

## АНЕМИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ.

(обзор литературы)

Дубикайтис О.В., Колосков А.В.

*СПб ГУЗ «Городская больница № 26»*

*Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д.2, т. (812) 415-18-72*

*olga.dks@mail.ru*

**Резюме:** Частота встречаемости анемии увеличивается с возрастом. Наиболее частым вариантом анемии у пожилых людей является анемия хронического заболевания. Выделяют две основные группы анемии хронического заболевания: тип ревматоидного артрита и неопластический тип. В развитии анемии при хронических заболеваниях задействованы различные независимые механизмы. Наиболее хорошо изучен механизм секвестрации железа. Угнетение продукции эритропоэтина, угнетение эритроидных предшественников в костном мозге и снижение продолжительности жизни эритроцитов играет активную роль в развитии анемии. Дефицит железа у пожилых может развиваться вследствие хронической потери крови из язвенных дефектов слизистой желудка, новообразований или ангиодисплазий. Центральным регулятором гомеостаза железа в организме является белок гепсидин. Нокаут продукции гепсидина у мышей вызывает развитие гемохроматоза с мультиорганной перегрузкой железом. Наоборот, трансгенные мыши с гиперэкспрессией гепсидина погибают в результате железодефицитной анемии. Дефицит витамина В12 следует подозревать у всех пациентов пожилого возраста со снижением уровня кобаламина менее 300 пг/мл. Чаще всего это обусловлено нарушением всасывания витамина В12 вследствие увеличения желудочной pH и снижения продукции пепсина. Сложности выявления причины анемии у пожилых людей могут быть обусловлены возрастными особенностями организма.

**Ключевые слова:** анемия, пожилые люди, гемоглобин, хроническое заболевание, железо, гепсидин, витамин В12

## ANEMIA IN THE ELDERLY.

(review)

Dubikaytis O.V., Koloskov A.V.

*City Hospital № 26, St.Petersburg*

**Abstract:** The incidence and prevalence of anemia increase with age. Anemia of chronic disease is the most common form of anemia in the elderly. Distinguish two main groups of anemia of chronic disease: type of rheumatoid arthritis and neoplastic type. In the development of the anemia of chronic disease involved various independent mechanisms. The most well studied mechanism of iron sequestration. Inhibition of erythropoietin production, inhibition of erythroid precursors in the bone marrow and reduced life expectancy of erythrocytes plays an active role in the development of anemia. Iron deficiency is mainly due to chronic blood loss from ulcers, cancer, diverticula, or angiodysplasia. Hepsidin is the central regulator of systemic iron homeostasis. Knockout mice hepsidin production leads to development of hemochromatosis with multiorgan iron overload. On the contrary, transgenic mice overexpressing hepsidin die from iron deficiency anemia. Vitamin B12 deficiency should be suspected in all elderly patients with decreased levels of cobalamin below 300 pg / ml. Most frequently this is due to malabsorption of vitamin B12 due to increased gastric pH and reduce the production of pepsin. In the older population, the diagnosis of anemia may be delayed by a number of age-related conditions.

**Key words:** anemia, elderly, hemoglobin, chronic disease, iron, hepsidin, vitamin B12

Частота встречаемости анемии увеличивается у людей с возрастом. Правильная диагностика анемии является важной задачей по двум причинам: во-первых, снижение уровня гемоглобина может является первым симптомом серьезного заболевания, такого как новообразование желудочно-кишечного тракта или витамин В12 дефицитная анемия, что может иметь фатальные последствия при запоздалой диагностике. Во-вторых, анемия сама по себе утяжеляет течение различных заболеваний и может быть самостоятельной причиной развития таких неблагоприятных явлений как ограничение функциональной активности человека, развития сердечной недостаточности, деменции, увеличение токсичности препаратов при проведении химиотерапии, наступление преждевременной смерти [1,2].

