

На правах рукописи

Находнова Елена Сергеевна

**Анемия и гепсидин у больных хронической сердечной недостаточностью
пожилого и старческого возраста**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2018

**Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный
Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Соломахина Нина Иосифовна

Официальные оппоненты:

Агеев Фаиль Таипович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр Кардиологии" Минздрава России, научно-диспансерный отдел, руководитель отдела;

Орлова Яна Артуровна - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», отдел возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, заведующая отделом.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России.

Защита диссертации состоится «____»_____ 201 г. в «____» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «____»_____ 201 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

За последние десятилетия частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличилась в 2 раза, что объясняется старением населения и увеличением продолжительности жизни [Рекомендации ESC HF 2016, Рекомендации ОССН по диагностике и лечению ХСН, 2016]. В ряде клинических исследований показано, что тяжесть клинической картины ХСН зависит от коморбидности, особенно у больных пожилого и старческого возраста [Gray L.K. et al., 2002], при этом внесердечная коморбидность может превалировать над сердечной [Wel M. C. et al., 2007]. Одним из факторов, значительно ухудшающих прогноз, является анемия, развитие которой у этой категории больных увеличивает риски сердечно-сосудистых событий, что было показано в исследовании TIME [Muzzarelli S, Pfisterer M. TIME Investigators, 2006].

С момента открытия в 2001 году Park C. H. с соавт. гепсидина – белка, синтезирующегося в печени, понимание регуляции обмена железа стало более глубоким, а гепсидин был признан универсальным регулятором метаболизма железа [Camaschella C., 2013]. Однако роль гепсидина у больных ХСН, при которой чаще всего развиваются две самые распространенные в популяции формы анемии: железодефицитная (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ), остается недостаточно изученной. Как показано ранее, у больных ЖДА с доказанным дефицитом железа уровень гепсидина значительно снижен [Leong W. et al., 2004]. В то же время данные литературы по уровню гепсидина у больных АХЗ противоречивы: одними исследователями выявлен повышенный уровень гепсидина [Van der Put-ten K et al., 2010], а другими - пониженный [Divakaran V. et al., 2011]. Рядом авторов в экспериментальных работах на мышах показана связь гепсидина с воспалением [Hunter H. N. et al., 2002; Kemna E. et al., 2005], однако аналогичные связи у больных ХСН выявлены в немногочисленных клинических исследованиях [Cappellini M. D. et al., 2017; Vela D., 2018].

Между тем, по современным представлениям системное воспаление играет существенную роль как в развитии ХСН [Dick S. A., Epelman S., 2016; Hage C. et al., 2017], так и в развитии АХЗ [Lankhorst C. E., Wish J. B., 2010; Арутюнов

Г.П.,2003]. Одним из важнейших факторов, вызывающих многочисленные негативные эффекты у больных ХСН, является цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) [Kishimoto T.,2015; Briasoulis A. et al.,2016], который оказывает также негативное влияние на процессы депонирования и транспорта железа, что опосредуется повышением синтеза гепсидина в печени. Однако связи ИЛ-6 с гепсидином, а также - другими маркерами воспаления, в частности С-реактивным белком (СРБ) у больных с анемией исследованы недостаточно. Не исследованными остаются также вопросы взаимодействия гепсидина с показателями феррокинетики, в частности с ферритином, являющегося также и маркером воспаления, и эритропоэтином (ЭПО). Есть данные, что ЭПО не играет никакой роли в увеличении уровня гепсидина [Маянский Н. А. с соавт., 2009], но поскольку данные единичны, это требует уточнения.

В связи с выше сказанным, актуален вопрос изучения роли гепсидина в развитии анемии и его связей с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у больных ХСН пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе наличие различных воспалительных заболеваний, что позволит оптимизировать как диагностику, так и лечение анемии у больных ХСН.

Цель исследования: изучить роль гепсидина в развитии анемии у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста в зависимости от причины их развития, сравнить выраженность анемического синдрома по показателям гемограммы и выраженность дефицита железа по показателям феррокинетики (ферритина, сывороточного железа, трансферрина, процента насыщения трансферрина железом (% НТЖ)) у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА.
2. Сравнить выраженность воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА по уровням острофазовых белков - ферритина, СРБ, а также -цитокина - ИЛ -6 и исследовать связи между ними.
3. Сравнить уровни ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и исследовать связи между ЭПО и цитокином - ИЛ-6.

4.Сравнить тяжесть ХСН, уровни N -концевого пропептида натрийуретического пептида (В типа) (NT-proBNP) и фракцию выброса (ФВ) на момент госпитализации и длительность ХСН, частоту госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН и приверженность к лечению у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии на догоспитальном этапе.

5.Изучить роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА, проанализировав уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления.

Научная новизна исследования

В настоящей работе впервые у больных ХСН пожилого и старческого возраста с АХЗ и ЖДА показаны разная выраженность дефицита железа и разная выраженность воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА и наличие связи между анемией и воспалительным синдромом у больных ХСН с АХЗ и отсутствие этой связи у больных ХСН с ЖДА.

Впервые выявлено, что как для больных ХСН с АХЗ, так и для больных ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста характерны высокие уровни ЭПО. Высказано предположение о снижении активности ЭПО у больных ХСН с АХЗ под влиянием ИЛ-6. Впервые показано, что определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а длительность ХСН, частота госпитализаций по поводу декомпенсаций и низкая приверженность к лечению на догоспитальном этапе. Впервые показана главенствующая роль гепсидина в развитии АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста, реализуемая через связи с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления, и отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования показано, что функциональный дефицит железа, при котором необходима коррекция анемии препаратами железа, развивается у половины больных с АХЗ пожилого и старческого возраста, и для его выявления необходимо определение уровня ферритина, а у половины больных с АХЗ дефицит железа отсутствует. Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень ЭПО как у больных ХСН с ЖДА, так и у

больных ХСН с АХЗ, что свидетельствует о нецелесообразности назначения больным ХСН с АХЗ препаратов ЭПО. Результаты исследования показали высокую информативность определения гепсидина, СРБ и ферритина для диагностики АХЗ у больных ХСН, что диктует необходимость оценки их уровней у пациентов ХСН при развитии анемического синдрома и продемонстрировали главенствующую роль гепсидина в развитии АХЗ и отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У больных ХСН пожилого и старческого возраста чаще встречается АХЗ, для которой характерна анемия легкой и средней степени тяжести, при этом у половины больных выявляется функциональный дефицит железа, а у половины его отсутствие; реже встречается ЖДА, для которой характерна анемия средней и тяжелой степени с абсолютным дефицитом железа.
2. Как для больных ХСН с АХЗ, так и для больных ХСН с ЖДА пожилого и старческого возраста характерны высокие уровни ЭПО. Наличие положительной связи между цитокином ИЛ-6 и ЭПО у больных ХСН с АХЗ может указывать на снижение активности ЭПО под влиянием ИЛ-6.
3. Определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а длительность ХСН, частота госпитализаций по поводу декомпенсаций и низкая приверженность к лечению на догоспитальном этапе.
4. Для больных ХСН с АХЗ характерны высоко значимые уровни как гепсидина, так и показателей воспаления (ферритина, СРБ, ИЛ-6), связанных значимыми положительными корреляциями, что указывает на воспаление как причину повышения уровня гепсидина, а значимая отрицательная корреляция между гепсидином и гемоглобином указывает на роль гепсидина в развитии АХЗ. Для больных ХСН с ЖДА характерны низкие уровни как гепсидина, так и показателей воспаления (ферритина, СРБ, ИЛ-6) и отсутствие значимых корреляций между ними, а также- между гепсидином и гемоглобином, что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования доложены на Российском национальном кардиологическом Конгрессе, 2015, Москва; Конгрессах ОССН «Сердечная недостаточность 2016» и «Сердечная недостаточность 2017», Москва; Образовательном форуме «Российские дни сердца 2017», Москва; Четвертом Международном Конгрессе «Heart Failure 2017», Париж, Франция.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на научной конференции кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 27.06.2018 года.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их клинико-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и предложения практических рекомендаций.

