

Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Ершов В. И., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ» (Сеченовский Университет), Москва

РОЛЬ ГЕПСИДИНА В ФОРМИРОВАНИИ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, гепсидин.

Ссылка для цитирования: Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Ершов В. И., Беленков Ю. Н. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. Кардиология. 2018;58(3):20–27.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Данные литературы по уровню гепсидина – главного регулятора системного гомеостаза железа у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) противоречивы, также недостаточно изучены связи гепсидина с маркерами воспаления, повышенный уровень которых характерен для ХСН, при этом практически неизученной остается эта проблема у больных ХСН пожилого и старческого возраста. **Цель:** изучить роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний (АХЗ) и железодефицитной анемии (ЖДА) у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. **Материалы и методы.** Обследованы 65 пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС). Из них: 35 пациентов с ХСН и АХЗ; 10 пациентов с ХСН и ЖДА. 20 пациентов с ИБС без ХСН, АХЗ и ЖДА составили контрольную группу (КГ). Гепсидин исследовался количественно в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного связывания. **Результаты.** У больных ХСН с АХЗ в пожилом и старческом возрасте выявлены значимо высокие средние уровни гепсидина относительно больных ХСН с ЖДА и значимо высокие средние уровни гепсидина относительно пациентов КГ, в то же время у больных ХСН с ЖДА выявлены незначимо низкие средние уровни гепсидина относительно пациентов КГ. Высокий уровень гепсидина, высокие уровни воспалительных тестов, а также положительные корреляции между ними и отрицательная корреляция между гепсидином и Hb, указывают на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, который обуславливает развитие анемии у больных ХСН с АХЗ в пожилом и старческом возрасте. Низкий уровень гепсидина, нормальные уровни воспалительных тестов и отсутствие связей между ними, а также отсутствие корреляции между гепсидином и Hb, указывают на отсутствие роли гепсидина в развитии анемии у больных ХСН с ЖДА в пожилом и старческом возрасте. Влияние на развитие анемии каждой из возможных перечисленных причин по отдельности (воспаление, или декомпенсация ХСН) нами не исследовалось, поэтому «вклад» каждой из них не известен. Также полученные данные не исключают влияния других, не исследовавшихся в данной работе или пока не известных факторов. Полученные нами данные указывают на необходимость уточнения происхождения анемии в каждом конкретном случае у больного ХСН в пожилом и старческом возрасте с целью устранения ее причины и проведения в последующем патогенетически обоснованной терапии.

Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Ershov V. I., Belenkov Yu. N.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

THE ROLE OF HEPCIDIN IN FORMATION OF ANEMIA OF CHRONIC DISEASE AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN ELDERLY AND OLD PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: hepcidin; chronic heart failure; anemia of chronic disease; iron deficiency anemia; old age.

For citation: Solomakhina N. I., Nakhodnova E. S., Ershov V. I., Belenkov Yu. N. The Role of Hepcidin in Formation of Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Elderly and Old Patients With Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2018;58(3):20–27.

SUMMARY

Background. Literature data on hepcidin (H) level – the main regulator of systemic iron homeostasis in patients with chronic heart failure (CHF) – are contradictory. Relationships of H with markers of inflammation elevated level of which is characteristic of CHF are insufficiently studied. The latter problem remains practically unexplored in elderly and very old patients with CHF. **Aim:** to study the role of H in formation of anemia of chronic disease (ACD) and iron deficiency anemia (IDA) in elderly and very old patients with CHF. **Material and methods.** We examined 65 elderly and very old patients with ischemic heart disease (IHD) (35 with CHF and ACD, 10 with CHF and IDA, 20 without CHF, ACD, and IDA [control group]). H level in blood serum was measured using competitive solid-phase immunoenzyme assay. **Results and discussion.** In patients with CHF and ACD mean H levels were significantly high relative

to those in patients with CHF and IDA, while in the latter group H levels were insignificantly low relative to those in patients of control group. High H level, high level of inflammatory tests as well as positive correlations between them, and negative correlation between H and hemoglobin (Hb) are indicative of inflammation as a cause of H level elevation, which in turn facilitates development of anemia in elderly and very old patients with CHF and ACD. Low H level, normal levels of inflammatory tests, absence of links between them, as well as absence of correlation between H and Hb are indicative of lack of H role in development of anemia in these patients with CHF and IDA. We did not study influence on development of anemia of each of possible causes (inflammation, decompensation of CHF) separately, therefore contribution of each of them is unknown. The data obtained also do not exclude effect of other not investigated in this work and presently unknown factors. Received by us data indicate to necessity of precise identification of origin of anemia in every case in an elderly or very old patient with CHF with the aim of elimination of its cause and conduct of pathogenetically valid therapy.

