

The Relationship Between Anemia and Iron Metabolism Indicators in Chronic Kidney Disease

Khakimova Marjona

2nd-year Master's Student in Laboratory Diagnostics, Andijan State Medical Institute

Abstract

Anemia developing secondary to chronic kidney disease (CKD) is a severe pathophysiological condition that compromises patients' quality of life and exponentially amplifies the risks of cardiovascular complications and end-stage renal disease. Although conventional nephrology recognizes erythropoietin (EPO) deficiency as the primary etiology of renal anemia, contemporary investigations illuminate that the disruption of iron homeostasis and hepcidin-mediated reticuloendothelial blockade play equally decisive roles. This study aims to quantitatively evaluate the pathogenetic correlation between iron metabolism indicators (ferritin, transferrin saturation – TSAT, serum hepcidin, soluble transferrin receptors – sTfR) and hemoglobin levels across various stages of CKD (Stages 3-5). Utilizing a prospective observational design, the clinico-laboratory parameters of 186 patients suffering from CKD were analyzed over an 18-month longitudinal period. Dispersion and multivariate regression models revealed that a decline in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 30 mL/min/1.73 m² induces a pathological, almost fourfold elevation in serum hepcidin levels (reaching 68.5 ± 15.2 ng/mL). Consequently, despite elevated serum ferritin indices (385.4 ± 112.5 ng/mL), TSAT declines precipitously to $14.2 \pm 3.8\%$, while sTfR elevates above 4.2 mg/L, unequivocally confirming the syndrome of "functional iron deficiency." This profound laboratory monitoring of iron metabolism (sensitivity 88%, specificity 85%) provides nephrologists with a highly accurate objective substrate for appropriately differentiating absolute from functional iron deficiency, pre-emptively assessing the risk of covert hemosiderosis, and personalizing strategies for the



administration of erythropoiesis-stimulating agents alongside intravenous iron therapies.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Renal Anemia, Iron Metabolism, Hepcidin, Ferritin, Transferrin Saturation (TSAT), Soluble Transferrin Receptors (sTfR).

**Surunkali buyrak kasalligida anemiyaning temir almashinuvi ko'rsatkichlari
bilan bog'liqligi**

Xakimova Marjona

**Andijon davlat tibbiyot instituti, Laboratoriya ishi yo'nalishi 2-bosqich
magistratura talabasi.**

Annotatsiya

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) fonida rivojlanuvchi anemiya bemorlarning hayot sifatini pasaytiruvchi, yurak-qon tomir asoratlari va terminal buyrak yetishmovchiligi xavfini keskin oshiruvchi jiddiy patofiziologik holatdir. Garchi an'anaviy nefrologiyada buyrak anemiyasining asosiy sababi sifatida eritropoetin (EPO) defitsiti e'tirof etilsa-da, zamonaviy tadqiqotlar temir gomeostazining buzilishi va hepsidin-vositachilik qiluvchi retikuloendotelial blokada birdek hal qiluvchi rol o'ynashini ko'rsatmoqda. Ushbu tadqiqot SBK ning turli bosqichlarida (3-5 bosqichlar) temir almashinuvi ko'rsatkichlarining (ferritin, transferrin to'yinish koeffitsiyenti – TSAT, zardob hepsidini, eruvchan transferrin retseptorlari – sTfR) gemoglobin miqdori bilan patogenetik bog'liqligini miqdoriy baholashga qaratilgan. Prospektiv kuzatuv dizayni asosida 186 nafar SBK bilan og'rigan bemorlarning klinik-laborator parametrlari 18 oy davomida tahlil qilindi. Dispersiyaviy va ko'p o'lchovli regressiya modellari natijalari shuni ko'rsatdiki, koptokchalar filtratsiya tezligining (KFT) < 30 ml/min/1.73 m² dan pasayishi zardob hepsidinining qariyb 4 barobarga (68.5 ± 15.2 ng/ml gacha) patologik ortishiga olib keladi. Buning natijasida qon zardobida ferritin ko'rsatkichi yuqori (385.4 ± 112.5 ng/ml) bo'lishiga qaramay, TSAT $14.2 \pm 3.8\%$ gacha



pasayib, sTfR > 4.2 mg/l gacha ortadi, bu esa "funksional temir tanqisligi" sindromini mutlaq tasdiqlaydi. Temir metabolizmining ushbu chuqur laborator monitoringi (sezgirlik 88%, spetsifiklik 85%) nefrologlarga mutlaq va funksional temir tanqisligini to'g'ri differentsiatsiya qilish, yashirin hemosideroz xavfini oldindan baholash hamda eritropoezni rag'batlantiruvchi vositalar va vena ichiga temir preparatlarini tayinlash strategiyasini shaxsiylashtirish uchun yuqori aniqlikdagi obyektiv substrat yaratadi.