Согласно рекомендациям ВОЗ анемия определяется как снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин [1]. Основанием для данного определения являются показатели среднего уровня гемоглобина у здоровых лиц. Результаты многочисленных исследований, посвященных физиологии человека подтверждают данное определение. При снижении уровня гемоглобина менее 120 г/л увеличивается секреция эритропоэтина, что свидетельствует о том, что данный уровень гемоглобина является критичным для обеспечения адекватной оксигенации тканей, при этом оптимальный уровень гемоглобина для обеспечения адекватной оксигенации тканей находится выше этого значения [3].

Вопреки общему впечатлению, старение организма само по себе вряд ли приводит к развитию анемии. Исследования свидетельствуют, что у здоровых пожилых людей средний уровень гемоглобина остается стабильным в период между 65 и 98 годами. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что уровень гемоглобина остается стабильным независимо от возраста человека [4-6], но распространенность анемии с возрастом увеличивается [1,7]. Данные факты позволяют предположить, что увеличение частоты встречаемости анемии у пожилых людей связано с увеличением общей заболеваемости в этой возрастной группе [8].

Анемия хронического заболевания, вероятно, является наиболее часто встречающейся формой анемии у пожилых лиц [9,10]. Выделяют две основные группы анемии хронического заболевания: тип ревматоидного артрита и неопластический тип. Тип ревматоидного артрита сопровождается угнетением созревания на поздних стадиях гемопоэза и является более чувствительным к эритропоэтину [10] по сравнению с неопластическим типом. Неопластический тип характеризуется угнетением более примитивных предшественников эритропоэза и чувствителен к эритропоэтину только в высоких дозах [3,11]. При анемии хронических заболеваний уменьшается продолжительность жизни эритроцитов [10]. Среди других механизмов можно отметить нарушение продукции эритропоэтина, что может являться составляющей резистентности к эритропоэтину [10,12].

Тяжесть анемии обычно совпадает с тяжестью вызвавшего её заболевания. Важно отметить, что в ряде случаев заболевание, вызвавшее анемию, остается нераспознанным. Анемия может отражать гемопоэтические нарушения, накопленные на протяжении ряда лет [10]. Это представление является достаточно близким текущему понятию старения, которое определяется как прогрессивное снижение функциональной способности различных тканей и органов, что приводит к накапливаемым с течением времени

повреждениям и проявляется увеличением концентрации циркулирующих цитокинов, которые становятся источником самоповреждения. Привлекательным последствием этого определения является возможность предположить, что коррекция анемии позволяет предотвратить или замедлить процессы старения и связанные с ним нарушения функции организма [8].

Хотя существует мнение, что тяжелая анемия сопряжена с ослаблением доставки кислорода к тканям, у больных с анемией хронического заболевания анемия обычно проявляет себя незначительно. При субкомпенсированном состоянии, потребление кислорода человеческим телом в покое в четыре раза меньше, чем доставка кислорода к тканям [13]. Увеличение потребления кислорода тканями сопровождается сдвигом вправо кривой диссоциации кислорода-гемоглобина, что является достаточным для поддержания нормальной доставки кислорода при умеренно выраженной анемии [14,15]. В экспериментах определено, что количественный кардиоваскулярный ответ наступает при развитии острой анемии с уровнем гемоглобина ниже 80 г/л [16,17]. Развитие острой анемии приводит к прогрессирующему увеличению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса [18,19], однако, эти изменения не наблюдаются у больных с медленно развивающейся анемией. Исследования, выполненные у взрослых пациентов, не выявляли изменения сердечного выброса до тех пор, пока уровень гемоглобина не снижался ниже 70 г/л или 50 % от нормального уровня [20]. Таким образом, механизмы физиологической компенсации у взрослых пациентов с хронической, умеренной анемией, отличается от изменений, наблюдаемых при тяжелой острой анемии. Очевидным недостатком этих исследований является то, что они были выполнены на пациентах находящихся в состоянии покоя. У людей получающих физическую нагрузку снижение уровня гемоглобина приводило к снижению потребления кислорода и снижению выносливости, однако неясно, в какой степени это может быть экстраполировано на пациентов с хроническими заболеваниями [21].