В последние два десятилетия в связи с открытием новых белковых молекул, принимающих участие в процессах абсорбции, хранения и реутилизации железа, представления о метаболизме железа существенно изменились. При этом настоящим прорывом в понимании регуляции системного гомеостаза железа явилось открытие в 2001 г. С. Н. Park и соавт. [1] гепсидина – гормоноподобного негативного белка острой фазы воспаления [2], который признан в настоящее время ведущим фактором регуляции обмена железа. Однако при его избытке снижается абсорбция железа в тонкой кишке [3] и блокируется выход железа из макрофагов [4–6] вследствие блокады функции ферропортина. В результате нарушаются процессы всасывания, рециркуляции и освобождения железа запасов, что ведет к снижению содержания железа в сыворотке крови [7] (рис. 1).

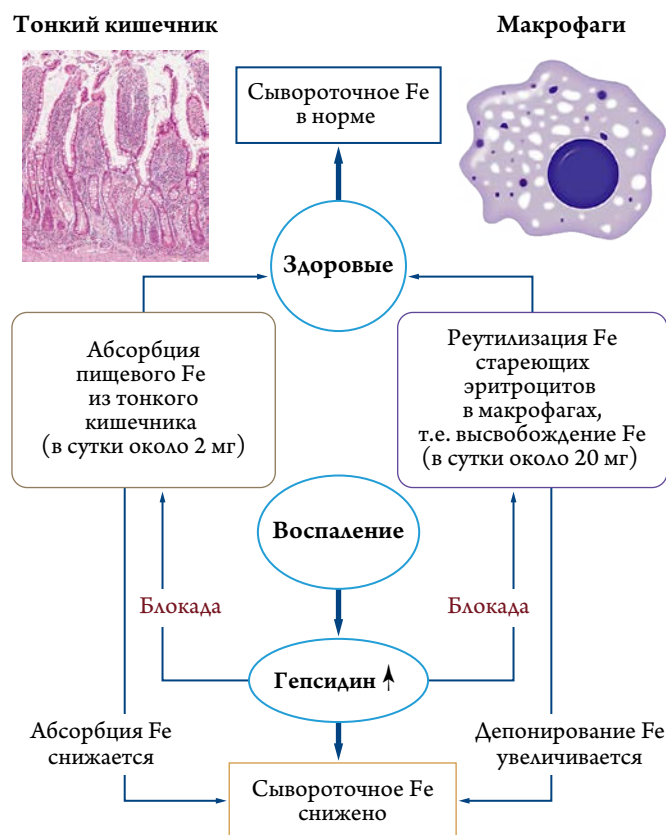


Рис. 1. Процессы абсорбции и реутилизации железа в норме и при воспалении.

Несмотря на то что понимание регуляции обмена железа стало более глубоким, роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), при которой чаще всего развиваются две самые распространенные формы анемии: железодефицитная (ЖДА), встречающаяся в 27% случаев, и анемия хронических заболеваний (АХЗ), частота которой составляет от 18% [8] до 58% [9], остается недостаточно изученной, поскольку исследования немногочисленны, а полученные данные противоречивы.

Как показано в некоторых исследованиях, у больных ЖДА с доказанным дефицитом железа уровень гепсидина значительно снижен [10, 11]. В то же время данные литературы по уровню гепсидина у больных АХЗ на фоне ХСН противоречивы: одними исследователями выявлен повышенный уровень гепсидина [12], а другими – пониженный [13].

Рядом авторов в экспериментальных работах на мышах показана связь гепсидина с воспалением [14, 15], однако аналогичные связи у человека показаны лишь в единичных исследованиях [16]. Кроме того, недостаточно изучены связи гепсидина с маркерами воспаления, повышенный уровень которых характерен для ХСН. При этом в доступной литературе сведения о проведенных исследованиях у больных с ХСН, особенно в пожилом и старческом возрасте, недостаточны, в то время как развитие анемии у больных этой возрастной категории увеличивает как риск развития сердечно-сосудистых осложнений, так и риск смерти от кардиальных причин, что продемонстрировано в исследовании TIME [17].

Все перечисленное обуславливает актуальность данной работы, целью которой явилось изучение роли гепсидина в формировании АХЗ и ЖДА у больных с ХСН в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Нами обследованы 65 пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) в госпитале для Ветеранов войн №1 ДЗМ. Из них 35 пациентов (19 женщин, 16 мужчин) в возрасте от 76 до 97 лет с ХСН и АХЗ (1-я группа); 10 пациентов