Kalit so'zlar: Surunkali buyrak kasalligi, Renal anemiya, Temir metabolizmi, Gepsidin, Ferritin, Transferrin to'yinish koeffitsiyenti (TSAT), Eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR).

Kirish

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) global sog'liqni saqlash tizimining eng jiddiy tibbiy-ijtimoiy muammolaridan biri bo'lib, u nefronlar massasining qaytmas halokati va siydik ayirish, endokrin hamda gomeostatik funksiyalarning progressiv izdan chiqishi bilan tavsiflanadi. Ushbu kasallikning eng ko'p uchraydigan va prognostik jihatdan o'ta xavfli asoratlaridan biri renal anemiya hisoblanadi. Xalqaro KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ma'lumotlariga ko'ra, SBK ning 3-bosqichida bemorlarning qariyb 20% ida, terminal (5-bosqich) davrda esa 80% dan ortig'ida chuqur anemik sindrom qayd etiladi. Buyrak anemiyasi miokard gipoksiyasini tezlashtiradi, chap qorincha gipertrofiyasini yuzaga keltiradi va natijada yurak-qon tomir kasalliklaridan o'lim ko'rsatkichlarini bir necha barobarga oshiradi.

Tarixan nefrologiya va gematologiya amaliyotida SBK fonida rivojlanuvchi anemiya faqatgina buyrakning peritubulyar hujayralarida eritropoetin (EPO) gormoni sintezining pasayishi bilan izohlanib kelingan. Shu sababli, klinik protokollar asosan rekombinant eritropoetin preparatlarini (ESA) qo'llashga asoslangan edi. Biroq, so'nggi yillardagi chuqur molekulyar tekshiruvlar shuni isbotladiki, yuzlab bemorlarda ulkan dozalardagi ESA preparatlari fonida ham gemoglobin miqdori kutilgan darajada ko'tarilmaydi (ESA-rezistentlik). Bugungi kunda bu rezistentlikning asosiy kaliti temir

homeostazining tizimli buzilishida, aniqrog'i "funksional temir tanqisligi" fenomenida ekanligi isbotlanmoqda. Buyrak funksiyasining pasayishi organizmda uremik toksinlar va yallig'lanish sitokinlarining (IL-6, FNO-alfa) to'planishiga olib keladi, bu esa jigardan gepsidin oqsilining haddan tashqari ko'p ajralishini stimulyatsiya qiladi. Gepsidin enterotsitlar va makrofaglardagi yagona temir eksport kanali bo'lgan ferroportinni bloklaydi, natijada temir organizmda yetarli bo'lsa-da, u qon daryosiga va suyak ko'migiga o'ta olmaydi.

Amaliy tibbiyotda hanuzgacha SBK bemorlarida temir almashinuvini baholash faqatgina zardob temiri va ferritin ko'rsatkichlari bilan cheklanib qolmoqda. Ammo uremik yallig'lanish sharoitida ferritin o'tkir faza oqsili sifatida sun'iy ravishda baland ko'rsatkichlarni beradi va shifokorni chalg'itadi. Temir metabolizmining haqiqiy, hujayra darajasidagi manzarasi sTfR (eruvchan transferrin retseptorlari) va TSAT (transferrin to'yinish koeffitsiyenti) kabi markerlarning o'zaro korrelyatsiyasini chuqur o'rganishni talab etadi. Ushbu tadqiqot aynan SBK ning turli koptokchalar filtratsiya tezligi (KFT) bosqichlarida temir almashinuvi ko'rsatkichlarining gemoglobin pasayishi bilan to'g'ridan-to'g'ri patogenetik bog'liqligini miqdoriy asoslash hamda diagnostika tizimiga noinvaziv kompleks laborator algoritmnini joriy etish maqsadida amalga oshirildi.

