

УДК 616.155.194:612.67  
DOI 10.24411/2312-2935-2020-00031

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*С.В. Булгакова<sup>1</sup>, Н.О. Захарова<sup>1</sup>, Е.В. Тренева<sup>1</sup>, М.А. Лобинская<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Самара

<sup>2</sup>АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва

Анемия поражает значительную часть пожилого населения мировой популяции, что представляет собой проблему здравоохранения, которая, по прогнозам ученых, будет иметь рост в ближайшие годы из-за прогрессирующего постарения населения всех стран.

**Цель:** провести анализ данных, посвященных анемическому синдрому у лиц старших возрастных групп.

**Материалы и методы:** проведен анализ литературных данных по поисковым словам – анемия, старение, пожилые, гемоглобин, эритроциты за 1990 – 2020 года в компьютерных базах данных: PubMed, Scopus, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Ceeol.

**Результаты.** Все больше данных указывает на то, что анемия у пожилых связана со снижением качества жизни, повторными госпитализациями, инвалидностью и риском смерти. В тоже время, анемия у гериатрических пациентов имеет многофакторную этиологию, до конца не изученную, что отражается на лечебно-диагностических подходах. Вопросам этиологии, патогенеза, диагностики, лечения анемического синдрома посвящен данный обзор литературы.

**Выводы.** Анемическому синдрому необходимо уделять должное внимание в клинической практике, а не просто считать анемию «физиологическим» следствием старения. Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на изучение данной нозологии.

**Ключевые слова:** анемия, старение, пожилые, гемоглобин, эритроциты.

## CURRENT UNDERSTANDING OF ANEMIC SYNDROME IN OLDER AGE GROUPS (LITERATURE REVIEW)

*S.V. Bulgakova<sup>1</sup>, N.O. Zakharova<sup>1</sup>, E.V. Treneva<sup>1</sup>, M.A. Lobinskaya<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Samara state medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>Autonomous non-profit Organization research Medical center Gerontology, Moscow, Russia

Anemia affects a significant portion of the elderly population of the world population, which is a public health problem, which, according to scientists, will increase in the coming years due to the progressive aging of the population of all countries.

**Purpose:** to analyze the data on anemic syndrome in people of older age groups.

**Materials and methods:** analysis of literature data on search words - anemia, aging, elderly, hemoglobin, red blood cells for 1990 - 2020 in computer databases: PubMed, Scopus, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Ceeol

**Results.** More and more data indicate that anemia in the elderly is associated with reduced quality of life, repeated hospitalizations, disability, and risk of death. At the same time, anemia in geriatric patients has a multifactorial etiology that has not been fully studied, which affects therapeutic and diagnostic approaches. The etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment of anemic syndrome is addressed in this literature review.

**Conclusions.** Anemic syndrome needs to be given due attention in clinical practice, and not just considered anemia as a “physiological” consequence of aging. Further clinical studies aimed at studying this nosology are needed.

**Keywords:** anemia, aging, elderly, hemoglobin, red blood cells.

Важнейшим демографическим феноменом на современном этапе развития человечества является глобальное увеличение продолжительности жизни и, как следствие, адекватный рост численности пожилых людей в общей структуре населения стран мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число людей в возрасте старше 60 лет вырастет с 900 миллионов в 2015 году до 2 миллиардов в 2050 году, что составит 22% населения мировой популяции. Среди пожилых особенно заметен рост числа лиц, перешагнувших 85-летний рубеж [1].

С увеличением возраста закономерно отмечается рост заболеваемости, инвалидности и смертности пациентов. Среди достаточно часто выявляемых заболеваний среди пожилых следует отметить анемию [2]. Снижение уровня гемоглобина уже давно считается практически неизбежным следствием старения, в связи с чем термин «анемия пожилых» широко использовался много лет. Однако в последние десятилетия были получены доказательства того, что анемия не является нормой старения и отражает связь с неблагоприятными исходами у пожилых людей. В настоящее время термин «анемия пожилых» подразумевает необходимость определения причины снижения количества эритроцитов и гемоглобина у лиц старшего возраста, а также назначение своевременной и адекватной коррекции состояния [3].

**Цель:** провести анализ данных, посвященных анемическому синдрому у лиц старших возрастных групп.

**Материалы и методы:** проведен анализ литературных данных по поисковым словам – анемия, старение, пожилые, гемоглобин, эритроциты за 1990 – 2020 года в компьютерных базах данных: PubMed, Scopus, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Ceeol.

**Результаты.** Анемия - это снижение общего количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови. Пороговые значения гемоглобина для определения анемии все еще являются предметом споров. Классически, нормальные значения любого параметра должны состоять из эталонного

диапазона 95%, полученного путем анализа репрезентативных популяций достоверно здоровых субъектов [4]. До настоящего времени единственным общепринятым определением анемии у взрослых является дефиниция, предложенная ВОЗ: значения гемоглобина менее 13 г/дл для мужчин и менее 12 г/дл для женщин, которая была принята 50 лет назад [3]. Это определение подвергалось критике по ряду причин, включая небольшое количество обследованных и неадекватную, устаревшую методологию. Кроме того, контрольная группа не включала лиц в возрасте старше 65 лет, что делает весьма сомнительным распространение подобных критериев на пожилых людей [5].

С тех пор было предложено несколько альтернативных определений. В 2006 году Брюс А. Бетлер использовал 2 большие базы данных, а именно базу данных Scripps-Kaiser, включающую данные обследования более 24 000 человек (4982 из них в возрасте 70 лет и старше) [6] и исследование The third US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), которое включало 7664 обследованных (из них 1566 в возрасте 70 лет и старше) [7, 8]. В оба исследования были включены люди разных этнических групп, что позволяет учитывать известные более низкие значения гемоглобина у лиц африканского происхождения [9]. По сравнению с классическими пороговыми значениями ВОЗ, несколько более высокие значения уровня гемоглобина были получены у мужчин и женщин Кавказской популяции в возрасте старше 60 лет (менее 13,2 г/дл и менее 12,2 г/дл соответственно), тогда как соответствующие значения у лиц старшего возраста африканского происхождения составляли 12,7 г / л для мужчин и 11,5 г/дл у женщин [5]. Однако этот подход не был лишен недостатков. В частности, 2 набора данных были получены от населения в целом, включая как здоровых, так и лиц с заболеваниями, и выбор «здоровых» субъектов для экстраполяции «нормальных» значений гемоглобина был в значительной степени основан на других лабораторных параметрах, например, С-реактивный белок, креатинин, а не на полной клинической оценке.