(6 женщин, 4 мужчин) в возрасте от 80 до 92 лет с ХСН и ЖДА (2-я группа); 20 пациентов с ИБС (11 женщин, 9 мужчин) в возрасте от 77 до 91 года без ХСН, АХЗ и ЖДА составили контрольную группу (табл. 1). Так как до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по целевому уровню гемоглобина (Hb) при ХСН, и большинство исследователей сходятся на значении 12 г/дЛ, а также в связи с отсутствием физиологических потерь железа у женщин в пожилом и старческом возрасте, в 1-ю и 2-ю группы включали больных (как мужчин, так и женщин) с уровнем Hb менее 12 г/дЛ, при этом в группу ХСН с АХЗ с нормальным или повышенным уровнем ферритина (30–505 мкг/л), а в группу ХСН с ЖДА – с доказанной хронической кровопотерей (геморрой, эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь желудка). Больные с ЖДА подбира-

лись целенаправленно без воспалительных заболеваний, без застойной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние любого воспаления на формирование анемии. В контрольную группу включали больных (как мужчин, так и женщин) с уровнем Hb 12 г/дЛ и более и нормальным уровнем ферритина (30–150 мкг/л).

Тяжесть ХСН оценивали по классификации ХСН (ОССН, 2002 г.), тяжесть анемии – по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008), тяжесть хронической болезни почек (ХБП) – по классификации Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI, 2009 г.). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI, 2009). Гепсидин исследовали количественно в сыворотке крови методом

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с ХСН и АХЗ, с ХСН и ЖДА

Характеристика	ХСН+АХЗ (n=35)	ХСН+ЖДА (n=10)	Тест	p
Возраст, годы				
• средний	87,5±0,57	85±1,47	t	0,098
• медиана	88 (76–97)	86 (76–92)	U	0,214
Пол				
• мужской	46% (n=16)	40% (n=4)	ТКФ	1,000
• женский	54% (n=19)	60% (n=6)	ТКФ	1,000
ХСН, стадия – ФК				
2А – II	0	60% (n=6)	χ^2	<0,001
2А – III	11% (n=4)	20% (n=2)	χ^2	0,601
2Б – III	17% (n=6)	20% (n=2)	χ^2	1,000
2Б – IV	26% (n=9)	0	χ^2	0,173
3 – IV	46% (n=16)	0	χ^2	0,008
Гипертоническая болезнь	100% (n=35)	100% (n=35)	ТКФ	1,000
Перенесенный инфаркт миокарда	80% (n=28)	30% (n=3)	ТКФ	0,005
ФП				
• постоянная форма	49% (n=17)	10% (n=1)	ТКФ	0,034
• пароксизмальная форма	26% (n=9)	10% (n=1)	ТКФ	0,415
Блокада ЛНПП и/или ПНПП	38% (n=12)	20% (n=2)	ТКФ	0,469
СССУ. ЭКС	14% (n=5)	0	ТКФ	0,571
Сахарный диабет 2-го типа	46% (n=16)	0	ТКФ	0,008
Тромбоэмболия легочной артерии	9% (n=3)	0	ТКФ	0,173
Пневмонии	77% (n=27)	0	ТКФ	0,000
Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	0	ТКФ	0,003
Трофические язвы на коже нижних конечностей	20% (n=7)	0	ТКФ	0,320
ХБП, стадия				
• II	2% (n=1)	40% (n=4)	χ^2	0,006
• IIIА	20% (n=7)	20% (n=2)	χ^2	1,00
• IIIБ	44% (n=15)	40% (n=4)	χ^2	1,00
• IV	34% (n=12)	0	χ^2	0,042
СКФ, мл/мин	38,1±2,2	52,7±5,10	t	0,006
СОЭ, мм/ч	24,9±2,6	18,5±3,47	U	0,310
СРБ, мг/л	20,6±5,3	5,58±1,25	U	0,006

Здесь и в табл. 2: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АХЗ – анемия хронических заболеваний; ЖДА – железодефицитная анемия; ТКФ – точный критерий Фишера; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ЛНПП – левая ножка пучка Гиса; ПНПП – правая ножка пучка Гиса; СССУ – синдром слабости синусового узла; ЭКС – электрокардиостимулятор; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

твердофазного иммуноферментного анализа по принципу конкурентного связывания.

Критерии исключения: мегалобластные, гемолитические и апластические анемии, аутоиммунные и онкологические заболевания.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica 8.0. Значимость различий средних значений определяли по критерию Стьюдента (t), при этом в сопоставляемых группах в таблицах приводили средние значения показателей и величины их ошибок ($m \pm SE$). Вероятность случайного различия частот признаков в сопоставляемых группах оценивали по критерию Манна–Уитни (U), статистическую значимость различия частот признаков – по точному критерию Фишера (ТКФ) или критерию χ^2 . Для оценки степени монотонной значимой связи использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлено, что больные АХЗ статистически значимо не отличались от больных ЖДА по возрасту, полу, но статистически значимо отличались по проявлениям и течению ИБС, тяжести ХСН, а также коморбидности, в частности, по частоте сахарного диабета, пневмоний, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома простаты) (см. табл. 1).