Внедрение в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в клинической практике в Госпитале для Ветеранов Войн № 1 ДЗМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 3,12,14 паспорта специальности «кардиология».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 1 в зарубежной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов собственного исследования, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 17 рисунками. Список литературы состоит из 250 источников (52 отечественных и 198 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

1. Клиническая характеристика больных

Исследование выполнялось в «Университетской Клинике госпитальной терапии» на базе Госпиталя для Ветеранов Войн № 1 ДЗ Москвы и Межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России. Для анализа частоты встречаемости и причин анемий проанализированы данные обследования **150** пациентов (76 жен., 74 муж.) в возрасте от 75 до 90 лет, госпитализированных по поводу ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Далее отбирались все пациенты с анемией, чтобы рассчитать частоту встречаемости анемий в зависимости от причины ее развития. **35** пациентов с АХЗ составили группу «ХСН с АХЗ», **10** пациентов с ЖДА составили группу «ХСН с ЖДА». В группу ХСН с ЖДА больные подбирались целенаправленно: без воспалительных заболеваний, без застойной ХСН, с минимальной коморбидностью, чтобы исключить влияние какого – либо воспаления на развитие анемии, в противном случае анемия была бы смешанной, а не чисто железодефицитной. **35** пациентов с ХСН без анемии составили группу «ХСН без анемии». **20** пациентов с ИБС, но без ХСН и анемии составили контрольную группу (КГ). Сравнительная характеристика больных ХСН и пациентов КГ по полу, возрасту, тяжести ХСН (стадиям и ФК согласно классификации ХСН ОССН (2002)), а также уровню NT-proBNP, ФВ, диастолической дисфункции, сердечной и внесердечной коморбидности представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ по полу, возрасту, тяжести ХСН (n=100)

Показатели	1. ХСН с АХЗ (n =35)	2. ХСН с ЖДА (n=10)	3. ХСН без анемии (n=35)	4. КГ (n=20)	p (t), p (U) p (ТКФ), p (χ²)			
					1- 2	1- 3	1- 4	2- 4
Пол и возраст больных								
Средний возраст, лет	84,5 ± 0,57	85,1± 1,47	84,2± 0,52	86,3± 0,64	p¹	p¹	p¹	p¹
Медианы возраста, лет	84 (76-90)	83 (75-89)	85 (79-89)	86 (75-90)	p¹	p¹	p¹	p¹
Пол, муж.	16 (46%)	4 (40%)	16 (46%)	9 (45%)	p¹	p¹	p¹	p¹
Пол, жен.	19 (54%)	6 (60%)	19 (54%)	11 (55%)	p¹	p¹	p¹	p¹
Тяжесть ХСН (по стадиям и ФК), уровню NT-proBNP, ФВ, диастолической дисфункции								
2Аст. - II ФК	0% (n=0)	60% (n=6)	0% (n=0)	0% (n=0)	p²	-	-	p²
2А ст. - III ФК	11% (n=4)	20% (n=2)	20% (n=7)	0% (n=0)	p¹	p¹	p¹	p²
2Б ст. - III ФК	17% (n=6)	20% (n=2)	26% (n=9)	0% (n=0)	p¹	p¹	p¹	p²
2Б ст. - IV ФК	26% (n=9)	0% (n=0)	23% (n=8)	0% (n=0)	p¹	p¹	p²	-
3ст- IV ФК	46%(n=16)	0% (n=0)	31% (n=11)	0% (n=0)	p²	p¹	p²	-
NT-proBNP, fmol/ml	1228±258	268±53	1028±136	63±20	p²	p¹	p²	p²
ФВ, %	45±1,7	52±2,1	42±1,5	62±1,3	p¹	p¹	p¹	p¹
ФВ (< 40%)	29%(n=10)	20% (n=2)	23% (n=8)	0% (n=0)	p¹	p¹	p²	p¹
ФВ (40 – 49%)	54%(n=19)	20% (n=2)	66% (n=23)	0% (n=0)	p¹	p¹	p²	p¹
ФВ (50 и > %)	17% (n=6)	60% (n=6)	11% (n=4)	100%(n=20)	p²	p¹	p²	p²
Диастолическая дисфункция I типа	20% (n=7)	90% (n=9)	20% (n=7)	80%(n=16)	p²	p¹	p²	p¹
Диастолическая дисфункция II типа	31%(n=11)	0 % (n=0)	29% (n=10)	20% (n=4)	p¹	p¹	p¹	p¹
Диастолическая функция не исследовалась (ФП)	49%(n=17)	10% (n=1)	51%(n=18)	0% (n=0)	p²	p¹	p²	p¹

Примечания к табл.1 и 2: p¹- p>0,05; p²- p<0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ по сердечной и внесердечной коморбидности (n=100)

Нозологии	1. ХСН с АХЗ (n =35)	2. ХСН с ЖДА (n=10)	3. ХСН без анемии (n=35)	4. КГ (n=20)	p (ТКФ), p (χ²)						
					1	1	1	2			
					-	-	-	-			
2									3	4	4
Сердечная коморбидность											
Гипертоническая болезнь	100%(n=35)	100% (n=10)	100%(n=35)	90% (n=18)	p¹	p¹	p¹	p¹			
ИБС:Стенокардия II-IV ФК	92% (n=32)	70% (n=7)	80% (n=28)	100%(n=20)	p²	p¹	p¹	p¹			
Инфаркт миокарда в анамнезе	80% (n=28)	30% (n=3)	77% (n=27)	0% (n=0)	p²	p¹	p²	p¹			
Постоянная формаФП	49% (n=17)	10% (n=1)	51% (n=18)	0% (n=0)	p²	p¹	p²	p¹			
Пароксизмальная форма ФП	26% (n=9)	10% (n=1)	11% (n=4)	5% (n=1)	p¹	p¹	p²	p¹			
СССУ. ЭКС	14% (n=5)	0% (n=0)	11% (n=4)	0% (n=0)	p¹	p¹	p²	p¹			
ТЭЛА в анамнезе	9% (n=3)	0% (n=0)	6% (n=2)	0% (n=0)	p¹	p¹	p²	p¹			
Внесердечная коморбидность											
Пневмонии	87% (n=30)	0% (n=0)	67% (n=23)	0% (n=0)	p²	p²	p²	-			
Сахарный диабет 2 типа	46% (n=16)	0% (n=0)	17% (n=6)	20% (n=4)	p²	p²	p¹	p¹			
Рецидив. инфекции мочевыводящих путей	74% (n=26)	0% (n=0)	69% (n=24)	0% (n=0)	p²	p¹	p²	p¹			
Трофические язвы на коже нижних конечностей	20% (n=7)	0% (n=0)	23% (n=8)	0% (n=0)	p¹	p¹	p²	-			
Хр. атрофический гастрит	29% (n=10)	100% (n=10)	26% (n=9)	20% (n=4)	p¹	p¹	p¹	p²			
Язвенная болезнь 12п.кишки в анамнезе	6% (n=2)	70% (n=7)	3% (n=1)	0% (n=0)	p²	p¹	p¹	p²			
Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ,геморрой	0% (n=0)	100% (n=10)	0% (n=0)	0% (n=0)	p²	-	-	p²			
ХБП 2 ст.	3% (n=1)	40 % (n=4)	9% (n=3)	25% (n=5)	p²	p²	p²	p¹			
ХБП 3А ст.	20% (n=7)	20% (n=2)	29% (n=10)	50% (n=10)	p¹	p¹	p²	p¹			
ХБП 3Б ст.	43 % (n=15)	40% (n=4)	53% (n=19)	25% (n=5)	p¹	p¹	p¹	p¹			
ХБП 4ст.	34% (n=12)	0 % (n=0)	9% (n=3)	0% (n=0)	p²	p²	p²	-			
ЦВБ с когнитивными нарушениями	71% (n=25)	20% (n=2)	57% (n=20)	80% (n=16)	p²	p¹	p¹	p¹			