Как известно, анемию связывают с повышением показателя смертности при многих заболеваниях. Мета - анализ, выполненный на материалах большого количества исследований, выявил такую закономерность у больных с почечной недостаточностью [22], застойной сердечной недостаточности [23] и злокачественных новообразованиях. Однако, отмеченная взаимосвязь между анемией и повышенной смертностью не является очевидной и должна интерпретироваться осторожно. Поскольку, как анемия, так и тяжелый прогноз являются отражением тяжести основного заболевания [24]. Кроме того, некоторые показатели, такие как уровень циркулирующих цитокинов или С - реактивный

белок должны помочь провести различие между смертью от анемии и смерти от основной воспалительной патологии. В единственном исследовании с определением уровня цитокинов при сердечной недостаточности, анемия не выступала как прогностический предиктор смерти [24,25]. В другом исследовании анемия также не имела прогностического значения при учете клинической вариабельности течения заболевания [26]. Систематический анализ исследований у больных раком легкого показал, что анемия не является независимым прогностическим фактором для выживаемости в большинстве выполненных исследований, учитывающих другие клинические факторы [27]. Хотя значительное количество других исследований определяют анемию как самостоятельный прогностический фактор неблагоприятного исхода, интерпретация этих исследований нуждается во взвешенном подходе. Рутинная оценка клинических изменений является недостаточной для оценки тяжести воспалительных процессов и стрессорного ответа организма [24], что затрудняет комплексную оценку происходящих процессов. Повышенная смертность у больных с хроническими заболеваниями, сопровождающимися анемией, не должна быть напрямую привязана к этой анемии или процессами ее сопровождающимися. Лечение анемии не должно связываться с ожиданием улучшения прогноза, если анемия является простым симптомом основного заболевания [20].

Анемия хронического заболевания проявляется с высоким постоянством при системных заболеваниях и имеет черты биологического адаптационного ответа [28]. В развитии анемии при хронических заболеваниях задействованы различные независимые механизмы. Наиболее хорошо изучен механизм секвестрации железа. И всё же, угнетение продукции эритропоэтина, угнетение эритроидных предшественников в костном мозге и снижение продолжительности жизни эритроцитов играет активную роль в понижении концентрации гемоглобина. Удельный вес в развитии анемии каждого из этих механизмов не определен. В случае нескольких независимых процессов, влияющих на снижение гемоглобина можно высказать предположение о процессе эволюционной адаптации. Секвестрация железа внутри макрофагов является характерной чертой анемии хронического заболевания и может рассматриваться как положительный эффект. Железо является важным компонентом для роста многих микроорганизмов. Железо выступает в качестве катализатора инфекционных процессов и способствует росту злокачественных клеток [29].

Плазма крови обладает антибактериальным действием, которое ослабевает при добавлении железа, в то время как при железодефицитном состоянии отмечается угнетение роста бактерий [29,30]. С этих позиций гипoferремия может рассматриваться

как врожденная антибактериальная стратегия. Это может объяснить повышение частоты инфекционных осложнений у больных  $\beta$ -талассемией у которых имеет место постоянная перегрузка железом [31]. Свободное железо токсично и его концентрация жестко регулируется. В контексте увеличения оксидантного стресса, который характерен для воспаления, угнетение продукции свободных гидроксильных радикалов путем каталитической реакции с участием железа путем секвестрации железа внутри макрофагов может быть полезной для снижения продукции активных кислородных радикалов. Анемия хронического заболевания может быть полезной адаптивной реакцией за счет секвестрации железа. Снижение продукции клеток костным мозгом уменьшает потребление нутриентов во время стресса. Умеренная анемия и компенсаторное увеличение объема плазмы снижает вязкость крови, уменьшая тем самым, нагрузку на левый желудочек и может способствовать улучшению микроциркуляции и перфузии органов. Снижение пристеночного пула тромбоцитов и уменьшение расхода окиси азота может способствовать снижению тромбозов. Хотя эти гипотезы не доказаны, они также и не опровергнуты [20].

