



Куликов И.А.¹, Демихов В.Г.²✉

¹ Клиническая больница «РЖД-Медицина», Тула, Россия

² НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Анемия пожилого и старческого возраста. Обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: поиск литературы, анализ литературы, написание текста – Куликов И.А.; редактирование текста, утверждение рукописи для публикации – Демихов В.Г.

Подана: 24.01.2022

Принята: 04.02.2022

Контакты: demix777@yandex.ru

Резюме

Цель обзора. Показать, что анемия пожилых не является неизбежным следствием старения. Несмотря на высокую распространенность анемии у пожилых пациентов, этому явлению не уделяется необходимого внимания.

Основные положения. Анемия пожилых представляет значительную проблему для здравоохранения. Это распространенное состояние у пожилых людей, которое ухудшает течение практически всех заболеваний, а также увеличивает частоту смерти от всех причин. Диагностика причин анемий в пожилом возрасте бывает затруднена из-за полиэтиологичности анемии в пожилом возрасте. Наиболее частыми этиологическими факторами анемий у пожилых являются абсолютный дефицит железа, хроническое воспаление, хроническая болезнь почек, дефицит витамина В₁₂. Большую группу составляют анемии неясной этиологии.

Заключение. Анемию пожилых следует рассматривать именно как заболевание и лечить, а не списывать ее как «неизбежное следствие старения». Диагностические алгоритмы для пациентов молодого возраста недостаточно надежны для пожилых пациентов.

Ключевые слова: анемия пожилых, дефицит железа, анемия воспаления, необъяснимая анемия пожилых, эритропоэтин, тестостерон



Kulikov I.¹, Demikhov V.²

¹ Clinical Hospital RZD-Medicine, Tula, Russia

² Research Clinical Center for Hematology, Oncology and Immunology of Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Anemia in the Elderly. A Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature searching, literature analysis and text writing by I. Kulikov; text editing and approval of the manuscript to be published by V. Demikhov.

Submitted: 24.01.2022

Accepted: 04.02.2022

Contacts: demix777@yandex.ru

Abstract

Purpose. To show that anemia is harmful to elderly patients and is not an inevitable consequence of aging. Despite the high prevalence of anemia in elderly patients, this phenomenon is not given the necessary attention by clinicians.

Background. Anemia in elderly is a significant public health problem. It is a common condition in the elderly that worsens almost all diseases and increases the incidence of all-cause death. Diagnosis of the causes of anemia in the elderly is difficult because of polyetiology of the phenomenon. The most common etiological factor of anemia in the elderly is an absolute iron deficiency, chronic inflammation, chronic kidney disease, vitamin B₁₂ deficiency. A large group is anemia of unknown etiology.

Conclusion. Anemia in elderly should be considered as a disease to be treated, as opposed to being accepted as an "inevitable consequence of aging". Today's diagnostic and treated algorithms for young and adult patients are not sufficiently reliable for elderly ones.

Keywords: anemia in elderly, iron deficiency, anemia of inflammation, unexplained anemia in the elderly, erythropoietin, testosterone

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших демографических феноменов настоящего времени является увеличение продолжительности жизни во всем мире. Впервые в истории человечества большинство людей могут рассчитывать дожить до 60 лет и более. По данным ВОЗ, ожидается, что к 2050 году население мира в возрасте 60 лет и старше составит 2 миллиарда человек по сравнению с 900 миллионами в 2015 году. Сегодня в мире проживает 125 миллионов человек в возрасте 80 лет и старше. Старение населения началось прежде всего в странах с высоким уровнем дохода, например, в Японии 30% населения уже старше 60 лет. К середине века во многих странах, таких как Чили, Китай, Исламская Республика Иран и Российская Федерация, будет такая же доля пожилых людей, как в Японии¹. В России средняя продолжительность жизни

¹ «Ageing and health» (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>).

с 2010 по 2019 год выросла с 68,94 до 73,34 года, а к 2035 году средняя ожидаемая продолжительность жизни может составить от 75,4 до 81,66 года в зависимости от варианта прогноза². Это заставляет обратить внимание на такие состояния, которым ранее не уделялось должного внимания и которые рассматривались как проявления естественного процесса старения, а не патологии. Одним из таких состояний у людей пожилого и старческого возраста является анемия.

Цель обзора – показать, что анемия пожилых не является неизбежным следствием старения. Несмотря на распространенность анемии у пожилых пациентов, этому явлению не уделяется достаточно внимания.

Распространенность анемии у пожилых

Анемия в пожилом и старческом возрасте – это нередкое состояние. Систематический обзор 34 исследований с использованием диагностических критериев анемии ВОЗ, в которых участвовали в общей сложности 85 409 человек старше 60 лет, показал следующее средневзвешенное значение распространенности анемии: 12% (3–25%) – среди людей, проживающих дома, 47% (31–50%) – среди жителей домов престарелых, 40% (40–72%) – среди госпитализированных пожилых людей [1].

На основании данных Корейского национального исследования здоровья и питания (KNHANES), распространенность анемии среди населения старше 65 лет составила 14,0%, тогда как среди населения в возрасте до 65 лет – 6,4%. Распространенность анемии была выше у женщин (12,2%), чем у мужчин (2,5%). Среди населения в возрасте >85 лет распространенность анемии между мужчинами и женщинами не показала значительных различий: 26,6% у мужчин против 22,5% у женщин. Пожилые пациенты с анемией чаще проживали в одиночестве, получали социальные пособия, у них чаще встречались недостаточный вес и наличие сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сахарный диабет (СД), рак и хроническая почечная недостаточность (ХПН) [2].

