

Е.Н.Никитин¹, Ю.Е.Никитин¹, А.Е.Шкляев¹, О.В.Александрова²

Содержание гепцидина у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией

1 – ГБОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России": 426034, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, 281;
2 – БУЗ УР "Первая Республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики": 426039, Удмуртская Республика, Ижевск, Воткинское шоссе, 57

E.N.Nikitin, Yu.E.Nikitin, A.E.Shklyayev, O.V.Aleksandrova

Hepcidin in patients with community-acquired pneumonia complicated by anaemia

Summary

The aim of this study was to analyze relationships between hepcidin concentration in blood and other inflammation mediators, blood erythropoietin and iron metabolism in patients with community-acquired pneumonia complicated by anaemia.

Methods. Blood hepcidin concentration in 64 patients with community-acquired pneumonia has been measured.

Results. Abrupt increase in hepcidin concentration in these patients seemed to demonstrate its relationship to inflammation through the interleukine-6 production. Hepcidin was also related to increased ferritin concentration and could induce hypoferraemia and inflammation-related anaemia while blood erythropoietin concentration was inversely related to hemoglobin, erythrocyte and hepcidin concentrations.

Conclusion. The results allow us suggestion that synthesis of hepcidin is regulated not only by inflammation but also by anaemia and hypoxia.

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

Резюме

Было исследовано содержание гепцидина в крови пациентов с внебольничной пневмонией ($n = 64$). Концентрация гепцидина в крови больных резко увеличивалась, демонстрируя прямую связь с воспалением через выработку интерлейкина-6. Гепцидин увеличивал содержание ферритина, вызывая гипоферремию и анемию воспаления, при этом концентрация эритропоэтина в крови повышалась при обратной корреляции с содержанием гемоглобина, эритроцитов и гепцидина. Это объясняет регуляцию его синтеза не только воспалением, но и анемией и гипоксией.

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

Гепцидин – пептидный гормон, синтезирующийся в печени, в 2000 г. выделен *A.Krause et al.* в плазме крови, а в 2001 г. *S.H.Park et al.* – в моче больных [1, 2]. Он относится к медиаторам врожденного иммунитета, его уровень в крови и моче повышается при развитии инфекции и воспалительного заболевания. Гепцидин обладает выраженными бактерицидными свойствами благодаря способности разрывать бактериальную мембрану.

Наряду с антибактериальной защитой, гепцидин выполняет также роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа, являясь отрицательным регулятором захвата железа в тонком кишечнике и выхода его в плазму из абсорбирующих энтероцитов, макрофагов, реутилизирующих железо из депо в печени. Гепцидин связывает белок ферропортин – переносчик железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток в плазму крови. Ферропортин экспрессируется на поверхности клеток, но под действием гепцидина подвергается интернализации и деградации [3–6].

Во время инфекции и воспаления при гиперпродукции гепцидина в печени, инициируемой провоспалительными цитокинами, блокируется выход

железа из макрофагов и абсорбция его в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем – к анемии воспаления или анемии хронических заболеваний [3, 6–8]. При избыточном поступлении алиментарного или парентерального железа индуцируется синтез гепцидина гепатоцитами, направленный 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, 9–11]. 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 [7, 12–14]. Вместе с тем клиническое значение и роль белка гепцидина при внебольничной пневмонии (ВП) в настоящее время остаются практически неизученными.