Независимо от первопричины анемии, пациенты с анемией хронического заболевания не могут мобилизовать и использовать для гемопоеза железо, присутствующее в избытке в ретикуло-эндотелиальной системе. У пациентов с данной анемией обычно определяется низкий уровень сывороточного железа, нормальный или высокий уровень трансферрина и низкая концентрация растворимых рецепторов ферритина [7,12].

Снижение клубочковой фильтрации – самое распространенное возрастное изменение. Таким образом, неудивительно, что у пожилых лиц снижается способность продуцировать эритропоэтин и развивается анемия вследствие снижения функции почек. Снижение срока жизни эритроцитов также может усиливать анемию. Этот тип анемии является нормоцитарным и нормохромным, анемия существует длительно, приводя к развитию сердечной недостаточности, снижению когнитивных способностей и летаргии. Проявления анемии могут нарушать привычную жизнедеятельность пациентов, снижать качество и продолжительность жизни. К счастью, в большинстве случаев эти состояния достаточно легко могут корректироваться введением эритропоэтина [32,33].

Железодефицитная анемия развивается главным образом вследствие хронической потери крови из язв, опухолей, дивертикулов или ангиодисплазий. Роль снижения воспроизводства крови не ясна, но она может отражать у пожилых лиц не восполненную кровопотерю (дефицит железа) имевшую место в более раннем возрасте (у женщин –

менструации, беременность и лактация). Независимо от пола пациента, причина дефицита железа должна быть исследована и определена. Отказ от этого может поставить под угрозу излечимость от ряда заболеваний (например, от рака). Дефицит железа подтверждается низким уровнем ферритина в сыворотке, высокой общей железосвязывающей способностью сыворотки и уровнем трансферрина, низкой сатурацией трансферрина, высокой концентрацией свободных рецепторов трансферрина и отсутствием запасов железа в костном мозге [7,12,34,35]. Микроцитарная, гипохромная анемия является признаком дефицита железа, но даже при отсутствии этих изменений у пожилых людей необходимо исключать дефицит железа, поскольку на цветовой показатель могут оказывать влияние и другие факторы. Исследования костного мозга для исключения дефицита железа сегодня проводятся редко. Когда концентрация железа, железо-связывающая способность и уровень трансферрина являются непоказательными, для постановки диагноза определяют концентрацию рецепторов трансферрина [8].

На сегодняшний день установлено, что главным регулятором концентрации железа в сыворотке является гепсидин [36]. Несколько важных исследований на животных и у людей выявили ключевую роль гепсидина в метаболизме железа. Нокаут продукции гепсидина у мышей вызывает развитие гемохроматоза с мультиорганной перегрузкой железом [37]. Наоборот, трансгенные мыши с гиперэкспрессией гепсидина погибают в результате железodefицитной анемии [38]. Регулирующая роль гепсидина у людей более понятна, большинство форм наследственного гемохроматоза обусловлена дефицитом гепсидина, который реализуется через мутацию гена гепсидина или через мутацию генов регулирующих его экспрессию [39,40].

Гормон гепсидин является пептидом, состоящим из 25 аминокислот, и представляет собой основной регулятор абсорбции железа и его распределения в тканях. Синтезируется гепсидин преимущественно гепатоцитами, но его невысокий уровень экспрессии в других клетках и тканях, включая макрофаги, адипоциты и мозг, может также быть важен для аутокринного и паракринного контроля метаболизма железа на локальном уровне. Процесс образования гепсидина происходит в аппарате Гольджи и только зрелый пептид, но не прогепсидин, секретруется из клетки [41].

