

# Современный взгляд на проблемы диагностики и терапии анемии хронических заболеваний

С.А. Гусева<sup>1</sup>, С.В. Луценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Анемия является распространенным заболеванием у людей пожилого возраста. Наиболее часто у пожилых людей развивается анемия хронического заболевания (АХЗ). АХЗ может развиваться при инфекционно-воспалительных и злокачественных заболеваниях. При обнаружении анемии у людей пожилого возраста важно установить причину возникновения анемии, которая может зависеть как от физиологических возрастных изменений, так и вследствие сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** анемия у людей пожилого возраста, анемия хронического заболевания, особенности диагностики и лечения.

Последнее время характеризуется непрерывным ростом населения пожилого возраста во многих странах, в том числе и в Украине [1]. Установлено, что старение организма само по себе вряд ли приводит к развитию анемии: у здоровых пожилых людей средний уровень гемоглобина (Hb) остается стабильным в период между 65 и 98 годами. Результаты крупных эпидемиологических исследований подтвердили стабильность уровня Hb независимо от возраста человека [2–8], но распространенность анемии с возрастом увеличивается [2, 3, 9].

Таким образом, можно полагать, что увеличение частоты анемии у пожилых людей связано с увеличением общей заболеваемости в этой возрастной группе [10]. Согласно критериям ВОЗ, диагноз анемии у мужчин и женщин правомочен при уровне Hb ниже 130 г/л и 120 г/л соответственно [3, 5]. Г.Н. Гороховская и соавторы [11] систематизировали основные причины развития анемии у людей пожилого и старческого возраста (таблица).

У пожилых людей наряду со снижением функциональной активности многих органов и систем происходит незначительное угнетение пролиферативной функции костного мозга (КМ) (в том числе и эритроидного ростка кроветворения), которое может вызвать снижение содержания Hb [1, 3, 11, 12]. Еще в 1965 году Hartsock и соавторы установили, что, по данным трепанобиопсии, у взрослых людей половина КМ занята жировой тканью, тогда как после 65 лет примерно 2/3 КМ замещается жировой тканью. Тем не менее нужно учитывать, что увеличение числа жировых клеток может быть результатом потери костной ткани из-за остеопороза, а

не следствием первичной утраты кроветворных клеток [11].

Нарушение секреции гормонов также играет определенную роль в развитии анемического синдрома у пожилых людей. Известно, что концентрация Hb, относительно стабильная до 60–65-летнего возраста, начинает постепенно снижаться, что связано со снижением выработки тестостерона. Аналогичные процессы происходят и у женщин, но при этом уровень Hb у женщин ниже, чем у мужчин [11].

Masatsugu Ohta [13] исследовал периферическую кровь у 1053 пациентов в возрасте 60 лет и старше и установил, что клинически анемия у пациентов пожилого возраста проявляется при уровне Hb 110 г/л и ниже независимо от пола. Обобщение результатов данного исследования позволили Masatsugu Ohta выделить основные типы анемий, которые встречаются у пожилых людей [13]. Наиболее часто анемия развивается при злокачественных (27%) и инфекционных (15%) заболеваниях, переломах костей (7%), патологии почек (5%), ревматоидном артрите (5%), циррозе печени (3%). Хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводят к развитию анемии у 8% пожилых пациентов [13]. В 17–32% случаев причина анемии остается неизвестной [3, 13]. Эти случаи представляют широкий диапазон ситуаций, включающий и неадекватное обследование, ранние случаи миелодисплазии и нарушение функции почек.

Установлено, что при снижении уровня Hb менее 120 г/л происходит увеличение секреции эндогенного эритропоэтина (ЭПО). Это свидетельствует о том, что данный уровень Hb является критичным для обеспечения адекватной оксигенации тканей [5].