Критерии включения. В группы с ХСН включались больные с разной ФВ: низкой (менее 40%), промежуточной (от 40% до 49%) и сохраненной (50% и более), с разными ФК и стадиями ХСН согласно классификации ХСН ОССН (2002). При этом в группы ХСН с АХЗ и ХСН без анемии включались больные с застойной, декомпенсированной ХСН, а в группу ХСН с ЖДА - больные с компенсированной ХСН, без выраженных застойных явлений. В КГ включались больные с ИБС, без перенесенного инфаркта миокарда, постоянной формы фибрилляции предсердий, нарушений кардиогемодинамики и клинических проявлений ХСН.

Так как до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по целевому уровню гемоглобина у больных ХСН, а большинство исследователей сходятся на значении 12 г/дл [Felker G. M. et al., 2006; Silverberg D.S. et al., 2008] в группы с анемиями включались больные с уровнем гемоглобина 12 г/дл и менее. В группу ХСН с АХЗ - с нормальным или повышенным уровнем ферритина (>30 мкг/л) и при отсутствии хронической кровопотери, а в группу ХСН с ЖДА - с уровнем ферритина <30 мкг/л [Camaschella C., 2015; Munoz M. et al., 2011] и доказанной хронической кровопотерей (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и хр.геморрой). В группу ХСН без анемии и КГ включались больные с уровнем гемоглобина более 12 г/дл, нормальным уровнем ферритина (30-100 мкг/л) и без признаков хронической кровопотери.

Критерии исключения. Мегалобластные, гемолитические, апластические анемии, аутоиммунные и онкологические заболевания, а также первичные заболевания почек.

Тяжесть ХСН оценивалась по классификации ХСН ОССН (2002). Все больные ХСН соответствовали малым и (или) большим Фремингемским критериям ХСН (1993) и Рекомендациям ESC HF (2016). Тяжесть анемии оценивалась по классификации ВОЗ (2008). Тяжесть хронической болезни почек (ХБП) оценивалась по классификации K/DOQI (2009).

2. Лабораторные методы обследования

У всех больных исследовались клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, а у больных с анемией - кал на скрытую кровь. Также у всех пациентов в сыворотке крови исследовались: NT-proBNP, ЭПО, ИЛ – 6, гепсидин, СРБ, ферритин. % НТЖ рассчитывался по формуле: сывороточное

железо (мкмоль/л) х 3,98/трансферрин (г/л). Референсные значения исследуемых показателей определяли в КГ (табл.3).

Таблица 3

Референсные значения исследуемых показателей и методы их определения

Показатели	Метод определения	Референсные значения
NT-proBNP	иммуноферментный анализ	24-88 fmol/ml
ЭПО	иммуноферментный анализ	12-20 мМЕ/мл
ИЛ-6	иммуноферментный анализ	0-1,8 пг/мл
Гепсидин	иммуноферментный анализ	3-16 нг/мл
СРБ	иммунотурбидиметрический анализ	<5 мг/л
Ферритин	иммунотурбидиметрический анализ	44-100 мкг/л

3. Инструментальные методы обследования

Всем больным проводились ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а у больных с анемией - также ЭГДС и ФКС. ЭХОКГ проводилась по стандартному протоколу с использованием рекомендаций Американского Эхокардиографического общества. Систолическая функции левого желудочка оценивалась по ФВ и рассчитывалась по методу Simpson. Диастолическая функция левого желудочка исследовалась у больных с синусовым ритмом в импульсно-волновом доплеровском режиме по типу трансмитрального диастолического потока.

4. Методы статистической обработка

При статистической обработке данных использовался пакет статистических программ «STATISTICA-8». Вероятность случайного различия средних (p) для двух групп определялась по тесту Стьюдента (t), для большего числа групп - при помощи однофакторного дисперсионного анализа с применением post-hoc тестов Ньюмена-Келлса (NK) и Данкана (D). В таблицах приведены средние значения показателей и величины их ошибок ($\text{mean} \pm \text{SE}$). Вероятность случайного различия сумм рангов определялась для двух групп по тесту Манна-Уитни (U), для трех и более - при помощи рангового дисперсионного анализа Краскала-Уэллса (H). Значимость различия частот встречаемости признаков определялась по точному критерию Фишера (ТКФ) или критерию хи-квадрат (χ^2). Для оценки степени монотонной связи использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена

г(S). Для изучения взаимосвязей показателей были построены матрицы коэффициентов ранговых корреляций, а для визуализации связей - графы корреляций. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Частота анемий у больных ХСН пожилого и старческого возраста и причины их развития. Выраженность анемического синдрома и выраженность дефицита железа у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА

Среди 150 пациентов, госпитализированных с ХСН, лабораторные признаки анемии выявлены у 49 человек (27 жен., 22 муж.), что составило 33%. Из них: большую часть – 72% (35 пациентов, 19 жен., 16 муж.) составили больные с АХЗ, значительно меньшую часть - 20% (10 пациентов, 6 жен., 4 муж.) - больные с ЖДА и только у 8% (4 пациента, 2 жен., 2 муж.) выявлена В12-дефицитная анемия.

При отсутствии значимых различий по выраженности анемического синдрома (табл.4) в группе ХСН с АХЗ преобладали пациенты с легкой и средней степенью выраженности анемии - 77%, а также - с нормоцитарной – 71% и нормохромной анемией – 60 %, а в группе ХСН с ЖДА - со средней и тяжелой степенью анемии - 70 %, а также - с микроцитарной - 60% и гипохромной анемией - 80% (табл.5).

