ферритина, а также отрицательная корреляция с гемоглобином и скоростью клубочковой фильтрации [39]. В крупном когортном исследовании Mercadal L. и соавторов у 199 пациентов с ХБП стадий 1–5 уровень гепсидина был выше у пациентов с воспалением и функциональным дефицитом железа, при этом наблюдалась отрицательная корреляция с гемоглобином [40]. Эти данные подтверждают значимость мониторинга биомаркеров обмена железа для оценки тяжести анемии и оптимизации индивидуальных стратегий терапии при ХБП.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ХБП нарушение обмена железа, активация маркеров воспаления и ослабление эритропоэза являются основными патогенетическими механизмами, которые взаимосвязанно участвуют в формировании анемии. Полученные в данном исследовании результаты показали, что, с одной стороны, у пациентов с ХБП уровень железа, эритропоэтина, гаптоглобина и трансферрина был значительно снижен, а с другой – наблюдалось повышение уровня ферритина, ферропортина, лактоферрина и гепсидина в сыворотке крови. Снижение степени насыщения трансферрина и повышение уровня ферритина являются типичными показателями функционального железodefицита воспалительного генеза. Повышение уровня лактоферрина и ферропортина рассматривается как адаптивный механизм, направленный на поддержание гомеостаза железа в организме. Совместный анализ таких биомаркеров, как ферритин, НТЖ, гепсидин и лактоферрин, при ХБП может позволить более точно определить тип и причину анемии, а также спланировать целенаправленную терапевтическую стратегию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malkoch AV, Filatova NN, Shutov, EV. The Role of Iron in the Development and Correction of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(42):28–34. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-42-28-34. (in Russian)
2. Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. *European Journal of Medical Research*. 2023. doi: 10.1186/s40001-022-00922-6
3. Gao Z, Hu Y, Gao Y, et al. The association of hepcidin, reticulocyte hemoglobin equivalent and anemia-related indicators on anemia in chronic kidney disease. *Medicine*. 2023;102(17):e33558.
4. Zapora-Kurel A, Malyszko J. Novel iron biomarkers in chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2021;74(12):3230–3233. PMID: 35058395.
5. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018 Mar 18;2018:9394060. doi: 10.1155/2018/9394060
6. Fujisawa H, Nakayama M, Haruyama N, et al. Association between iron status markers and kidney outcome in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023 Oct 25;13(1):18278. doi: 10.1038/s41598-023-45580-8
7. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease Stages 4–5D and Principles of Nutritional Support. Developed for Healthcare Professionals at All Levels of the Healthcare System. Bishkek; 2024. 199 p. (in Russian)
8. Schaer DJ, Vinchi F, Ingoglia G, Tolosano E, Buehler PW. Haptoglobin, hemopexin, and related defense pathways-basic science, clinical perspectives, and drug development. *Front Physiol*. 2014 Oct 28;5:415. doi: 10.3389/fphys.2014.00415
9. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. [Updated 2023 Apr 24]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/?utm_source=chatgpt.com.
10. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):678–84. Epub 2014 Jun 1. doi: 10.1038/ng.2996
11. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:261–277. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032816
12. Mohammad G, Matakidou A, Robbins PA, et al. The kidney hepcidin/ferroportin axis controls iron reabsorption and determines the magnitude of kidney and systemic iron overload. *Kidney International*. 2021;100(3):559–569.
13. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr. Opin. Hematol*. 2016;23:189–197.