Некоторые из случаев анемии у людей пожилого возраста связаны с истощением эритроидных клеток предшественниц (ЭКП) и нарушением продукции ЭПО. Исследования взаимоотношений ЭПО и уровня Hb в различных возрастных группах дают противоречивые результаты. Одни авторы [14] не выявили существенной разницы между продукцией ЭПО у пациентов с анемией в возрастной группе старше 65 лет по сравнению с группой менее 65 лет, тогда как другие продемонстрировали, что продукция ЭПО в ответ на анемию скомпromетирована у людей старше 70 лет [15]. Представляется возможным предположить, что нарушение продукции ЭПО может являться причиной анемии у некоторых пожилых лю-

**Основные причины развития анемии у пожилых людей [11]**

Причины развития анемии	Результат
Замещение жировой тканью деятельного костного мозга (КМ) Остеопороз с нарушением архитектоники кости	Уменьшение активности гемопоэза (в том числе и эритропоэза)
Молочно-растительная диета Стоматологические проблемы	Уменьшение поступления железа, витамина B <sub>12</sub> и других микроэлементов
Гипо-, ахлоргидрия Уменьшение мукопротеидов Эндокринная патология	Уменьшение всасывания железа, витамина B <sub>12</sub> и других микроэлементов
Кровотечения в желудочно-кишечном тракте (опухоли, грыжи, прием нестероидных противовоспалительных препаратов)	Повышенные потери железа

дей и рекомендовать исследование уровня ЭПО у пожилых пациентов в рамках проводимого обследования [10].

Анемия хронического заболевания (АХЗ) является наиболее часто встречающейся формой анемии у людей пожилого возраста [16, 17].

Выделяют две основные группы АХЗ:

- тип ревматоидного артрита (РА),
- неопластический тип.

Тип РА сопровождается угнетением созревания ЭКП на поздних стадиях гемопоэза и является более чувствительным к ЭПО [17] по сравнению с неопластическим типом. Неопластический тип характеризуется угнетением более примитивных ЭКП; при этом ЭКП чувствительны к ЭПО только в высоких дозах [6, 18]. В развитии АХЗ задействованы различные независимые механизмы, однако ключевую роль в патогенезе АХЗ играет снижение продукции ЭПО и/или чувствительности ЭКП к ЭПО [17, 19–24]. Другими факторами, влияющими на развитие АХЗ, являются угнетение ЭКП в КМ и снижение продолжительности жизни эритроцитов [17]. До настоящего времени удельный вес в развитии анемии каждого из этих механизмов не определен. Снижение клубочковой фильтрации – самое распространенное возрастное изменение. Таким образом, неудивительно, что у людей пожилого возраста снижается способность продуцировать ЭПО и развивается анемия вследствие снижения функции почек.

АХЗ проявляется с высоким постоянством при системных заболеваниях у пожилых людей и имеет черты биологического адаптационного ответа [25]. Секвестрация железа внутри макрофагов является характерной чертой АХЗ и может рассматриваться как положительный эффект [26, 27]. Железо является важным компонентом для роста многих микроорганизмов, выступает в качестве катализатора инфекционных процессов и способствует росту злокачественных клеток [26, 27]. Доказано, что плазма крови обладает антибактериальным действием, которое ослабевает при добавлении железа [26–29]. С этих позиций гипоферремия может рассматриваться как врожденная антибактериальная стратегия. Свободное железо токсично, и его концентрация в организме жестко регулируется. В контексте увеличения оксидантного стресса, который характерен для воспаления, угнетение продукции свободных гидроксильных радикалов путем секвестрации железа внутрь макрофагов может быть необходимой для снижения продукции активных кислородных радикалов [2]. Именно поэтому АХЗ может быть адаптивной реакцией за счет секвестрации железа. Независимо от первопричины анемии, пациенты с АХЗ не могут использовать для гемопоэза железо, присутствующее в избытке в ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС).

Более 15 лет назад идентифицированы новые протеины, принимающие участие в метаболизме железа [30, 31]. Несколько групп ученых открыли новый антимикробный пептид, который был назван гепсидином (*hepatic bactericidal protein*) [32, 33]. Было доказано, что именно гепсидин является одним из главных регуляторов в метаболизме железа в организме при хронических воспалительных и опухолевых заболеваниях [26, 27, 34]. Гепсидин индуцирует развитие АХЗ посредством ингибирования абсорбции железа из ЖКТ и выделения железа из макрофагов, в результате чего снижается возможность доставки этого необходимого для эритропоэза микроэлемента к клеткам КМ [35, 20].

Несколько важных исследований с участием животных и людей доказали ключевую роль гепсидина в метаболизме железа. Так, блокада продукции гепсидина у мышей вызывала развитие гемохроматоза с мультиорганной перегрузкой железом [26, 27], в то время как трансгенные мыши с гиперэкспрессией гепсидина погибали в результате тяжелого дефицита железа [36]. Установлено, что большинство форм

наследственного гемохроматоза у человека обусловлено дефицитом гепсидина, который реализуется через мутацию гена гепсидина или через мутацию генов, регулирующих его экспрессию [37–40].