Некоторые медицинские учреждения гериатрического профиля предлагают равный у обоих полов порог уровня гемоглобина в 12 г/дл для определения анемии. Это в значительной степени основано на давнем представлении о том, что снижение гемоглобина с возрастом имеет тенденцию быть более выраженным у мужчин, чем у женщин, что традиционно связывают с прогрессирующим дефицитом андрогенов [3]. Действительно, главный недостаток популяционных исследований, специально направленных на определение нормальных уровней гемоглобина у пожилых людей, заключается в трудности регистрации адекватного числа действительно здоровых пожилых людей [10]. Следует

отметить, что исследования относительно небольших когорт пожилых людей без какого-либо значительного хронического заболевания показали, что снижение гемоглобина в процессе старения имеет тенденцию быть минимальным или не имеет существенного значения [8, 11].

В результате другого подхода, опирающегося на концепцию «оптимальных», а не нормальных значений гемоглобина, в результате продольных исследований, были получены результаты, подчеркивающие связь между уровнями гемоглобина и неблагоприятными исходами. Например, исследование, включающее 17 030 человек жителей Калгари, которые наблюдались в течение 3 лет, показало у лиц в возрасте старше 66 лет, обратную J-образную связь между уровнем гемоглобина и смертностью от всех причин. Самый низкий риск смертности наблюдался при значениях Hb от 13 г/дл до 15 г/дл для женщин и от 14 г/дл до 17 г/дл для мужчин [12]. Аналогичные результаты были получены в исследовании «Сердечно-сосудистое здоровье», в котором приняли участие 5888 человек в возрасте 65 лет и старше, проживающих в обычных условиях, с периодом наблюдения в течение 11,2 лет. При этом оптимальные значения гемоглобина составляли от 12,6 г/дл до 14,4 г/дл у женщин и от 13,7 г/дл до 15,6 г/дл у мужчин [13]. Следует отметить, что использование вышеупомянутых «оптимальных» значений гемоглобина еще больше увеличит долю пожилых людей с анемией, особенно в подгруппе старше 85 лет, что, возможно, приведет к чрезмерным или ненужным диагностическим процедурам. В 2017 году ВОЗ запустила новую амбициозную программу, которая должна пересмотреть пороговые уровни гемоглобина для определения анемии у разных групп населения, включая пожилых людей [14]. На данный момент принято считать, что исходные пороговые значения ВОЗ все еще представляют приемлемый компромисс, но в будущем ожидаются более точные данные [3].

Распространенность анемии пожилых была тщательно изучена рядом эпидемиологических исследований в различных регионах мира [12, 15]. Систематический обзор 34 исследований с использованием критериев ВОЗ, который включал в себя 85 409 участников, показал следующую средневзвешенную распространенность: 12% (3–25%) у живущих в обычных условиях дома, 47% (31–50%) среди жителей домов престарелых и 40% (40–72%) среди госпитализированных пожилых людей [16]. Исследования, проведенные на лицах 80 лет и старше, показали, что распространенность анемии возросла до 25% у проживающих в обычных условиях дома [16]. Исходя из этих цифр, было подсчитано, что почти 15 миллионов пожилых людей в странах Европейского союза могут быть анемичными,

и Европейская гематологическая ассоциация предложила анемию пожилых в качестве основной темы дальнейших исследований [3].

**Клиническое значение анемии у лиц старших возрастных групп.** Согласно эпидемиологическим исследованиям у пожилых преимущественно встречается анемия легкой степени тяжести, что приводит к неправильному восприятию анемии как незначительной проблемы, особенно в условиях мультиморбидности [17]. Однако анемический синдром в ряде исследований положительно коррелировал с неблагоприятными исходами сопутствующих заболеваний, ухудшением качества жизни, включая синдром старческой астении и снижением физической работоспособности, мышечной силы, когнитивных функций, риском падений, деменцией, сроками пребывания в стационаре, и риском смерти от всех причин, что указывает на ее негативное влияние [12, 13, 17]. Более того, высокий риск смерти у пожилых не ограничивался лицами с тяжелой анемией, он был очевиден и при легкой степени. Например, у мужчин, поступивших в стационары, повышенный риск смерти был у пациентов, у которых уровень гемоглобина был немного ниже, чем 13 г/дл, и резко увеличивался при уровне гемоглобина 12 г/дл. Как уже упоминалось выше, проведенные эпидемиологические исследования не достаточны для доказательства причинно-следственных связей между анемией пожилых и смертностью [18]. В то же время, возможный подобный механизм можно представить следующим образом: хроническая субоптимальная анемия приводит к снижению доставки кислорода к уже поврежденным хроническими заболеваниями органам, в том числе и к сердцу, что приводит к дальнейшему усугублению имеющейся патологии и присоединению новой. Таким образом, анемический синдром у пожилых представляет собой надежный и легко доступный маркер серьезного неблагоприятного исхода, который необходимо учитывать.

**Этиология анемии у пожилых: «необъясненная» или недостаточно изученная?**

Согласно современным данным, основанным на крупных эпидемиологических обследованиях, анемический синдром с учетом этиологии можно разделить на 3 основные группы [3, 15, 18]:

1) дефицитные анемии (АД), обусловленные дефицитом питательных веществ, главным образом дефицитом железа, но иногда фолиевой кислоты и витамина В12;

2) анемии воспаления (АВ) - гетерогенная группа, обусловленная наличием воспалительных или инфекционных заболеваний, а также опухолевых процессов [19], при которых анемия в значительной степени обусловлена [20] супрессией костного мозга;

3) «необъяснимые» анемии или идиопатические анемия (АИ).