В России сведения о распространенности анемии у людей пожилого и старческого возраста отрывочные и основываются на небольших отдельных исследованиях [3, 4].

Опасность анемии пожилых

В пожилом возрасте анемия не является физиологическим состоянием. В случае отсутствия заболеваний, которые могут приводить к развитию анемии, даже у долгожителей уровни гемоглобина не выходят за пределы физиологических значений. Исследование 993 пациентов «welderly» старше 90 лет показало, что средний уровень гемоглобина у мужчин составил $13,5 \pm 1,7$ г/дл, у женщин – $12,9 \pm 1,5$ г/дл [5]. Часто анемия пожилых рассматривается как часть процесса старения, однако к ней в пожилом возрасте следует относиться как к анемии в любом другом возрасте. Даже небольшое снижение уровня гемоглобина может приводить к увеличению

² «Демография» (<https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed 23 November 2021)).



смертности. В исследовании, проведенном в Калгари, показано, что у лиц старше 66 лет снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л у мужчин ассоциируется с увеличением смертности от всех причин примерно в 3 раза, у женщин снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л приводит к увеличению смертности примерно в 3,8 раза [6]. Анемия пожилых ассоциируется с большим числом неблагоприятных исходов, включая слабость, снижение физической работоспособности, снижение мышечной силы, увеличение риска падений, когнитивное снижение и деменция, повышенный риск госпитализации и более длительного пребывания в больнице. Большинство этих ассоциаций предполагают негативное влияние анемии как таковой, независимо от сопутствующих хронических заболеваний, таких как ХБП, ХСН, и воспалительных заболеваний [7].

Этиология и патогенез анемии пожилых

У пожилых людей встречаются все виды анемии, которые возможны и в других возрастных группах. Распространенность причин анемии в пожилом возрасте показана в табл. 1.

Изменение структуры этиологии анемии с возрастом показано в когортном исследовании 4152 пациентов старше 50 лет (средний возраст 75 лет; 49% мужчины). Если в группе пациентов 50–64 лет анемия, связанная с поражением почек, была в небольшом проценте случаев, то к 85 годам и старше доля этих пациентов значительно увеличивалась, при этом доля пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА) снижалась. Доля пациентов с анемией хронического заболевания (АХЗ), B_{12} /фолиеводефицитной анемией, необъяснимой анемией пожилых (НАП) сохранялась примерно одинаковой для всех возрастов. Этиология анемии была неясной

Таблица 1

Причины анемий у пациентов пожилого возраста: данные четырех исследований [8]

Table 1

Causes of anemia among elderly patients: four studies data [8]

Этиология	Частота (%)			
Страна исследования	США-1 [9]	США-2 [10]	Италия [11]	Польша [12]
ЖДА	16,6	25,3	16,0	13,0
B_{12} и/или фолиеводефицитная анемия	14,3	<1	9,5	7,1
ЖДА и B_{12} и/или фолиеводефицитная анемия	3,4	–	–	2,4
АВЗ/АХЗ	19,7	9,8	17,4	33,1
Анемия при ХПН	8,2	3,4	15,0	1,2
Анемия при ХПП и АВЗ/АХЗ	4,3	–	–	–
НАП	33,6	43,7	26,4	28,4
Клональный гемопоэз	–	7,5	1,8	–
Другое*	–	10,3	14,4	14,8

Примечание: * расстройства, обозначенные как «Другое», широко различаются между центрами, что отражает демографические характеристики населения, дизайн исследования и схемы направления для каждого центра. В двух отчетах показатель включает значительную долю пациентов с талассемией/гемоглобинопатией; в одном из других отчетов он включает анемию из-за кровопотери и лечения рака.

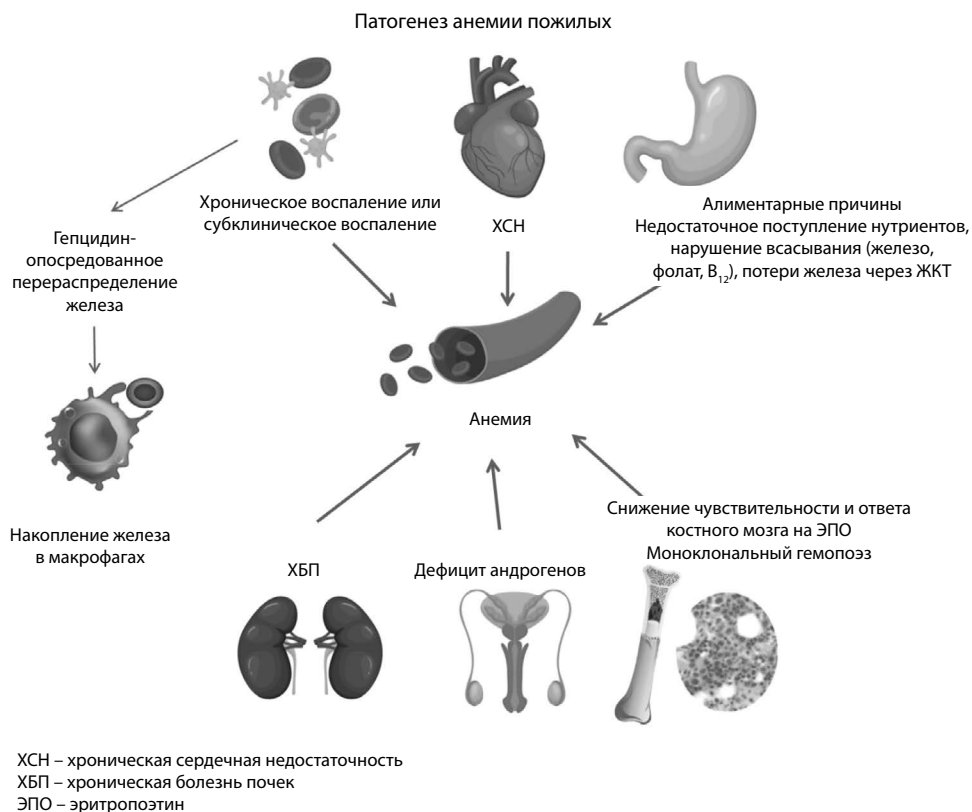


Рис. 1. Патогенез анемии пожилых [7]
Fig. 1. Pathogenesis of anemia in elderly [7]

примерно в 20% случаев. Легкая анемия чаще была связана с АХЗ и НАП, в то время как тяжелая анемия наблюдалась у пациентов с ЖДА [13].