Гепсидин действует иницируя экспорт железа через ферропортин из плазмы и внеклеточной жидкости. Ферропортин имеет рецептор для гепсидина и является у позвоночных единственным известным экспортером железа. Ферропортин представлен на клетках, которые отвечают в организме за метаболизм железа. Дуоденальные энтероциты абсорбируют пищевое железо, макрофаги в печени и селезенке повторно используют

железо из старых эритроцитов, гепатоциты депонируют железо, плацентарные трофобласты обеспечивают поступление железа для плода. Эритроидные клетки – предшественники также экспрессируют ферропортин и это позволяет предположить, что его присутствие увеличивает чувствительность предшественников к уровню циркулирующего железа и помогает им вступать на путь пролиферации и дифференцировки. Снижение содержания ферропортина, исследованное у экспериментальных животных, являлось смертельным событием из-за неспособности эмбрионального трофобласта обеспечить поступление железа от матери к эмбриону. У мышей с селективным нокаутом ферропортина (позволяющим сохранить плацентарный ферропортин) приводил к развитию тяжелой железодефицитной анемии у новорожденных мышей вследствие низкой абсорбции пищевого железа и нарушения высвобождения железа из депо в печени и макрофагов. Любопытно, что механизм транспортировки железа ферропортином остается неизвестным и это является важной задачей для изучения с целью улучшения нашего понимания метаболизма железа [36,42].

Дефицит витамина В12 следует подозревать у всех пациентов пожилого возраста со снижением уровня кобаламина менее 300 пг/мл. Примерно у 15% этих пациентов отмечается повышение уровня метилмалоновой кислоты или гистидина, что также свидетельствует о дефиците витамина В12. Другим признаком этой патологии является увеличение количества ретикулоцитов в ответ на введение витамина В12. В большинстве случаев дефицит обусловлен нарушением всасывания витамина В12 вследствие увеличения желудочной рН (ощелачивание) и снижения продукции пепсина. Важно отметить, что дефицит витамина В12 может иметь место и при отсутствии анемии. В этом случае, основной манифестацией дефицита витамина В12 являются неврологические нарушения, включающие периферическую нейропатию, дисфункцию дорзальных колон спинного мозга и нарушение когнитивных функций. Учитывая высокую степень риска развития дефицита витамина В12 в пожилом возрасте, некоторые авторы предлагают проводить соответствующий скрининг у пожилых людей. Когда при дефиците витамина В12 развивается анемия она обычно гипорегенераторная, макроцитарная и сочетается с панцитопенией различной степени выраженности [43,44].

В 17 - 32 % случаев причина анемии остается неизвестной [1]. Эти случаи представляют широкий диапазон ситуаций, включающий и неадекватное обследование, ранние случаи миелодисплазии и нарушение функции почек. Некоторые из этих случаев связаны с ранним истощением эритроидных предшественников и нарушением продукции эритропоэтина. Исследования взаимоотношений эритропоэтина и уровня гемоглобина в различных возрастных группах дают противоречивые результаты. Исследователи [45] не

выявили существенной разницы между продукцией эритропоэтина у лиц с анемией в возрастной группе старше 65 лет по сравнению с группой менее 65 лет. Однако, другие авторы продемонстрировали, что продукция эритропоэтина в ответ на анемию была скомпрометированной у лиц старше 70 лет [46]. Представляется возможным предположить, что нарушение продукции эритропоэтина может являться причиной анемии у некоторых пожилых людей и рекомендовать исследование уровня эритропоэтина у пожилых пациентов в рамках проводимого обследования [8].

У пожилых лиц диагноз анемии может быть затруднен множеством возрастных условий, таких как стертость клинических симптомов или из-за приписывания проявления симптомов слабости, утомляемости, снижения когнитивных функций возрасту или ранее существующим заболеваниям. Продолжаются исследования, изучающие необходимость обследования для выявления анемии у пожилых лиц. Известны многочисленные случаи, когда отказ от такого обследования приводил к проблемам со своевременным выявлением новообразований. Однако не следует делать вывод, что все анемии у пожилых являются проявлением рака или возраста этих людей. Учитывая высокую распространенность сопутствующей патологии у пожилых лиц, следует учитывать, что анемия может иметь иные, вполне устранимые причины [8].