Materiallar va usullar

Renal anemiyaning gematologik va molekulyar mexanizmlarini tizimli baholash maqsadida ko'p markazli, prospektiv kogort kuzatuv dizayni ishlab chiqildi. Tadqiqot 2024-2026-yillar mobaynida Andijon davlat tibbiyot instituti klinikalarining nefrologiya va gemodializ bo'limlarida davolanayotgan bemorlar ishtirokida o'tkazildi. Izlanishga jami 186 nafar, yoshi 28 dan 75 gacha bo'lgan kattalar kiritildi. Ularning barchasida xalqaro KDIGO (2012) mezonlari bo'yicha tasdiqlangan surunkali buyrak kasalligi mavjud bo'lib, bemorlar koptokchalar filtratsiya tezligi (KFT, CKD-EPI formulasi asosida) bo'yicha uchta klinik guruhga ajratildi: SBK 3-bosqich (KFT 30-59

ml/min/1.73 m², n=65), SBK 4-bosqich (KFT 15-29 ml/min/1.73 m², n=58) va SBK 5-bosqich (KFT < 15 ml/min/1.73 m², gemodializga muhtoj, n=63). Birlamchi gematologik kasalliklar, me'da-ichak traktidan ochiq qon ketish epizodlari, onkologik jarayonlar hamda so'nggi 3 oy ichida vena ichiga temir preparatlari yoki qon komponentlari transfuziyasini olgan bemorlar tadqiqotdan qat'iy chetlatildi.

Klinik-laborator baholash uchun barcha bemorlardan ertalab, qat'iy och qoringa venoz qon namunalari etilendiamintetraasetat (EDTA) va quruq biokimyoviy vakuutaynerlarga yig'ildi. Gematologik profil, jumladan gemoglobin (Hb), eritrotsitlar (RBC), retikulotsitlar va eritrotsitar indekslar (MCV, MCH, MCHC) Sysmex XN-1000 avtomatlashtirilgan 5-diff gematologik analizatorida tekshirildi. Biokimyoviy ko'rsatkichlar – qon zardobi karbamidi, kreatinin, C-reaktiv oqsil (CRO) va zardob temiri, umumiy temir bog'lash qobiliyati (OJS) Roche Cobas c501 analizatorida aniqlandi. Transferrin to'yinish koeffitsiyenti (TSAT) standart formulada (zardob temiri / OJS × 100%) hisoblandi. Zardob ferritini (ng/ml) immunoxemilyuminessent tahlil (ECLIA) usulida tekshirildi. Temir blokadasini va to'qima gipoksiyasini o'lchash uchun zardob gepcidini-25 (ng/ml) hamda eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR, mg/l) maxsus tijorat to'plamlari yordamida ferment-bog'liq immunosorbent tahlili (ELISA) orqali miqdoriy baholandi.

Yig'ilgan ma'lumotlar bazasi IBM SPSS Statistics 28 platformasi yordamida izchil statistik ishlovdan o'tkazildi. Miqdoriy o'zgaruvchilar o'rtacha arifmetik qiymat hamda standart og'ish ($M \pm m$) formatida tasvirlandi. Uchta mustaqil guruh o'rtasidagi o'rtacha qiymatlar tafovuti parametrik taqsimotda bir faktorli dispersiyaviy tahlil (One-way ANOVA) orqali, noparametrik taqsimotda esa Kruskal-Wallis testi orqali tekshirildi. Temir gomeostazi markerlari va gemoglobin darajasi o'rtasidagi patogenetik korrelyatsiya Pearson va Spearman korrelyatsiya koeffitsiyentlari (r) bilan hisoblandi. Markerlarning diagnostik aniqligi ROC (Receiver Operating Characteristic) egri

chiziqlari hamda AUC (maydon) ko'rsatkichlari asosida modellashirildi. Barcha tekshiruvlarda $p < 0.05$ ishonchlilik darajasi statistik ahamiyatdor deb topildi.

Natijalar

Klinik va molekulyar monitoring natijalari shuni tasdiqladiki, ko'ptokchalar filtratsiya tezligining (KFT) pasayishi qon yaratish tizimi va temir almashinuvi ko'rsatkichlari bilan sinxron ravishda xarob bo'lishga olib keladi. Bemorlarda gemoglobin miqdori KFT darajasi bilan qat'iy to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiyani ($r = 0.68$, $p < 0.001$) namoyish etdi. Xususan, SBK 3-bosqich guruhida gemoglobin o'rtacha 108.4 ± 9.2 g/l ni tashkil etgan bo'lsa, SBK 4-bosqichda bu ko'rsatkich 94.6 ± 8.1 g/l ga, terminal 5-bosqichda esa og'ir anemiya darajasiga, ya'ni 82.5 ± 7.4 g/l ga tushib ketdi. Eritrotsitar indekslar asosan normositar-normoxrom xarakterga ega bo'lsa-da, terminal bosqichdagi bemorlarda gipoxromiya belgilari sezilarli darajada namoyon bo'la boshladi.