Больные с АХЗ статистически значимо не отличались от больных с ЖДА по уровню сниженного Hb ($10,11 \pm 0,223$ и $9,90 \pm 0,46$ г/дл соответственно; $p = 0,582$; в контрольной группе – $13,54 \pm 0,271$ г/дл) и по количеству эритроцитов ($3,67 \pm 0,085$ и $3,77 \pm 0,097 \times 10^{12}/л$; $p = 0,445$; в контрольной группе – $4,40 \pm 0,075 \times 10^{12}/л$).

Таблица 2. Различия по Hb, Ht, MCV, MCH, содержанию эритроцитов, цветовому показателю, сывороточному железу, ферритину, трансферрину, насыщению трансферрина железом и гепсидину у больных с ХСН и АХЗ, с ХСН и ЖДА, пациентов контрольной группы ($m \pm SE$)

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=10)	КГ (n=20)	p(t) (1-2)	p(t) (1-КГ)	p(t) (2-КГ)
Гемоглобин, г/дл	$10,11 \pm 0,223$	$9,90 \pm 0,46$	$13,54 \pm 0,271$	0,582	<0,0001	<0,0001
Гематокрит, %	$32,16 \pm 0,619$	$30,32 \pm 1,46$	$39,59 \pm 0,659$	0,088	<0,0001	<0,0001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,67 \pm 0,085$	$3,77 \pm 0,097$	$4,40 \pm 0,075$	0,445	<0,001	0,003
Цветовой показатель	$0,85 \pm 0,014$	$0,76 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,009$	<0,0001	0,004	<0,0001
MCV, фл	$83,86 \pm 0,969$	$77,50 \pm 1,92$	$88,10 \pm 0,929$	<0,0001	0,014	<0,0001
MCH, пг	$28,76 \pm 0,340$	$27,21 \pm 1,43$	$30,66 \pm 0,282$	0,027	0,020	<0,0001
Сыв. Fe, мкмоль/л	$7,30 \pm 0,270$	$4,86 \pm 0,77$	$15,46 \pm 0,772$	0,045	<0,0001	<0,0001
Ферритин, мкг/л	$131,97 \pm 17,993$	$18,90 \pm 3,59$	$85,60 \pm 6,431$	<0,0001	0,098	0,004
Трансферрин, г/л	$2,44 \pm 0,084$	$2,96 \pm 0,23$	$2,32 \pm 0,073$	<0,0001	0,700	<0,0001
Насыщение трансферрина железом, %	$12,37 \pm 0,674$	$7,22 \pm 1,504$	$26,54 \pm 1,511$	0,016	<0,001	<0,001
Гепсидин, нг/мл	$23,81 \pm 3,625$	$6,31 \pm 1,15$	$9,17 \pm 0,966$	0,001	0,003	0,516

КГ – контрольная группа; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците; p(t) (1-2) – между ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА; p(t) (1-КГ) – между ХСН с АХЗ и контрольной группой; p(t) (2-КГ) – между ХСН с ЖДА и контрольной группой.

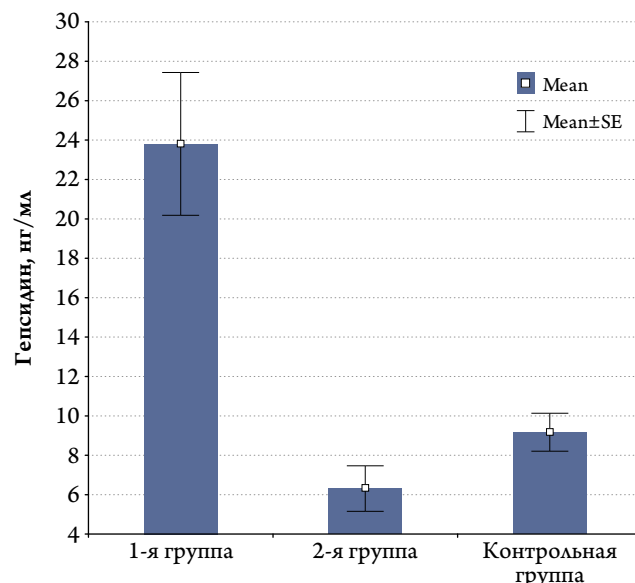


Рис. 2. Средний уровень гепсидина у больных с ХСН и АХЗ, с ХСН и ЖДА, пациентов контрольной группы.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АХЗ – анемия хронических заболеваний; ЖДА – железодефицитная анемия.

