

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА НА ТЕРМИНАЛЬНОЙ И КОНСЕРВАТИВНОЙ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Эфендиева Г.М.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, e-mail: xeyalcafarov4@gmail.com

Определение взаимосвязей между белками обмена железа в патофизиологии анемии при хронической болезни почек важно как с научной, так и с диагностической и терапевтической точек зрения. Цель исследования – оценить роль белков метаболизма железа в патогенезе анемии и их клиническую информативность у пациентов с хронической болезнью почек на консервативной и терминальной стадиях. В исследование включены 44 пациента с хронической болезнью почек II–III стадии, не получавшие гемодиализ (консервативная группа), и 46 пациентов с хронической болезнью почек терминальной стадии, находившихся на регулярном гемодиализе (терминальная группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В сыворотке крови обследованных определялись концентрации креатинина, гемоглобина, эритропоэтина, железа, гаптоглобина, ферритина, трансферрина, лактоферрина и гепсидина. У пациентов терминальной группы отмечено значительное снижение уровней гемоглобина, эритропоэтина, сывороточного железа, общей и ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки, а также трансферрина по сравнению с консервативной группой. Напротив, концентрации ферритина, гепсидина, ферропортина и лактоферрина были выражено повышены. Ферритин, лактоферрин, эритропоэтин и гепсидин обладают высокой специфичностью и информативностью для оценки положительных результатов; ферритин и гепсидин благодаря высокой чувствительности и информативности по отрицательным результатам имеют большое практическое значение. Исследование показало, что на терминальной стадии хронической болезни почек на фоне воспаления формируется функциональный дефицит железа. Эти изменения подтверждают ключевую роль белков обмена железа в патогенезе анемии и обосновывают их клиническое диагностическое и практическое значение.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, метаболизм железа, функциональный дефицит железа.

COMPARATIVE ANALYSIS OF IRON METABOLISM PARAMETERS IN TERMINAL AND CONSERVATIVE STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Efendieva G.M.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, e-mail: xeyalcafarov4@gmail.com

Determining the interrelations between iron metabolism proteins in the pathophysiology of anemia in chronic kidney disease is important from scientific, diagnostic, and therapeutic perspectives. Objective: to evaluate the role of iron metabolism proteins in the pathogenesis of anemia and their clinical informativeness in patients with chronic kidney disease at conservative and terminal stages. The study included 44 patients with chronic kidney disease stage II–III not on hemodialysis (conservative group) and 46 patients with terminal chronic kidney disease on regular hemodialysis (terminal group). The control group consisted of 20 practically healthy individuals. Blood samples were analyzed for concentrations of creatinine, hemoglobin, erythropoietin, iron, haptoglobin, ferritin, transferrin, lactoferrin, and hepcidin. Patients in the terminal group showed significantly reduced levels of hemoglobin, erythropoietin, serum iron, total iron-binding capacity, unsaturated iron-binding capacity, and transferrin compared with the conservative group. Conversely, concentrations of ferritin, hepcidin, ferroportin, and lactoferrin were markedly elevated. Ferritin, lactoferrin, erythropoietin, and hepcidin demonstrated high specificity and informativeness for positive result assessment; ferritin and hepcidin also showed high sensitivity and practical significance for negative result interpretation. The study demonstrated that in terminal chronic kidney disease, inflammation is associated with functional iron deficiency: ferritin, hepcidin, and lactoferrin levels rise significantly, while erythropoietin, iron, and transferrin decrease. These changes confirm the crucial role of iron metabolism proteins in anemia pathogenesis and justify their clinical diagnostic and practical significance.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, iron metabolism, functional iron deficiency.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более 800 млн чел. страдают данным заболеванием, и эта цифра ежегодно увеличивается [1, 2]. ХБП представляет собой прогрессирующий и необратимый патологический процесс, длящийся не менее 3 месяцев, который характеризуется повреждением почечной паренхимы и/или снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² [2, 3]. Заболевание постепенно приводит к нарушению фильтрационной, экскреторной и эндокринной функций почек и в конечном итоге к развитию острой или терминальной стадии почечной недостаточности. Одним из наиболее значимых осложнений ХБП является анемия, которая не только утяжеляет течение заболевания, но и снижает качество жизни, повышает сердечно-сосудистые риски и ухудшает показатели выживаемости [3–5].

В современной клинической практике диагностика анемии не может ограничиваться лишь определением уровней гемоглобина и гематокрита. Анализ белков обмена железа, их взаимосвязей и связи с воспалительными биомаркерами требует более точного и комплексного подхода. Эти биомаркеры позволяют глубже понять этиопатогенез анемии при ХБП и способствуют разработке персонализированных терапевтических стратегий.

Развитие анемии при ХБП обусловлено множеством комплексных механизмов. Одной из основных причин является снижение синтеза эритропоэтина (ЭПО) в почках, что приводит к угнетению эритропоэза. С другой стороны, под воздействием провоспалительных цитокинов усиливается синтез гепсидина, что нарушает высвобождение железа из депо и его всасывание в кишечнике, усугубляя функциональный дефицит железа [3].