Гепсидин является пептидом, состоящим из 25 аминокислот, синтезируется преимущественно гепатоцитами, но его невысокий уровень экспрессии обнаружен в других клетках и тканях (макрофаги, адипоциты и мозг). Гепсидин инициирует экспорт железа через ферропортин из плазмы и внеклеточной жидкости. Ферропортин имеет рецептор для гепсидина и является у позвоночных единственным известным экспортером железа [26, 27, 41], играет ключевую роль в абсорбции железа из пищи энтероцитами 12-перстной кишки и удалении его запасов клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров [41]. Экспрессия ферропортина на мембранах клеток тонкого кишечника усиливается при анемиях и уменьшается при повышении запасов железа в печени [41]. Тяжесть АХЗ обычно совпадает с тяжестью вызвавшего её заболевания.

Важно отметить, что в ряде случаев заболевание, вызвавшее анемию, остается нераспознанным. Несмотря на то что существует мнение об ослаблении доставки кислорода к тканям при тяжелой анемии, при АХЗ эта функция нарушается незначительно. Известно, что при субкомпенсированном состоянии происходит четырехкратное снижение потребление кислорода, чем доставка его к тканям [18]. При увеличении потребления кислорода тканями происходит сдвиг вправо кривой диссоциации кислорода-Нб, что является достаточным для поддержания нормальной доставки кислорода при умеренно выраженной анемии [42, 43].

Известно, что нарушение функции миокарда наступает при быстром снижении уровня Нб ниже 80 г/л [44, 45]. Это проявляется увеличением частоты сердечных сокращений и сердечного выброса [46, 47]. При постепенно развивающейся анемии у взрослых пациентов, находящихся в состоянии покоя, сердечный выброс не меняется до снижения уровня гемоглобина ниже 70 г/л [24]. Таким образом, механизмы физиологической компенсации у взрослых пациентов с хронической, умеренной анемией, отличаются от изменений, наблюдаемых при тяжелой острой анемии. При физической нагрузке снижение уровня Нб приводит к снижению потребления кислорода и снижению выносливости. Однако остается неизвестным, в какой степени это может быть экстраполировано на пациентов с хроническими заболеваниями [48].

Умеренная анемия и компенсаторное увеличение объема плазмы снижает вязкость крови, уменьшая тем самым нагрузку на левый желудочек, и может способствовать улучшению микроциркуляции и перфузии органов. Снижение пристеночного пула тромбоцитов и уменьшение расхода окиси азота может способствовать снижению тромбозов. Хотя эти гипотезы не доказаны, они также и не опровергнуты [24].

Выраженность клинических симптомов зависит не только от тяжести анемии, но и от степени адаптации организма к гипоксическому состоянию [49]. Длительная гипоксия приводит к развитию сердечно-сосудистых расстройств, патогенез которых связан с развивающимся кардиоренальным синдромом. Тканевая гипоксия и повышение уровня окиси азота (NO) способствуют развитию периферической вазодилатации со снижением кровяного давления, вследствие чего активизируется симпатoadренальная система. В результате этого снижается ренальный кровоток и клубочковая фильтрация. При длительном течении анемии активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, происходит задержка жидкости в организме, повышается объем циркулирующей плазмы (ОЦП), развивается гипертрофия левого желудочка и застойная сердечная недостаточность. При перкуссии отмечается расширение границ сердца. В связи со снижением он-

котического давления крови и повышения ОЦП при тяжелой анемии у части пациентов с застойной сердечной недостаточностью развиваются гидроторакс и периферические отеки.

Необходимо помнить, что в пожилом возрасте вследствие нарушения функций многих органов тяжелые клинические проявления анемических симптомов уже могут развиваться при уровне Hb 90–100 г/л. Кроме того, сопутствующие заболевания могут ухудшить анемический статус [11].

Пациенты предъявляют жалобы, характерные для любого анемического синдрома, однако преобладают жалобы, связанные с основным заболеванием. Тяжесть симптомов зависит не только от степени анемии, но и от быстроты ее развития, основного заболевания и функции сердечно-сосудистой и легочной систем у больного. У пожилых пациентов клинические проявления симптомов наблюдаются при более высоких уровнях Hb, чем у анемичных больных без хронических заболеваний. Со стороны внутренних органов при осмотре донируют изменения, характерные для того заболевания, на фоне которого развился анемический синдром.