Однако больные с АХЗ статистически значимо различались по уровню сывороточного железа – $7,30 \pm 0,270$ и $4,86 \pm 0,77$ мкмоль/л соответственно ($p = 0,045$), в контрольной группе – $15,46 \pm 0,772$ мкмоль/л; ферритина – $131,97 \pm 17,993$ и $18,90 \pm 3,59$ мкг/л соответственно ($p < 0,0001$), в контрольной группе – $85,60 \pm 6,431$ мкг/л; трансферрина – $2,44 \pm 0,084$ и $2,96 \pm 0,23$ г/л соответственно ($p = 0,016$), в контрольной группе – $2,32 \pm 0,073$ г/л и насыщению трансферрина железом – $12,37 \pm 0,67$ и $7,22 \pm 1,50\%$ соответственно ($p < 0,0001$), в контрольной группе – $26,54 \pm 1,51\%$ (табл. 2).

Средний уровень гепсидина был почти в 4 раза статистически значимо выше у больных с ХСН

и АХЗ, чем у больных с ХСН и ЖДА ($23,81 \pm 3,625$ и $6,31 \pm 1,15$ нг/мл соответственно; $p=0,001$). Средний уровень гепсидина был также почти в 2,5 раза статистически значимо выше у больных с ХСН и АХЗ, чем у пациентов контрольной группы ($23,81 \pm 3,625$ и $9,17 \pm 0,966$ нг/мл соответственно; $p=0,003$). При этом средний уровень гепсидина у больных с ХСН и ЖДА был ниже, чем у пациентов контрольной группы, однако различия статистически незначимы ($6,31 \pm 1,15$ и $9,17 \pm 0,966$ нг/мл соответственно; $p=0,516$) (рис. 2; см. табл. 2).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у больных с ХСН и АХЗ выявлена статистически значимая отрицательная связь средней силы между средним уровнем гепсидина и Нб ($r=-0,461$; $p=0,005$). У больных с ХСН и ЖДА, а также в контрольной группе подобной корреляции выявлено не было.

Кроме того, у больных с ХСН и АХЗ выявлена значимая положительная связь средней силы между средним уровнем гепсидина и насыщением трансферрина железом ($r=0,367$; $p=0,030$), а также статистически значимая отрицательная связь средней силы между средним уровнем гепсидина и трансферрина ($r=-0,474$; $p=0,004$). У больных с ХСН и ЖДА выявлены статистически незначимые связи: между средним уровнем гепсидина и трансферрина ($r=-0,523$; $p=0,121$), между средним уровнем гепсидина и насыщением трансферрина железом ($r=0,195$; $p=0,589$). В контрольной группе также выявлены статистически незначимые связи: между средним уровнем гепсидина и трансферрина ($r=0,215$; $p=0,364$) между средним уровнем гепсидина и насыщением трансферрина железом ($r=0,264$; $p=0,261$).

Кроме того, выявлены статистически значимые положительные связи средней силы у больных с ХСН и АХЗ между средним уровнем гепсидина и воспалительными тестами: средним уровнем гепсидина и СРБ ($r=0,561$; $p<0,0001$); средним уровнем гепсидина и СОЭ ($r=0,351$; $p=0,038$); средним уровнем гепсидина и ферритина ($r=0,596$; $p<0,0001$). В то же время у больных с ХСН и ЖДА между средним уровнем гепсидина и воспалительными тестами выявлены статистически незначимые связи: отрицательная связь средней силы между средним уровнем гепсидина и СРБ ($r=-0,498$; $p=0,143$); положительные связи средней силы между: средним уровнем гепсидина и СОЭ ($r=0,498$; $p=0,143$); средним уровнем гепсидина и ферритина ($r=0,546$; $p=0,103$). В контрольной группе между средним уровнем гепсидина и воспалительными тестами также выявлены статистически незначимые связи: положительные связи слабой силы между: средним уровнем гепсидина и СРБ ($r=0,008$; $p=0,972$), средним уровнем гепсидина и СОЭ ($r=0,154$; $p=0,516$); средней силы между средним уровнем гепсидина и ферритина ($r=0,344$; $p=0,137$).

Обсуждение

Согласно полученным нами данным, средний уровень гепсидина у больных с ХСН и АХЗ почти в 4 раза превышает средний уровень гепсидина у больных с ХСН и ЖДА и почти в 2,5 раза – у пациентов контрольной группы, при этом средний уровень гепсидина у больных с ХСН с ЖДА статистически незначимо меньше, чем в контрольной группе.

Рядом авторов выявлено, что уменьшение экспрессии гепсидина ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника [4, 5], что служит проявлением компенсаторных реакций организма, направленных на восполнение дефицита железа. На это же указывают и полученные нами данные: больные с ХСН и ЖДА имеют низкие уровни гепсидина и абсолютный дефицит железа (крайне низкий уровень сывороточного железа, крайне низкий уровень ферритина, а также низкий процент насыщения трансферрина железом).

