

УДК 616.24-002:616.155.194-07

Ю.Е. НИКИТИН, Е.Н. НИКИТИН, А.Е. ШКЛЯЕВ

Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Клиническое значение гепцидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией

Никитин Юрий Евгеньевич — аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, тел. (3412) 46-55-78, e-mail: juranikitin@mail.ru

Никитин Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, тел. (3412) 46-85-36, e-mail: nikitinen@list.ru

Шкляев Алексей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, тел. (3412) 46-55-78, e-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

В статье представлены результаты определения пептидного гормона гепцидина у 64 больных внебольничной пневмонией. Показан характер взаимодействия гепцидина с интерлейкином-6, -10, эритропоэтином, показателями обмена железа и периферической крови. Представлена роль гепцидина в патогенезе анемии при внебольничной пневмонии. Получены новые данные о влиянии гепцидина на восстановление обмена железа и уровня гемоглобина и на исходы внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, анемия, гепцидин, цитокины, обмен железа.

Yu.E. NIKITIN, E.N. NIKITIN, A.E. SHKLYAEV

Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov St., Izhevsk, Russian Federation 426034

Clinical significance of hepcidin in case of community-acquired pneumonia complicated with anemia

Nikitin Yu.E. — postgraduate student of the Department of Intermediate Level Therapy with the Courses of Endocrinology and Hematology, tel. (3412) 46-55-78, e-mail: juranikitin@mail.ru

Nikitin E.N. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Intermediate Level Therapy with the Courses of Endocrinology and Hematology, tel. (3412) 46-85-36, e-mail: nikitinen@list.ru

Shklyaev A.E. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Intermediate Level Therapy with the Courses of Endocrinology and Hematology, tel. (3412) 46-55-78, e-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

This article reports the results of determining the peptide hormone hepcidin in 64 patients with community-acquired pneumonia. The interaction between hepcidin and interleukine-6, -10, erythropoietin, indicators of iron metabolism and peripheral blood is explained. Is presented the role of hepcidin in pathogenesis of anemia in case of community-acquired pneumonia. New data were found concerning the influence of hepcidin on recovery of iron metabolism and level of hemoglobin on outcomes of community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, anemia, hepcidin, cytokines, iron metabolism.

Актуальность

Гепцидин, выделенный в 2000 году А. Krause и соавт. в плазме крови, а в 2001 году С.Н. Park и соавт. в моче больных, является пептидным гормоном, который синтезируется в печени. Он относится к медиаторам врожденного иммунитета и его уровень в крови и моче повышается при развитии инфекции и воспалительного заболевания. Гепцидин способен разрывать бактериальную мембрану и тем самым обладает ярко выраженными бактерицидными свойствами [1-2].

Наряду с антибактериальной защитой гепцидин выполняет роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа. Он является регулятором захвата железа в тонком кишечнике и выхода его в плазму из абсорбирующих энтероцитов, из макрофагов, реутилизирующих железо, и из депо в печени. Гепцидин связывает белок ферропортин — основной переносчик железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток в плазму крови. Ферропортин экспрессируется на поверхности клеток, но под действием гепцидина под-

вергается интернализации (перемещению внутрь клетки) и деградации [3-6].

Гиперпродукция гепцидина в печени во время инфекции и воспаления, инициируемая провоспалительными цитокинами, блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию его в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем к анемии воспаления или анемии хронических заболеваний [3, 6, 7]. Избыточное поступление алиментарного или парентерального железа индуцирует синтез гепцидина гепатоцитами, что направлено на предупреждение перегрузки организма железом. При дефиците железа, анемиях и гипоксии, напротив, наблюдается уменьшение экспрессии гена гепцидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника [5, 6, 8-10].