Нарушения обмена железа играют центральную роль в развитии анемии. В последние годы активно изучаются биомолекулы и белки, вовлеченные в данный процесс, такие как эритропоэтин, гепсидин, ферропортин, ферритин, трансферрин, лактоферрин и гаптоглобин. ЭПО синтезируется в интерстициальных претубулярных клетках I типа коркового слоя и наружной зоны мозгового слоя почек, обеспечивая дифференцировку эритроидных клеток и стимулируя образование эритроцитов. Кроме того, ЭПО активирует синтез эритроферрона в эритроблестах, регулируя уровень гепсидина. В результате железо высвобождается из депо и поступает в кроветворную ткань. При ХБП снижение синтеза ЭПО приводит к уменьшению продукции эритроферрона, что, в свою очередь, способствует повышению гепсидина, нарушению мобилизации железа и ограничению его доступности для эритропоэза [3, 6].

Гепсидин – ключевой гормон, синтезируемый в печени, который регулирует гомеостаз железа в организме. Он связывается с ферропортином, мембранным белком – транспортером

железа, вызывая его деградацию. Этот механизм приводит к резкому снижению всасывания железа в кишечнике, а также его высвобождению из макрофагов и гепатоцитов. Активация воспалительного процесса и повышение продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), стимулируют синтез гепсидина, что еще больше усугубляет данный патологический процесс [7, 8].

Ферритин является основным показателем, отражающим запасы железа в организме. Однако, будучи белком острой фазы, при хроническом воспалении, в том числе при ХБП, его уровень не всегда объективно отражает истинные запасы железа. В таких случаях более надежным маркером считается показатель насыщения трансферрина железом (ПНТЖ). Снижение ПНТЖ происходит на фоне уменьшения концентрации трансферрина или сывороточного железа и свидетельствует о функциональном дефиците железа. Трансферрин играет ключевую роль в транспорте железа в плазме, а его насыщенность (ПНТЖ) отражает функциональное состояние железа в организме [9–11].

Лактоферрин – это белок, обладающий способностью связывать железо и регулировать воспаление. Он снижает синтез гепсидина, стимулирует мобилизацию железа из депо и активирует эритропоэз. Лактоферрин представляет собой гликопротеин с высоким сродством к железу, секретируемый нейтрофилами и эпителиальными клетками. Кроме того, он напрямую активирует трансферриновые рецепторы, ускоряя транспорт железа в клетки [12–14].

Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, снижая оксидативный стресс, возникающий на фоне гемолиза, и предотвращает высвобождение гемосвязанного железа, уменьшая токсические эффекты свободного железа. При ХБП его уровень варьирует в зависимости от выраженности воспалительного процесса и степени гемолиза. В этих условиях гаптоглобин рассматривается как вторичный защитный механизм. При гемолизе и хроническом воспалении его концентрация может снижаться, что ведет к усилению токсического действия свободного железа, прогрессированию воспаления и повышению уровня гепсидина [15].

Перечисленные данные подчеркивают важность комплексного анализа биомаркеров обмена железа для своевременной диагностики анемии при ХБП, проведения дифференциальной диагностики и выбора оптимальных терапевтических стратегий.

Цель исследования – оценить роль белков обмена железа в патогенезе анемии и их клиническую информативность у пациентов с хронической болезнью почек на консервативной и терминальной стадиях.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 44 пациента с ХБП II–III стадии в возрасте 43–75 лет ($66,2 \pm 1,7$ года), не получавшие гемодиализ («консервативная группа»), и 46 пациентов с терминальной стадией ХБП, получавших регулярный гемодиализ, в возрасте 19–77 лет ($60,8 \pm 2,2$ года) («терминальная группа»). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 20–75 лет ($62,5 \pm 1,9$ года). Различия между группами по возрасту статистически незначимы ($p > 0,05$). В «консервативной группе» было 17 женщин ($68,9 \pm 3,0$ года) и 27 мужчин ($64,5 \pm 2,0$ года); в «терминальной группе» – 24 женщины ($62,4 \pm 2,8$ года) и 22 мужчины ($59,0 \pm 3,4$ года). Статистически значимых различий по полу между группами не выявлено ($\chi^2 = 1,12$, $p = 0,29$).