Целью работы явилась оценка содержания гепцидина в крови, его взаимосвязей с другими медиаторами воспаления, эритропоэтином (ЭП) и параметрами обмена железа в процессе лечения больных ВП, осложненной анемией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились больные ВП ($n = 64$; 45 мужчин, 19 женщин; средний возраст — $43,27 \pm 1,59$ года). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (группа наблюдения) составили пациенты с ВП, осложненной анемией ($n = 38$; 25 (65,79 %) мужчин, 13 (34,21 %) женщин; средний возраст — $46,82 \pm 1,70$ года); 2-ю (группа сравнения) — больные ВП без анемии ($n = 26$; 20 (76,92 %) мужчин, 6 (23,08 %) женщины; средний возраст — $38,08 \pm 3,07$ года). Группы больных были сопоставимы по полу, но достоверно ($p < 0,05$) различались по возрасту. Группу здоровых лиц составили доноры крови ($n = 30$; средний возраст — $39,6 \pm 1,83$ года). Диагноз и тяжесть пневмонии верифицировались по характерным клиническим признакам с учетом рентгенологически подтвержденной воспалительной инфильтрации легочной ткани [15]. Критериями анемии служили рекомендации Всемирной организации здравоохранения: гемоглобин (Hb) < 130 г / л — у мужчин и < 120 г / л — у женщин. Больных тяжелой пневмонией было 44 (68,75 %), а нетяжелой — 20 (31,25 %). Тяжелая ВП, осложненная анемией, наблюдалась у 35 (79,55 %) из 44 больных, а нетяжелая ВП с анемией — у 3 (15,0 %) из 20.

Количество эритроцитов и концентрация Hb в группе пациентов с ВП и анемией составили в среднем $3,67 \pm 0,12 \times 10^{12}$ / л и $105,05 \pm 2,73$ г / л соответственно, что было достоверно ($p < 0,001$) ниже этих показателей у здоровых людей ($4,73 \pm 0,04 \times 10^{12}$ / л и $145,80 \pm 1,48$ г / л соответственно) и пациентов с ВП без анемии ($4,68 \pm 0,10 \times 10^{12}$ / л и $142,42 \pm 1,98$ г / л соответственно). Сопутствующие заболевания встречались у 65,79 \pm 7,79 % больных 1-й группы и 38,46 \pm 9,73 % — 2-й ($p < 0,05$). Это были, главным образом, такие заболевания, как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма среднетяжелого и легкого течения, бронхоэктатическая болезнь, гипертоническая болезнь I–II стадии, ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса), хроническая сердечная недостаточность I–IIa стадии.

Показатели периферической крови исследовались с помощью гематологического анализатора. Концентрации в сыворотке крови гепцидина, сывороточного ферритина (СФ), ЭП, интерлейкина (IL)-6 и IL-10 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) исследовались методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем DRG *Hepcidin-25 (bioactive)* ELISA (Германия), *Ferritin* EIA (*Veda.Lab.*, Франция), *Biomerica EPO Elisa* (США), "IL-6-ИФА-Бест", "IL-10-ИФА-Бест" и "Альфа-ФНО-ИФА-Бест" (ЗАО "Вектор-Бест", Россия). Определение концентрации сывороточного железа (СЖ), общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) с вычислением коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) проводилось с помощью наборов реактивов *IRON liquidcolor*, *TIBC (Human)*, Германия).

Больные получали лечение в условиях пульмонологического отделения. В комплекс лечения пневмонии были включены эмпирическая терапия антибиотиками в режиме монотерапии или чаще — в виде различных рациональных общепринятых комбинаций (цефалоспорины III, IV поколения; аминопенициллины; карбапенемы; азитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, метрогил, амикацин, линкомицин и др.), дезинтоксикационная терапия, муколитические и бронхолитические средства, по показаниям — антикоагулянты, дезагреганты, антиоксиданты, глюкокортикоиды, оксигенотерапия, физиолечение, лечебная физкультура. Продолжительность лечения пациентов 1-й группы составила $31,40 \pm 1,33$ дня, 2-й — $22,19 \pm 1,83$ дня ($p < 0,05$).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы *Statistica 6.1*.

Результаты и обсуждение

Содержание гепцидина в крови больных обеих групп в острый период легочного воспаления было повышено, что, безусловно, связано с защитными и антимикробными свойствами этого пептида [1, 2]. Медианы концентраций гепцидина превышали аналогичный показатель у здоровых лиц в 23,3 раза в группе больных ВП с анемией и в 37,3 раза — у пациентов с ВП без анемии, что свидетельствовало о возможном ингибирующем эффекте анемии на выработку гепцидина (см. таблицу).

При инфекционно-воспалительных заболеваниях синтез гепцидина гепатоцитами индуцируют провоспалительные цитокины, главным образом, IL-6 [3, 8]. В этой связи роль гепцидина при ВП рассматривалась с акцентом на содержание в крови больных некоторых провоспалительных (IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) медиаторов воспаления (см. таблицу).