Внебольничные пневмонии (ВП) характеризуются активной системной воспалительной реакцией. Изменения в крови при этом определяются как гематологический стресс-синдром, одним из основных компонентов которого является анемия. Течение и распространение легочного воспаления во многом определяется функциональным состоянием компонентов бактериальной защиты, в частности медиаторов воспаления, к которым относится и гепцидин. В последние годы появились публикации о клинической роли медиатора воспаления и ключевого регулятора обмена железа гепцидина в развитии

анемии у беременных, при ревматоидном артрите и ряде других воспалительных заболеваний [6, 11-13]. Вместе с тем клиническое значение и роль белка гепцидина при ВП в настоящее время остаются практически неизученными.

Цель работы — оценка содержания гепцидина в крови и его клинического значения в процессе лечения больных ВП, осложненной анемией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 64 больных (45 мужчин и 19 женщин) ВП в возрасте 18-63 лет (в среднем $43,27 \pm 1,59$), разделенных на 2 группы (табл. 1). В первую группу (наблюдения) включены 38 пациентов с ВП, осложненной анемией, а во вторую группу (сравнения) — 26 больных ВП без анемии. Группы больных были сопоставимы по полу, но достоверно отличались по возрасту. Группу здоровых лиц составили 30 доноров крови в возрасте $39,6 \pm 1,83$ года.

Диагноз и тяжесть пневмонии верифицировались по характерным клиническим признакам болезни с учетом рентгенологически подтвержденной воспалительной инфильтрации легочной ткани [14]. Критериями анемии служили рекомендации ВОЗ: гемоглобин менее 130 г/л — у мужчин и менее 120 г/л — у женщин. Содержание эритроцитов и гемо-

Таблица 1.
Клиническая характеристика больных

Показатели	Больные ВП с анемией (n=38)	Больные ВП без анемии (n=26)	Достоверность показателей (p)
Возраст, годы, $M \pm m$	$46,82 \pm 1,70$	$38,08 \pm 3,07$	$p < 0,05$
Пол (м:ж), n	25:13	20:6	$P > 0,05$
Нетяжелая ВП, n (%)	5 (13,16 \pm 5,48)	17 (65,39 \pm 9,52)	$P < 0,001$
Тяжелая ВП, n (%)	33 (86,84 \pm 5,48)	9 (34,61 \pm 9,52)	$P < 0,001$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,67 \pm 0,12$	$4,68 \pm 0,10$	$P < 0,001$
Гемоглобин, г/л	$105,05 \pm 2,73$	$142,42 \pm 1,98$	$P < 0,001$
Сопутствующие заболевания, $R \pm m\%$, в том числе:	$65,79 \pm 7,79$	$38,46 \pm 9,73$	$p < 0,05$
заболевания органов дыхания (ХОБЛ, БА, БЭБ)	$26,32 \pm 7,14$	$19,23 \pm 7,88$	$P > 0,05$
Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ, ХСН)	$31,58 \pm 7,54$	$11,54 \pm 6,39$	$P < 0,05$
заболевания органов пищеварения вне обострения (ЯБ, ХГ, ХП, СРК)	$18,42 \pm 6,29$	$15,39 \pm 7,22$	$P > 0,05$
патология ЛОР-органов	$10,53 \pm 4,98$	$15,39 \pm 7,22$	$P > 0,05$
Односторонний процесс: $R \pm m\%$:	$55,26 \pm 8,07$	$80,77 \pm 7,88$	$p < 0,05$
правое легкое, $R \pm m\%$	$28,95 \pm 7,36$	$30,77 \pm 9,23$	$P > 0,05$
левое легкое, $R \pm m\%$	$26,32 \pm 7,14$	$50,0 \pm 10,0$	$P > 0,05$
Двусторонний процесс, $R \pm m\%$	$44,74 \pm 8,07$	$19,23 \pm 7,88$	$p < 0,05$

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма; БЭБ — бронхоэктатическая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертония; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЯБ — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ХГ — хронический гепатит; ХП — хронический панкреатит; СРК — синдром раздраженного кишечника

Таблица 2.