Для оценки степени тяжести анемии и функционального состояния почек у больных определялись уровни креатинина, гемоглобина, эритропоэтина и железа в крови. Концентрация гемоглобина измерялась на полностью автоматическом анализаторе фирмы *Systex*. Сывороточные уровни железа, общей железосвязывающей способности (ОЖСС), креатинина и мочевины определялись спектрофотометрическим методом с использованием наборов фирмы *Human*. Концентрации эритропоэтина, ферритина, трансферрина, лактоферрина и гепсидина в сыворотке крови анализировались методом ИФА с использованием наборов *BT LAB Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, China)*. Критерии включения: пациенты, не получавшие препараты железа (например, глюконат железа, сорбитол железа, декстран железа, карбоксимальтозат железа) и переливания крови в течение последних двух недель, а также с уровнем трансферрина > 100 мг/дл. Все анализы проводились в соответствии со стандартными лабораторными протоколами и на сертифицированных анализаторах. После определения ОЖСС и сывороточного железа рассчитывалась латентная железосвязывающая способность (ЛЖСС) по формуле

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

Для расчета степени насыщения трансферрина железом (СНТЖ) использовалась формула

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

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики (U-критерий Манна – Уитни), дискриминантного анализа (χ^2 Пирсона), дисперсионного анализа (ANOVA, критерии F-Фишера и F-Фишера – Снедекора). Все статистические расчеты выполнялись с применением программ *MS Excel-2019* и *IBM SPSS Statistics-26*. Нулевая гипотеза отклонялась при $p < 0,050$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании проведен сравнительный анализ ряда клинических и лабораторных показателей в трех группах: контрольной, консервативной и терминальной стадии ХБП. В консервативной группе медианное значение концентрации креатинина было увеличено по сравнению с контролем в 2,2 раза у мужчин ($p < 0,001$) и в 2,0 раза у женщин ($p < 0,001$). У пациентов терминальной стадии ХБП, получавших гемодиализ, медианное значение креатинина увеличилось по сравнению с контролем в 7,6 раза у мужчин ($p < 0,001$) и в 8,2 раза у женщин ($p < 0,001$) (табл. 1–2).

Таблица 1

Концентрация белков метаболизма железа у пациентов с ХБП (мужчины)

Показатели	Группы (мужчины)											
	Контрольная				Консервативная				Терминальная			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
Креатинин, мкмол/л	81,6	81,0	71,0	94,0	197,3	181,0	123,0	238,0	674,8	618,5	472,0	789,0
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Гемоглобин, г/л	14,4	14,5	12,9	16,5	12,4	12,2	10,9	14,1	9,7	9,5	8,0	11,2
Р					0,010				0,010			
Р ₁									< 0,001			
Железо, мкмол/л	19,9	20,0	17,0	23,0	12,0	12,0	10,4	13,9	9,7	9,8	8,5	12,3
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									0,004			
ОЖСС, мкмол/л	64,9	66,0	57,0	73,0	59,0	58,6	54,7	64,7	49,0	50,3	42,7	53,6
Р					0,055				< 0,001			
Р ₁												
ЛЖСС, мкмол/л	45,0	47,0	37,0	50,0	47,0	48,0	40,3	52,3	39,3	41,1	31,7	46,0
Р					0,573				0,073			
Р ₁									0,006			
Ферритин, нг/мл	98,4	95,0	82,0	118,0	78,1	78,0	70,0	91,0	162,1	158,0	138,0	181,0
Р					0,010				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Трансферрин, мкмол/л	246,4	231,0	224,0	274,0	213,6	204,0	182,0	252,0	178,2	181,0	127,0	207,0
Р					0,021				0,001			
Р ₁									0,042			

СНТЖ, %	46,6	46,0	32,6	52,5	26,6	25,0	21,2	31,2	26,7	23,5	18,0	34,7
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									0,786			
Гаптоглобулин, мг/дл	159,6	166,0	148,0	170,0	99,9	98,0	88,0	108,0	95,4	103,0	76,0	113,0
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									0,880			
Эритропоэтин, мМЕ/мл	2167	2320	2010	2404	1113	1089	935	1254	728	797	491	871
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁					< 0,001				< 0,001			
Лактоферрин, нг/мл	0,934	0,970	0,720	1,090	1,186	1,160	1,020	1,340	2,605	2,500	2,000	3,100
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁					0,014				< 0,001			
Ферропортин, нг/мл	0,31	0,30	0,27	0,35	0,58	0,56	0,49	0,66	0,95	0,84	0,72	1,13
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Гепсидин, нг/мл	175,5	165,0	159,0	204,0	191,2	197,0	149,0	240,0	402,5	359,0	317,0	444,0
Р									< 0,001			
Р ₁									< 0,001			

Примечание. р – по сравнению контролем, р₁ – по сравнению с консервативной группой.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Источник: данные получены в ходе настоящего исследования.