Эта классификация полезна для обозначения этиологического фактора анемии, но она имеет несколько недостатков, ограничивающих ее применение в клинической практике. Действительно, упомянутые эпидемиологические исследования [3, 15, 18]: определяли этиологию анемического синдрома только в соответствии с несколькими лабораторными параметрами, иногда используя сомнительные пороговые значения. Таким образом, диагноз АИ был по существу диагнозом исключения, ставился лицам с явно нормальными значениями параметров железа / фолиевой кислоты / витамина В12, СРБ и креатинина, но при этом не хватало более углубленной клинической оценки. Кроме того, такой подход не учитывал тот факт, что анализ этиологии может быть гораздо более сложным у пожилых людей, чем у лиц более молодого возраста, поскольку анемия пожилых часто является многофакторной из-за множества сопутствующих заболеваний. Мультиморбидность значительно возрастает с возрастом. Так, около 40% пациентов в возрасте старше 80 лет имеют 4 и более сопутствующих заболеваний, которые часто включают в себя состояния, сопровождающиеся анемией, такие как хроническая болезнь почек (ХБП) или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [17, 21]. Классические алгоритмы диагностики анемии - алгоритмы, основанные на определении среднего объема эритроцитов (MCV) [22], предназначены для выявления единственной этиологической причины, но при этом имеют ограниченную ценность при многофакторной анемии [23]. В таких случаях выявление дефицита любого питательного микроэлемента, потенциально поддающегося лечению, может быть особенно сложным.

Идиопатическая анемия - это неоднородная категория заболеваний, отражающая наш неадекватный подход к проблеме и включающая несколько различных условий, которые не обязательно являются взаимоисключающими для отдельного пациента. Одна из причин развития идиопатической анемии у пожилых связана с начальной фазой некоторых миелодиспластических синдромов (МДС), то есть обусловлена группой клональных гемопозитических нарушений, которые чаще всего возникают у пожилых людей, причем средний возраст на момент постановки диагноза в большинстве случаев 65 лет и старше. Действительно, изолированная анемия часто является первым клиническим проявлением МДС низкого риска [24], но многие подобные клинические случаи не подвергаются инвазивному тестированию, то есть, не проводятся морфологические исследования биопсии костного мозга и молекулярные исследования, особенно когда анемия умеренной тяжести и имеется множество сопутствующих заболеваний [25]. В таких случаях, как правило, является предпочтительным осторожный подход и выжидательная тактика. Эпидемиологические исследования анемии пожилых

недооценивают роль МДС в структуре АИ [25]. Как показывает практика, МДС составляют значительную часть в структуре анемий у людей пожилого возраста. Тем не менее, небольшие исследования, в которых пациенты из группы с АИ были надлежащим образом обследованы, показали, что МДС присутствовал менее, чем в 10-15% случаев. В будущем все большее применение получают неинвазивные тесты, позволяющие провести точную диагностику [3, 24]. Уточненные диагностические критерии смогут помочь в оценке истинной распространенности МДС низкого риска среди пациентов с идиопатической анемией [24]. Это может быть особенно важно, учитывая, что анемия при МДС низкого риска иногда может быть излечена с использованием эритропоэтина [26] или инновационных веществ, которые препятствуют действию ингибиторов эритропоэза (трансформирующего фактора роста бета 1, таких как лиганд-ловушка рецептора активина [26, 27].

Другими причинами, приводящими к развитию АИ могут быть дефицит андрогенов в организме, возникающий на фоне старения, а также недостаток витамина Д.

**Андрогенная недостаточность.** Андрогенный дефицит является установленным кофактором идиопатической анемии, особенно у пожилых мужчин. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее мужчин старшего возраста с низким уровнем тестостерона (<275 нг/дл) и умеренной анемией с уровнем гемоглобина более 10 г/дл, показало, что введение геля тестостерона в течение 12 месяцев было более эффективным в коррекции анемии по сравнению с плацебо [28]. Интересно, что терапия андрогенами также уменьшает дефицит железа при железодефицитной анемии, вероятно, из-за известной способности тестостерона подавлять выработку гепсидина – пептида, регулирующего метаболизм железа в организме за счет увеличения поглощения железа и мобилизации его при эритропоэзе [29]. Тем не менее, относительно небольшой объем выборки в каждой подгруппе пациентов с анемией предполагает необходимость подтверждения полученных результатов более крупными исследованиями.

**Недостаток и дефицит витамина Д.** Пожилые люди подвержены высокому риску дефицита витамина Д, особенно когда мультиморбидность влияет на образ жизни и существенно снижает их активность и пребывание на открытом воздухе. В большом исследовании людей, проживающих в обычных условиях дома, низкие уровни витамина Д были тесно связаны с анемией [30]. Было предложено несколько механизмов влияния дефицита витамина Д на развитие анемии, включая повышение уровней провоспалительных цитокинов, сниженный ответ на эритропоэтин и модуляцию уровней гепсидина [31]. Тем не менее,

необходимы дальнейшие исследования, прежде чем предлагать применение витамина D в качестве возможной стратегии для лечения анемического синдрома у лиц старшего возраста.

**Анемии воспаления.** Применительно к проблеме анемий у пожилых людей инфламейджинг (inflammacio – лат. воспаление) обозначает хроническое воспалительное состояние слабой степени, которое, как считается, обусловлено увеличением образования и/или накоплением при старении эндогенных измененных или поврежденных молекул, а также активных форм кислорода. Эта хроническая активация провоспалительных цитокинов, по-видимому, связана с активацией NF-κB воспалительного пути и была этиологическим фактором таких возрастных патологий, как саркопения, снижение когнитивных функций, синдрома старческой астении, которые, в свою очередь, тесно связаны с анемическим синдромом [32]. В этом случае анемия может быть, по крайней мере, частично вызвана цитокиновым увеличением гепсидина, что приводит к ограниченному железом эритропоэзу из-за секвестрации железа в макрофаги, несмотря на то, что уровни гепсидина, по-видимому, не увеличиваются в общей популяции пожилых людей [33]. Два небольших исследования на отдельных пациентах с идиопатической анемией продемонстрировали наличие повышенных уровней гепсидина [3, 34]. Эта гипотеза могла бы пролить свет на этиологию ИА, но для ее подтверждения необходимы более масштабные исследования.