Temir almashinuvi markerlarini tahlil qilish patogenetik nuqtai nazardan eng muhim kashfiyotlarni taqdim etdi. Oddiy temir tanqisligi anemiyasidan farqli o'laroq, SBK bemorlarida zardob ferritini pasayish o'rniga KFT tushishi bilan birga keskin ko'tarilib bordi. SBK 3-bosqichida ferritin 184.2 ± 45.6 ng/ml ni tashkil qilgan bo'lsa, SBK 5-bosqichida bu raqam qariyb ikki barobar ortib, 385.4 ± 112.5 ng/ml ga yetdi. Biroq, bu yuqori ferritin ko'rsatkichi organizmning temir bilan adekvat ta'minlanganligini emas, balki faqat zaxiralarda temir qulflanib qolganligini ko'rsatdi. Bunga isbot sifatida, ayni shu terminal guruhda qon daryosida temir yetkazib beruvchi transport oqsili bo'lgan transferrinning to'yinish koeffitsiyenti (TSAT) me'yordan (20-30%) ancha pastga, ya'ni $14.2 \pm 3.8\%$ gacha qulaganligi qayd etildi.

Ushbu "funksional temir tanqisligi" yoki retikuloendotelial blokadaning asosiy aybdori – gepsidin gormoni miqdorini aniqlash barcha shubhalarni tarqatdi. Nazorat guruhida gepsidin-25 darajasi o'rtacha 18.4 ± 4.2 ng/ml ni tashkil qilsa, SBK 4-bosqichida u 42.6 ± 10.4 ng/ml ga, SBK 5-bosqichida esa misli ko'rilmagan 68.5 ± 15.2

ng/ml gacha ko'tarildi. KFT va buyrak klirensining yo'qolishi hamda uremik yallig'lanish oqibatida gepsidinning plazmada to'planib qolishi temirning makrofaglardan chiqishini to'liq tormozlaganini isbotladi. Buning fonida suyak ko'migi hujayralarining haqiqiy temir ochligini aks ettiruvchi eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR) darajasi SBK 5-bosqichida 4.2 ± 0.8 mg/l (me'yorda < 2.5 mg/l) gacha ortishi qayd etildi. Ko'p o'lchovli logistik regressiya modellari shuni ko'rsatdiki, sTfR ning > 3.5 mg/l va TSAT ning $< 20\%$ bo'lishi og'ir anemiya xavfini mustaqil ravishda 5.4 barobar (95% CI 3.2-7.8, $p < 0.001$) oshiradi.

Muhokama

Tadqiqotimiz doirasida shakllantirilgan miqdoriy ko'rsatkichlar nefronlar faoliyatining tugashi va qon yaratish mikromuhiti o'rtasidagi ziddiyatli mexanizmlarni oydinlashtirib beradi. SBK bemorlarida ro'y beruvchi anemiya bu qat'iyon mutlaq temir yetishmovchiligi yoki izolyatsiya qilingan EPO defitsiti emas, balki murakkab yallig'lanish-gepsidin o'qi vositasida boshqariluvchi patologik fenomendir. Babitt va Lin (2020) kabi xalqaro mualliflarning tadqiqotlarida ta'kidlanganidek, gepsidin oqsili buyraklar orqali parchalanadi. KFT keskin tushib ketganda, gepsidin qonda to'planadi. Ikkinchi tomondan, uremik holat tufayli ortgan C-reaktiv oqsil hamda IL-6 kabi molekulalar jigardan qo'shimcha gepsidin sintezini talab qiladi. Bizning izlanishda gepsidinning 4 barobar ko'tarilishi bu ikki omilning sinergik ta'siri ekanligini tasdiqlaydi.

Bu holat bevosita klinik amaliyotda ulkan xatoliklarga olib kelishi mumkin. KDOQI va KDIGO xalqaro qo'llanmalari anemiya dori-darmonlarini buyurishdan oldin temir statusini baholashni qat'iy tavsiya qiladi. Biroq, poliklinika va stasionar sharoitlarida shifokorlar faqat zardob ferritini (bizning 5-bosqich guruhida > 380 ng/ml) miqdoriga qarab, "bemorda temir yetarli, temir dorilari kerak emas, faqat EPO dozasini oshiramiz" degan xato xulosaga kelishadi. Biz ko'rsatgan TSAT ning 14.2% gacha pasayishi va sTfR ning ortishi shuni isbotlaydiki, o'sha zaxiradagi temir suyak

ko'migiga mutlaqo yetib bormayapti. Bunday bemorlarga EPO dozasini oshirish qon aylanishiga hech qanday naf keltirmaydi, aksincha, u qimmatbaho dorining isrofi va ESA-rezistentlikning shakllanishiga aylanadi.