Таблица 2

Концентрация белков метаболизма железа у пациентов с ХБП (женщины)

Показатели	Группы (женщины)											
	Контрольная				Консервативная				Терминальная			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
Креатинин, мкмол/л	73,6	71,0	61,0	89,0	193,6	138,8	110,5	251,9	624,7	585,0	506,0	799,5
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Гемоглобин, г/л	12,3	12,3	11,5	13,2	10,0	10,5	8,5	12,1	7,8	7,5	6,8	8,6
Р					0,008				< 0,001			
Р ₁									0,001			
Железо, мкмол/л	14,8	14,0	13,0	16,0	9,9	9,7	8,7	10,5	6,6	6,5	5,6	8,0

Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
ОЖСС, мкмол/л	54,4	52,0	49,0	65,0	57,1	58,4	51,2	60,8	48,7	48,3	43,2	54,7
Р					0,608				0,106			
Р ₁									0,003			
ЛЖСС, мкмол/л	39,7	40,0	33,0	49,0	47,3	50,6	42,1	52,0	42,1	43,1	38,0	47,5
Р					0,063				0,467			
Р ₁									0,039			
Гаптоглобулин, мг/дл	114,3	110,0	106,0	120,0	85,2	91,0	75,0	103,0	74,1	69,0	62,0	86,0
Р					0,002				< 0,001			
Р ₁									0,062			
Ферритин, нг/мл	85,2	91,0	82,0	95,0	61,7	65,0	45,0	74,0	141,0	139,0	121,5	160,5
Р					0,009				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Трансферрин, мкмол/л	255,4	253,0	243,0	263,0	194,4	213,0	160,0	230,0	156,5	147,5	134,0	184,0
Р					0,001				< 0,001			
Р ₁									0,008			
ПНТЖ, %	39,9	32,7	30,0	51,5	22,0	19,3	17,2	22,9	16,2	15,3	12,8	18,0
Р					0,001				< 0,001			
Р ₁									0,004			
Эритропоэтин, мМЕ/мл	2004	1925	1889	2072	1186	1217	986	1340	799	821	716	941
Р					< 0,001				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Лактоферрин, нг/мл	0,963	0,960	0,780	1,200	1,462	1,440	1,320	1,660	2,621	2,700	2,100	3,150
Р					0,002				< 0,001			
Р ₁									< 0,001			
Ферропортин, нг/мл	0,36	0,36	0,34	0,38	0,53	0,52	0,38	0,63	0,86	0,76	0,68	0,93
Р						0,004				< 0,001		
Р ₁										< 0,001		
Гепсидин, нг/мл	164,8	165,0	157,0	176,0	166,3	179,0	137,0	204,0	306,0	295,5	258,5	330,5
Р					0,359					< 0,001		

p ₁				< 0,001
----------------	--	--	--	---------

Примечание. p – по сравнению контролем, p₁ – по сравнению с консервативной группой.

Статистически значимыми считались различия при p < 0,05.

Источник: данные получены в ходе настоящего исследования.

Прогрессирование ХБП у пациентов сопровождалось развитием функционального дефицита железа и анемии. В консервативной группе концентрация гемоглобина и железа снизилась по сравнению с контролем у мужчин на 19 % (1,2 раза; p = 0,010) и 67 % (1,7 раза; p < 0,001), у женщин – на 17 % (1,2 раза; p = 0,008) и 44,3 % (1,4 раза; p < 0,001). В терминальной группе снижение гемоглобина и железа было статистически значимым: у мужчин на 52,6 % (1,5 раза; p < 0,001) и в 2,0 раза (p < 0,001), у женщин на 64 % (1,6 раза; p < 0,001) и 2,2 раза (p < 0,001) соответственно.

Одновременно у обследованных пациентов выявлены значительные изменения в метаболизме белков, участвующих в транспортировке и депонировании железа. В консервативной группе ОЖСС и ЛЖСС у мужчин и женщин существенно не отличались от контроля. В терминальной стадии у мужчин ОЖСС и ЛЖСС снизились на 31,2 % (p < 0,001) и 14,3 % (p = 0,073) соответственно; у женщин существенных изменений не выявлено.

Концентрация гаптоглобина снижалась: в консервативной группе – у мужчин на 69,4 % (p < 0,001), у женщин на 20,9 % (p = 0,002); в терминальной стадии – у мужчин на 61,1 % (p < 0,001), у женщин на 48,4 % (p < 0,001) по сравнению с контролем.

В консервативной группе наблюдалось умеренное снижение концентрации ферритина по сравнению с контролем: у мужчин на 21,8 % (1,2 раза; p = 0,010), у женщин на 40 % (1,4 раза; p = 0,009). В терминальной стадии, напротив, в связи с усилением воспалительного процесса отмечалось значительное повышение ферритина: у мужчин на 66 % (1,7 раза; p < 0,001), у женщин на 53 % (1,5 раза; p < 0,001).

Функциональный дефицит железа при ХБП приводил к снижению концентрации трансферрина. В консервативной группе снижение было незначительным: у мужчин на 13 % (1,1 раза; p = 0,021), у женщин на 19 % (1,2 раза; p = 0,001), тогда как в терминальной стадии – у мужчин на 28 % (1,3 раза; p = 0,001), у женщин на 72 % (1,7 раза; p < 0,001), что было статистически значимо.

Концентрация ЭПО снижалась в зависимости от стадии заболевания: в консервативной группе – у мужчин в 2,1 раза (p < 0,001), у женщин на 58 % (1,6 раза; p < 0,001); в терминальной группе – у мужчин в 2,9 раза (p < 0,001), у женщин в 2,3 раза (p < 0,001).