Типичная форма анемии умеренной степени тяжести проявляется уменьшением содержания Hb до 80–100 г/л. Абсолютное количество ретикулоцитов нормально или слегка повышено. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов находится в пределах нормативных величин. Анемия является нормоцитарной, нормохромной, однако у многих пациентов регистрируют выраженную гипохромную эритроцитов, особенно при наличии потери крови. У пациентов с данной анемией обычно определяется низкий уровень сывороточного железа, нормальный или высокий уровень трансферрина и низкая концентрация растворимых рецепторов ферритина [10].

Уровень ферритина, при отсутствии воспаления, позволяет оценить реальные запасы железа в организме [49]. Снижение ферритина менее 15 нг/мл свидетельствует о дефиците железа и необходимости начала терапии [10, 49]. АХЗ следует заподозрить, когда у пациента выявляется низкий уровень железа сыворотки, нормальный или высокий уровень ферритина и низкий уровень растворимых рецепторов трансферрина.

Признаками АХЗ являются [53, 54]:

- наличие хронического воспаления (высокий уровень С-реактивного белка – СРБ),
- снижение насыщения трансферрина (<20%),
- нормальный или повышенный уровень ферритина (>100 нг/мл),
- или низкий уровень ферритина (от 30 до 100 нг/мл) при низком уровне отношения sTfR к десятичному логарифму уровня ферритина (<1),
- уменьшение количества железа в эритрокариотах КМ и увеличение содержания железа в макрофагах.

В сложных диагностических случаях проводится исследование КМ. Характерным для АХЗ является наличие адекватных или повышенных запасов железа в клетках РЭС, то есть количество сидеробластов в КМ уменьшено. Кроме того, исследование КМ необходимо выполнять во всех случаях панцитопении (кроме дефицита витамина В<sub>12</sub>, когда следует использовать определение уровня витамина в сыворотке), подозрении на миелофтиз, рака или фиброза, а также, если причину анемии не удалось установить менее инвазивными методами. При каждом исследовании КМ для исключения диагноза миелодисплазии необходимо выполнять цитогенетическое исследование и проточную цитометрию, а также для оценки запасов железа должна выполняться окраска на железо и кольцевые сидеробласты [11].

Эффективность терапии АХЗ во многом зависит от успешности терапии основного заболевания, индивидуальных особенностей пациента, стадии и характера хронического процесса. Терапия препаратами железа по большей части бесполезна и даже противопоказана, учитывая риск развития

гемосидероза внутренних органов. Исключением являются формы, сочетающиеся с истинным дефицитом железа. Эффективными являются препараты кобальта или андрогены, однако наличие тяжелых побочных эффектов ограничивает их широкое применение, особенно у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У 20–30% больных основным методом терапии анемии при опухолях и хронических заболеваниях являются трансфузии эритроцитарной массы (ЭМ), которые обычно назначают больным при уровне гемоглобина менее 80 г/л.

Наиболее эффективным препаратом для лечения АХЗ является рЭПО, первые попытки применения которого у больных РА были предприняты R.T.Jr. Meanns [22]. Несмотря на то что рЭПО является эффективным средством для коррекции АХЗ [6, 50–52], ответная реакция организма при данной патологии иногда довольно медленная. Это связано с тем, что антигенная стимуляция иммунной системы при хронических заболеваниях ингибирует эритропоэз провоспалительными цитокинами, вследствие чего происходит удаление железа из эритрона с переходом его в макрофаги. При проведении терапии рЭПО существенным, а иногда и решающим является оценка состояния запасов железа в организме и метаболизм этого важнейшего для эритропоэза элемента [19]. Ответная реакция клеток КМ на ЭПО зависит от снабжения железом эритроидных клеток. Если вводимые дозы ЭПО высоки и не соответствуют функционально доступному железу, реакция КМ будет низкой, что приведет к напрасным потерям дорогостоящего лекарственного препарата. Поэтому при назначении рЭПО необходимо учитывать возможность развития недостаточности железа у пациента. Причинами развития функционального дефицита железа могут быть состояния, сопровождающиеся превышением потребности КМ над способностью к мобилизации, частичным блокированием мобилизации и транспорта железа воспалительными медиаторами и физиологической реакцией организма.