Таблица 4

Различия по показателям гемограммы у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ (n=100)

Показатель	1. ХСН с АХЗ (n=35)	2. ХСН с ЖДА (n=10)	3. ХСН без анемии (n =35)	4. КГ (n =20)	p (t)			
					1-2	1-3	1-4	2-4
Нб, г/дл	10,11± 0,223	9,90± 0,46	13,18± 0,138	13,54± 0,271	0,582	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Эритроциты *10 ¹² /л	3,67± 0,085	3,77± 0,097	4,30± 0,070	4,40± 0,075	0,445	<0,001	<0,001	0,003
MCV, fl	83,86± 0,969	77,50± 1,92	89,09± 0,861	88,10± 0,929	<0,0001	0,007	0,014	<0,0001
MCH, pg	28,76± 0,340	27,21± 1,43	30,57± 0,277	30,66± 0,282	0,027	0,011	0,020	<0,0001
MCHC, g/dl	33,17± 0,316	32,38± 0,54	33,84± 0,149	34,74± 0,295	0,096	0,159	0,003	<0,0001
ЦП	0,85± 0,014	0,76± 0,03	0,92± 0,010	0,91± 0,009	<0,0001	0,004	0,004	<0,0001

Таблица 5

Различия по тяжести анемии, MCV и ЦП у больных ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА (n=45)

Показатель	ХСН с АХЗ (n=35)	ХСН с ЖДА (n=10)	p (ТКФ)
Тяжесть анемии (ВОЗ, 2008)			
Легкая степень анемии, Hb от 11 до 12 г/дл	35% (n=12)	30% (n=3)	1,000
Средняя степень анемии, Hb от 9 до 11 г/дл	42% (n=15)	40% (n=4)	1,000
Тяжелая степень анемии, Hb <9 г/дл	23% (n=8)	30% (n=3)	0,687
MCV, fl			
MCV < 80 fl	29% (n=10)	60% (n=6)	0,131
MCV от 80 до 100 fl	71% (n=25)	40% (n=4)	0,131
Цветовой показатель			
ЦП < 0,85	40% (n=14)	80% (n=8)	0,035
ЦП от 0,85 до 1,05	60% (n=21)	20% (n=2)	0,035

Между больными ХСН с АХЗ и ХСН с ЖДА выявлены значимые различия по показателям феррокинетики: уровням сывороточного железа ($p=0,045$), трансферрина ($p < 0,0001$) и % НТЖ ($p=0,016$). Также выявлены высоко значимые различия по уровню ферритина ($p < 0,0001$), при этом у 54% больных с АХЗ выявлен нормальный (30-100 мкг/л) уровень ферритина, что указывает на функциональный дефицит железа, а у 46% больных с АХЗ - повышенный уровень ферритина (100-505 мкг/л), что указывает на отсутствие дефицита железа. У всех больных ХСН с ЖДА выявлен абсолютный дефицит железа: крайне низкие уровни ферритина (<30 мкг/л), сывороточного железа и % НТЖ (табл.6).

Таблица 6

Различия по показателям феррокинетики у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ (n=100)

Показатель	1. ХСН с АХЗ (n =35)	2. ХСН с ЖДА (n =10)	3.ХСН без анемии (n =35)	4. КГ (n=20)	p (t), p (NK)			
					1-2	1-3	1-4	2-4
Сыв. Fe, мкмоль/л	7,30±0,270	4,86±0,77	14,44±0,902	15,46±0,772	0,045	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Трансферрин, г/л	2,44±0,084	2,96±0,23	2,33±0,054	2,32±0,073	<0,0001	0,432	0,700	<0,0001
% НТЖ	12,37±0,674	7,22±1,504	24,382±1,457	26,54±1,511	0,016	<0,001	<0,001	<0,001
Ферритин, мкг/л	131,97±17,993	18,90±3,59	102,00±6,868	85,60±6,431	<0,0001	0,181	0,041	0,004

Таким образом, выраженность анемии у больных ХСН с АХЗ неглубокая - у 77% легкой и средней степени и преимущественно нормоцитарная и нормохромная, и напротив, у 70 % больных ХСН с ЖДА анемия средней и тяжелой степени и преимущественно микроцитарная и гипохромная, при этом у 54% больных ХСН с АХЗ выявлен функциональный дефицит железа, а у 46% - его отсутствие, тогда как у всех больных ХСН с ЖДА выявлен абсолютный дефицит железа.

2. Выраженность воспалительного синдрома у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии

У больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН с ЖДА и ХСН без анемии выявлен высоко значимый уровень СРБ ($p=0,049$ и $p=0,020$). Также уровень СРБ был значимо выше у больных ХСН с АХЗ, чем у пациентов КГ ($p=0,025$). Между больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ значимых различий по уровню СРБ не выявлено. Также у больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ выявлен высоко значимый уровень ИЛ-6 ($p=0,011$ и $p=0,001$), тогда как между больными ХСН с АХЗ и ХСН без анемии, а также между больными ХСН с ЖДА и пациентами КГ значимых различий не выявлено (табл.7).

Таблица 7

Различия по показателям воспаления у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ (n=100)

Показатель	1. ХСН с АХЗ (n=35)	2. ХСН с ЖДА (n=10)	3. ХСН без анемии (n=35)	4. КГ (n=20)	p (D), p (NK)			
					1-2	1-3	1-4	2-4
СРБ, мг/л	20,6± 5,3	5,58 ± 1,25	7,8± 0,95	2,9± 0,3	0,049	0,020	0,025	0,769
ИЛ-6, пг/мл	5,51± 0,783	2,23± 0,99	7,40± 2,060	0,82± 0,130	0,011	0,456	0,001	0,265

У больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы: между ИЛ-6 и ферритином ($r(S)=0,404$, $p(r)=0,016$), ИЛ-6 и СРБ ($r(S)=0,427$, $p(r)=0,010$). И напротив, у больных ХСН без анемии выявлены незначимые связи между ИЛ-6 и ферритином ($p>0,05$), но выявлена значимая положительная связь средней силы между ИЛ-6 и СРБ ($r(S)=0,395$, $p(r)=0,019$). У больных ХСН с ЖДА и пациентов КГ все указанные связи незначимые ($p>0,05$).

Таким образом, для больных ХСН с АХЗ, в отличие от больных ХСН с ЖДА характерно наличие лабораторных признаков воспалительного синдрома. Кроме того, важным является выявление у больных ХСН с АХЗ значимых положительных связей между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ, что указывают на роль воспаления в патогенезе АХЗ. У больных ХСН с ЖДА аналогичные связи незначимы, что указывает на отсутствие роли воспаления в патогенезе ЖДА.

3. Уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии и связи между ЭПО и цитокином - ИЛ-6

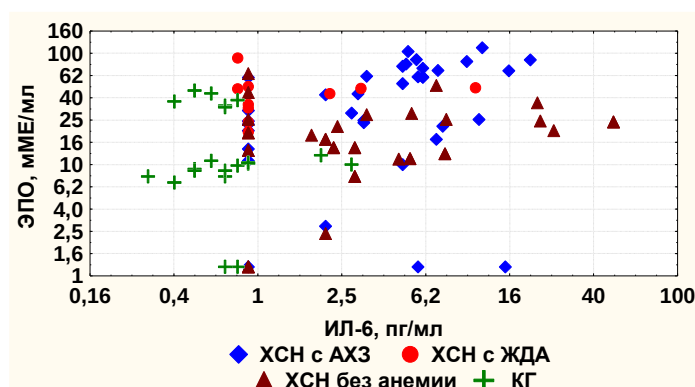
Как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА, выявлены высоко значимые уровни ЭПО без значимых различий между ними, при этом уровни ЭПО были значимо выше, чем у пациентов КГ ($p < 0,001$) и больных ХСН без анемии ($p = 0,002$) (табл.8).