Белки, участвующие в метаболизме железа, также демонстрировали значительное повышение концентрации. В консервативной группе медианное значение гепсидина у мужчин

увеличилось на 19 % ($p = 0,260$), у женщин на 8 % ($p = 0,359$), в терминальной стадии – у мужчин в 2,2 раза ($p < 0,001$), у женщин в 1,8 раза ($p < 0,001$).

Концентрация ферропортина увеличивалась: в консервативной группе – у мужчин на 87 % (1,9 раза; $p < 0,001$), у женщин на 44 % (1,4 раза; $p = 0,004$); в терминальной стадии – у мужчин в 2,8 раза ($p < 0,001$), у женщин в 2,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Концентрация лактоферрина в консервативной группе возросла у мужчин на 20 % (1,2 раза; $p = 0,014$), у женщин на 50 % (1,5 раза; $p = 0,002$); в терминальной стадии – у мужчин в 2,6 раза ($p < 0,001$), у женщин в 2,8 раза ($p < 0,001$), что было статистически значимо по сравнению с контролем.

Таким образом, в терминальной стадии ХБП концентрации гемоглобина (28 %; $p < 0,001$ и 28,2 %; $p = 0,001$), эритропоэтина (53 % и 45 %; $p < 0,001$), железа (28,9 %; $p = 0,004$ и 55 %; $p < 0,001$), ОЖСС (16,5 %; $p < 0,001$ и 20,9 %; $p = 0,003$), ЛЖСС (16,8 %; $p = 0,006$ и 17,4 %; $p = 0,039$) и трансферрина (12,7 %; $p = 0,042$ и 44,4 %; $p = 0,008$) у мужчин и женщин были снижены по сравнению с консервативной группой. Напротив, концентрации ферритина (2,1 раза и 2,3 раза; $p < 0,001$), гепсидина (2,1 раза, $p < 0,001$ и 1,8 раза, $p < 0,001$), ферропортина (50 %, $p < 0,001$ и 46,2 %; $p < 0,001$) и лактоферрина (50,4 %, $p < 0,001$ и 79,4 %, $p < 0,001$) существенно увеличились.

Информативность белков метаболизма железа в диагностике ХБП была оценена (табл. 3). Пороговое значение ферритина >101 нг/мл, чувствительность $93,5 \pm 3,6$ %, специфичность $100,0 \pm 0,0$ %, показатель эффективности диагностики $96,7 \pm 1,9$ %. Ферритин имеет важное диагностическое значение благодаря специфичности и эффективности оценки положительных результатов ($100,0 \pm 0,0$), а также практическое значение благодаря высокой чувствительности и оценке отрицательных результатов ($93,6 \pm 3,6$).

Таблица 3

Информативность белков метаболизма железа при ХБП

NN	Ферритин	Трансферрин	Лактоферрин	Эритропоэтин	Ферропортин	Гепсидин
n	90	90	90	90	90	90
min	38	55	0,48	359	0,27	33
max	230	346	4,3	1590	1,67	757
cut-off	101	160	1,8	890	0,66	254,5
	>	<	>	<	>	>
n+	46	46	46	46	46	46

++	43	24	39	33	42	42
Sn	93,5	52,2	84,8	71,7	91,3	91,3
±mp	3,6	7,4	5,3	6,6	4,2	4,2
n-	44	44	44	44	44	44
--	44	37	42	42	35	41
Sp	100,0	84,1	95,5	95,5	79,5	93,2
±mp	0,0	5,5	3,1	3,1	6,1	3,8
ОДЦ	87	61	81	75	77	83
%	96,7	67,8	90,0	83,3	85,6	92,2
±mp	1,9	4,9	3,2	3,9	3,7	2,8
pPV	100,0	77,4	95,1	94,3	82,4	93,3
±mp	0,0	7,5	3,4	3,9	5,3	3,7
nPV	93,6	62,7	85,7	76,4	89,7	91,1
±mp	3,6	6,3	5,0	5,7	4,9	4,2
LR+	99999	3,28	18,65	15,78	4,46	13,39
	<i>отлично</i>	<i>удовлетв.</i>	<i>отлично</i>	<i>отлично</i>	<i>удовлетв.</i>	<i>отлично</i>
LR-	0,07	0,57	0,16	0,30	0,11	0,09
	<i>отлично</i>	<i>отрицательно</i>	<i>хорошо</i>	<i>удовлетв.</i>	<i>хорошо</i>	<i>отлично</i>

Примечание. n – количество наблюдений, min – минимальное значение, max – максимальное значение, cut-off – пороговое значение для биомаркера, n+ – количество положительных случаев, ++ – количество правильно выявленных положительных случаев, Sn – чувствительность теста (%), ±mp – стандартное отклонение или ошибка измерения, n- – количество отрицательных случаев, -- – количество правильно выявленных отрицательных случаев, Sp – специфичность теста (%), ОДЦ – общая диагностическая ценность (%), pPV – положительная прогностическая ценность (%), nPV – отрицательная прогностическая ценность (%), LR+ – отношение шансов положительного теста, LR- – отношение шансов отрицательного теста.