Именно поэтому универсальным правилом терапии рЭПО должно быть **обязательное назначение препаратов двухвалентного железа (внутри по 200 мг элементарного) во время первых 4–6 нед терапии всем пациентам, кроме тех, у которых повышены содержание сывороточного железа. Необходимо помнить, что у пожилых пациентов целевым уровнем Hb является 110 г/л.** Кроме того, учитывая активацию эритропоэза под действием рЭПО у пожилым возрасте обязательно назначение фолиевой кислоты и препаратов калия.

Разработаны дозы рЭПО: при отсутствии постоянной необходимости в трансфузиях ЭМ; количестве тромбоцитов более  $100 \times 10^9$ /л; отсутствии признаков воспаления и сопутствующей химиотерапии (ХТ) стартовая доза составляет – 200–250 МЕ/кг/нед. В то же время при необходимости в постоянных трансфузиях донорских эритроцитов, количестве тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л; наличии воспалительного процесса и/или сопутствующей ХТ (достаточно одного критерия) стартовая доза рЭПО колеблется от 400 до 500 МЕ/кг/нед. У людей пожилого возраста наличие сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы ограничивает применение рЭПО в рекомендуемых дозах. Именно поэтому многие клиницисты редуцируют дозу препарата. Оптимальные интервалы между инъекциями ЭПО точно не установлены и являются предметом выбора врача. Обычно препарат вводится с интервалом между инъекциями в 24 ч, но имеются данные, что интервал в 72 ч между двумя дозами рЭПО вызывает более высокую ретикулоцитарную реакцию, чем интервал в 24 ч.

Достоверным подтверждением чувствительности ЭКП пациента к рЭПО является увеличение концентрации Hb через 2–4 нед после начала терапии [19, 22]. Однако данный параметр не может быть применен у больных, получающих

трансфузии донорских эритроцитов и/или ХТ. Изменение уровня ретикулоцитов крови после 2 нед лечения может просто отражать выход ретикулоцитов, а не истинную активацию эритропоэза, в то же время увеличение числа ретикулоцитов на  $40 \times 10^9/\text{л}$  через 4 нед положительно коррелирует с реакцией КМ на рЭПО [55]. На основании анализа клинических данных М. Cazzola и соавторы [55] предложили для оценки эффективности ЭПО-терапии лабораторные тесты, которые необходимо исследовать через 4 недели после начала лечения: повышение уровня Hb на  $\geq 10$  г/л и числа ретикулоцитов на  $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$ .

У пожилых людей диагноз анемии может быть затруднен множеством возрастных условий, таких, как стертость клинических симптомов или из-за приписывания проявления симптомов слабости, утомляемости, снижения познавательных функций возрасту или ранее существующим заболеваниям.

## ВЫВОДЫ

Анемия у людей пожилого возраста влияет на течение различных заболеваний и может быть самостоятельной причиной развития таких неблагоприятных явлений, как ограничение функциональной активности человека, развития сердечной недостаточности, деменции, наступление преждевременной смерти [3, 4]. Мета-анализ, выполненный на материалах большого количества исследований, выявил такую закономерность у пациентов с почечной недостаточностью [56], застойной сердечной недостаточностью [57] и злокачественными новообразованиями. Однако отмеченная между анемией и повышенной смертностью взаимосвязь не является очевидной и должна интерпретироваться осторожно [2], поскольку и анемия, и тяжелый

прогноз являются отражением тяжести основного заболевания [58].

Кроме того, некоторые показатели, такие, как уровень циркулирующих цитокинов или СРБ должны помочь провести различие между смертью от анемии и смерти от основной воспалительной патологии [2]. Установлено отсутствие связи анемии в качестве предиктора смерти при сердечной недостаточности [58, 59], а также при учете клинической вариабельности течения заболевания [60]. Систематический анализ, проведенный у больных раком легкого, показал, что анемия не является независимым прогностическим фактором для выживаемости [61]. В то же время значительное количество других исследований определяют анемию как самостоятельный прогностический фактор неблагоприятного исхода.