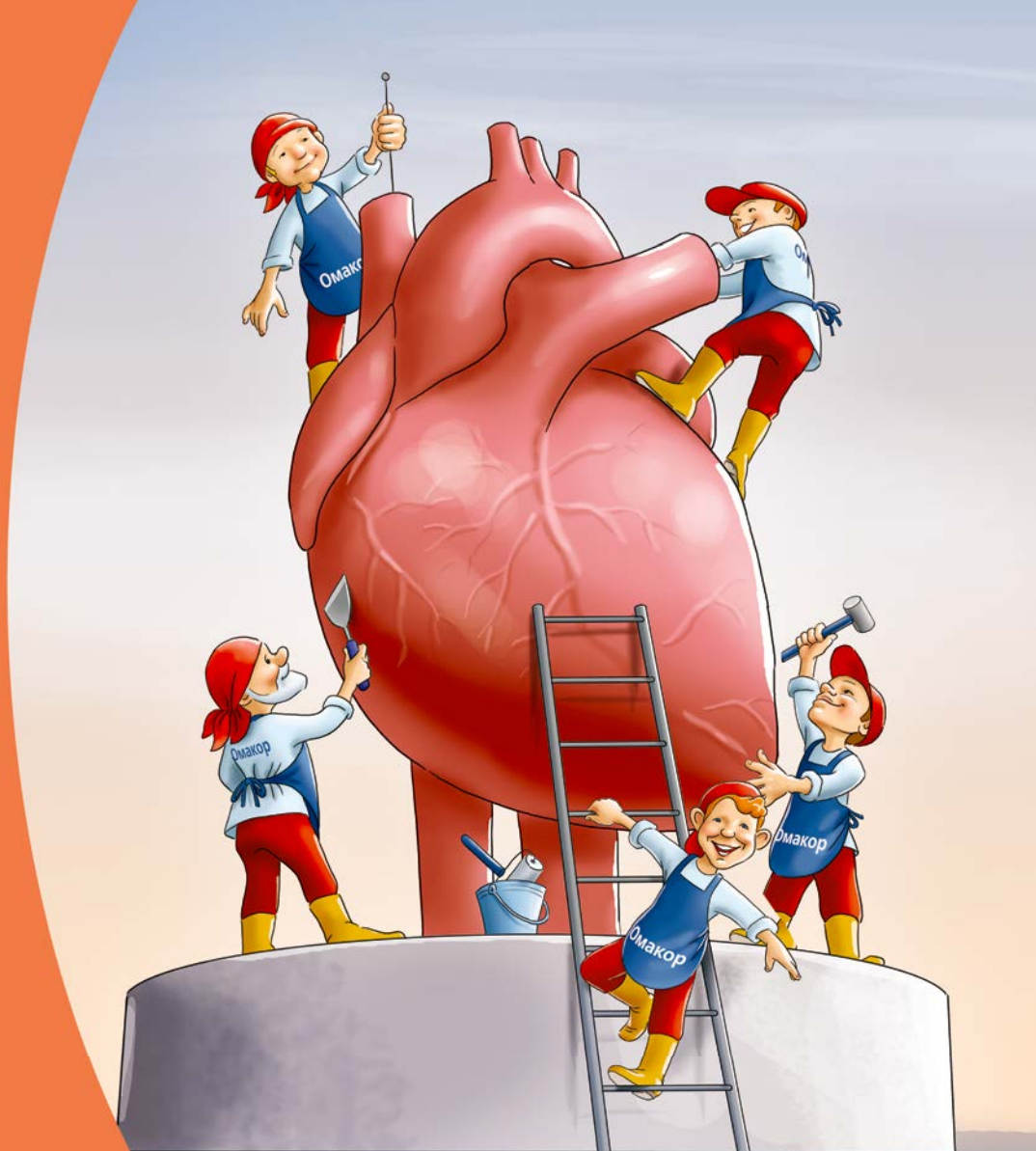
Напротив, у больных с ХСН и АХЗ, имеющих высокие уровни гепсидина, выявлены умеренно сниженный уровень сывороточного железа, умеренно сниженное насыщение трансферрина железом, нормальные или повышенные уровни ферритина, что указывает на относительный, или «перераспределительный», дефицит железа [18] у этих больных и согласуется с данными, полученными ранее в экспериментальных работах на мышах, у которых при избыточной экспрессии гепсидина развивался дефицит железа [19].

Следует обратить внимание, что больные с ХСН и ЖДА имеют клинически более благоприятное, чем больные с ХСН и АХЗ, течение как по проявлениям ИБС, так и по тяжести ХСН. Больные с ХСН и ЖДА статистически значимо отличались от больных с ХСН и АХЗ по многим характеристикам (см. табл. 1), поскольку подбирались целенаправленно – без воспалительных заболеваний, с компенсированной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние воспалительного фактора на формирование анемии, а причиной ее развития у больных с ХСН и ЖДА был доказанный хронический источник кровопотери.