Очень важно для выявления гипорегенераторной анемии выполнять исследование ретикулоцитов. Уровень ферритина, при отсутствии воспаления, позволяет оценить реальные запасы железа в организме [47]. Снижение ферритина менее 15 нг/мл свидетельствует о дефиците железа и необходимости начинать терапию [7,47]. Анемию хронического заболевания следует заподозрить, когда у пациента выявляется низкий уровень железа сыворотки, нормальный или высокий уровень ферритина и низкий уровень растворимых рецепторов трансферрина. У больных с неоплазией, так же как и у больных с ревматоидным артритом, в большинстве случаев терапия эритропоэтином является эффективной [3,48-50]. Оценка уровня эритропоэтина и состояния клубочковой фильтрации должна выполняться у всех пациентов со сниженным уровнем гемоглобина поскольку, как уже неоднократно было отмечено, недостаток эритропоэтина может вносить свою лепту в патогенез анемий. Кроме того, исследование костного мозга должно выполняться во всех случаях панцитопении (кроме дефицита витамина В12, когда следует использовать определение уровня витамина в сыворотке), подозрении на миелофтиз (включая инфекцию костного мозга), рака или фиброза, а также, если причину анемии не удалось установить менее инвазивными методами. При каждом исследовании костного мозга для исключения диагноза миелодисплазии необходимо выполнять цитогенетическое

исследование и проточную цитометрию, а также для оценки запасов железа должна выполняться окраска на железо и кольцевые сидеробласты [8].

### **Литература.**

1. Anía B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1997. – Vol. 45. – P. 825-831.
2. Schrijvers D., Highley M., De Bruyn E., et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents // *Anticancer Drugs.* – 1999. – V. 10. – P. 147-153.
3. Gabrilove J. Overview: erythropoiesis, anemia, and the impact of erythropoietin // *Semin. Hematol.* – 2000. – V. 37. – Suppl. 6. – P. 1-3.
4. Zauber N.P., Zauber A.G. Hematologic data of healthy very old people // *JAMA.* – 1987. – V.257. – P. 2181-2184.
5. Inelmen E.M., Alessio M.D., Gatto M.A., et al. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people at home: some results of an Italian multicentric study // *Aging.* – 1994. – V. 6. – P. 81-89.
6. Quaglino D., Ginaldi L., Furia N., et al. The effect of age on hemostasis // *Aging (Milano).* – 1996. – V. 8. – P. 1-12.
7. Smith D.L. Anemia in the elderly // *Am. Fam. Physician.* – 2000. V. 62. – P. 1565-1572.
8. Balducci L. Anemia, cancer and aging // *Cancer Control.* - 2003. - V. 10. – P. 478-486
9. Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., et al. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients // *Mayo. Clin. Proc.* – 1994. - V. 69. – P. 730-735.
10. Krantz S.B. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease // *Am. J. Med. Sci.* – 1994. – V. 307. – P. 353-359.
11. Cleeland C.S., Demetri G.D., Glaspy J., et al. Identifying hemoglobin levels for optimal quality of life: results of an incremental analysis // *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 18. – P. 2215.
12. Daly M.P. Anemia in the elderly // *Am. Fam. Physician.* – 1989. – V. 39. – P. 129-136.
13. Majdpour C., Spahn D.R., Weiskopf R.B. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance // *Crit. Care. Med.* – 2006. – V. 34. – Suppl. – P. S102-S108.
14. Hébert P.C., Van der Linden P., Biro G., et al. Physiologic aspects of anemia // *Crit. Care. Clin.* – 2004. – V. 20. – P. 187-212.