Параметры гемограммы ($M \pm m$), медиаторов воспаления, обмена железа и эритропоэтина ($Me (Q_{25}; Q_{75})$) в крови больных внебольничной пневмонией в процессе лечения

Показатели	Норма (n=30)	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (n=26)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,73±0,04	*3,67±0,12*, **	*4,14±0,10*, **	*4,68±0,10	*4,86±0,07
Гемоглобин, г/л	145,80±1,48	*105,05±2,73*, **	*119,68±2,31*, **	*142,42±1,98	*147,19±2,38
Ретикулоциты, %	0,76±0,042	*1,4±0,058*, **	*1,64±0,08*, **	*0,74±0,04	*0,82±0,08
СЖ, мкмоль/л	18,74 (16,38;21,68)	*8,03 (3,21;11,0)*, **	13,24 (8,7;21,13)*, **	*11,64 (10,6;13,7)*, **	16,66 (12,85;18,40)**
ОЖСС, мкмоль/л	60,26 (51,55;66,70)	64,60 (45,14;80,50)	60,62 (43,21;78,77)	55,63 (48,13;70,35)	50,92 (48,05;52,44)
КНТ, %	33,25 (27,67;38,18)	*13,20 (7,13;19,40)*, **	*23,00 (18,55;26,85)*, **	*19,89 (16,03; 22,73)*, **	*34,15 (26,73;34,83)**
Ферритин, мкг/л	74,7 (36,26;120,3)	*643,90 (312,10; 1125)*, **	*176,20 (98,90; 409,20)*, **	*495,10 (154,85; 836,15)*, **	*117,00 (35,38;185,00)**
ИЛ-6, пг/мл	2,20 (1,70;2,93)	*39,36 (22,11;84,64)*, **	8,74 (3,99;15,97)*, **	*10,92 (2,01;38,71)*, **	2,51 (0,24;16,35)**
ИЛ-10, пг/мл	1,03 (0,66;1,39)	3,18 (1,23;3,41)*	*3,43 (2,75;12,74)*	2,64 (1,10;4,18)*	*2,26 (1,41;3,28)*
Гепцидин, нг/мл	0,48 (0,38; 0,77)	*11,20 (0,68;16,47)*, **	1,30 (0,54;12,43)*, **	*17,91 (15,25;33,87)*, **	0,89 (0,50;3,03)**
Эритропоэтин, МЕ/л	13,0 (8,05;16,26)	*20,66 (11,89;37,52)*	*17,97 (10,84;27,38)*	*14,37 (12,30;19,70)	*9,88 (3,52;17,05)

Примечание: *слева — достоверность различий показателей между группами обследованных; *справа — с нормой; ** — в процессе лечения

глобина в крови у пациентов с ВП и анемией было достоверно ($p < 0,001$) ниже этих показателей как у здоровых людей, так и у пациентов с ВП без анемии.

Показатели периферической крови исследовались с помощью гематологического анализатора. Концентрации в сыворотке крови гепцидина, ферритина (СФ), эритропоэтина (ЭПО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) исследовались иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем, соответственно, DRG Hepcidin-25 (bioactive) ELISA (Германия), Ferritin EIA (VEDA.LAB., Франция), Biomerica EPO ELISA (США), ИЛ-6-ИФА-БЕСТ и ИЛ-10-ИФА-БЕСТ (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск). Определение концентрации сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) с вычислением коэффициента насыщения трансферина железом (КНТ) проводилось наборами реактивов IRON liquicolor, TIBC (Human, Germany).

Больные получали лечение в условиях пульмонологического отделения. Комплекс лечения пневмо-

ний включал эмпирическую терапию антибиотиками в режиме монотерапии или чаще в виде различных рациональных общепринятых комбинаций (цефалоспорины III и IV поколения, аминопенициллины, карбапенемы, азитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, метрогил, амикацин, линкомицин и др.), дезинтоксикационную терапию, муколитические и бронхолитические средства, по показаниям — антикоагулянты, дезагреганты, антиоксиданты, глюкокортикоиды, оксигенотерапию, физиолечение, ЛФК. Продолжительность лечения пациентов 1-й группы составила $31,40 \pm 1,33$ дня, а больных 2-й группы — $22,19 \pm 1,83$ дня ($p < 0,05$). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.1.