Медианы концентраций провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в крови больных обеих групп были достоверно повышены, чем у здоровых лиц, демонстрируя между собой очень тесную положительную зависимость ($\rho = 0,92$; $p = 0,01$). Существенных различий по уровню повышения от нормы показателей TNF- α между группами пациентов не наблюдалось, а содержание IL-6 у больных ВП с анемией достоверно превышало таковое у больных ВП без анемии, что по сравнению с другими данными [16, 17] свидетельствовало о более выраженной активности и тяжести патологического процесса у больных ВП с анемией.

Содержание IL-10 в крови у больных обеих групп также было достоверно повышено относительно референсных значений, однако без достоверной разницы в уровне повышения этого параметра в сравниваемых группах.

В группе больных ВП без анемии наблюдались тесные положительные корреляции между продукцией гепцидина и IL-6 ($\rho = 0,992$, $p = 0,008$), что указывало на прямую регуляцию синтеза этого пептида

Таблица
Содержание медиаторов воспаления, показателей обмена железа и ЭП в крови больных ВП в процессе лечения, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Показатель	Норма, n = 30	Пневмония с анемией, n = 38		Пневмония без анемии, n = 26	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
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)**
TNF- α , нг / мл	2,23 (1,14; 2,88)	6,27 (3,73; 11,54)**	3,04 (1,98; 6,88)	7,66 (3,77; 20,61)**	3,31 (2,11; 4,58)
IL-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)**
IL-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)**	1,18 (0,43; 3,77)**
СФ, мкг / л	74,70 (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)**
ЭП, МЕ / л	13,00 (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.

воспалением [2, 8, 16]. У пациентов с ВП, осложненной анемией, прямой воспалительный регуляторный путь синтеза гепцидина (корреляция с IL-6) утрачивался, но обнаруживалась тесная обратная взаимосвязь с содержанием ЭП ($\rho = -1,0$; $p = 0,001$). Выявленный 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 Hb [4, 5, 10]. Это согласовалось с тем, что концентрация ЭП в крови у больных ВП и анемией была достоверно повышена относительно референсных значений и пациентов с ВП без анемии, что, безусловно, связано с гемической и тканевой гипоксией [6]. Между концентрацией Hb и ЭП, числом эритроцитов и содержанием ЭП в крови у больных ВП и анемией наблюдалась сильная обратная связь ($\rho = -0,66$; $p = 0,02$ и $\rho = -0,75$; $p = 0,005$ соответственно). У больных ВП без анемии достоверной зависимости между этими показателями не наблюдается ($\rho = -0,07$; $p = 0,88$ и $\rho = -0,10$; $p = 0,87$ соответственно).

Повышенный уровень ЭП стимулировал эритропоэз в костном мозге, о чем свидетельствовало увеличенное количество ретикулоцитов ($1,400 \pm 0,058$ %) в крови у больных ВП с анемией, которое превышало как референсные значения ($0,760 \pm 0,042$ %; $p < 0,001$), так и у больных ВП без анемии ($0,74 \pm 0,04$ %; $p < 0,001$). Активизация эритропоэза, как известно, повышает потребности в достаточно активной транспортировке в костный мозг железа для нужд образования Hb, 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]. Это означает, что указанная тесная обратная взаимосвязь гепцидина с ЭП свидетельствует о регулирующей роли эритропоэтической активности костного мозга (анемической гипоксии) над синтезом гепцидина. Подобной корреляции у больных пневмонией групп сравнения не наблюдалось ($\rho = 0,50$; $p = 0,67$).

Учитывая ключевую железорегуляторную роль гепцидина [3, 4, 6], особый интерес представлял анализ показателей обмена железа у больных ВП

(см. таблицу). 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]. Эти сдвиги в метаболизме железа были достоверно ($p < 0,05$) более выраженными у больных ВП с анемией.