15. Thomas D. The physiology of oxygen delivery // *Vox Sang.* - 2004. – V. 87. – Suppl. 1. –P. 70-3.
16. Ick B.E., Rigolet M., Van Der Linden P.J. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia // *Anesthesiology.* – 2000. – V. 93. – P. 1011-1016.
17. Van der Linden P., De Hert S., Mathieu N., et al. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth // *Anesthesiology.* – 2003. – V. 99. – P. 97-104.
18. Bowens C. Jr., Spahn D.R., Frasco P.E., et al. Hemodilution induces stable changes in global cardiovascular and regional myocardial function // *Anesth. Analg.* – 1993. – V. 76. – P. 1027-1032.
19. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia // *JAMA.* – 1998. – V. 279. – P. 217-221.
20. Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response // *CMAJ.* – 2008. – V. 179. – P. 333-337.
21. Gledhill N., Warburton D., Jamnik V. Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power // *Can. J. Appl. Physiol.* – 1999. – V. 24. – P. 54-65.
22. Volkova N., Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/ hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2006. – V. 47. – P. 24-36.
23. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure // *Am. Heart. J.* – 2005. – V. 149. – P. 391-401.
24. Caro J.J., Salas M., Ward A., et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // *Cancer.* – 2001. – V. 91. – P.2214-2221.
25. Bolger A.P., Doehner D., Sharma R. Anaemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance // *Circulation.* – 2002. – V.106. – P. S570-S571.
26. Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y., et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – V. 165. – P. 2237-2244.
27. Watine J. Prognostic evaluation of primary non-small cell lung carcinoma patients using biological fluid variables. A systematic review // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2000. – V.60. – P. 259-273.
28. Mazess RB. Biological adaptation: aptitudes and acclimatization. In: Watts ES, Johnston FE, Lasker GW, editors. Biosocial interrelations in population adaptation. The Hague: Mouton; -2008. – P. 9-18.

29. Weinberg ED. Iron depletion: a defense against intracellular infection and neoplasia // *Life Sci.* – 1992. – V.50. – P. 1289-1297.
30. Afzali B., Goldsmith D.J. Intravenous iron therapy in renal failure: Friend and foe // *J. Nephrol.* – 2004. – V.17. – P. 487-495.
31. Zurlo M.G., De S.P., Borgna-Pignatti C., et al. Survival and causes of death in thalassaemia major // *Lancet.* – 1989. – V.2. – P. 27-30.
32. Tong E.M., Nissenson A.R. Erythropoietin and anemia // *Semin. Nephrol.* – 2001. – V. 21. – P. 190-203.
33. Chronic Kidney Disease. In: *Healthy People 2010. Vol 1.Objectives for Improving Health. Part A: Focus Areas 1-14.* US Dept of Health and Human Services - 2000.
34. Chiari M.M., Bagnoli R., De Luca P., et al. Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1995. – V. 43. – P. 767-771.
35. Abramson S.D., Abramson N. “Common” uncommon anemias // *Am. Fam. Physician.* – 1999. – V. 59. – P.851-858.
36. Nemeth E., Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism // *Acta Haematol.* – 2009. – V. 122. – P. 78–86.
37. Viatte L., Lesbordes-Brion J.C., Lou D.Q., et al. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice // *Blood.* – 2005. – V. 105. – P. 4861–4864.
38. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A., et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – V. 99. – P. 4596–4601.
39. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI., et al. Hepcidin in iron overload disorders // *Blood.* – 2005. – V. 105. – P. 4103–4105.
40. Young B., Zaritsky J. Hepcidin for Clinicians // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – V. 4. – P. 1384–1387.
41. Valore E.V., Ganz T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin // *Blood. Cells. Mol. Dis.* – 2008. – V. 40. – P. 132–138.
42. Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L., et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis // *Cell. Metab.* – 2005. – V. 1. – P. 191–200.
43. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – V. 156. – P. 1097-1100.
44. Sumner A.E., Chin M.M., Abrahm J.L., et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – V.124. – P. 469-476.

45. Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: the effects of age and gender // *J. Lab. Clin. Med.* – 1995. – V.126. – P. 57-64.
46. Nafziger J., Pailla K., Luciani L., et al. Decreased erythropoietin responsiveness to iron deficiency anemia in the elderly // *Am. J. Hematol.* – 1993. – V.43. – P.172-176.
47. Ahluwalia N., Lammi-Keefe C.J., Bendel R.B., et al. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminate-analysis approach for differentiation // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – V.61. – P. 590-596.
48. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D., et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice: Procrit Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – V.15. – P. 1218-1234.
49. Demetri G.D., Kris M., Wade J., et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – V. 16. – P. 3412-3425.
50. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W., et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – V. 19. – P. 2865-2874.