Таблица 8

Уровень ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и в КГ (n=100)

Показатель	1. ХСН с АХЗ (n=35)	2. ХСН с ЖДА (n=10)	3. ХСН без анемии (n=35)	4. КГ (n=20)	p(H)		
					1-2	1-3, 2-3	1-4, 2-4
ЭПО, мМЕ/мл	44,92±5,367	44,13±6,23	19,28±2,326	17,30±3,302	0,913	0,002 0,002	<0,001 <0,001

У больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы между ИЛ-6 и ЭПО ($r(S) = 0,424$, $p(r) = 0,011$). И напротив, у больных ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ между ИЛ-6 и ЭПО выявлены незначимые связи (рис.1).



ХСН с АХЗ - $r(S) = 0,424$, $p(r) = 0,011$
ХСН с ЖДА - $r(S) = -0,006$, $p(r) = 0,986$
ХСН без анемии - $r(S) = 0,241$, $p(r) = 0,163$
КГ - $r(S) = 0,056$, $p(r) = 0,816$

Рисунок 1. Корреляции между ИЛ-6 и ЭПО у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ

Таким образом, как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА выявлены высокие уровни ЭПО. И если для ЖДА это характерно, так как хроническая кровопотеря увеличивает синтез ЭПО [Camaschella С.,2015], то для АХЗ многие авторы указывают на снижение уровня ЭПО [Захидова К.Х.с соавт.,2015]. Однако другие авторы [Guo L. et al., 2013], указывают на высокие уровни ЭПО у больных АХЗ. Более того, показано, что высокий уровень ЭПО у больных ХСН и анемией ассоциируется с последующими неблагоприятными событиями [Nagai T.et al.,2016] и является независимым маркером плохого прогноза [Van Der Meer P.et al.,2008]. Кроме того, обращает внимание наличие положительной связи между ИЛ-6 и ЭПО у больных ХСН с АХЗ, что может указывать на снижение активности ЭПО под влиянием ИЛ-6, в связи с чем коррекции анемии не происходит.

4. Тяжесть и длительность ХСН, частота госпитализаций по поводу декомпенсаций ХСН и приверженность к лечению у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Больные ХСН с АХЗ и ХСН без анемии на момент госпитализации были сопоставимы по тяжести ХСН (стадиям и ФК), уровням NT-proBNP (1228 ± 258 и 1028 ± 136 fmol/ml, $p=0,689$) и ФВ ($45 \pm 1,7$ и $42 \pm 1,5$ %, $p=0,952$) (табл.1). Однако выявлено, что у больных ХСН с АХЗ по сравнению с больными ХСН без анемии значимо большие длительность ХСН ($p=0,002$) и частота госпитализаций по поводу декомпенсаций ($p=0,0002$), а также более низкая приверженность к лечению на догоспитальном этапе (рис.2, табл.9).

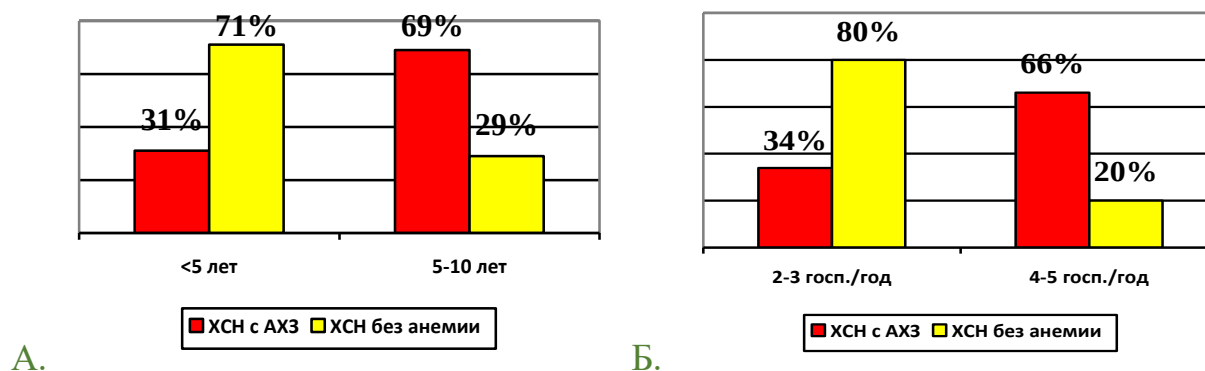


Рисунок 2. Длительность ХСН (А), частота госпитализаций (Б) у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Различия по приверженности к лечению у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии (n=70)

Препараты	ХСН с АХЗ (n=35)	ХСН без анемии (n=35)	p (ТКФ)
Ингибиторы АПФ	23% (n=8)	60% (n=21)	0,003
Петлевые диуретики	34% (n=12)	63% (n=22)	0,031

В связи с чем следует предполагать, что определяющим для развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а большие длительность ХСН и частота госпитализаций по поводу декомпенсаций на догоспитальном этапе, что обуславливает, очевидно, выраженную и длительную цитокиновую агрессию.

5. Роль гепсидина в развитии АХЗ и ЖДА и связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления

Выявлено, что уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ высоко значимо превышал уровень гепсидина у больных ХСН без анемии ($p=0,008$), больных ХСН с ЖДА ($p=0,001$) и пациентов КГ ($p=0,003$) (табл.10).

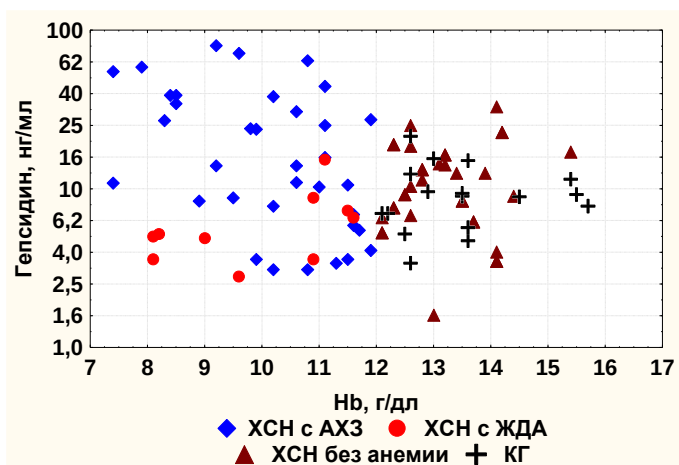
Таблица 10

Уровень гепсидина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и в КГ (n=100)

Показатель	1.ХСН с АХЗ (n=35)	2.ХСН с ЖДА (n=10)	3.ХСН без анемии (n=35)	4.КГ (n=20)	p(H)				
					1-2	1-3	1-4	2-4	3-4
Гепсидин, нг/мл	23,81± 3,625	6,31± 1,15	12,01± 1,191	9,17± 0,966	0,001	0,008	0,003	0,516	0,518

Корреляции между уровнями гепсидина и гемоглобина у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии

У больных ХСН с АХЗ выявлены значимые отрицательные связи средней силы между уровнями гепсидина и гемоглобина ($r(S) = -0,461$, $p(r) = 0,043$), в то же время у больных ХСН без анемии, ХСН с ЖДА, а также в КГ аналогичные корреляции незначимые (рис.3).