Результаты и их обсуждение

Содержание гепцидина в крови больных обеих групп в острый период легочного воспаления было увеличено, что, безусловно, связано с защитными



антимикробными свойствами этого пептида [1, 2]. Медианы концентраций гепцидина превышали аналогичный показатель здоровых лиц в 23,3 раза в группе больных ВП с анемией и 37,3 раза — в группе пациентов с ВП без анемии, что свидетельствовало о возможном ингибирующем эффекте анемии на выработку гепцидина (табл. 2).

При инфекционно-воспалительных заболеваниях синтез гепцидина гепатоцитами индуцируют провоспалительные цитокины, главным образом ИЛ-6 [3, 7]. В этой связи роль гепцидина при ВП рассматривалась с акцентуацией внимания на содержание в крови больных провоспалительного (ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) медиаторов воспаления (табл. 2).

Медианы концентраций ИЛ-6 в крови больных обеих групп были достоверно выше, чем у здоровых людей. Причем содержание ИЛ-6 у больных ВП с анемией достоверно превышало таковое у больных ВП без анемии, что в сопоставлении с данными других авторов [15, 16] свидетельствовало о более выраженной активности и тяжести патологического процесса у больных ВП, протекающей с малокровием. Содержание ИЛ-10 в крови больных обеих групп также было достоверно повышено, однако без существенной разницы в уровне его повышения в сравниваемых группах.

В группе больных ВП без анемии наблюдались тесные положительные корреляции между продукцией гепцидина и ИЛ-6 ($r=0,992$; $p=0,008$), между гепцидином и ИЛ-10 ($r=0,721$; $p=0,019$). Эти взаимосвязи гепцидина, указывая на прямую регуляцию его синтеза воспалением, одновременно отражали очевидную защитную направленность его продукции в период острого легочного воспалительного процесса: врожденные бактерицидные свойства этого пептида адекватно индуцировались провоспалительным цитокином ИЛ-6 и поддерживались повышенными уровнями противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [2, 7, 15]. У пациентов ВП, осложненной анемией, прямой воспалительный регуляторный путь синтеза гепцидина (корреляция с ИЛ-6) утрачивался, но обнаруживалась тесная обратная взаимосвязь с содержанием ЭПО ($r=-1,00$; $p=0,001$). Выявленный, на наш взгляд, супрессивный эффект анемии на выработку гепцидина у больных ВП, несмотря на выраженный воспалительный процесс в легких, может быть обусловлен требованиями в повышенной утилизации железа в костном мозге для синтеза гемоглобина [4, 5, 9]. Это согласовалось с тем фактом, что концентрация ЭПО в крови больных ВП и анемией была достоверно повышена относительно показателей нормы и пациентов с ВП без анемии, что, безусловно, связано с гемической и тканевой гипоксией [6]. Тем более между концентрациями гемоглобина и ЭПО, числом эритроцитов и содержанием ЭПО в крови больных ВП и анемией наблюдалась сильная обратная связь (соответственно, $r=-0,66$; $p=0,02$ и $r=-0,75$; $p=0,005$). У больных ВП без анемии достоверной зависимости между этими показателями не наблюдалось (соответственно, $r=-0,07$; $p=0,88$ и $r=-0,10$; $p=0,87$). Повышенные уровни ЭПО стимулировали эритропоэз в костном мозге, о чем свидетельствовал ретикулоцитоз в крови больных ВП и анемией, превышающий параметры ретикулоцитов как в норме, так и больных ВП без анемии. Активизация эритропоэза, как известно, повышает потребности в достаточно большом транспорте в костный мозг железа для нужд гемоглобинообразования, а

это в свою очередь обеспечивается за счет оптимизации всасывания указанного микроэлемента в кишечнике или мобилизации его из запасов под контролем уровня гепцидина [4-6]. Сказанное означает, что указанная выше тесная обратная связь гепцидина с ЭПО свидетельствовала о регулирующей роли эритропоэтической активности костного мозга (анемической гипоксии) над синтезом гепцидина. Подобной корреляции у больных пневмонией группы сравнения не наблюдалось ($p=0,50$; $p=0,67$).

