

УДК 616.155.94

АНЕМИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

¹Калюта Т.Ю., ¹Кажекин О.А., ²Солдатова О.А.

¹Частное учреждение образовательная организация высшего образования

«Медицинский университет «Реавиз», Саратов

²Клиники Медицинского университета «Реавиз», Самара

Резюме. Анемический синдром считается одной из «эпидемий» двадцатого века. Показано отрицательное влияние анемии на прогноз при широком спектре клинических состояний, и в практике терапевта анемия встречается у каждого третьего больного или даже чаще. Разработанные рекомендации по диагностике и лечению анемий не учитывают её полиморбидности у пожилых пациентов, и отрицательного влияния ряда терапевтических тактик (таких, как агрессивная терапия препаратами железа, переливание крови) на прогноз. При этом часто встречается и обратная ситуация, когда анемия остаётся без внимания, и без лечения. Поскольку анемия является модифицируемым фактором риска у пожилых пациентов, актуальны дальнейшие исследования в этой области и разработка интегральных подходов к лечению таких пациентов с учётом полиморбидности у пожилых и частой встречаемости поливалентной анемии у этих пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Ключевые слова: анемия, фактор риска, прогноз, стандарты диагностики и лечения анемии.

Для цитирования: Калюта Т.Ю., Кажекин О.А. Анемия у лиц пожилого возраста в практике терапевта: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 5. – С. 91–102. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.10>

ANEMIA IN ELDERLY PATIENTS IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹Kalyuta T.Yu., ¹Kazhekin O.A., ²Soldatova O.A.

¹Private Institution of Higher Education 'Saratov Medical University 'Reaviz,' Saratov

²Clinics of the Medical University 'Reaviz,' Samara

Abstract. Anemia was considered one of the epidemics of the twentieth century. Anemia demonstrated its negative impact on the prognosis in many clinical conditions. One in three patients seen by a general practitioner has anemia. Currently available guidelines on the diagnosis and treatment of anemia do not consider its polymorbidity in elderly patients, as well as the negative impact of some therapeutic tactics (such as aggressive iron therapy, blood transfusion) on the prognosis. On the other hand, anemia often remains untreated. Since anemia is a modifiable risk factor in elderly patients, further studies aimed at the development of integrated treatment approaches with the consideration of polymorbidity and high prevalence of polyvalent anemia in these patients are highly relevant.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.



Key words: anemia, risk factor, prognosis, diagnostic and treatment standards.

Cite as: Kalyuta T.Yu., Kazhekin O.A. Anemia in elderly patients in general medical practice: current approaches to diagnosis and treatment // Bulletin of Medical University Reaviz. – 2020. – № 5. – P. 91–102. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.10>

Актуальность проблемы анемии для врачей разного профиля

Внимание к проблеме анемического синдрома не только со стороны узких специалистов – гематологов, но и со стороны врачей широкого профиля, в частности терапевтов, растёт в каждом году [26, 31]. Так, количество обзорных статей, отражённых на сайте PubMed, с ключевым словом «анемия», выросло с 8,571 за промежуток с 2000 до 2010 года до 9,269 за промежуток с 2011 до 2020 года. А общее число публикаций с данным ключевым словом достигает 69,601. Очевидно, что проанализировать такое число работ достаточно сложно, и в помощь практическому врачу создаются на основе новых знаний о патогенезе, диагностических подходах и возможностях терапии анемии клинические рекомендации, освещающие современные аспекты диагностики и лечения анемий.

При этом анемия редко выступает в качестве самостоятельной нозологической единицы, а чаще является осложнением основного заболевания. Это создаёт специфику применения дифференциально-диагностического этиологического поиска и подходов к терапии. Очевидно, что этиотропная терапия анемии – наиболее эффективный подход к нормализации уровня гемоглобина, и в этом есть преимущество по сравнению с патогенетическим подходом к лечению большинства терапевтических нозологий. Ликвидация причины анемии во многих случаях возможна, и при нормализации уровня гемоглобина у пациента уменьшаются риски неблагоприятных исходов, ассоциированных с анемией. Таким образом, анемию можно считать модифицируемым фактором риска здоровью, что накладывает на врачей-клиницистов ответственность за её активный поиск и коррекцию. С другой стороны, диагности-

ческий поиск при анемии часто заставляет врача применять свои знания на практике в широком спектре диагностических моделей, что делает затруднительным для многих докторов реализацию полного обследования и систематичного подхода к проблеме. Для оптимизации данного процесса создаются рекомендации по диагностике анемий различного генеза, и их большое число также говорит о повышенном внимании к проблеме анемии в терапевтической практике. Так, среди тринадцати проектов рекомендаций по профилю «гематология», которые обсуждаются в настоящее время экспертами Национального Гематологического Общества РФ, пять рекомендаций касаются анемического синдрома: «Серповидно-клеточная анемия», «Анемия Даймонда-Блекфана», «В12-дефицитная анемия», «Фолиеводефицитная анемия», «Железодефицитная анемия» [31].