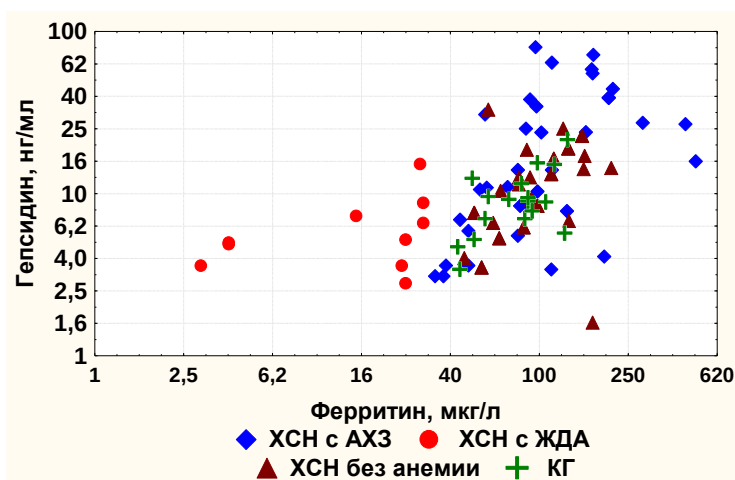


XCH с АХЗ - $r(S) = -0,461$, $p(r) = \mathbf{0,043}$
 XCH с ЖДА - $r(S) = 0,144$, $p(r) = 0,104$
 XCH без анемии - $r(S) = 0,106$, $p(r) = 0,543$
 КГ - $r(S) = 0,129$, $p(r) = 0,588$

Рисунок 3. Корреляции между гепсидином и гемоглобином у больных XCH с АХЗ, XCH с ЖДА, XCH без анемии и пациентов КГ

Корреляции между уровнем гепсидина и показателями феррокинетики у больных XCH с АХЗ, XCH с ЖДА и XCH без анемии

У больных XCH с АХЗ выявлена высоко значимая отрицательная связь средней силы между уровнями гепсидина и трансферрина ($r(S) = -0,474$, $p(r) = 0,004$), тогда как у больных XCH с ЖДА, XCH без анемии и в КГ аналогичные связи незначимые ($p > 0,05$). Кроме того, у больных XCH с АХЗ выявлена значимая отрицательная связь средней силы между уровнями гепсидина и % НТЖ ($r(S) = -0,367$, $p(r) = 0,030$), в то же время у больных XCH без анемии, XCH с ЖДА и в КГ аналогичные связи незначимые ($p > 0,05$). Также у больных XCH с АХЗ и XCH без анемии выявлены значимые положительные связи средней силы между уровнями гепсидина и ферритина ($r(S) = 0,596$, $p(r) < 0,0001$ и $r(S) = 0,525$, $p(r) = 0,001$), а у больных XCH с ЖДА и пациентов КГ аналогичные связи незначимые (рис.4).



XCH с АХЗ - $r(S) = 0,596$, $p(r) < \mathbf{0,0001}$
 XCH с ЖДА - $r(S) = 0,146$, $p(r) = 0,103$
 XCH без анемии - $r(S) = 0,525$, $p(r) = \mathbf{0,001}$
 КГ - $r(S) = 0,344$, $p(r) = 0,137$

Рисунок 4. Корреляции между гепсидином и ферритином у больных XCH с АХЗ, XCH с ЖДА, XCH без анемии и пациентов КГ.

*Корреляции между уровнем гепсидина и показателями воспаления
у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА и ХСН без анемии*

У больных ХСН с АХЗ выявлены значимые положительные связи средней силы между уровнями гепсидина и СРБ ($r(S) = 0,561$, $p(r) < 0,0001$), в то же время у больных ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ аналогичные связи незначимые. Связи между уровнями гепсидина и ИЛ-6 во всех сравниваемых группах незначимые, но у больных ХСН с АХЗ все-таки прослеживается слабая связь ($r(S) = 0,283$, $p(r) = 0,159$) (рис.5 А, Б).

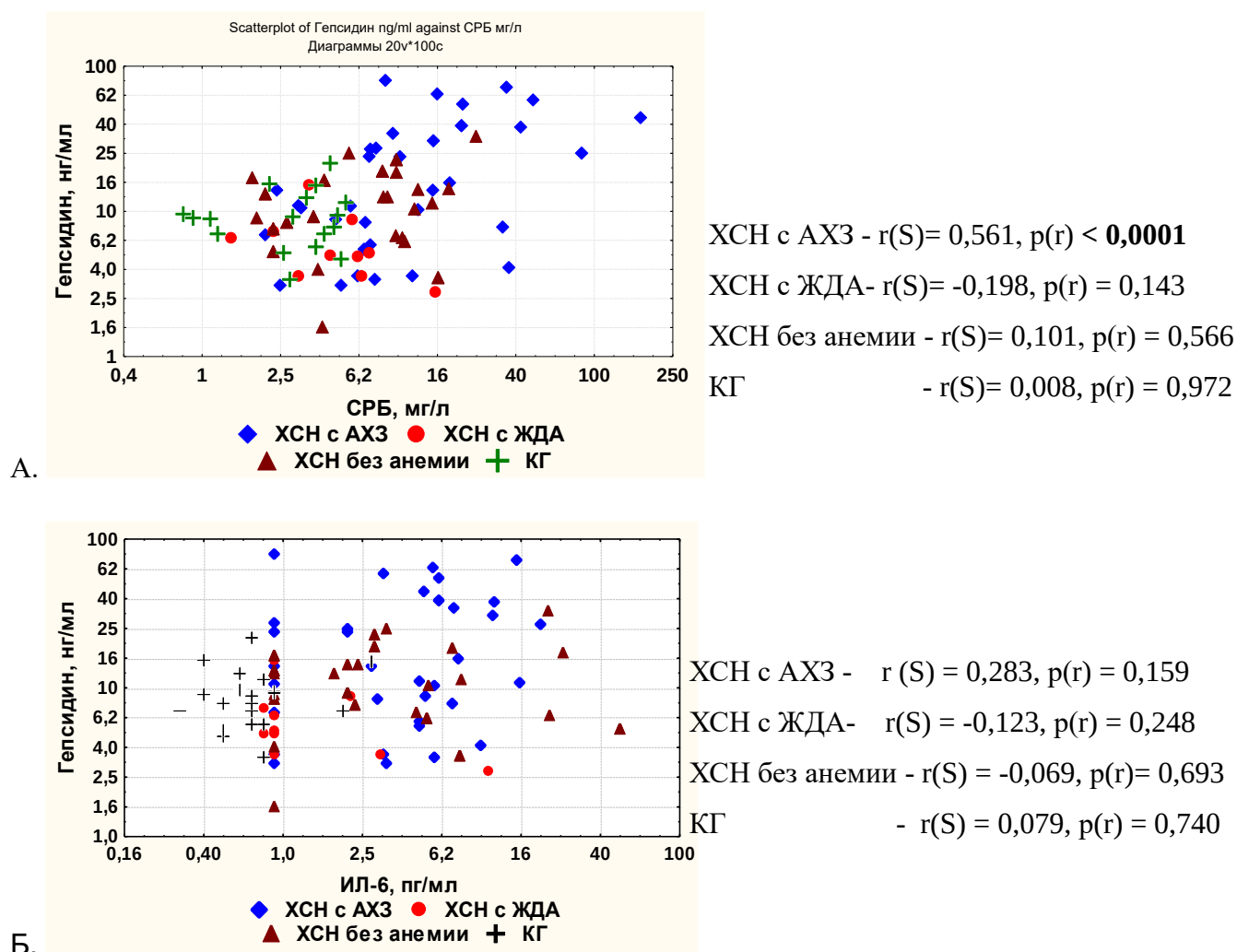


Рисунок 5. Корреляции между гепсидином и: СРБ (А), ИЛ-6 (Б) у больных ХСН с АХЗ, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ.