**Измененный гомеостаз эритропоэтина.** Выраженная устойчивость стареющих предшественников эритроцитов к эритропоэтину была предложена в качестве вероятного механизма для АИ. Это также относится к известным эффектам многих провоспалительных цитокинов, которые могут непосредственно влиять на эритропоэз [35]. В качестве другой причины анемии рассматривается недостаточная выработка эритропоэтина стареющими почками [36]. Однако эти данные являются неподтвержденными и на сегодняшний момент неубедительными [3], а потому, в частности, лечение эритропоэтином в настоящее время не может быть рекомендовано для АИ.

**Возрастной клональный гемопоэз.** Появляющиеся в последних сообщениях данные указывают на то, что изменения в кроветворной системе с возрастом, а именно снижение выхода клеток крови, изменения в структуре костного мозга, уровнях хемокинов / цитокинов, в значительной степени обусловлены появлением мутантных клонов гемопоэтических стволовых клеток [37]. Связанный с возрастом клональный гемопоэз обнаружен в исследованиях лейкоцитарной формулы периферической крови. Он показывает наличие соматических мутаций в некоторых ключевых генах, которые также участвуют в развитии гематологических злокачественных новообразований [37]. Такие мутации

присутствуют почти у 10% здоровых людей в возрасте 70 лет. Данное состояние, называемое клональный гемопоэз неопределенного потенциала, является расширенным соматическим клоном клеток крови у лиц без других гематологических аномалий. Распространенность клонального гемопоэза среди пожилых людей имеет возраст-ассоциированный характер и связана с повышенным риском рака крови [38]. Патологический гемопоэз дает клоны с конкурентным пролиферативным преимуществом по сравнению с нормальным гемопоэзом, что приводит к менее эффективному эритропоэзу и, в следствии этого, к анемии [38]. Предварительные молекулярные исследования у пожилых людей с необъяснимой цитопенией подтверждают гипотезу клонального кроветворения как основного явления в группе больных с АИ [37]. Лица с анемией и одной клональной мутацией (состояние, называемое «клональная цитопения неопределенного потенциала» [CCUS]) не соответствуют всем критериям диагностики МДС, хотя приобретение дополнительных мутаций создает риск развития гематологических злокачественных новообразований [37, 38]. Следует отметить, что лица с клональным гемопоэзом неопределенного потенциала имеют повышенный риск смерти, который в основном обусловлен сердечно-сосудистыми событиями, а не гематологическими злокачественными новообразованиями [39]. Исследования на мышах показали, что *TET2*-дефицитные макрофаги имеют больший воспалительный потенциал и могут ускорять атеросклероз, в отличие от макрофагов, которые не происходят от мутантного клона [39, 40]. Теоретически, системное провоспалительное состояние, вызванное клональным гемопоэзом, также может вносить независимый вклад в «воспаление», тем самым отражая связь между атеросклерозом и гемопоэзом. Данная гипотеза дает основания для более углубленных будущих исследований.

Тем не менее, измерение уровня цитокинов в периферической крови не всегда точно отражает субклинические провоспалительные состояния, особенно на местном уровне в костном мозге [3].

**Нераспознанный дефицит железа.** Диагностика анемии, ее лечение представляет собой глобальную проблему системы здравоохранения [41]. Пожилые люди с полиморбидностью подвержены высокому риску развития железodefицитной анемии (ЖДА). Дефицит железа обусловлен недостаточностью питания, снижением абсорбции железа, которое, возможно, усугубляется частым использованием ингибиторов протонной помпы [41], желудочно-кишечными кровотечениями из-за повышенной заболеваемостью ангиодисплазиями и опухолями, что нередко усугубляется сопутствующей анти тромботической терапией [23]. ЖДА в пожилом возрасте часто многофакторны и

упускаются из виду, поскольку диагностические пороги традиционных лабораторных показателей не так информативны, как у более молодых пациентов [23]. Например, микроцитоз не является надежным маркером ЖДА у пожилых людей. В исследовании у 4117 пациентов с анемией в возрасте 65 лет и старше снижение среднего объема эритроцита было обнаружено только у 26,9% больных с абсолютным дефицитом железа, тогда как нормальные значения - у 68,9%, а увеличенные - у 4,2% [42]. Ряд ученых сообщили о сходных результатах: микроцитоз присутствовал у менее чем 30% пожилых людей с документированной ЖДА [3]. То же самое относится и к ферритину, наиболее надежному маркеру ЖДА, который трудно интерпретировать у пожилых с воспалительными сопутствующими заболеваниями. Таким образом, важно отметить, что классические пороги ферритина для ЖДА у молодых ( $\leq 15$  мг/л) не могут автоматически использоваться у пожилых людей. Классические эпидемиологические исследования, упомянутые выше, использовали такие значения, для оценки дефицита железа, как причину почти 30% анемического синдрома [15, 34]. Тем не менее, помимо низкого уровня ферритина, в качестве диагностики абсолютной ЖДА обычно принимаются 2 других основных критерия: отсутствие окрашиваемого железа берлинской лазурью в костном мозге и коррекцию анемии при введении железа [41]. Первый, по-прежнему, считается «золотым стандартом» для идентификации, хотя редко используется из-за инвазивности. Что касается этого критерия, небольшое, но оригинальное исследование, в котором когорта пожилых пациентов с анемией подверглась систематической аспирации костного мозга, обнаружило, что вероятность ЖДА была максимальной (96%) при значениях ферритина ниже 18 мг/л, но все еще очень высокой (64%) для значений ферритина от 18 до 45 мг/л [43]. Аналогичные результаты были получены в других небольших исследованиях, где оценивалась диагностическая роль ферритина в сравнении с отсутствием в костном мозге окрашиваемого железа. Punnonen K. et al. заявили об оптимальной диагностической эффективности для порога ферритина 41 мг/л [44]. Karlsson T. сообщил о еще более высоком уровне ферритина у пожилых людей - 87 мг/л [45]. В целом, эти исследования убедительно свидетельствуют о том, что пороги ферритина для ЖДА у людей в возрасте старше 65 лет следует пересмотреть. Busti F. et al. считают, что целесообразно рассмотреть пороговое значение, по меньшей мере 45 мг/л, если не 100 мг/л [23], особенно когда встречаются некоторые сопутствующие заболевания, такие как ХБП [46, 47].