В то же время для больных с ХСН и АХЗ характерна крайне высокая коморбидность, в том числе наличие воспалительных заболеваний (пневмонии, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, трофические язвы на коже нижних конечностей), часто сопутствующих декомпенсаций ХСН в пожилом и старческом возрасте. Известно также, что застойные явления вследствие нарушений гемодинамики в малом или большом круге кровообращения сопровождаются системным воспалением, повышенными уровнями СРБ, цитокинов и медиаторов воспаления [20].



- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{1*}
- Повышает насосную функцию сердца^{2*}
- Способствует восстановлению клеток сердца^{3, 4*}



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор

Регистрационный номер: ЛС-000559. **МНН или группировочное название:** омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК = 1,2/1 90%]. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам. GISSI-Prevention – многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование с участием пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (менее 3 месяцев), принимавших препарат Омакор, и не принимавших препарат Омакор. Результаты, полученные после 3,5 лет наблюдений на фоне приема Омакора по 1 г в сутки, показали значительное снижение критериев комбинированной конечной точки, включающих показатель смертности от всех причин, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт (омакорное относительное риска на 15 %, $p = 0.0026$) у пациентов, принимавших только Омакор по сравнению с контрольной группой. Было показано снижение предварительно заданных критериев вторичной конечной точки, включающих смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 20 %, $p = 0.0082$) у пациентов, принимающих только Омакор по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-Heart Failure изучалось влияние препарата Омакор на снижение смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), получавших стандартную медикаментозную терапию. Результаты показали снижение критериев обеих конечных точек, включая смерть от всех причин (снижение относительного риска на 9 %, $p = 0.041$) и смерть от всех причин и госпитализацию по причине сердечно-сосудистых патологий (снижение относительного риска на 8 %, $p = 0.009$). Вторичный анализ уровня первичной госпитализации из-за желудочковых аритмий показал снижение относительного риска на 28 % ($p = 0.013$) у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с группой плацебо. По результатам субанализа было показано относительное увеличение фракции выброса левого желудочка на 8,1 %, 11,1 % и 11,5 % через 1, 2 и 3 года соответственно у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с 0,3 %, 0,2 % и 0,9 % у группы плацебо ($p = 0.005$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия, значимая гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в макрогемии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; атеросклеротическая гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона (в комбинации с ингибиторами ТМГ-КоА-реактыва (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к сое. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с эссенциальной гипертриглицеридемией (гиперлипидемией I типа). С осторожностью. Возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, фибратами, гемостатическими препаратами, тяжелые травмы, хирургические операции (риск увеличения времени кровотечения). Опыт применения при вторичной эссенциальной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы.** Внутрь, во время приема пищи во избежание развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. **Вторичная профилактика инфаркта миокарда.** Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. **Побочное действие*:** желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боли в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастродуоденальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка.** Симптомы: возможно появление побочных эффектов. Лечение: симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, возрастает риск увеличения времени кровотечения. Совместное применение с вальсартаном не приводит к каким-либо гемостатическим осложнениям. Однако при комбинированном применении препарата Омакор и вальсартана или прекращении курса лечения препаратом Омакор необходим контроль протромбинового времени либо МНО (международного нормализованного отношения). **Особые указания*.** В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высокой дозы – 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающими антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза (депиглицидирующая кислота в качестве антиагрегантного средства, нестероидные противовоспалительные препараты), а при необходимости – соответствующую коррекцию дозы антикоагулянта или средства, влияющих на систему гемостаза. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высокой дозы – 4 капсулы). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций*.** Омакор может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность. **Условия хранения.** В сухом месте при температуре не выше 25 °C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! **Условия отпуска.** По рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 27.04.17 на основании ИМП от 06.04.2017.

1. Marchionti R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 2. Gho S, Scott L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. European Journal of Heart Failure. 2010; 12: 1345-1353. 3. Wilson Tang W.H., Samara M.A. Polyunsaturated fatty acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57:880-883. 4. Rupp Heinz. Omakor® (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul;26(7):675-90. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 06.04.2017.

* У пациентов после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

000 «3600tt Лаборагиз», 125171 г. Москва, Ленинградское ш. д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел. (495) 258-42-80. www.abbott-russia.ru

RUOMA161554a от 26.05.2017.



Полученные нами результаты и работы других авторов [18, 21] дают основание считать, что гепсидин, обладая свойствами, характерными для белков острой фазы воспаления, и повышаясь при воспалительных процессах, также повышается и при декомпенсации ХСН. Это позволяет нам предполагать, что в патогенезе АХЗ гепсидин выступает в роли непосредственного медиатора, оказывающего значительное влияние на гомеостаз железа, в результате уменьшается количество железа, включающегося в эритропоэз, что в последующем приводит к развитию анемии. Кроме того, дополнительную роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины, которые приводят к угнетению пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников [7].