К развитию анемии в пожилом возрасте часто приводит не один фактор, а комбинация нескольких. Патогенез анемии пожилых представлен на рис. 1.

С возрастом увеличивается число хронических заболеваний у человека, которые отягощают течение друг друга. Для пожилого и старческого возраста характерны высокие значения коморбидности. В ретроспективном исследовании 1152 пациентов старше 60 лет факторами риска развития анемии являлись возраст 80 лет и более, наличие от 2 до 4 сопутствующих заболеваний и госпитализация [12].

Диагностика анемий пожилых

До настоящего времени окончательно не определены нижние нормальные значения уровня гемоглобина в крови для лиц пожилого и старческого возраста. Настоящие нормы основаны на исследовании ВОЗ для анемий алиментарного генеза и не включали лиц старше 65 лет. Согласно определению ВОЗ анемией является



снижение концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин³. Было сделано несколько предложений по определению нижней границы уровня гемоглобина для лиц пожилого и старческого возраста.

В 2006 году на основании баз данных Scripps-Kaiser и NHANES III были предложены нижние пороговые значения гемоглобина для мужчин и женщин европейской популяции 13,2 г/дл и 12,2 г/дл соответственно, для африканской популяции – 12,7 г/дл и 11,5 г/дл соответственно. Преимуществом такого подхода стало определение пороговых значений гемоглобина для разных этнических групп, недостатком – то, что выбор здоровых субъектов основывался на лабораторных параметрах и не включал клиническую оценку [14]. На основании исследования базы данных жителей Калгари для лиц старше 66 лет получены значения нижней границы уровня гемоглобина: для мужчин – 13,6 г/дл, для женщин – 12,5 г/дл. Эти значения основаны на связи уровня гемоглобина с такими исходами, как смертность от всех причин и частота госпитализации. Недостатком такого подхода является то, что определенные значения

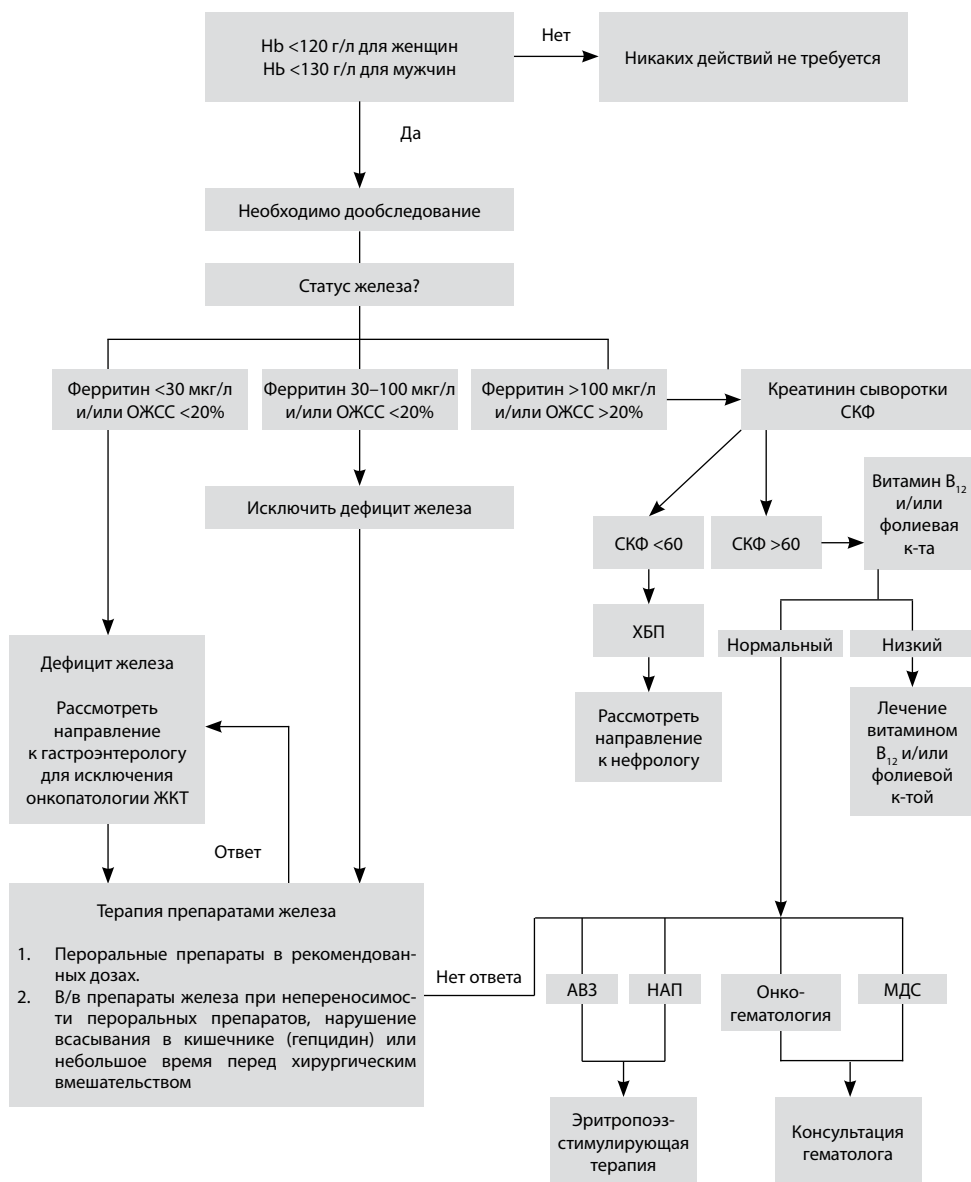
Таблица 2
Дифференциальная диагностика различных видов анемий пожилых по данным лабораторных исследований [17]