Учитывая противоположность мнений ученых, интерпретация этих исследований нуждается во взвешенном подходе. Рутинная оценка клинических изменений является недостаточной для оценки тяжести воспалительных процессов и стрессорного ответа организма [58], что затрудняет комплексную оценку происходящих процессов. Повышенная смертность у больных с АХЗ не должна быть напрямую привязана к этой анемии или к сопровождающим ее процессам. Лечение анемии не должно связываться с ожиданием улучшения прогноза, если анемия является простым симптомом основного заболевания [62]. При обнаружении анемии у пожилых людей важно установить причину возникновения анемии, которые могут зависеть как от физиологических возрастных изменений, так и от наличия сопутствующих заболеваний. Знание патогенеза при вышеуказанных анемиях позволит врачу в первую очередь направить усилия на лечение основного заболевания, вызвавшего развитие анемического синдрома.

## Сучасний погляд на проблеми діагностики та терапії анемії хронічних захворювань С.А. Гусева, С.В. Луценко, В.С. Олейник

Анемія є поширеним захворюванням в осіб похилого віку. Найбільш часто у людей похилого віку розвивається анемія хронічного захворювання (АХЗ) АХЗ може розвиватися при інфекційно-запальних і злоякісних захворюваннях. У разі виявлення анемії в осіб похилого віку важливо встановити причини виникнення анемії, яка може залежати як від фізіологічних вікових змін, так і внаслідок супутніх захворювань.

**Ключові слова:** анемія в осіб похилого віку, анемія хронічного захворювання, особливості діагностики та лікування.

## A modern view on the diagnostic and therapy anemia chronic diseases problems S. Guseva, S. Lucenko

Anemia is an important disease often found in the elderly. Anemia of chronic diseases is relatively frequent. Anemia of chronic diseases may result from chronic infectious disease, chronic inflammatory disease. When anemia is found in the elderly, it is important to determine if it is explained by physiological changes or if there is an underlying disease the treatment of which can improve the anemia.

**Key words:** anemia in the elderly, anemia of chronic diseases: peculiarities of diagnosis and treatment.

## Сведения об авторах

**Гусева Светлана Анатольевна** – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Баггоутская, 1; тел: (044) 483-16-61

**Луценко Светлана Владимировна** – Кафедра военной терапии Украинской военно-медицинской академии, 01015, г. Киев, ул. Московская, 45/1.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Price E.A., Schrier S.L. Anemia in the elderly: introduction. *Semin Hematol.* 2008;45:207–209.
- Дубикайтис О.В., Колосков А.В. Анемия у пожилых людей. *Гематология* 2011, том 12: 886–889
- Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997; 45: 825–831.
- Schrijvers D., Highley M., De Bruyn E., et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 147–153.
- Price EA, Schrier SL. Anemia in the elderly: introduction. *Semin Hematol.* 2008;45:207–209.
- Gabrilove J. Overview: erythropoiesis, anemia, and the impact of erythropoietin. *Semin. Hematol.* 2000; 37, Suppl. 6: 1–3.
- Zauber N.P., Zauber A.G. Hematologic data of healthy very old people. *JAMA* 1987;257: 2181–2184.
- Inelmen E.M., Alessio M.D., Gatto M.A., et al. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people at home: some results of an Italian multicentric study. *Aging* 1994; 6: 81–89.
- Quaglino D., Ginaldi L., Furia N., et al. The effect of age on hemostasis. *Aging (Milano)* 1996; 8: 1–12.
- Smith D.L. Anemia in the elderly. *Fam. Physician* 2000; 62: 1565–1572.
- Balducci L. Anemia, cancer and aging. *Cancer Control.* 2003; 10: 478–486.
- Гороховская Г.Н., Завьялова А.И., Петина М.М. Гериатрические аспекты железодефицитных анемий. *Русский медицинский журнал* 2008;10: 1 – 10.
- Patel K.V. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin. Hematol.* 2008;45:210–217.
- Masatsugu Ohta. Management of Anemia in the Elderly. *JMAJ* 52(4): 219–223, 2009.
- Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: the effects of age and gender. *J. Lab. Clin. Med.* 1995;126: 57–64.
- Nafziger J., Pailla K., Luciani L., et al. Decreased erythropoietin responsiveness to iron deficiency anemia in the elderly. *Am. J. Hematol.* 1993;43:172–176.
- Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., et al. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo. Clin. Proc.* 1994; 69: 730–735.