Что касается второго диагностического критерия, упомянутого выше, коррекция анемии с добавлением железа [41], недавно был получен важный урок из исследований пациентов с ХСН, у которых анемия легкой степени встречается в 50% случаев [21]. Анемия

при ХСН повторяет некоторые особенности анемии пожилых, поскольку патогенез, как правило, многофакторный из-за сочетания недостатка железа, снижения почечной функции, гемодилюции [48]. Было установлено, что эффективность внутривенного введения железосодержащих препаратов у больных, страдающих ХБП и ХСН была выше, чем от пероральных препаратов. Данный подход был применен в кардиологической практике. В последние годы проведен ряд исследований, демонстрирующих значимый эффект препаратов внутривенного железа при ХСН, а именно, достоверное увеличение уровня гемоглобина, фракции выброса левого желудочка, уменьшение функционального класса ХСН, улучшения качества жизни, функции почек, снижение натрийуретических пептидов, С-реактивного белка, а также уменьшение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [49].

В исследованиях по выбору критериев для назначения железа пациентам с ХСН пожилого возраста широко использовалось определение дефицита железа при уровне ферритина менее 100 мг/л, а сопутствующая насыщенность трансферрина была меньше 20% [21]. В то же время основная цель в этих исследованиях состояла в том, чтобы скорректировать дефицит железа в тканях, в основном в сердечной и мышечной. У пациентов с анемией внутривенное введение показало значительное улучшение показателей крови [50]. Это подтверждает достоверность необычно широких порогов ферритина, используемых для определения ЖДА, несмотря на их существенное отличие от классически рассмотренных нормативов. Подобные результаты были последовательно воспроизведены рядом исследователей [51]. Таким образом, самые последние и авторитетные руководящие принципы согласуются с предложением внутривенного введения железа больным ХСН при уровне ферритина менее 100 мг/л [52, 53].

**Варианты лечения анемии: необходимы ли дополнительные исследования?** В настоящее время надежное лечение может быть предложено только для части пациентов с дефицитными анемиями, особенно для тех, у кого есть алиментарная ЖДА путем коррекции дефицита железа. В случае дефицита витамина В12, фолиевой кислоты в лечении используются соответствующие витамины. Это представляется особенно важным, поскольку исследования показывают, что такие пациенты на самом деле подвержены наибольшему риску смерти [18]. При наличии макроцитоза ( $MCV > 100$  мкл) следует изучить дефицит фолиевой кислоты и витамина В12. Уровни фолата и витамина В12 в сыворотке могут быть нормальными, то есть более 4 нг/мл или более 300 пг/мл, соответственно, пограничными - 2–4 нг/мл или 200–300 пг/мл, соответственно, или низкими - менее 2 нг/мл или менее 200

пг/мл соответственно. Пограничные результаты требуют дополнительного обследования: определение уровня метилмалоновой кислоты и гомоцистеина [54]. Следует отметить, что средний возрастной диапазон пернициозной анемии, наиболее частой причины тяжелой недостаточности витамина В12, связанной с ахлоргидрией, составляет от 70 до 80 лет, а более легкая форма атрофического гастрита с гипохлоргидрией может поражать до 20% пожилых людей [54]. В то время как внутримышечные инъекции витамина В12, как правило, рекомендуются для лечения дефицита витамина В12, препараты кобаламина для перорального применения в высоких дозах (1000-2000 мкг/сут) становятся все более популярными и в равной степени эффективными [54].

Что касается ЖДА, препараты железа, вводимые внутривенно, выглядят особенно привлекательными для пожилых людей из-за простой схемы - введение общей терапевтической дозы за одну инъекцию - и хорошего профиля безопасности [41,47]. Карбоксимальтоза железа, карбоксимальтозатный комплекс, 1 инъекция, 1 раз в неделю, доказала свою особую эффективность при лечении пациентов в пожилом возрасте с ХСН [50]. Lewis G.D. et al. показали неэффективность применения перорального железа [55], что было связано с повышенным уровнем гепсидина при провоспалительных состояниях [13]. Лечение ЖДА у пожилых людей имеет ряд особенностей [23]: 1) соблюдение перорального приема железа, которое требует по меньшей мере 3-месячного введения, что может быть затруднено в связи с полипрагмазией [8], 2) у пожилых пациентов может быть снижена абсорбция железа из-за высокой частоты гипохлоргидрии, частого назначения блокаторов протонной помпы, или повышенного уровня гепсидина, вызванного сопутствующими воспалительными процессами или ХБП [133] и 3) инфузия одной дозы препарата позволяет избежать нескольких визитов в больницу, что может быть особенно проблемными для пожилых людей с ограниченной мобильностью. В будущем измерение уровня гепсидина может облегчить выбор более подходящего пути введения железа у пожилых пациентов с ЖДА [47]. Необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения безопасности и эффективности широкого применения внутривенно вводимых препаратов железа у пожилых людей, решения вопроса: улучшает ли коррекция анемии такие показатели, как риски госпитализации, смерти, подтверждая тем самым ее причинную роль.