Table 2
Differential diagnosis of various types of anemia in the elderly according to laboratory tests [17]

Анемия, тип	MCV	Железо/ОЖСС	Ферритин	СОЭ/СРБ	ЭПО	СКФ	Тестостерон	Альбумин	Дополнительно
ЖДА	маленький	низкий/высокий	низ.	н	выс.	н	н	н	
АХЗ/АВ	маленький	низкий/высокий	низ.-выс.	выс.	неад.	н	н	низ.-н	
ХБП	н	н	н	н	низ.	менее 30 мл/мин	н	низ.-н	
Гипотиреоз	большой	н	н	н	выс.	н	н	н	Высокий ТТГ
B_{12}/B_9	большой	н	н	н	выс.	н	н	н	Уровень витаминов низкий, ММК – высокий
МДС	большой	н	н	н	выс.	н	н	н	Исследование костного мозга
Пониженное питание	н	н	н	н	неад.	н	низ.-н	низ.	
НАП	н	н	н	н	неад.	н	низ.-н	н	

Примечания: АХЗ – анемия хронического заболевания; АВ – анемия воспаления; н – норма; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ЭПО – эритропоэтин; ЖДА – железодефицитная анемия; МДС – миелодиспластический синдром; ММК – метилмалоновая кислота; ОЖСС – общая железосвязывающая способность; ТТГ – тиреотропный гормон; НАП – необъяснимая анемия пожилых людей.

³ Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity, Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011.



Hb – гемоглобин
 ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек
 АВЗ – анемия воспалительного заболевания
 НАП – необъяснимая анемия пожилых
 МДС – миелодиспластический синдром

Рис. 2. Алгоритм диагностики и ведения анемии пожилых [18]
Fig. 2. Algorithm for diagnosis and management of anemia in elderly [18]



слишком высокие и, например, лица старше 85 лет в большинстве случаев попадают в группу анемичных [6].

Интересно предложенное для использования в гериатрической практике определение степени анемии, основанное на клинической практике. Снижение уровня гемоглобина ниже 12 г/дл – «установленная» анемия, этот показатель одинаков для обоих полов и основан на утверждении, что у мужчин с возрастом снижается продукция тестостерона и уровень гемоглобина снижается сильнее. Ниже 10 г/дл – «анемия для исследования», т. е. при снижении уровня гемоглобина ниже этого значения в клинической практике предпринимаются действия для уточнения генеза анемии. «Опасная для жизни» – анемия ниже 6 г/дл, которая требует неотложной коррекции с помощью гемотрансфузий [15]. Рекомендации Национального управления здравоохранения Франции, опубликованные в 2014 году, включают специальный параграф для пожилых пациентов, в котором пороговым значением для переливания крови является уровень гемоглобина 7 г/дл – при отсутствии коронарной недостаточности и у бессимптомных пациентов, 8 г/дл – у пациентов с ранее существовавшим сердечно-сосудистым заболеванием, 10 г/дл – в случае плохой клинической переносимости анемии [16]. Определение нормальных нижних значений уровня гемоглобина для пациентов пожилого возраста является важной задачей, которая окончательно не решена до настоящего времени.

Дифференциальная диагностика различных видов анемий пожилых по данным лабораторных исследований представлена в табл. 2.

Алгоритм диагностики и ведения анемии пожилых представлен на рис. 2.

Характеристика отдельных видов анемий и их коррекция

Дефицит железа и анемия пожилых. Как и в любом другом возрасте, подход к диагностике и лечению дефицита железа (ЖД) у пожилых связан с определением железодефицитного синдрома. Синдром абсолютного дефицита железа диагностируется на основании:

- снижения ферритина сыворотки менее 15 мкг/л и менее 70 мкг/л при наличии воспаления⁴;
- ответа на лечение препаратами железа – увеличения уровня гемоглобина на 10 г/л через месяц лечения;
- выявления истощения запасов костномозгового гемосидерина, определяемого с помощью реакции Пирлса, которая является «золотым стандартом» диагностики абсолютного ЖД.

Нижняя граница нормы ферритина для пожилых, вероятно, должна быть выше, чем для других возрастных групп, и должна соответствовать уровню ферритина менее 100 мкг/л или уровню ферритина менее 300 мкг/л, если насыщение трансферрина железом менее 20%. При этом показатель насыщения трансферрина железом менее подвержен влиянию дополнительных факторов, таких как воспаление, при котором повышается уровень ферритина. При исследовании костного мозга,

⁴ World Health Organization; WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations, vol. 1, 2020.