Источник: данные получены в ходе настоящего исследования.

Пороговое значение трансферрина < 160 мкм/мл, чувствительность 52,2±7,4 %, специфичность 84,1±5,5 %, общая диагностическая ценность (ОДЦ) – 67,8±4,9 %. Трансферрин может иметь диагностическое значение благодаря специфичности и эффективности оценки положительных результатов (77,4±7,5), однако его чувствительность и эффективность оценки отрицательных результатов (62,7±6,3) ограничивают практическую значимость.

Пороговое значение лактоферрина >1,8 нг/мл, чувствительность 84,8±5,3 %, специфичность 95,5±3,1 %, ОДЦ – 90,0±3,2 %. Лактоферрин имеет высокое диагностическое значение благодаря специфичности и оценке положительных результатов (95,1±3,4), а также практическое значение благодаря чувствительности и оценке отрицательных результатов (85,7±5,0).

Пороговое значение эритропоэтина < 890 мЕд/мл, чувствительность $71,7 \pm 6,6$ %, специфичность $95,5 \pm 3,1$ %, ОДЦ – $83,3 \pm 3,9$ %. Эритропоэтин обладает важным диагностическим значением благодаря специфичности и эффективности оценки положительных результатов ($94,3 \pm 3,9$), а также практическим значением благодаря чувствительности и оценке отрицательных результатов ($76,4 \pm 5,7$).

Пороговое значение ферропортина $> 0,66$ нг/мл, чувствительность $91,3 \pm 4,2$ %, специфичность $79,5 \pm 6,1$ %, ОДЦ – $85,6 \pm 3,7$ %. Диагностическая значимость ферропортина оценивается как достаточная благодаря специфичности и эффективности оценки положительных результатов ($82,4 \pm 5,3$), а его чувствительность и эффективность оценки отрицательных результатов ($89,7 \pm 4,9$) придают практическую значимость.

Пороговое значение гепсидина $> 254,5$ нг/мл, чувствительность $91,3 \pm 4,2$ %, специфичность $93,2 \pm 3,8$ %, ОДЦ – $92,2 \pm 2,8$ %. Гепсидин обладает высокой диагностической значимостью благодаря специфичности и оценке положительных результатов ($93,3 \pm 3,7$), а также значительной практической ценностью благодаря чувствительности и оценке отрицательных результатов ($91,1 \pm 4,2$).

Таким образом, у женщин при прогрессировании хронической болезни почек наблюдаются изменения биомаркеров метаболизма железа, аналогичные тем, что выявлены у мужчин. Полученные данные показали, что среди белков обмена железа ферритин, лактоферрин, ЭПО и гепсидин являются важными диагностическими показателями, однако в клинической практике наибольшее значение имеют анализы ферритина и гепсидина.

Результаты исследования показали, что на прогрессирующих стадиях хронической болезни почек (ХБП) основные компоненты метаболизма железа – железо, эритропоэтин, ферритин, трансферрин, ферропортин, лактоферрин и гепсидин – подвергаются значительным и разнонаправленным изменениям. Эти изменения играют ключевую роль в патогенезе заболевания и развитии анемии. Как видно из полученных данных, у пациентов с ХБП, особенно у находящихся на гемодиализе, выраженные нарушения функции почек сопровождаются анемией. Так, у пациентов с терминальной стадией ХБП концентрация креатинина была значительно выше по сравнению с консервативной группой, тогда как уровень гемоглобина, наоборот, снижался.

Снижение уровня ЭПО играет ключевую роль в патогенезе анемии. Абсолютный дефицит эритропоэтина может быть обусловлен нарушением функции почек и уменьшением его синтеза. Развитие воспалительного процесса ингибирует гипоксию-индуцированный синтез эритропоэтина, ослабляя процесс эритропоэза [16, 17].

Ферритин – белок, представляющий основную форму депонирования железа в организме. Ферритин связывает 16–20 % общего железа в организме и является

преимущественно внутриклеточным белком, депонирующим железо и высвобождающим его по мере необходимости [18]. При воспалении высокий уровень гепсидина снижает абсорбцию железа в кишечнике и увеличивает внутриклеточные запасы ферритина. На фоне хронического воспаления при ХБП ферритин искусственно повышается и может служить маркером воспаления. Предполагается, что при патологических процессах в почках высокий уровень ферритина может выполнять нефропротекторную функцию в ответ на прогрессирование воспаления. Таким образом, высокий уровень ферритина отражает как депо железа, так и его роль как белка острой фазы. Следовательно, важно учитывать, что при воспалении уровень ферритина отражает не только статус железа, но и степень системного воспаления. Повышение ферритина при снижении уровня железа является характерной чертой воспалительно-ассоциированной анемии [19, 20]. В проведенном исследовании повышение ферритина при снижении сывороточного железа и СНТЖ демонстрирует классический пример функционального дефицита железа.