14. Zahan MS, Ahmed KA, Moni A, et al. Kidney protective potential of lactoferrin: pharmacological insights and therapeutic advances. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022 Jan 1;26(1):1–13. doi: 10.4196/kjpp.2022.26.1.1
15. Benoit SW, Ciccio EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Oct;20(10):1019–1026. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849
16. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):500–10. doi: 10.1038/nri3863
17. Hain D, Bednarski D, Cahill M, et al. Iron-Deficiency Anemia in CKD: A Narrative Review for the Kidney Care Team. *Kidney Med*. 2023 May 25;5(8):100677. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100677
18. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011 Mar 15;589(Pt 6):1251–8. doi: 10.1113/jphysiol.2010.195057
19. Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2017 Jun;21 Suppl 1(Suppl 1):S21–S27. doi: 10.1111/hdi.12556
20. Hashmi MF, Aeddula NR, Shaikh H, et al. Anemia of Chronic Kidney Disease. [Updated 2024 Jul 23]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
21. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2–3):78–86. doi: 10.1159/000243791
22. Badura K, Janc J, Wąsik J, et al. Anemia of Chronic Kidney Disease – Narrative Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Biomedicines*. 2024;12:1191. doi: 10.3390/biomedicines12061191
23. Rivera RF. Anemia in patients with chronic kidney disease: current screening and management approaches. *Nephrol Renal Dis*. 2016. doi: 10.15761/NRD.1000101
24. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2018 Aug 27;10(9):1173. doi: 10.3390/nu10091173

25. Raoof IB, Abdalah ME. Quality assessment of unsaturated iron-binding protein capacity in Iraqi patients undergoing hemodialysis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 Jul-Sep;12(3):246–251. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_12_20
26. Schaer DJ, PBuehler PW, Alayash AL, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood.* 2013;121(8):1276–1284. doi: 10.1182/blood-2012-11-451229
27. Babbitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1631–4. doi: 10.1681/ASN.2011111078
28. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):456–468. doi: 10.1681/ASN.2019020213
29. Portolés J, Martin L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front. Med.* 2021;8:642296. doi: 10.3389/fmed.2021.642296
30. Wojtaszek E, Glogowski T, Malyszko J. Iron and Chronic Kidney Disease: Still a Challenge. *Front Med (Lausanne).* 2020 Dec 18;7:565135. doi: 10.3389/fmed.2020.565135
31. Lapina E.S., Batiushin M.M., Gurzhiyeva K.S., Nasser Jel'Din E.S. Iron and hepcidin metabolism in patients with chronic kidney disease 5d stage. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2015;19(5):81–85. (in Russian)
32. Jonny J, Sitepu EC, Azzalyka KA, Pasiak TF. Role of hepcidin in hemodialysis patients: An update review. *Turk J Nephrol.* 2023;32(4):277–283.
33. Kell DB, Heyden EL, Pretorius E. The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Front Immunol.* 2020 May 28;11:1221. doi: 10.3389/fimmu.2020.01221
34. Rascón-Cruz Q, Siqueiros-Cendón TS, Siañez-Estrada LI, et al. Antioxidant Potential of Lactoferrin and Its Protective Effect on Health: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26:125. doi: 10.3390/ijms26010125
35. Jianing FU, Yang L, Dehong TAN, Ling L. Iron transport mechanism of lactoferrin and its application in food processing. *Food Sci. Technol, Campinas.* 2023;43:e121122. doi: 10.1590/ fst.121122
36. Zhang DL, Ghosh MC, Rouault TA. The physiological functions of iron regulatory proteins in iron homeostasis – an update. *Frontiers in Pharmacology.* 2014;5:124. doi: 10.3389/fphar.2014.00124
37. Knutson M.D. Iron transport proteins: Gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *Journal of Biological Chemistry.* 2017;292(31):12735–12743. doi: 10.1074/jbc.R117.789537
38. Agarwal AK. Iron Metabolism and Management: Focus on Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2021;11:46–58. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.003
39. Kamal NM, Diab M, Khalil RA. Study of hepcidin level in patients with chronic kidney disease and its correlation with markers of iron status in Zagazig University Hospital. *Egypt J Intern Med.* 2018;30:284–288. doi: 10.4103/ejim.ejim_31_18
40. 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 Jun 30;9(6):e99781. doi: 10.1371/journal.pone.0099781. Erratum in: *PLoS One.* 2015 Mar 26;10(3):e0123145. doi: 10.1371/journal.pone.0123145