полученного при стернотомии в когорте из 42 пациентов (возраст $68,0 \pm 9,5$ года, 10 женщин) с ХСНсФВ, перенесших операцию коронарного шунтирования, ЖД костного мозга был выявлен у 17 пациентов (40%). Критерии ЖД ферритин <100 мкг/л или $100\text{--}300$ мкг/л с насыщением трансферрина железом $<20\%$ имели чувствительность 82% и специфичность 72% для истинного ЖД костного мозга [19].

Причинами абсолютного ЖД и ЖДА в пожилом возрасте могут быть недостаточное поступление железа с пищей, кровотечения из верхних отделов ЖКТ (например, при язвенной болезни желудка и ДПК, ГПОД, эрозивном поражении на фоне приема АСК, носовых кровотечениях на фоне приема АСК и антикоагулянтов), нарушение всасывания железа в тонкой кишке, кровотечения из нижних отделов ЖКТ – ВЗК, колоректальный рак, геморроидальные кровотечения [20]. Выявление ЖДА у пожилого пациента всегда требует установления источника потерь железа, поэтому гастроскопия и колоноскопия являются рутинными исследованиями для этих пациентов. Внимания заслуживают оккультные кровотечения в тонкой кишке, например вследствие НПВС-энтеропатии, диагностика которых затруднена и фактически возможна только при применении видеокапсульной эндоскопии [21].

Наличие латентного ЖД без анемии оказывает такое же негативное влияние на прогноз, как и наличие ЖДА, это было показано у пациентов с ХСН. Коррекция латентного ЖД без ЖДА требуется такая же, как и коррекция манифестной ЖДА [22]. Значение ЖД у пожилых пациентов показано в проспективном продольном наблюдательном исследовании 224 пациентов (возраст 65–95 лет; 67% женщины), которые проходили лечение в отделении неотложной гериатрической помощи. ЖД был выявлен у 41% пациентов, у большинства был функциональный дефицит железа, абсолютный дефицит железа был диагностирован у 13% пациентов. Коморбидность, ЖД и изменения силы сжатия кисти были основными независимыми факторами риска плохого улучшения индекса Бартеля во время госпитализации. Выявлена значимая ассоциация между утомляемостью пациентов и ЖД, сопутствующими заболеваниями, женским полом [23].

Синдром функционального ЖД развивается вследствие избыточного образования провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , что приводит к избыточной продукции гепцидина. Гепцидин блокирует всасывание железа в тонкой кишке и накопление его в макрофагах, что приводит к снижению уровня железа в кровотоке. Функциональный ЖД лежит в основе АХЗ. Развитие АХЗ характерно для многих состояний: системные заболевания соединительной ткани, ВЗК, ХСН и др. Адекватное лечение основного заболевания позволяет провести коррекцию уровня гемоглобина, хотя далеко не всегда это дает быстрый эффект или обеспечивает необходимую коррекцию уровня гемоглобина [24]. Определение уровня гепцидина важно для оценки возможностей терапии пероральными препаратами железа (ППЖ). При уровне гепцидина более 20 нг/мл невосприимчивость к терапии ППЖ встречалась в 81,6% случаев [25].

Обычно в клинической практике для коррекции дефицита железа используются ППЖ. Возможно использование препаратов как двухвалентного железа, так и трехвалентного железа. Рекомендовано начинать терапию с препаратов двухвалентного железа, так как они обладают лучшей эффективностью, а в случае плохой переносимости – переходить на препараты трехвалентного железа, так как у них худшая эффективность, но лучшая переносимость. Однако, когда речь идет о коррекции ЖД



у пожилых, предпочтение следует отдавать парентеральным формам, так как ППЖ часто оказываются недостаточно эффективными, особенно при функциональном ЖД, и обладают худшей переносимостью [26].

Макроцитарные анемии. Популяционное перекрестное исследование 3511 лиц старше 65 лет показало, что от недостатка витамина B_{12} страдают около 5% людей в возрасте 65–74 лет и более 10% людей в возрасте 75 лет и старше. Дефицит фолиевой кислоты встречается только у 10% людей с низким уровнем витамина B_{12} [27].

Чаще всего макроцитарная анемия развивается как следствие нарушения всасывания витамина B_{12} из-за атрофии слизистой оболочки желудка или после перенесенной гастрэктомии и значительно реже из-за уменьшения поступления B_{12} с пищей. Дефицит фолиевой кислоты, напротив, всегда имеет алиментарный характер. Макроцитарная анемия у пожилых может быть симптомом алкоголизма, заболеваний печени. Отсутствие ответа на терапию B_{12} и/или фолиевой кислотой в виде ретикулоцитарного криза через 7–10 дней дает основание подозревать наличие у пациента МДС или другого заболевания крови и требует проведения стеральной пункции. Выраженный макроцитоз MCV более 130 фл и ретикулоцитоз заставляет задуматься о наличии гемолитической анемии у пациента и проведении непрямого пробы Кумбса. Макроцитарная анемия может также являться симптомом гипотиреоза. Тиреоидные гормоны напрямую воздействуют на предшественники эритроцитов и положительно влияют на продукцию эритропоэтина [29]. Наконец, макроцитарная анемия может возникать вследствие приема лекарственных средств, наиболее распространен из которых в клинической практике метформин [28].

При подтвержденном дефиците витамина B_{12} (снижении концентрации B_{12} в сыворотке менее 200 нг/мл) проводится лечение путем его внутримышечного введения по 500–1000 мкг 1 раз в сутки ежедневно 7–10 дней, а потом дозу уменьшают вдвое и продолжают лечение еще 7–10 дней. С 14–20-го дня переходят на введение препарата через день в дозе 200 мкг в течение 4–6 недель, присоединение фолиевой кислоты – по необходимости.