Таким образом, у больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентами КГ выявлены: во-первых, высоко значимые уровни гепсидина, во-вторых, значимые отрицательные связи между уровнем гепсидина и

выраженностью анемии, в-третьих, значимые положительные связи между уровнем гепсидина и показателями воспаления (СРБ и ферритином, а также прослеживается слабая связь с ИЛ-6), что указывает на увеличение синтеза гепсидина под влиянием воспаления и его роль в развитии анемии у больных ХСН с АХЗ. У больных ХСН с ЖДА аналогичных корреляций не выявлено, что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии анемии у больных ХСН с ЖДА.

Графы корреляций у больных ХСН с АХЗ, ХСН без анемии и пациентов КГ

Для изучения роли гепсидина в развитии АХЗ и его взаимосвязи с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления были построены матрицы коэффициентов корреляций отдельно для каждой группы больных, а для визуализации связей - графы корреляций (рис.6А,Б,В). В КГ (рис.6А) влияние гепсидина на показатели феррокинетики и воспаления отсутствует, а ведущая роль основного регулятора, очевидно, принадлежит гемоглобину, поскольку он связан значимыми положительными связями средней силы с еще 5-ю показателями гемограммы. У больных ХСН без анемии (рис.6Б) роль гепсидина обозначается в виде появления значимой положительной связи с показателем феррокинетики - ферритином. У больных ХСН с АХЗ (рис.6В) роль гепсидина становится главенствующей, и очевидно регулирующей, поскольку, во-первых, сохраняется положительная связь гепсидина с ферритином и появляется значимая отрицательная связь с трансферрином, во-вторых появляется положительная значимая связь гепсидина с СРБ, и в-третьих, появляется значимая отрицательная связь гепсидина с гемоглобином (все связи средней силы).

Таким образом, образование у больных ХСН с АХЗ в отличие от больных ХСН без анемии и пациентов КГ связей гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления указывает на главенствующую и одновременно регулирующую роль гепсидина в развитии АХЗ у больных ХСН.

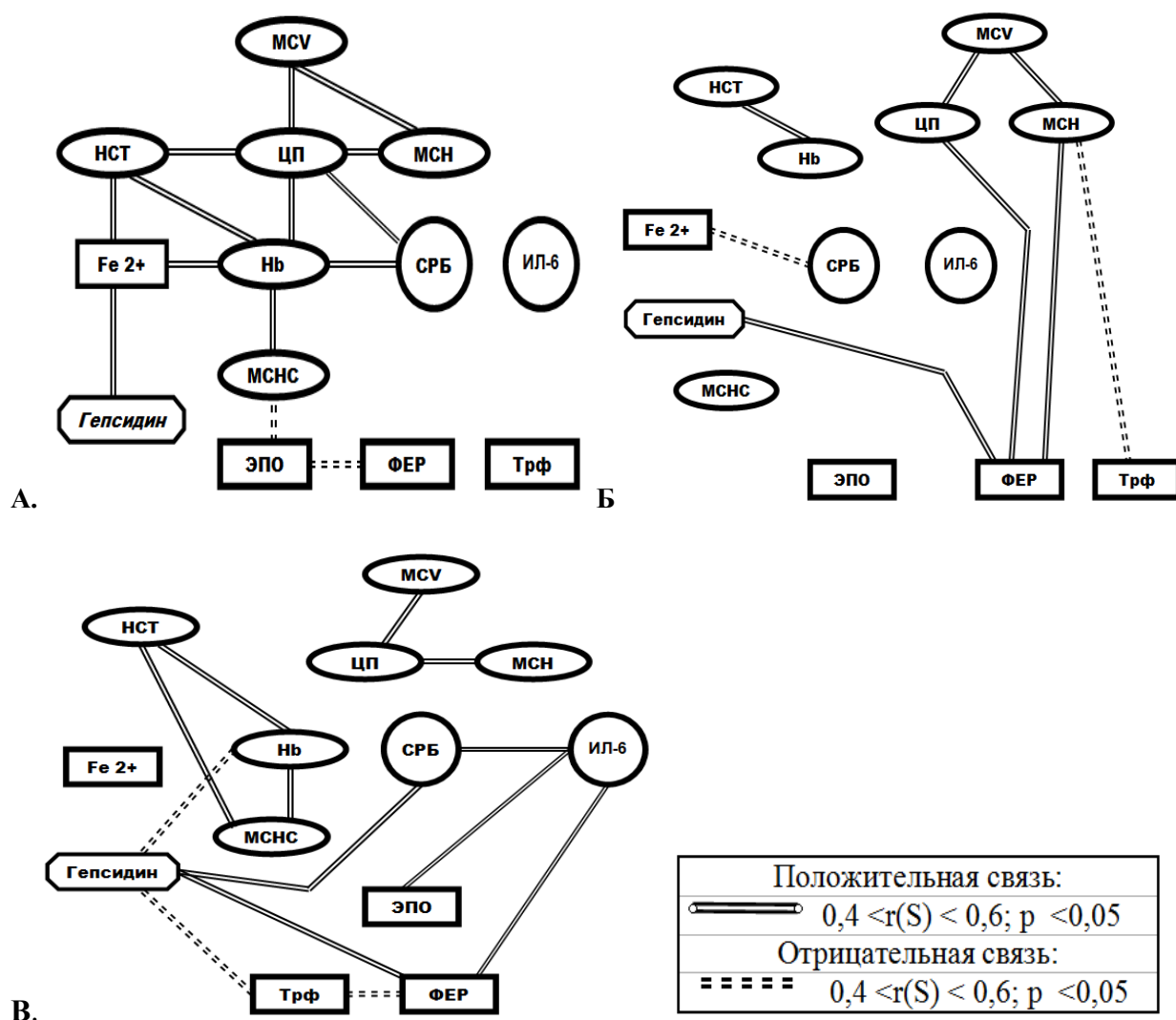


Рисунок 6. Корреляции между гепсидином и показателями гемограммы, феррокинетики, воспаления у пациентов КГ (А), ХСН без анемии (Б), ХСН с АХЗ (В).

ВЫВОДЫ

1. У больных ХСН пожилого и старческого возраста чаще встречается АХЗ (72%), реже - ЖДА (20%). У 77% больных с АХЗ выявлена анемия легкой и средней степени, при этом у 54% выявлен функциональный дефицит железа (ферритин $>30 < 100$ мкг/л), а у 46% - его отсутствие (ферритин >100 мкг/л); У 70% больных с ЖДА выявлена анемия средней и тяжелой степени, при этом у всех больных выявлен абсолютный дефицит железа (ферритин <30 мкг/л).
2. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с пациентами КГ выявлены высоко значимые уровни острофазовых белков - ферритина, СРБ, а также цитокина - ИЛ - 6, при этом между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ выявлены значимые положительные связи средней силы ($r(S)=0,404$, $p(r)=0,016$) и $r(S)= 0,427$, $p(r)$

=0,010). У больных ХСН с ЖДА уровни ферритина, СРБ, а также цитокина ИЛ-6 низкие без значимых различий от пациентов КГ, а связи между ИЛ-6 и ферритином, ИЛ-6 и СРБ незначимые ($p>0,05$).