Трансферрин связывает железо для его транспорта в другие типы клеток, где оно затем связывается с трансферриновым рецептором, интернализируется, а железо извлекается; трансферрин, не содержащий железа, возвращается во внеклеточное пространство, а внутриклеточное железо хранится в ферритине. Снижение СНТЖ при увеличении ферритина является типичным признаком функционального дефицита железа [21].

Абсолютный дефицит железа возникает при истощении запасов железа в организме, например, при кровопотере. Функциональный дефицит железа характеризуется достаточными запасами железа в организме, но его неэффективным использованием из депо, что наблюдается при хроническом воспалении или при интенсивной стимуляции эритропоэза. Отличительной чертой функционального дефицита железа при воспалении является повышенный уровень гепсидина. У пациентов с анемией при ХБП может наблюдаться абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит или сочетание этих состояний [22].

Нарушение метаболизма железа при ХБП связано с активацией воспалительных маркеров и дисфункцией оси гепсидин – ферропортин. Воспаление стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, что увеличивает продукцию гепсидина в печени, индуцирует экспрессию ферритина в макрофагах и ингибирует экспрессию ферропортина [22–24]. Кроме того, снижение скорости клубочковой фильтрации в почках может уменьшать клиренс гепсидина и повышать его концентрацию в плазме [5].

Повышение уровня гепсидина является одним из ключевых следствий хронического воспаления при ХБП. Он связывается с ферропортином, блокируя перенос железа из кишечного эпителия и макрофагов в плазму. Таким образом, на фоне снижения свободного

железа и повышения ферритина и гепсидина формируется классическая воспалительная функциональная железодефицитная анемия [25–27].

Повышение уровней лактоферрина и ферропортина рассматривается как адаптивный механизм, направленный на поддержание гомеостаза железа. Лактоферрин – природный железосвязывающий гликопротеин, синтезируемый в эпителиальных клетках слизистых оболочек. Он обладает не только железосвязывающей способностью, но и противовоспалительными, иммуномодулирующими, антибактериальными, противовирусными и антиоксидантными свойствами, участвует в защите почек от повреждений [28–30]. Исследования показывают, что лактоферрин регулирует синтез гепсидина и способствует мобилизации железа из депо [31].

Хотя повышение ферропортина выглядит парадоксально, некоторые исследования трактуют это как компенсаторную реакцию организма на высокий уровень гепсидина: ферропортин вырабатывается для увеличения доступности железа, но гепсидин блокирует этот процесс, нарушая мобилизацию железа [32].

Заключение

Таким образом, при ХБП прогрессивно нарушается метаболизм железа, активируются воспалительные маркеры и снижается эритропоэз, что формирует ключевые механизмы анемии. У пациентов отмечается снижение железа и ЭПО при повышении ферритина, трансферрина, ферропортина, лактоферрина и гепсидина; снижение СНТЖ отражает функциональный дефицит железа. Ферритин, лактоферрин, эритропоэтин и гепсидин обладают высокой диагностической значимостью, а мониторинг этих биомаркеров обеспечивает раннюю диагностику анемии и позволяет разрабатывать индивидуальные стратегии лечения.

Список литературы

1. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 // *Kidney Int Suppl* (2011). 2022. Apr. 12 (1). P. 7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. PMID: 35529086. PMCID: PMC9073222.
2. Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Kidney Disease. 2024 Jul 31. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30571025.
3. Badura K., Janc J., Wąsik J., Gnitecki S., Skwira S., Młynarska E., Rysz J., Franczyk B. Anemia of Chronic Kidney Disease – A Narrative Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Management // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. P. 1191. DOI: 10.3390/biomedicines12061191.