Необъяснимые анемии пожилых. Анемия, возникновение которой не объясняется известными причинами, называется необъяснимой анемией пожилых (НАП). Частота этого типа анемии может составлять до 44% случаев в этиологической структуре анемий у пожилых людей. Это всегда диагноз исключения. Чаще всего это нормоцитарная анемия легкой степени [17]. Подходить к объяснению причин и механизмов возникновения НАП можно с двух сторон. С одной стороны, это «эпидемиологический» подход, взгляд врача-исследователя. В этом случае развитие НАП часто связывают с неадекватной продукцией эритропоэтина (ЭПО). Метаанализ 6 исследований (2 из которых были ретроспективные когортные, 4 – проспективные когортные), проведенных с 1992 по 2011 г., показал, что уровни эритропоэтина при НАП были значительно ниже, чем при ЖДА (ОШ 0,7210; 95% ДИ 0,7052–0,7372; $P < 0,00001$) и при АХЗ (ОШ 0,8995; 95% ДИ 0,8362–0,9677; $P = 0,004$). Уровни ЭПО при НАП были немного выше по сравнению с уровнями при анемии при ХБП (ОШ 1,0940; 95% ДИ 1,0557, 1,1337; $P < 0,00001$). Во всех исследованиях наблюдалась высокая статистическая неоднородность. Однако авторы метаанализа указывают на то, что, вероятно, в группу НАП попали случаи, которые по каким-то причинам не попали в другие группы, например, в группу анемий при ХПН включали только пациентов со снижением СКФ

менее 30 мл/мин/1,73 м², при этом пациенты с умеренным снижением СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² не учитывались [30].

Попытки разработать схемы лечения НАП с помощью эритропоэз-стимулирующих препаратов предпринимаются достаточно давно, однако принципы коррекции этого состояния до настоящего времени не определены и исследований проведено крайне мало. Беспокойство вызывают прежде всего возможные сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения подобной терапии, увеличение частоты которых было отмечено при использовании дарбопоэтина у пациентов с ХСН [31].

Ретроспективное когортное исследование 570 пациентов старше 60 лет, разделенных на 4 группы – НАП, ХБП, МДС и анемии другой этиологии, показало, что ответ на терапию ЭПО регистрировался чаще в группах НАП (47%) и ХБП (54%) по сравнению с другими причинами анемии (22%), однако различия были статистически незначимыми. Также не было выявлено значимого увеличения сердечно-сосудистых событий в исследуемых когортах [32].

В группе пожилых, преимущественно афроамериканок старше 65 лет (средний возраст 76,1±7,2 года) с анемией (средний уровень гемоглобина 10,5±0,9 г/дл), было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование эпоэтина альфа для коррекции анемии. Ответная реакция определялась как увеличение уровня гемоглобина на 2 г/дл. В фазе 1 ответ был получен у 67%, в фазе 2 – у 69% пациенток, что было значимо выше, чем в группе плацебо. Лечение переносилось удовлетворительно [33].

С другой стороны, это клинический подход, взгляд клинического врача, в соответствии с которым НАП – это «неизученная» или «недостаточно изученная анемия» – анемия без выявленных основных нарушений в результате клинического обследования пациента и/или из-за отсутствия какого-либо систематического инвазивного исследования анемии в принципе. Понятие НАП может включать в себя множество состояний, которые трудны для диагностики или которым не уделяется должное внимание, то есть причину анемии у конкретного пациента можно установить. Одним из таких состояний в пожилом возрасте может быть МДС. Скорее всего, он встречается чаще, чем его выявляют. Для постановки диагноза требуется стерильная пункция, которая редко проводится, если анемия легкой степени и уровни гемоглобина остаются стабильными на протяжении длительного времени. В исследовании с участием 2702 пациентов с анемией и/или макроцитозом у 290 человек причины анемии не были объяснены на первом этапе. В дальнейшем дифференциальный диагноз был проведен среди 139 пациентов, остальные выбыли из исследования по разным причинам. Основными причинами анемии были дефицит железа (42%) и мегалобластная анемия (28%), гематологические нарушения (18%), гипотиреоз (5%), АХЗ (3%), опухоли (2%), гемолиз (1%). Из диагностированных у 25 пациентов гематологических нарушений у 14 выявлен МДС (56%). Медиана возраста пациентов с МДС составляла 80 лет [34]. Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом – еще одно состояние, которое может оказаться причиной развития анемии пожилых, однако это до конца не определено. Клональный гемопоэз связывают с ускоренным развитием атеросклероза и увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Большой проблемой является нарушение питания пожилых пациентов – как за счет снижения аппетита, уменьшения разнообразия рациона, так и за счет снижения



всасывания различных питательных веществ в ЖКТ [36]. У людей с низким социальным статусом отмечается больший дефицит нутриентов и витаминов по сравнению с людьми с более высоким социальным статусом [37]. Отдельная проблема – это питание пожилых пациентов в домах престарелых и временного пребывания. В исследование включили 257 пожилых пациентов домов престарелых со средним возрастом $78,5 \pm 7,8$ года. Общая распространенность анемии составила 54,9%. 35,8% участников исследования подвергались риску недоедания, а 8,2% страдали от недоедания. Риск анемии был в 2,12 раза выше у участников с риском недоедания и в 5,05 раза выше – у участников с недоеданием. У участников с недостаточностью питания или риском недостаточности питания наиболее частой причиной анемии была анемия хронического заболевания (57,1% и 46,5% соответственно) [38]. В исследовании, включавшем 392 госпитализированных пациента (средний возраст 84,8 года, 68,6% женщины), у 14,3% причина анемии не была обнаружена. Уровень альбумина ниже 35 г/л был у 90,9% пациентов с НАП. Была показана тесная связь уровня альбумина с анемией у пожилых людей [39].