Выявленные прямые корреляции между содержанием в крови IL-6 и белка СФ, гепцидина и СФ ($\rho = 0,54$; $p = 0,006$ и $\rho = 0,626$; $p = 0,05$ – в группе наблюдения и $\rho = 0,58$; $p = 0,04$ и $\rho = 0,72$; $p = 0,008$ – в группе сравнения соответственно) позволили отнести СФ к белкам острой фазы воспаления. Этим объяснялось его повышенное содержание в организме больных ВП [4, 6]. Наличие обратной корреляции между гепцидином и СЖ ($\rho = -0,59$; $p = 0,04$ – в группе наблюдения и $\rho = -0,29$; $p = 0,02$ – в группе сравнения соответственно) свидетельствовало о негативном влиянии гепцидина на освобождение железа из запасов в плазму крови, что сопровождалось гипоферремией, что, вероятно, является 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, что гипоферремия и снижение насыщения железом трансферрина крови приводит к неадекватной доставке микроэлемента в костный мозг и железodefицитному эритропоэзу. Таким образом, одним из механизмов развития анемии у больных ВП является дефицит железа, но перераспределительного генеза, чем по механизму развития анемии воспаления при пневмониях подобна анемиям хронических заболеваний [3, 6, 7]. У больных ВП без анемии гепцидин проявляет, вероятно, более мягкие ферростатические свойства (менее выраженное накопление СФ и снижение СЖ), адекватно приспособливает количество циркулирующего железа к потребностям организма, прежде всего к нуждам эритропоэза, и тем самым обеспечивает сохранение нормальных концентраций Hb.

К моменту выписки из стационара количество эритроцитов и уровень Hb у больных группы наблюдения достоверно возросли по сравнению с исходными значениями и достигли $4,14 \pm 0,10 \times 10^{12} / л$ и $119,68 \pm 2,31 г / л$ соответственно, но оставались достоверно ($p < 0,01$) сниженными по отношению к показателям нормы ($4,73 \pm 0,04 \times 10^{12} / л$ и $145,80 \pm 1,48 г / л$ соответственно) и группы сравнения ($4,86 \pm 0,07 \times 10^{12} / л$ и $147,19 \pm 2,38 г / л$ соответственно). Это согласовалось с динамикой содержания эндогенного ЭП, концентрация которого в крови также не нормализовалась, что свидетельствовало о сохранении явлений тканевой гипоксии в организме больных (см. таблицу).

В процессе лечения показатели уровня TNF- α в крови у пациентов обеих групп снизились до нормальных величин. Наблюдалось также снижение концентраций гепцидина и IL-6, однако в отличие от группы сравнения, содержание этих медиаторов воспаления в крови у больных группы наблюдения не нормализовалось. Кроме того, медиана значений IL-6 оставалась достоверно выше указанного показателя у пациентов группы сравнения. Данное обстоятельство может быть объяснено незавершенной активностью воспалительного процесса, затяжным разрешением легочного процесса и его осложнений. Медианы концентраций противовоспалительного цитокина IL-10 в процессе лечения оставались повышенными по сравнению с референсными показателями, причем его величины у больных ВП с анемией сохранялись достоверно увеличенными (в 1,5 раза) и по отношению к пациентам группы сравнения, что демонстрирует, вероятно, важную регулирующую роль этого цитокина в различные фазы воспалительного процесса в легких [16].

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 понизилась, достигнув референсных значений. В группе больных ВП и анемией указанные показатели обмена железа претерпели существенные аналогичные изменения, однако эти параметры, не достигнув референсных значений, достоверно отличались от таковых у пациентов группы сравнения.

Таким образом, тесным взаимодействием гепцидина с цитокинами воспаления, индикатором гипоксии ЭП, параметрами обмена железа обоснована необходимость дальнейших исследований по выяснению роли гепцидина в прогнозировании осложнений, течения и исходов ВП.

Заключение

Концентрация пептидного гормона гепцидина как медиатора воспаления с прямым бактерицидным эффектом резко увеличивается в крови у больных ВП, причем непосредственная положительная связь между воспалением / инфекцией и продукцией геп-

цидина в печени осуществляется через выработку IL-6.

Гепцидин, демонстрируя прямые корреляции с уровнем СФ в сыворотке крови и обратные – с содержанием СЖ, индуцирует накопление железа и блокирование его в запасах организма у больных ВП, вызывая гипоферремию и способствуя формированию анемии воспаления железоперераспределительного генеза.