4. Hashmi M.F., Shaikh H., Rout P. Anemia of Chronic Kidney Disease. [Updated 2024 Jul 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871> (дата обращения: 28.09.2025).
5. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents // *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 26. Vol. 8. P. 642296. DOI: 10.3389/fmed.2021.642296.
6. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // *Nat Genet*. 2014. Jul. P. 46 (7). P. 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
7. Wang C.Y., Babitt J.L. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr. Opin. Hematol*. 2016. Vol. 23. P. 189–197. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000236. PMID: 26886082. PMCID: PMC4993159.
8. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27. Vol. 74. P. 261–277. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-032816. Epub 2022. Jul 29. PMID: 35905974. PMCID: PMC9943683.
9. Fujisawa H., Nakayama M., Haruyama N., Fukui A., Yoshitomi R., Tsuruya K., Nakano T., Kitazono T. Association between iron status markers and kidney outcome in patients with chronic kidney disease // *Sci Rep*. 2023. Oct 25. Vol. 13 (1). P. 18278. DOI: 10.1038/s41598-023-45580-8. PMID: 37880328. PMCID: PMC10600187.
10. Zapora-Kurel A., Malyszko J. Novel iron biomarkers in chronic kidney disease // *Wiad Lek*. 2021. Vol. 74 (12). P. 3230–3233. PMID: 35058395.
11. 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. P. 9394060. DOI: 10.1155/2018/9394060. PMID: 29744352; PMCID: PMC5878890.
12. Zahan M.S., Ahmed K.A., Moni A., Sinopoli A., Ha H., Uddin M.J. Kidney protective potential of lactoferrin: pharmacological insights and therapeutic advances // *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022 Jan 1. Vol. 26 (1). P. 1–13. DOI: 10.4196/kjpp.2022.26.1.1. PMID: 34965991. PMCID: PMC8723984.
13. Rascón-Cruz Q., Siqueiros-Cendón T.S., Siañez-Estrada L.I., Villaseñor-Rivera C.M., Ángel-Lerma L.E., Olivas-Espino J.A., León-Flores D.B., Espinoza-Sánchez E.A., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F. Antioxidant Potential of Lactoferrin and Its Protective Effect on Health: An Overview // *Int. J. Mol. Sci*. 2025. Vol. 26. P. 125. DOI: 10.3390/ijms26010125.
14. Yadav R., Sangha S.S., Yadav S., Sharma P., Shah H., Bhowmik D. A Clinical Study to Evaluate the Anti-inflammatory Effect of Lactoferrin + Disodium Guanosine Monophosphate

- Therapy in the Patients with Chronic Kidney Disease // J Assoc Physicians India. 2025. Vol. 73 (1). P. 18–22. DOI: 10.59556/japi.73.0757. PMID: 39893521.
15. Gulhar R., Ashraf M.A., Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30137854.
16. Terada K., Sumi Y., Aratani S., Hiramata A., Kashiwagi T., Sakai Y. Plasma erythropoietin level and heart failure in patients undergoing peritoneal dialysis: a cross-sectional study // Ren Replace Ther. 2017. Vol. 3. DOI: 10.1186/s41100-021-00319-x.
17. Лыков А.П. Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. № 43 (3). С. 29–39. DOI: 10.18699/SSMJ20230203.
18. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. 2015. № 4.; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-zheleza-v-norme-i-pri-patologii> (дата обращения: 24.09.2025).
19. McCullough K., Bolisetty S. Ferritins in Kidney Disease // Semin Nephrol. 2020 Mar. Vol. 40 (2). P. 160–172. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.007.
20. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В. Значение исследования ферритина в клинической практике (лекция для практикующих врачей) // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024. № 5 (3). P. 102–113. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-3-102-113.
21. Agarwal A.K. Iron Metabolism and Management: Focus on Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl. 2021. Vol. 11. P. 46–58. DOI: 10.1016/j.kisu.2020.12.003.
22. Чиж К.А. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у пациентов с хронической болезнью почек // Медицинские новости. 2022. № 4 (331).; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-zhelezodefitsitnoy-anemii-u-patsientov-s-hronicheskoy-boleznyu-pochek> (дата обращения: 03.10.2025).
23. Matsuoka T., Abe M., Kobayashi H. Iron Metabolism and Inflammatory Mediators in Patients with Renal Dysfunction // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25. P. 3745. DOI: 10.3390/ijms25073745.
24. Малкоч А.В., Филатова Н.Н., Шутов Е.В. Роль железа в развитии и коррекции анемии при хронической болезни почек // Эффективная фармакотерапия. 2024. № 20 (42). С. 28–34. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-42-28-34.
25. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. Haematologica. 2006. Jun;91(6):727–32. PMID: 16769573.
26. Tayal A., Kaur J., Sadeghi P., Maitta R.W. Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Overload // Biomedicines 2025. Vol. 13. P. 2067. DOI: 10.3390/biomedicines13092067.

27. Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблюян А.Г. Роль гепсидина в патофизиологии, диагностике и лечении железодефицитной анемии в послеродовом периоде // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 26–29.
28. Hsu Y.H., Chiu I.J., Lin Y.F., Chen Y.J., Lee Y.H., Chiu H.W. Lactoferrin Contributes a Renoprotective Effect in Acute Kidney Injury and Early Renal Fibrosis // *Pharmaceutics*. 2020 May 8. Vol. 12 (5). P. 434. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050434.
29. Fu J., Yang L., Tan D., Liu L. Iron Transport Mechanism of Lactoferrin and Its Application in Food Processing // *Food Sci. Technol*. 2023. Vol. 43. P. e121122. DOI: 10.1590/fst.121122.
30. Серебряков А.А., Коханов А.В., Луцева О.А., Таспенова Г.К., Мулдашева Н.Р. Лактоферрин и лактоферрицин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 5.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31082> (дата обращения: 28.09.2025). DOI: 10.17513/spno.31082.
31. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль лактоферрина в биологических средах человека // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26522> (дата обращения: 29.09.2025).
32. Ganz T., Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hcpidin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016 Mar. Vol. 36 (2). P. 87–93. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.001. PMID: 27236128. PMCID: PMC4884601.