Лечение пожилых пациентов с анемией без гематиновой недостаточности более сложное, но некоторые варианты терапии могут появиться в ближайшем будущем. Тем не менее, изначально лечение должно быть направлено на коррекцию основного заболевания. В

настоящее время разрабатывается ряд ингибиторов гепсидина, которые, возможно, помогут в лечении анемии, включая лексапептид NOX-H94, антикалин PRS-080, производные гепарина [57, 58] и другие агенты.

В Agnihotri P. et al. сообщали о положительном эффекте при лечении АИ у афроамериканских женщин эритропоэтином альфа [59]. Теоретически, по аналогии с некоторыми МДС низкого риска [4], лечение эритропоэтином может быть предложено для АИ при клональной цитопении неопределенного потенциал, где изначально определяются низкие уровни эритропоэтина. Тем не менее, использование аналогов эритропоэтина при АИ остается не до конца изучено, и существуют вопросы безопасности в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений. В частности, их возможное использование должно быть направлено не на коррекцию анемического синдрома, а на поддержание порога гемоглобина в 11,5 г/дл [41]. Новые средства, способные повышать уровни эндогенного эритропоэтина, в настоящее время изучаются при анемии и ХБП.

Как упоминалось выше, андрогены могут играть роль при развитии анемического синдрома у мужчин с документированным низким уровнем тестостерона [28]. Однако польза от системного влияния заместительной гормональной терапии у пожилых мужчин еще не установлена.

Переливание компонентов крови остается единственным возможным вариантом для пожилых людей с тяжелой степенью анемии. Тем не менее, использование переливаний должно быть минимальным из-за высоких сопутствующих рисков. Murphy M.F. et al. опубликовали подробные рекомендации по переливанию крови у пожилых людей [60].

**Заключение.** Анемический синдром характеризуется высокой распространенностью среди миллионов людей. У лиц старших возрастных групп даже анемия легкой степени тяжести связана с неблагоприятными исходами, включая снижение качества жизни, высокие риски госпитализации и смерти. Таким образом, этому вопросу необходимо уделять должное внимание в клинической практике, а не просто считать анемию «физиологическим» следствием старения.

Патогенез анемического синдрома у пожилых сложный и нередко многофакторный. Выделение причин может быть затруднено из-за неприменимости традиционных алгоритмов диагностики и лечения, используемых у молодых, отсутствия консенсуса в отношении референтных значений специальных лабораторных показателей, мультиморбидности. По меньшей мере, одна треть, а, вероятно, и больше случаев анемии связаны с ЖДА, с которой можно относительно легко справиться введением железа, особенно с использованием

современных внутривенных препаратов железа в виде одной дозы. Существует неопределенность в отношении целесообразности этиологической идентификации у пожилых людей, особенно у хрупких. Следует применять персонализированный подход с тщательным балансом риска / пользы между избыточным диагнозом / чрезмерным лечением и недостаточным диагнозом / недостаточным лечением. Необходимы строгие и продуманные клинические исследования, чтобы доказать эффективность приема железа не только для коррекции анемии, но и для улучшения таких показателей, как качество жизни, риски госпитализации, смерти, а также разработки новых схем лечения с применением таких веществ, как блокаторы гепсидина.

Таким образом, пришло время инициировать многоцентровые исследования, продвигать и координировать междисциплинарный опыт в области диагностики, профилактики и лечения анемии у лиц старших возрастных групп.

#### Список литературы

1. World Health Organisation [webpage on the Internet]. Ageing and health. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed 31 May 2020)
2. Богданов А.Н., Семелев В.Н., Тыренко В.В., Козлов К.Л. Анемический синдром и его особенности у пациентов пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2015;28(1):124-31
3. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. Br. J. Haematol. 2012;156(2):173-85
4. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications and management. Blood. 2017;131:505–514
5. Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood. 2006;107:1747–1750
6. Beutler E., Felitti V.J., Koziol J.A., et al. Penetrance of 845G A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet. 2002;359:211–218
7. National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Vital Health Statist. 1994;(32):1–407
8. Cevenini E., Cotichini R., Stazi M.A., et al. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing). Age (Dordr). 2014;36:949–966

9. Beutler E., West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood*. 2005;106:740–745
10. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the Elderly. *HemaSphere*. 2018;2:3. doi: 10.1097/HS9.0000000000000040
11. Nilsson-Ehle H., Jagenburg R., Landahl S., et al. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol*. 2000;65:297–305
12. Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J., et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006;107:3841–3846
13. Zakai N.A., Katz R., Hirsch C., et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2214–2220
14. Technical meeting: Use and interpretation of haemoglobin concentrations for assessing anaemia status in individuals and populations. Available at: <https://www.who.int/nutrition/events/2017-meeting-haemoglobin-concentrations-anaemia-29novto1dec/en/> (accessed 31 May 2020)
15. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–2268
16. Sharma D., Suri V., Pannu A.K., Attri S.V., Varma N., Kochhar R. et al. Patterns of geriatric anemia: A hospital-based observational study in North India. *J. Family Med. Prim. Care*. 2019;8(3):976-80
17. Riva E, Colombo R, Moreo G, et al. Prognostic value of degree and types of anaemia on clinical outcomes for hospitalised older patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;69:21–30
18. Shavelle R.M., MacKenzie R., Paculdo D.R. Anemia and mortality in older persons: does the type of anemia affect survival? *Int J Hematol*. 2012;95:248–256
19. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:671–681
20. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344–361
21. Cleland J.G., Zhang J., Pellicori P., et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1:539–547