Учитывая ключевую железо-регуляторную роль гепцидина [3-6], особый интерес представлял анализ показателей обмена железа у больных ВП (табл. 2). В острый период легочного воспаления у больных обеих групп выявлялось достоверное ($p<0,05$) снижение относительно показателей здоровых лиц величин СЖ и КНТ и повышение концентрации СФ при нормальных значениях ОЖСС, что свидетельствовало о состоянии функционального дефицита железа в организме больных [6]. Сдвиги в метаболизме железа были достоверно ($p<0,05$) более выраженными у больных ВП, осложненной анемией.

Выявленные прямые корреляции между содержанием в крови ИЛ-6 и СФ, а также гепцидина и СФ (соответственно, $r=0,54$; $p=0,006$ и $r=0,626$; $p=0,05$ — в группе наблюдения и $r=0,58$; $p=0,04$ и $r=0,72$; $p=0,008$ — в группе сравнения) позволили отнести ферритин к белкам острой фазы воспаления и этим объяснялось его повышенное содержание в организме больных ВП [4, 6]. В то же время наличие обратной корреляции между гепцидином и СЖ (соответственно, $r=-0,59$; $p=0,04$ в группе наблюдения и $r=-0,29$; $p=0,02$ в группе сравнения) свидетельствовало о негативном влиянии гепцидина на освобождение железа из запасов в плазму крови, что сопровождалось гипоферремией. Сказанное является, вероятно, еще одним проявлением реализации противоинфекционной защиты гепцидина: этот пептид снижает доступность железа для размножения микробов в очаге воспаления и обеспечения ими своих патогенных свойств [4, 5]. Очевидно и то, что гипоферремия и снижение насыщения железом трансферрина крови, приводит к неадекватной доставке микроэлемента в костный мозг и железодефицитному эритропоэзу. Так, процент гипохромных эритроцитов в группе больных ВП и анемией составил $9,29\pm 2,3$, что достоверно превышало показатели нормы ($0,8\pm 0,24\%$; $p<0,01$). Одним из механизмов развития анемии у больных пневмонией, таким образом, является дефицит железа, но перераспределительного генеза. Этим анемия воспаления при пневмониях подобна анемиям хронических заболеваний [3, 6]. У больных ВП без анемии гепцидин проявляет, вероятно, более «мягкие» ферростатические свойства (менее выраженное накопление ферритина и снижение СЖ), адекватно приспособливает количество циркулирующего железа к потребностям организма, и прежде всего к нуждам эритропоэза, и тем самым обеспечивает сохранение нормальных концентраций гемоглобина.

В динамике лечения в крови пациентов обеих групп наблюдалось достоверное снижение концентраций ИЛ-6 и гепцидина, однако в отличие от группы сравнения содержание этих медиаторов воспаления в крови больных группы наблюдения не нормализовалось. Данное обстоятельство может быть объяснено незавершенной активностью воспалительного процесса, затяжным разрешением легочного процесса и его осложнений. Медианы кон-

Таблица 3.
Динамика рентгенологических признаков внебольничной пневмонии в процессе лечения

Показатели	Пневмония с анемией (n=38)		Пневмония без анемии (n=26)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	Абс. (P±m %)	Абс. (P±m %)	Абс. (P±m %)	Абс. (P±m %)
Изменения на рентгенограммах легких	38 (100±9,52)	*29 (76,32±6,90)**	26 (100±13,3)	*11 (42,31±9,88)**
Воспалительная инфильтрация	38 (100±9,52)	*18 (47,37±8,1)**	26 (100±13,3)	*6 (23,08±8,43)**
очаги деструкции, в том числе:	*20 (52,64± 8,1)	8 (21,05±6,61)**	2 (7,69±5,53)	0 (0±13,3)
абсцедирование	7 (18,42± 6,29)	2 (5,26±3,62)	0 (0±13,3)	0 (0±13,3)
экссудативный плеврит	18 (47,36± 8,10)	7 (18,42±6,29)**	8 (30,76±9,23)	3 (11,54±6,39)
пневмо-, плеврофиброз, пневмосклероз	3 (7,90±4,38)	12 (31,58±7,54)**	3 (11,54±6,39)	9 (34,62±9,52)**
реактивная лимфаденопатия	*16 (42,11±8,01)	8 (21,05±6,61)**	5 (19,23±7,88)	2 (7,69±5,33)
ателектаз доли легкого	3 (7,90±4,38)	0 (0±9,52)	0 (0±13,3)	0 (0±13,3)
положительная динамика		*27 (71,05±7,36)		*24 (92,31±5,33)
слабоположительная динамика		*11 (28,95±7,36%)		*2 (7,69±5,33%)