Поэтому выявленные в настоящей работе высокие уровни воспалительных тестов ожидаемы, а выявленные положительные корреляции между повышенным уровнем гепсидина и уровнями воспалительных тестов, а также отрицательная корреляция с уровнем Hb указывают на роль гепсидина в формировании анемии у больных с ХСН и АХЗ. И напротив, низкий уровень гепсидина и отсутствие его связей с воспалительными тестами и уровнем Hb указывают на отсутствие роли гепсидина в формировании анемии у больных с ХСН и ЖДА. Влияние на развитие анемии каждой из возможных перечисленных причин в отдельности (воспаление или декомпенсация ХСН) нами не исследовалось, поэтому «вклад» каждой из них не известен. Кроме того, полученные данные не исключают влияния других, не исследовавшихся в данной работе или пока неизвестных факторов. Полученные нами данные указывают на необходимость уточнения происхождения анемии в каждом конкретном случае у больного с ХСН в пожилом и старческом возрасте с целью устранения ее причи-

ны и проведения в последующем патогенетически обоснованной терапии.

Выводы

У больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний в пожилом и старческом возрасте выявлены статистически значимо высокие средние уровни гепсидина по сравнению с больными с хронической сердечной недостаточностью и железодефицитной анемией – $23,81 \pm 3,625$ и $6,31 \pm 1,15$ нг/мл ($p=0,001$) и статистически значимо высокие средние уровни гепсидина по сравнению с пациентами контрольной группы – $23,81 \pm 3,625$ и $9,17 \pm 0,966$ нг/мл ($p=0,003$), в то же время у больных с хронической сердечной недостаточностью и железодефицитной анемией выявлены статистически незначимо низкие средние уровни гепсидина по сравнению с пациентами контрольной группы – $6,31 \pm 1,15$ и $9,17 \pm 0,966$ нг/мл ($p=0,516$).

Высокий уровень гепсидина, высокие уровни воспалительных тестов, а также положительные корреляции между ними и отрицательная корреляция между уровнем гепсидина и гемоглобина указывают на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, который обуславливает развитие анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний в пожилом и старческом возрасте.

Низкий уровень гепсидина, нормальные уровни воспалительных тестов и отсутствие связей между ними, а также отсутствие корреляции между уровнем гепсидина и гемоглобина указывают на отсутствие роли гепсидина в развитии анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и железодефицитной анемией в пожилом и старческом возрасте.

Сведения об авторах:

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ» (Сеченовский Университет), Москва

Беленков Ю. Н. – д. м. н., проф., акад. РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

Находнова Е. С. – кардиолог клиники госпитальной терапии № 1
Кафедра госпитальной терапии № 1

Соломахина Н. И. – д. м. н., проф. кафедры.

Ершов В. И. – д. м. н., проф. кафедры.

E-mail: elena-nahodnova@mail.ru

Information about the author:

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Elena S. Nahodnova – cardiologist.

E-mail: elena-nahodnova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276 (11):7806–7810.
2. Kemna E. H., Tjalsma H., Willems H. L. et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008;93 (1):90–97.
3. Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:208–214.
4. Nairz M., Theurl I., Wolf D. et al. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation 2016;166 (13):411.
5. Arezes J., Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International Journal of Laboratory Hematology* 2015;37 (S1):92–98.
6. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res* 2013;48 (1):10–15.
7. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:1–8.
8. Nanas J., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48 (12):2485–2489.
9. Ezekowitz J. A., McDister F. A., Armstrong P. W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: in sights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107 (2):223–225.
10. Levin A. A., Kazakova T. V., Tsvetaeva, N. V. et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics* 2008;87 (1):67–74. Russian (Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева, Н. В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия* 2008;87 (1):67–74).
11. Leong W., Lonnerdal B. Hepcidin the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr* 2004;134:1–4.
12. Van der Put-ten K., Jie K. E., van den Broek D. et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2010;12 (9):943–950.
13. Divakaran V., Mehta S., Yao D. et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011;86 (1):107–109.
14. Hunter H. N., Fulton D. B., Ganz T. et al. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277 (40):37597–37603.
15. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106 (5):1864–1866.
16. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113:1271–1276.
17. Muzzarelli S., Pfisterer M. TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006;152 (5):991–996.
18. Jankowska E. A., Anker S. D., Macdougall I. C. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European Heart Journal* 2012;34 (11):816–829.
19. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99 (7):4596–4601.
20. Rebrov A. P., Sazhina E. Y. Endothelial dysfunction and features of changes in the level of cytokines and C-reactive protein in patients with chronic heart failure. *Russian journal of cardiology* 2005; 2:26–31. Russian (Ребров А.П., Сажина Е.Ю. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал* 2005; 2:26–31).
21. Finberg K. E. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:208–214.

Поступила 15.12.17 (Received 15.12.17)