3. Как у больных ХСН с АХЗ, так и у больных ХСН с ЖДА выявлены высоко значимые уровни ЭПО при сравнении с больными ХСН без анемии и пациентами КГ, при этом у больных ХСН с АХЗ между ЭПО и цитокином ИЛ-6 выявлены положительные связи средней силы ($r(S)=0,424$, $p(r)=0,011$), а у больных ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентов КГ связи между ЭПО и ИЛ-6 незначимые ($p>0,05$).

4. ХСН у больных с АХЗ при сравнении с больными ХСН без анемии характеризуется большей длительностью (от 5 до 10 лет) ($p=0,002$), более частыми госпитализациями по поводу декомпенсаций (4-5 раз в год) ($p=0,0002$) и более низкой приверженностью к лечению на догоспитальном этапе при отсутствии значимых различий по тяжести ХСН, уровню NT-proBNP (1228 ± 258 и 1028 ± 136 fmol/ml, $p=0,689$) и ФВ ($45\pm1,7$ и $42\pm1,5$, $p=0,952$) на момент госпитализации.

5. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными, ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и пациентами КГ выявлены: высоко значимые уровни гепсидина ($23,81\pm3,625$ нг/мл); значимая отрицательная связь между гепсидином и гемоглобином ($r(S)=-0,461$, $p(r)=0,043$), что указывает на роль гепсидина в развитии АХЗ; значимые положительные связи гепсидина с СРБ ($r(S)=0,561$, $p(r)<0,0001$) и ферритином ($r(S)=0,596$, $p(r)<0,0001$), что указывает на воспаление как причину повышения уровня гепсидина. У больных ХСН с ЖДА выявлены: низкий уровень гепсидина ($6,31\pm1,15$ нг/мл); отсутствие связей гепсидина с СРБ ($r(S)=-0,198$, $p(r)=0,143$) и ферритином ($r(S)=0,146$, $p(r)=0,103$), а также - гепсидином и гемоглобином ($r(S)=0,144$, $p(r)=0,104$), что указывает на отсутствие роли гепсидина в развитии ЖДА.

Практические рекомендации

1. При лечении анемии у больных ХСН с АХЗ пожилого и старческого возраста следует анализировать уровень ферритина, так как только у половины больных выявляется функциональный дефицит железа, требующий коррекции препаратами железа, а у половины - его отсутствие. При лечении анемии у больных ХСН с ЖДА

коррекция препаратами железа требуется всем больным в связи с абсолютным дефицитом железа.

2. Высокий уровень ЭПО, выявленный у больных ХСН с АХЗ, указывает на нецелесообразность назначения больным ХСН с АХЗ препаратов ЭПО.

3. При развитии анемии у больных ХСН пожилого и старческого возраста с целью дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА целесообразно определять не только уровень ферритина, но и гепсидина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соломахина Н. И., **Находнова Е. С.**, Ершов В. И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа // **Сердечная недостаточность**. – 2014. – Т.15. – №.4. – С.254-260.
2. Соломахина Н.И., **Находнова Е.С.**, Ершов В.И., Таранова З.В. Частота и причины анемий у госпитализированных пациентов хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Сборник материалов Российского национального кардиологического конгресса. - Москва, 2015. - С. 593.
3. Соломахина Н.И., **Находнова Е.С.**, Таранова З.В., Павлушина С.В. Длительность ХСН, частота госпитализаций и приверженность к лечению у пациентов с анемией хронических заболеваний пожилого и старческого возраста // Сборник материалов конгресса «Сердечная недостаточность». - Москва, 2016. - С.96.
4. Соломахина Н.И., **Находнова Е.С.**, Ильчишина Н.И., Павлушина С.В. Коморбидность у пациентов пожилого и старческого возраста с анемией хронических заболеваний, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН // Сборник материалов конгресса «Сердечная недостаточность». - Москва, 2016. - С.121.
5. Соломахина Н.И., **Находнова Е.С.**, Ильчишина Н.И., Ляхова М.А. Тяжесть, длительность ХСН и частота госпитализаций у больных пожилого и старческого возраста с анемией хронических заболеваний и без нее // Сборник материалов форума «Российские дни сердца». - Москва, 2017. - С.230.
6. N.I. Solomakhina, D.Yu.Shchekochikhin, **E.S. Nakhodnova**, Z.V.Taranova, S.V.Pavlushina. Duration of heart failure, hospitalization rate and treatment compliance in elderly heart failure patients with anemia of chronic diseases//**European Journal of Heart Failure**.-2017.- 19:P.1039.
7. Ершов В. И., Гадаев И. Ю., Соломахина Н. И., **Находнова Е. С.**, Котова Е. С. Роль белка гепсидина в развитии анемии хронических заболеваний у больных с хронической сердечной недостаточностью // **Клиническая медицина**. –2017.– Т. 95. – №. 10. – С. 869-

8. Соломахина Н.И., **Находнова Е.С.**, Павлушина С.В. Дефицит железа у больных с анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте // Сборник материалов конгресса «Сердечная недостаточность». - Москва, 2017. - С.53.
9. Соломахина Н.И., **Находнова Е.С.**, Павлушина С.В. Уровень гепсидина и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте // Сборник материалов конгресса «Сердечная недостаточность». - Москва, 2017. - С.53.
10. Соломахина Н. И., **Находнова Е. С.**, Гитель Е. П., Беленков Ю. Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте // **Кардиология**. - 2018. Т.58. - №. S2. - С. 4–11.
11. 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.Т.58.- №.3.–С. 20–27.
12. Соломахина Н. И., **Находнова Е. С.**, Беленков Ю. Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте // **Кардиология**– 2018.–Т.58.- №S8–С.58-64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХЗ - анемия хронических заболеваний
 ЖДА- железодефицитная анемия
 ИЛ-6 - интерлейкин-6
 КГ - контрольная группа
 СРБ - С-реактивный белок
 СССУ-синдром слабости синусового узла
 ТЭЛА– тромбоз легочной артерии
 ФКС - фиброколоноскопия
 ФП - фибрилляция предсердий
 ФВ - фракция выброса левого желудочка
 ФК - функциональный класс
 ХБП - хроническая болезнь почек
 ХСН- хроническая сердечная недостаточность
 ЦП- цветовой показатель

ЦВБ- цереброваскулярная болезнь
 ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
 ЭХОКГ- эхокардиография
 ЭКС- электрокардиостимулятор
 ЭПО - эритропоэтин
 Нб - гемоглобин
 NYHA- Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов
 NT-proBNP - N-концевой пропептид натрийуретического пептида (В типа)
 % НТЖ - % насыщения трансферрина железом
 МСН- среднее содержание гемоглобина в одном эритроците
 МСV- средний объем эритроцитов
 МСНС- средняя концентрация гемоглобина в эритроците