Примечание: *слева — достоверность различий показателей между группами обследованных;
** — в процессе лечения

центраций ИЛ-10 в процессе лечения оставались повышенными по сравнению с нормой, причем его величины у больных ВП и анемией сохранялись достоверно (в 1,5 раза) увеличенными и по отношению к пациентам группы сравнения, что демонстрирует, вероятно, важную регулирующую противовоспалительную роль этого цитокина в различные фазы воспалительного процесса в легких [15].

Динамика снижения концентраций гепцидина в крови больных обеих групп сопровождалась и была сопоставима с изменениями показателей обмена железа. После лечения концентрация СЖ и величина КНТ у пациентов группы сравнения достоверно ($p < 0,05$) повысились, а концентрация СФ снизилась, достигнув показателей нормы. В группе больных ВП и анемией указанные показатели обмена железа претерпели достоверные аналогичные изменения, однако, не достигнув референтных значений, существенно отличались от таковых у пациентов группы сравнения. При этом определение влияния гепцидина на снижение содержания СФ у больных ВП обеих групп показал достоверный характер такого воздействия ($\chi^2 = 9,25$; $p < 0,01$).

В процессе лечения у больных ВП и анемией наблюдалось медленное обратное развитие признаков легочного воспаления: затяжное течение констатировано у 22 (57,9±8,01%) больных против 7 (26,92±8,87%) в группе сравнения ($p < 0,01$). Осложнения легочного воспаления (деструкция, плеврит, дыхательная недостаточность, сепсис, инфекционно-токсический шок, кровохарканье) также были более характерны для больных ВП,

протекающей с малокровием (соответственно, 100±9,52 и 73,08±8,87%; $p < 0,05$). В группе наблюдения 9 (23,68±6,9%) и в группе сравнения 15 (57,69±9,88%; $p < 0,01$) больных выписаны с выздоровлением, а с клиническим улучшением (регрессом клинических проявлений и остаточными изменениями на рентгенограммах/компьютерных томограммах легких) — соответственно, 29 (76,32±6,90%) и 11 (42,31±9,88%; $p < 0,01$) пациентов. Анализ зависимости затяжного течения и исходов пневмоний (случаев выздоровления и клинического улучшения) от уровня гемоглобина показал факт не случайности отрицательного влияния анемии на эти процессы ($\chi^2 = 6,53$; $p < 0,01$ и $\chi^2 = 10,24$; $p < 0,01$ соответственно) и, наоборот, нормальные значения гемоглобина благоприятно повлияли на исходы пневмоний (случаи выздоровления) ($\chi^2 = 10,24$; $p < 0,01$). Остаточные изменения на рентгенограммах легких к моменту выписки больных из стационара представлены в табл. 3. Больные со слабо положительной динамикой на рентгенограммах легких переводились на амбулаторное симптоматическое долечивание (соответственно, 11 (28,95±7,36%) пациентов группы наблюдения и 2 (7,69±5,33%) — группы сравнения ($p < 0,05$)).