Субклиническое воспаление (инфламайджинг) отличается от острых воспалительных реакций тем, что имеет низкую степень выраженности. Системное, неразрешенное и тлеющее хроническое воспаление, наглядно демонстрируемое 2–4-кратным увеличением сывороточных уровней белков острой фазы и/или провоспалительных цитокинов при отсутствии явной инфекции или повреждения. Хроническое субклиническое воспаление может способствовать развитию анемии у ослабленных пожилых людей из-за нарушения метаболизма железа, снижения эритропоэза и сокращения продолжительности жизни эритроцитов. «Золотой стандарт» для оценки или диагностики хронического воспаления все еще отсутствует. Для диагностики этого состояния используется широкий спектр биомаркеров, таких как цитокины и хемокины, включая членов семейства интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α [40].

Снижение функции почек с возрастом ассоциируется с развитием у госпитализированных пациентов в возрасте ≥ 65 лет хронической идиопатической нормоцитарной анемии (ХИНА). Анемия диагностировалась на основании критериев ВОЗ в течение как минимум 6 месяцев без какой-либо очевидной причины. В исследовании 116 пациентов имели ХИНА, 572 были в контрольной группе. Функцию почек определяли путем оценки клиренса креатинина (CrCl) с использованием формулы Кокрофта – Голта, MDRD и CKD-EPI. На каждую единицу снижения CrCl (1 мл/мин), MDRD-eGFR (1 мл/мин/1,73 м²) и CKD-EPI-eGFR (1 мл/мин/1,73 м²) шансы развития у пациента анемии увеличивались на 12,6%, 10,4% и 12% соответственно. Другие ковариаты в модели, которые были независимо связаны с ХИНА, включали пожилую возраст, сахарный диабет, использование ингибиторов АПФ или БРА, деменцию в анамнезе и проживание в учреждении стационарного ухода [41].

Снижение уровня тестостерона с возрастом может быть одной из дополнительных причин развития НАП у пожилых мужчин. Недостаток андрогенов у мужчин приводит к падению гемоглобина примерно на 1 г/дл без изменения уровня эритропоэтина в сыворотке, но с небольшим повышением MCV эритроцитов [42]. Тестостерон может ингибировать экспрессию гепцидина, что связывают с повышенным уровнем гемоглобина у мужчин [43]. Показано, что снижение уровня тестостерона коррелирует с увеличением частоты анемии [44]. У 95 мужчин старше 65 лет с гипогонадизмом (тестостерон < 275 нг/мл) и анемией (гемоглобин $< 12,7$ г/дл) было

показано положительное влияние заместительной терапии тестостероном. Пациенты были классифицированы как страдающие НАП (n=58) или ЖДА (n=37). Заместительная терапия тестостероном значимо приводила к увеличению гемоглобина у мужчин с НАП. В группе мужчин с ЖДА также наблюдался ответ на терапию, но он был более вариабельный и статистически незначимый. У мужчин с НАП заместительная терапия тестостероном приводила к снижению уровня гепцидина и ферритина. Снижение уровня гепцидина умеренно коррелировало с увеличением гемоглобина у мужчин с НАП, но не у мужчин с ЖДА. Таким образом, заместительная терапия тестостероном у пожилых мужчин с гипогонадизмом и НАП стимулировала эритропоэз, связанный с повышенной мобилизацией железа [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемический синдром у пациентов пожилого и старческого возраста – это распространенное состояние, которое является клинически значимым и оказывает неблагоприятное воздействие на самочувствие и продолжительность жизни. Анемию пожилых следует рассматривать именно как заболевание и лечить, а не списывать ее как «неизбежное следствие старения». Выявление причины анемии у пожилых затруднено из-за высокого уровня коморбидности. Современные лечебно-диагностические алгоритмы, используемые при анемиях в терапевтической практике, недостаточно надежны для пожилых пациентов и требуют уточнения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gaskell H., Derry S., Andrew Moore R., McQuay H.J. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8. doi: 10.1186/1471-2318-8-1.
- Chueh H.W., Jung H.L., Shim Y.J., Choi H.S., Han J.Y. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr.* 2020;20(1). doi: 10.1186/s12877-020-01918-9.
- Safuanova G.Sh., Sharipova Yu.G. Anemia in Elderly and Senile Persons in a Region with an Advanced Petrochemical Industry. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2013;15(3–6):2001–2003. (in Russian)
- Dorkina A.A., Fedoruk A.B., Vorob'ev P.A., Nekrasova N.I. Analysis of Clinical Practice in the Management of Patients with Iron Deficiency Anemia in Different Age Groups. *Clinical Gerontology.* 2005;11(10):8–14. (in Russian)
- Cevenini E. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing). *AGE.* 2013;36(2):949–966. doi: 10.1007/S11357-013-9604-1.
- Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J., Tonelli M., Klarenbach S., Hemmelgarn B.R. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 2006;107(10):841–846. doi: 10.1182/blood-2005-10-4308.
- Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the elderly. *HemaSphere.* 2018;2(3):e40. doi: 10.1097/HS9.0000000000000040.
- Means R.T. *Approach to anemia in the elderly.* Springer International Publishing; 2018:27–35.
- Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., Klein H.G., Woodman R.C. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104(8):2263–2268. doi: 10.1182/blood-2004-05-1812.
- Artz A.S., Thirman M.J. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *Journals Gerontol. – Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011;66A(8):925–932. doi: 10.1093/gerona/glr090.
- Tettamanti M. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: The 'Health and Anemia' population-based study. *Haematologica.* 2010;95(11):1849–1856. doi: 10.3324/haematol.2010.023101.
- Michalak S.S., Rupa-Matysek J., Gil L. Comorbidities, repeated hospitalizations, and age ≥80 years as indicators of anemia development in the older population. *Ann. Hematol.* 2018;97(8):1337–1347. doi: 10.1007/s00277-018-3321-x.
- Schop A. A new diagnostic work-up for defining anemia etiologies: a cohort study in patients ≥50 years in general practices. *BMC Fam. Pract.* 2020;21(1):167. doi: 10.1186/s12875-020-01241-7.
- Beutler E., Waalen J. The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107(5):1747–1750. doi: 10.1182/blood-2005-07-3046.
- Andrés E., Serraj K., Federici L., Vogel T., Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. *Geriatrics and Gerontology International.* 2013;13(3):519–527. doi: 10.1111/ggi.12017.
- Boureau A.S., de Decker L. Blood transfusion in older patients. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2019;26(3):160–163. doi: 10.1016/j.tracli.2019.06.190.
- Ershler W.B. Unexplained Anemia in the Elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2019;35(3):295–305. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.002.
- Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.