17. Krantz S.B. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am. J. Med. Sci.* 1994; 307: 353-359.
18. Cleeland C.S., Demetri G.D., Gaspy J., et al. Identifying hemoglobin levels for optimal quality of life: results of an incremental analysis. *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 18: 2215.
19. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение (Под ред. Проф. С.А. Гусевой и чл.-кор. АМН Украины проф. В.Г.Бешешко). Киев: Логос, 2005: 422 с.
20. Ganz T: Anemia of chronic disease. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al. ed. *Williams Hematology*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006: 565–570.
21. Price E.A., Schrier S.L. Unexplained Aspects of Anemia of Inflammation. *Adv. Hematol.* 2010; 10: 1–4.
22. Means Jr RT. Anemias secondary to chronic disease and systemic disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. ed. *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1221–1238.
23. Tong E.M., Nissenson A.R. Erythropoietin and anemia. *Semin. Nephrol.* 2001; 21: 190-203.
24. Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response. *CMAJ.* 2008; 179: 333-337.
25. Mazess RB. Biological adaptation: aptitudes and acclimatization. In: Watts ES, Johnston FE, Lasker GW, editors. *Biosocial interrelations in population adaptation*. The Hague: Mouton; 2008. — P. 9-18.
26. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461–2463.
27. Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122: 78–86.
28. Weinberg ED. Iron depletion: a defense against intracellular infection and neoplasia. *Life Sci.* 1992;50: 1289-1297.
29. Afzali B., Goldsmith D.J. Intravenous iron therapy in renal failure: Friend and foe. *J.Nephrol.* 2004;17: 487-495.
30. Fleming R.E., Sly W.S. Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Physiol* 2002; 64:663–80 ;
31. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84:1697–702.
32. Krause A, Neitz S., Magert H.J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147–150
33. 28. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276:7896–910.
34. Beaumont C. Molecular mechanisms of iron homeostasis. *Med Sci (Paris).* 2004;20(1):68-72.26/ Robson K. J. Hepcidin and its role in iron absorption. *Biol. Res.* 2006; 39: 95 – 105..
35. Tussing-Humphreys L., Pusatcioglu C., Nemeth E., Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012; 112(3): 391-400.
36. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A., et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002; 99: 4596–4601.
38. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI., et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105: 4103–4105.
39. Young B., Zaritsky J. Hepcidin for Clinicians. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1384–1387.
40. Valore E.V., Ganz T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin. *Blood Cells Mol. Dis.* 2008; 40:132–138.
41. Chung J., Prohaska J.R., Wessling-Resnick M. Ferroportin-1 is not upregulated in copper-deficient mice. *J Nutr.* 2004; 134 (3): 517 – 521.
42. Hebert P.C., Van der Linden P., Biro G., et al. Physiologic aspects of anemia. *Crit. Care. Clin.* 2004; 20: 187-212.
43. Thomas D. The physiology of oxygen delivery. *Vox Sang* 2004; 87, Suppl. 1: 70-73.
44. Ick B.E., Rigolet M., Van Der Linden P.J. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1011-1016.
45. Van der Linden P., De Hert S., Mathieu N., et al. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Ibid* 2003; 99: 97-104.
46. Bowens C. Jr., Spahn D.R., Frasco P.E., et al. Hemodilution induces stable changes in global cardiovascular and regional myocardial function. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 1027-1032.
47. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217-221.
48. Gledhill N., Warburton D., Jamnik V. Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power. *Can. J. Appl. Physiol.* 1999; 24: 54-65.
49. Ahluwalia N., Lammi-Keefe C.J., Bendel R.B., et al. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminate-analysis approach for differentiation. *Am. J. Clin.Nutr.* 1995;61: 590-596.
50. Gaspy J., Bukowski R., Steinberg D., et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice: Procrit Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1997;15: 1218-1234.
51. Demetri G.D., Kris M., Wade J., et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J.Clin. Oncol.* 1998; 16: 3412-3425.
52. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W., et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2865-2874.
53. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva, Switzerland, 2004: 108 p
54. Гусева С. А., Гончаров Я. П. Анемии. Киев: Логос, 2010: 408 с.
55. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1997; 90: 358a.
56. Volkova N., Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/ hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am. J. Kidney. Dis.* 2006; 47: 24-36.
57. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am. Heart. J.* 2005; 149: 391-401.
58. Caro J.J., Salas M., Ward A., et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-2221.]
59. Bolger A.P., Doehner D., Sharma R. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002;106:570-571.
60. Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y., et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:2237-2244.
61. Watine J. Prognostic evaluation of primary non-small cell lung carcinoma patients using biological fluid variables. A systematic review. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2000;60:259-273.
62. Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response. *CMAJ* 2008; 179: 333-337.

Статья поступила в редакцию 21.06.2019