22. Schrier S.L. Approach to the Adult Patient With Anemia. Wolters Kluwer: UpToDate; 2017
23. Busti F., Campostrini N., Martinelli N., et al. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol.* 2014;5:83
24. Valent P., Orazi A., Steensma D.P., et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget.* 2017;8:73483–73500
25. McQuilten Z.K., Wood E.M., Polizzotto M.N., et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: results from a population-based data linkage study. *Cancer.* 2014;120:1686–1694
26. Mies A., Platzbecker U. Increasing the effectiveness of hematopoiesis in myelodysplastic syndromes: erythropoiesis-stimulating agents and transforming growth factor-beta superfamily inhibitors. *Semin Hematol.* 2017;54:141–146
27. Platzbecker U., Germing U., Gotze K.S., et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1338–1347
28. Roy C.N., Snyder P.J., Stephens-Shields A.J., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:480–490
29. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127:2809–2813
30. Monlezun D.J., Camargo C.A., Mullen J.T., et al. Vitamin D status and the risk of anemia in community-dwelling adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1799
31. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:564–572
32. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., et al. Inflammaging and «Garb-aging». *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28:199–212
33. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell.* 2017;168:344–361
34. den Elzen W.P., de Craen A.J., Wiegerinck E.T., et al. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus study. *Haematologica.* 2013;98:448–454
35. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28:671–681

36. Ferrucci L., Guralnik J.M., Bandinelli S., et al. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol.* 2007;136:849–855
37. Chung S.S., Park C.Y. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 2017;1:2572–2578
38. Genovese G., Kahler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371:2477–2487
39. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111–121
40. Swirski F.K.. Inflammation and CVD in 2017: from clonal haematopoiesis to the CANTOS trial. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:79–80
41. Schrier S.L. Causes and Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Adults. Wolters Kluwer: UpToDate; 2017
42. Bach V., Schruckmayer G., Sam I., et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1187–1196
43. Guyatt G.H., Patterson C., Ali M., et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med.* 1990;88:205–209
44. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89:1052–1057
45. Karlsson T.. Evaluation of a competitive hepcidin ELISA assay in the differential diagnosis of iron deficiency anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients. *J Inflamm (Lond).* 2017;14:21
46. Захарова Н.О., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Гусева В.М. Особенности анемического синдрома у гериатрических пациентов с хронической болезнью почек. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(5):275-280. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-275-280
47. Girelli D., Ugolini S., Busti F., et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107:16–30
48. Ларина В.Н., Барт В.Я., Распопова Т.Н., Ларин В.Г. Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в пожилом возрасте: анемия и кардиоренальный анемический синдром. *Кардиология.* 2014;5:22-28

49. Копылов Ф.Ю., Щекочихин Д.Ю. Анемии при хронической сердечной недостаточности. *PMЖ*. 2011;7:440-444
50. Filippatos G., Farmakis D., Colet J.C., et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267–1276
51. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374–83
52. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776–803
53. Ezekowitz J.A., O’Meara E., McDonald M.A., et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342–1433
54. Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149–60
55. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F., et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1958–66
56. Lee S.W., Kim J.M., Lim H.J., et al. Serum hepcidin may be a novel uremic toxin, which might be related to erythropoietin resistance. *Sci Rep*. 2017;7:4260
57. Poli M., Asperti M., Ruzzenenti P., et al. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*. 2014;5:86
58. Hohlbaum A.M., Gille H., Trentmann S., et al. Sustained plasma hepcidin suppression and iron elevation by Anticalin-derived hepcidin antagonist in cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol*. 2018;175:1054–65
59. Agnihotri P., Telfer M., Butt Z., et al. Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1557–65
60. Murphy M.F., Estcourt L., Goodnough L.T.. Blood transfusion strategies in elderly patients. *Lancet Haematol*. 2017;4:e453–e454

### References

1. World Health Organisation [webpage on the Internet]. Ageing and health. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed 31 May 2020)
2. Bogdanov A.N., Semelev V.N., Ty`renko V.V., Kozlov K.L. Anemic syndrome and its features in elderly and senile patients [Anemic syndrome and its specifics in senior patients]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in gerontology]. 2015;28(1):124-31. (In Russian)
3. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *Br. J. Haematol.* 2012;156(2):173-85
4. Stauder R., Valent P., Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications and management. *Blood.* 2017;131:505–514
5. Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107:1747–1750
6. Beutler E., Felitti V.J., Koziol J.A., et al. Penetrance of 845G A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet.* 2002;359:211–218
7. National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Vital Health Statist.* 1994;(32):1–407
8. Cevenini E., Cotichini R., Stazi M.A., et al. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GENetics of Healthy Ageing). *Age (Dordr).* 2014;36:949–966
9. Beutler E., West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood* 2005;106:740–745
10. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the Elderly. *HemaSphere.* 2018;2:3. doi: 10.1097/HS9.0000000000000040
11. Nilsson-Ehle H., Jagenburg R., Landahl S., et al. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol.* 2000;65:297–305
12. Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J., et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 2006;107:3841–3846
13. Zakai N.A., Katz R., Hirsch C., et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2214–2220
14. Technical meeting: Use and interpretation of haemoglobin concentrations for assessing anaemia status in individuals and populations. Available at:

<https://www.who.int/nutrition/events/2017-meeting-haemoglobin-concentrations-anaemia-29novto1dec/en/> (accessed 31 May 2020)

15. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–2268

16. Sharma D., Suri V., Pannu A.K., Attri S.V., Varma N., Kochhar R. et al. Patterns of geriatric anemia: A hospital-based observational study in North India. *J. Family Med. Prim. Care*. 2019;8(3):976-80

17. Riva E, Colombo R, Moreo G, et al. Prognostic value of degree and types of anaemia on clinical outcomes for hospitalised older patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;69:21–30

18. Shavelle R.M., MacKenzie R., Paculdo D.R. Anemia and mortality in older persons: does the type of anemia affect survival? *Int J Hematol*. 2012;95:248–256

19. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:671–681

20. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168:344–361

21. Cleland J.G., Zhang J., Pellicori P., et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1:539–547

22. Schrier S.L. *Approach to the Adult Patient With Anemia*. Wolters Kluwer: UpToDate; 2017

23. Busti F., Campostrini N., Martinelli N., et al. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol*. 2014;5:83

24. Valent P., Orazi A., Steensma D.P., et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. 2017;8:73483–73500

25. McQuilten Z.K., Wood E.M., Polizzotto M.N., et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: results from a population-based data linkage study. *Cancer*. 2014;120:1686–1694