К моменту выписки из стационара средние показатели эритроцитов и гемоглобина у больных группы наблюдения существенно ($p < 0,001$) возросли по сравнению с исходными значениями, но оставались достоверно ($p < 0,01$) сниженными по отношению к показателям нормы и группы сравнения (табл. 2). Это согласовалось с динамикой содержания эндо-



генного эритропоэтина, концентрация которого в крови также не нормализовалась, что свидетельствовало о сохранении явлений тканевой гипоксии в организме больных. Лишь у 14 (36,84%) пациентов с ВП и анемией показатели гемоглобина достигли или превысили уровни нижней границы нормы и составили $132,1 \pm 2,55$ г/л. В этой подгруппе больных ВП и анемией наблюдалась также нормализация содержания гепцидина ($M_e = 0,8$ (0,30; 1,3 нг/мл). Факт восстановления содержания гепцидина и гемоглобина оказался явлением не случайным: гепцидин повлиял на нормализацию гемоглобина ($\chi^2 = 7,89$; $p < 0,01$). Из всего вышесказанного, таким образом, следует, что благодаря освобождению железа ферритина из его запасов в плазму крови и последующей его утилизации в костном мозге гепцидин способствует нормализации гемоглобина у больных ВП и анемией и опосредованно через устранение анемии благоприятно влияет на исходы пневмонии.

Выводы

1. Концентрация гепцидина как медиатора воспаления с прямым бактерицидным эффектом резко увеличивается в крови больных в разгаре внебольничной пневмонии, причем непосредственная по-

ложительная связь между воспалением/инфекцией и продукцией гепцидина в печени осуществляется через выработку ИЛ-6.

2. Гепцидин, демонстрируя в острый период болезни прямые корреляции с уровнем ферритина и обратные с содержанием железа в крови, индуцирует накопление запасов железа, вызывая гипферремию и формирование анемии воспаления у больных ВП.

3. Концентрация эритропоэтина в крови больных внебольничной пневмонией и анемией достоверно повышается при обратной корреляции с уровнем гемоглобина, числом эритроцитов и содержанием гепцидина; эритропоэтин является чувствительным индикатором гемической и тканевой гипоксии.

4. Анемия, способствуя затяжному и осложненному течению внебольничной пневмонии, отрицательно влияет на ее благоприятные исходы (число выздоровлений).

5. Гепцидин в периоде разрешения пневмонии приводит к мобилизации железа ферритина из его повышенных запасов в плазму крови для последующей его утилизации в костном мозге и этим самым способствует нормализации гемоглобина у больных ВП и анемией и опосредованно через устранение анемии благоприятно влияет на исходы пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krause A., Neitz S., Magert H. J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity // *FEBS Letters*. — 2000. — Vol. 480, № 2. — P. 147-150.
2. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hcpicidin, urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, № 11. — P. 7806-7810.
3. Ganz T. Hcpicidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. — 2003. — Vol. 102, № 3. — P. 783-788.
4. Nemeth E. Hcpicidin: the principal regulator of systemic iron metabolism // *Hematology (EHA Educ. Program)*. — 2006. — № 2. — P. 36-41.
5. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // *Педиатрия*. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 67-74.
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 304 с.
7. Wrighting D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hcpicidin expression through STAT 3 // *Blood*. — 2006. — Vol. 108, № 9. — P. 3204-3209.
8. Peyssonnaud C., Zinkemagel A., Schuepbach R., Johnson R. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible factors (HIFs) // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117, № 7. — P. 1926-1932.
9. Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. Hypoxia_inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron

homeostasis in mouse // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, № 35. — P. 25703-25711.

10. Merle U. The iron regulatory peptide hcpicidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148, № 6. — P. 2663-2668.

11. Kim H.R., Kim K.W., Yoon S.Y. et al. Serum pro-hcpicidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis // *J. Korean Med. Sci.* — 2010. — Vol. 25, № 3. — P. 348-352.

12. Галушко Е.А., Беленький Д.А., Александрова Е.Н., Кашникова Л.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — Т. 52, № 3. — С. 19-24.

13. Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2010. — № 1. — С. 11-14.

14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. — М., 2010.

15. Симбирцева А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16-21.

16. Mehr S., Doyle L. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2007. — № 19. — P. 879-887.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848