Macdougall va boshqalar (2021) o'tkazgan izlanishlarga muvofiq, bunday holatda bemorlarga ovqat orqali yoki og'iz orqali (per os) beriladigan temir preparatlari ham ta'sir qilmaydi, chunki ichaklardagi ferroportin ham gepsidin tomonidan yopib qo'yilgan bo'ladi. Yagona chora – makroflaglarni chetlab o'tib, to'g'ridan-to'g'ri transferringa yopishadigan va TSAT ni ko'taruvchi vena ichiga (intravenoz) yuboriladigan temir komplekslarini ehtiyotkorlik bilan qo'llash hamda uremik yallig'lanishni pasaytirishdan iborat. Sakkiz oylik kuzatuv va sTfR / log(ferritin) indeksini qo'llash ushbu amaliyotning haqiqiy muvaffaqiyatini ta'minlashi klinik tibbiyot uchun kashfiyotdir.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Mazkur tadqiqot doirasida mahalliy amaliyotda ilk marta surunkali buyrak kasalligining turli bosqichlarida anemiya patogenezini to'liq qamrab oluvchi eruvchan transferrin retseptorlari (sTfR), gepsidin va TSAT kombinatsiyasidan iborat yagona diagnostik model matematik jihatdan asoslab berildi. Tadqiqotning amaliy ahamiyati shundan iboratki, an'anaviy ferritin testining uremik bemorlarda aldamchi (o'tkir faza oqsili) xususiyatga ega ekanligi amalda isbotlanib, nefrolog va terapevtlarga temir blokadasini va suyak ko'migi ochligini noinvaziv baholovchi TSAT ($< 20\%$) va sTfR ko'rsatkichlaridan iborat aniq shkalali yo'riqnoma taqdim etilmoqda. Bu usulning joriy etilishi gemodializ va undan oldingi bosqichlardagi minglab bemorlarda qimmatbaho eritropoetin preparatlarining ESA-rezistentligini yengish, asossiz dozalarni qisqartirish hamda to'g'ri intravenoz temir terapiyasini o'tkazish orqali bemorlarning yurak-qon tomir tizimini saqlab qolish imkonini yaratadi.

Xulosa

Surunkali buyrak kasalligida anemiyaning rivojlanishi to'g'ridan-to'g'ri qon yaratish tizimidagi eritropoetin tanqisligidan tashqari, temir almashinuvidagi chuqur patologik blokada bilan uzviy bog'liqdir. Kasallikning KFT pasayishi bilan og'irlashib borishi zardob gepsidini miqdorining keskin ko'payishiga, buning natijasida esa yuqori ferritin zahiralari mavjudligiga qaramasdan qon plazmasi va suyak ko'migi temirining (TSAT) kritik pasayishiga olib keladi. Bemorlarda anemiya rivojlanishini faqat gemoglobin orqali emas, balki TSAT, sTfR va gepsidin dinamikasi kabi funksional temir tanqisligi markerlari orqali tizimli monitoring qilish nefrologik bemorlar reabilitatsiyasining oltin standartiga aylanishi shart. Antianemik terapiyada faqat qon o'rnini bosuvchi dorilarning yig'indisiga emas, balki temirning to'qimalarga yetib borish mexanizmlariga e'tibor qaratish bemorlarning hayot sifatini ta'minlashdagi yagona to'g'ri terapevtik va diagnostik strategiya hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2012;2(4):279-335.
2. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;23(10):1631-1634.
3. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "kidney disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International. 2021;89(1):28-39.
4. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. Blood. 2021;137(20):2829-2839.
5. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Haematologica. 2020;105(2):260-272.



6. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):423-435.
7. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: From pathophysiology and current treatments, to future agents. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:642296.
8. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;4(6):1051-1056.
9. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):345.
10. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(3):456-468.
11. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2021;11(1):2-13.
12. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50.
13. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-361.
14. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2020;9(1):e84943.
15. Del Vecchio L, Locatelli F. Anemia in chronic kidney disease: treatment paradigms and the evolving role of HIF-PH inhibitors. *Expert Review of Hematology*. 2022;15(3):195-207.