26. Mies A., Platzbecker U. Increasing the effectiveness of hematopoiesis in myelodysplastic syndromes: erythropoiesis-stimulating agents and transforming growth factor-beta superfamily inhibitors. *Semin Hematol*. 2017;54:141–146

27. Platzbecker U., Germing U., Gotze K.S., et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1338–1347
28. Roy C.N., Snyder P.J., Stephens-Shields A.J., et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:480–490
29. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016;127:2809–2813
30. Monlezun D.J., Camargo C.A., Mullen J.T., et al. Vitamin D status and the risk of anemia in community-dwelling adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1799
31. Bacchetta J., Zaritsky J.J., Sea J.L., et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:564–572
32. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., et al. Inflammaging and «Garb-aging». *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28:199–212
33. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., et al. A red carpet for iron metabolism. *Cell.* 2017;168:344–361
34. den Elzen W.P., de Craen A.J., Wiegerinck E.T., et al. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus study. *Haematologica.* 2013;98:448–454
35. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28:671–681
36. Ferrucci L., Guralnik J.M., Bandinelli S., et al. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol.* 2007;136:849–855
37. Chung S.S., Park C.Y. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 2017;1:2572–2578
38. Genovese G., Kahler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371:2477–2487
39. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111–121
40. Swirski F.K.. Inflammation and CVD in 2017: from clonal haematopoiesis to the CANTOS trial. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:79–80
41. Schrier S.L. Causes and Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Adults. Wolters Kluwer: UpToDate; 2017

42. Bach V., Schruckmayer G., Sam I., et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1187–1196
43. Guyatt G.H., Patterson C., Ali M., et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med*. 1990;88:205–209
44. Punnonen K., Irfjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89:1052–1057
45. Karlsson T.. Evaluation of a competitive hepcidin ELISA assay in the differential diagnosis of iron deficiency anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients. *J Inflamm (Lond)*. 2017;14:21
46. Zakharova N.O., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Guseva V.M. Osobennosti anemicheskogo sindroma u geriatricheskikh pacientov s hronicheskoy boleznyu pochek [Specificity of anemic syndrome in geriatric patients with chronic kidney disease]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2020;65(5):275-280. (In Russian). doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-275-280
47. Girelli D., Ugolini S., Busti F., et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol*. 2018;107:16–30
48. Larina V.N., Bart V.Ya., Raspopova T.N., Larin V.G. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost i soputstvuiushchie zabolevaniia v pozhilom vozraste anemiia i kardiorenalni anemicheskii sindrom [Chronic heart failure and concomitant diseases in the elderly: anemia and cardiorenal anemia syndrome]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2014;5:22-8. (In Russian)
49. Kopylov F.Yu., Schekochihin D.Yu. Anemii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Anemia in chronic heart failure]. *Russkii meditsinskii zhurnal [Russian medical journal]*. 2011;7:440-444. (In Russian)
50. Filippatos G., Farmakis D., Colet J.C., et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267–1276
51. van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374–83
52. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College

of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776–803

53. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A., et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol.* 2017;33:1342–1433

54. Stabler S.P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149–60

55. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F., et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1958–66

56. Lee S.W., Kim J.M., Lim H.J., et al. Serum hepcidin may be a novel uremic toxin, which might be related to erythropoietin resistance. *Sci Rep.* 2017;7:4260

57. Poli M., Asperti M., Ruzzenenti P., et al. Heparin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol.* 2014;5:86

58. Hohlbaum A.M., Gille H., Trentmann S., et al. Sustained plasma hepcidin suppression and iron elevation by Anticalin-derived hepcidin antagonist in cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol.* 2018;175:1054–65

59. Agnihotri P., Telfer M., Butt Z., et al. Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1557–65

60. Murphy M.F., Estcourt L., Goodnough L.T. Blood transfusion strategies in elderly patients. *Lancet Haematol.* 2017;4:e453–e454

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах

**Булгакова Светлана Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail:osteoporosis63@gmail.com; SPIN-код: 9908-6292; ORCID 0000-0003-0027-1786

**Захарова Наталья Олеговна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail:nozakharova@mail.ru; SPIN-код: 8673-2311; ORCID 0000-0001-7501-830X

**Тренева Екатерина Вячеславовна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: geriatry@mail.ru; SPIN-код: 3522-7865; ORCID 0000-0003-0097-7252

**Лобинская Марина Анатольевна** - научный сотрудник отдела клинической геронтологии Автономной некоммерческой организации Научно-исследовательского медицинского центра «Геронтология», 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 116, стр. 1, оф. 321 e-mail: irinasergeevna-1991@mail.ru

#### **About the authors**

**Bulgakova Svetlana Viktorovna** - MD, PhD, the associate professor, Head of department of geriatrics and ageing endocrinology of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-mail:osteoporosis63@gmail.com; SPIN-код: 9908-6292; ORCID 0000-0003-0027-1786

**Zakharova Natalya Olegovna** -MD, PhD, professor of department of geriatrics and ageing endocrinology of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-mail: nozakharova@mail.ru; SPIN-код: 8673-2311; ORCID 0000-0001-7501-830X

**Treneva Ekaterina Vyacheslavovna** - MD, the associate professor of department of geriatrics and ageing endocrinology of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-mail: geriatry@mail.ru; SPIN-код: 3522-7865; ORCID 0000-0003-0097-7252

**Lobinskaya Marina Anatol'evna** - scientific worker, Department of clinical gerontology of the Autonomous non-profit organization research medical center «Gerontology», 125371, Moscow, Volokolamskoe sh., 116 (1), room 321, e-mail: irinasergeevna-1991@mail.ru

Статья получена: 10.12.2019 г.  
Принята в печать: 30.05.2020 г.