19. Beverborg N.G. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ. Hear. Fail.* 2018;11(2). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
20. Romano A.D. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11). doi: 10.3390/ijms21113821.
21. Contaldo A. The Spectrum of Small Intestinal Lesions in Patients with Unexplained Iron Deficiency Anemia Detected by Video Capsule Endoscopy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(3). doi: 10.3390/MEDICINA55030059.
22. Anand L, Gupta P. How I treat anemia in heart failure. *Blood*. 2020;136(7):790–800. doi: 10.1182/blood.2019004004.
23. Neidlein S, Wirth R, Pourhassan M. Iron deficiency, fatigue and muscle strength and function in older hospitalized patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2021;75(3):456. doi: 10.1038/S41430-020-00742-Z.
24. MacCio A, Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 2012. doi: 10.1155/2012/563251.
25. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A., He A., Goodnough L.T. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am. J. Hematol.* 2013;88(2):97–101. doi: 10.1002/AJH.23354.
26. Auerbach M., Spivak J. Treatment of Iron Deficiency in the Elderly: A New Paradigm. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2019;35(3):307–317. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.003.
27. Clarke R. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing*. 2004;33(1):34–41. doi: 10.1093/ageing/afg109.
28. Nagao T., Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *Journal of General and Family Medicine*. 2017;18(5):200–204. doi: 10.1002/jgf2.31.
29. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchala M. Anemia in thyroid diseases. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;127(5):352–360. doi: 10.20452/pamw.3985.
30. Sriram S., Xenocostas A., Lazo-Langner A. Erythropoietin in anemia of unknown etiology: A systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2016;21(4):234–240. doi: 10.1080/10245332.2015.1101972.
31. Swedberg K. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1210–1219. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.
32. Gowanlock Z., Sriram S., Martin A., Xenocostas A., Lazo-Langner A. Erythropoiesis-stimulating agents in elderly patients with anemia: Response and cardiovascular outcomes. *Blood Adv.* 2017;1(19):1538–1545. doi: 10.1182/bloodadvances.2017007559.
33. Agnihotri P. 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(10):1557–1565. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01357.x.
34. Bastida J.M. Hidden myelodysplastic syndrome (MDS): A prospective study to confirm or exclude MDS in patients with anemia of uncertain etiology. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019;41(1):109–117. doi: 10.1111/ijlh.12933.
35. Groarke E.M., Young N.S. Aging and Hematopoiesis. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2019;35(3):285–293. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.001.
36. Bianchi V.E. Role of nutrition on anemia in elderly. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2016;11:e1–e11. doi: 10.1016/j.clnesp.2015.09.003.
37. Zhu Y. Vitamin status and diet in elderly with low and high socioeconomic status: The lifelines-MINUTHE study. *Nutrients*. 2020;12(9):1–17. doi: 10.3390/nu12092659.
38. Sahin S. Prevalence of anemia and malnutrition and their association in elderly nursing home residents. *Aging Clin. Exp. Res.* 2016;28(5):857–862. doi: 10.1007/s40520-015-0490-5.
39. Frangos E. Malnutrition in very old hospitalized patients: A new etiologic factor of anemia? *J. Nutr. Heal. Aging*. 2016;20(7):705–713. doi: 10.1007/s12603-015-0641-6.
40. Tavenier J., Leng S.X. Inflammatory Pathways to Anemia in the Frail Elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2019;35(3):339–348. doi: 10.1016/j.cger.2019.03.005.
41. Anpalahan M., Savvas S., Lo K.Y., Ng H.Y., Gibson S. Chronic idiopathic normocytic anaemia in older people: the risk factors and the role of age-associated renal impairment. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017;29(2):147–155. doi: 10.1007/S40520-016-0563-0.
42. Weber J.P., Walsh P.C., Peters C.A., Spivak J.L. Effect of reversible androgen deprivation on hemoglobin and serum immunoreactive erythropoietin in men. *Am. J. Hematol.* 1991;36(3):190–194. doi: 10.1002/ajh.2830360306.
43. Bachman E. Testosterone suppresses hepcidin in men: A potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(10):4743–4747. doi: 10.1210/jc.2010-0864.
44. Roy C.N. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(4):480–490. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9540.
45. Artz A.S., Stephens-Shields A.J., Bhasin S., Ellenberg S.S., Cohen H.J., Snyder P.J. Markers of Iron Flux during Testosterone Mediated Erythropoiesis in Older Men with Unexplained or Iron-Deficiency Anemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(11):1–8. doi: 10.1210/clinem/dgaa521.