Концентрация ЭП в крови у больных ВП и анемией достоверно повышается при обратной корреляции с уровнем Hb, числом эритроцитов и содержанием гепцидина; ЭП является чувствительным индикатором гемической и тканевой гипоксии.

Прямого влияния гепцидина на содержание Hb у больных ВП не наблюдается, однако такая связь в условиях формирования анемии опосредуется через увеличение образования ЭП (оживление эритропоэза) и снижение интенсивности в увеличении продукции гепцидина, что приводит к усилению мобилизации железа ферритина из его повышенных запасов для образования Hb.

К концу стационарного лечения в группе больных ВП с анемией нормализации Hb и числа эритроцитов не происходит, что согласуется с отсутствием восстановления уровня гепцидина и параметров обмена железа.

Литература / References

1. Krause A., Neitz S., Magert H. J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity. FEBS Lett. 2000; 480 (2): 147–150.
2. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J. Biol. Chem. 2001; 276 (11): 7806–7810.
3. Hepcidin G.T. A key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003; 102 (3): 783–788.
4. Nemeth E. Hepcidin: the principal regulator of systemic iron metabolism. Hematology (ENA Educ. Program). 2006; 2: 36–41.
5. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепцидин как регулятор гомеостаза железа. Педиатрия. 2008; 87 (1): 67–74. / Levina A.A., Kazuyukova T.V., Tsvetaeva N.V. et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. Pediatriya. 2008; 87 (1): 67–74 (in Russian).
6. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. / Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron [Eritropoez, eritropoetin, zhelezo]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
7. Демихов В.Г. Роль гепцидина в патогенезе анемии хронических болезней. Гематология и трансфузиология. 2006; 51(5): 31–34. / Demikhov V.G. A role of hepcidin for pathogenesis of chronic anaemia. Gematologiya i transfuziologiya. 2006; 51 (5): 31–34 (in Russian).
8. Wrighting D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT 3. Blood. 2006; 108 (9): 3204–3209.
9. Peyssonnaud C., Zinkmagel A., Schuepbach R., Johnson R. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible factors (HIFs). J. Clin. Invest. 2007; 117 (7): 1926–1932.

10. 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; 281 (35): 25703–25711.
11. Merle U. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology.* 2007; 148 (6): 2663–2668.
12. Kim H.R., Kim K.W., Yoon S.Y. et al. Serum pro-hepcidin could reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (3): 348–352.
13. Галушко Е.А., Бельский Д.А., Александрова Е.Н., Кашникова Л.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012; 52 (3): 19–24. / Galushko E.A., Belen'kiy D.A., Aleksandrova E.N., Kashnikova L.N. A role of hepcidin for anaemia development in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2012; 52 (3): 19–24 (in Russian).
14. Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 1: 11–14. / Nikiforovich I.I., Litvinov A.V., Ivanyan A.N. A role of hepcidin for anaemia development in pregnant women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2010; 1: 11–14 (in Russian).
15. 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. / Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Practical Guidelines on Diagnosis, Treatment And Prevention. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike: Posobie dlya vrachey]. Moscow; 2010 (in Russian).
16. Симбирцева А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (2): 16–21. / Simbirtseva A.S. Cytokines: characterization and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie.* 2004; 3 (2): 16–21 (in Russian).
17. Mehr S., Doyle L. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 19: 879–887.

Информация об авторах

Никитин Евгений Николаевич – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России; тел.: (3412) 46-85-36; e-mail: nikitinen@list.ru
 Никитин Юрий Евгеньевич – очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России; тел.: (3412) 46-55-78; e-mail: juranikitin@mail.ru
 Шкляев Алексей Евгеньевич – д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России; тел.: (3412) 46-55-78; e-mail: shklyaevaleksey@gmail.com
 Александрова Ольга Валентиновна – врач-лаборант БУЗ УР "Первая РКБ Минздрава УР"; тел.: (3412) 46-33-90; e-mail: udm.clinlab@mail.ru

Поступила 03.01.14

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.24-002-06:616.155.194