По эпидемиологическим данным Российской Федерации (РФ) и зарубежных стран, у взрослых людей наиболее часто встречаются железодефицитная (ЖДА), фолиево-дефицитная анемия, В12-дефицитная анемия, анемия хронического заболевания.

Согласно статистике, на первом месте стоит ЖДА, и она составляет до 80 % от всех анемий у взрослых [25]. В высокоразвитых странах примерно 12 % женщин страдают ЖДА, а у четверти наблюдается скрытый дефицит железа [40]. В пожилом возрасте, наоборот, отмечается преобладание мужчин с дефицитом железа [40, 41].

По данным Всемирной организации здравоохранения, по распространенности ЖДА страны делятся на те, в которых отмечается умеренное число больных с ЖДА (от 5 до 19,9 %), на те, в которых выявляется средний уровень распространённости ЖДА – от 20 до 39,9 %, и страны с высоким

уровнем ЖДА – от 40 % и более [17, 18]. По причине высокой распространённости ЖДА основная масса научных исследований, посвящённых анемиям, до недавнего времени касалась именно железодефицитных состояний, с акцентом на лиц молодого возраста, что отразилось на создании и утверждении в 2010 году в РФ ныне действующих рекомендаций по ведению ЖДА у взрослых и детей. Это «Национальный Стандарт Российской Федерации «Протокол ведения больных «Железодефицитная Анемия», утверждённый в 2005 году [34, 38]. При этом проблема анемий другой этиологии остаётся менее изученной. Хотя и существуют Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1750н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (динамическое наблюдение, лечение)» (МКБ-10: D59.3), и Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1279н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи после трансплантации аллогенного костного мозга (обследование и коррекция лечения)» (D59 Приобретенная гемолитическая анемия), но эти стандарты касаются редких случаев анемий [32, 33]. При этом для таких достаточно распространённых у взрослых патологий, как В12-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, анемия хронического заболевания, не утверждено пока рекомендаций. Аналогичные рекомендации существуют для пациентов детского возраста, а проекты рекомендаций для взрослых находятся в стадии обсуждения [31]. Рекомендаций по ведению пациентов с различными типами анемий, которые бы учитывали специфику пожилого и старческого возраста, пока не разработано. Хотя, это признаётся целесообразным, и данной проблеме отечественные авторы посвящают свои обзорные работы [6]. При этом В12-дефицитная анемия является одной из самых распространенных анемий, частота выявления которой варьирует в

разных возрастных группах: после 60 лет дефицит витамина В12 обнаруживают у одного из 50 человек, а после 70 лет – у каждого 15-го [2, 4, 7, 15, 19, 25, 35]. В соответствии с этим, в некоторых странах концентрацию витамина В12 в сыворотке крови определяют пожилым лицам в порядке диспансеризации [36]. Данных о распространённости дефицита фолиевой кислоты и фолиеводефицитной анемии в России нет [36]. Установлена связь с низкой материальной обеспеченностью, злоупотреблением алкоголем и распространённостью наследственных гемолитических анемий [36]. Распространённость дефицита фолатов в мире значительно снизилась в результате обязательного во многих странах обогащения продуктов питания фолиевой кислотой [1]. Отдельного внимания заслуживают так называемые «анемия хронического заболевания» и «анемия при болезнях почек», для которых, в отличие от ЖДА и В-12-дефицитной или фолиеводефицитной анемии, характерен нормальный размер эритроцитов, т.е. эти анемии по своим морфологическим характеристикам эритроцитов – нормохромные нормоцитарные [21]. Эпидемиологические данные доступны не для всех состояний, связанных с нормоцитарной нормохромной анемией, а наиболее распространённой причиной нормоцитарной нормохромной анемии является «анемия хронического заболевания» [21]. Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40 % больных с солидными новообразованиями [42]. Слабая степень анемии встречается в 30 %, средняя степень – в 9 % и тяжёлая анемия – в 1 % случаев [42]. Wiess et al. показали предполагаемый процент распространённости основных причин анемии при хронических заболеваниях (инфекции – от 18 % до 95 %, рак – от 30 % до 77 %, аутоиммунные заболевания – от 8 % до 71 %, хронические заболевания почек и воспаления – от 23 % до 50 % [21]. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54 % (слабая сте-

пень – 39 %, средняя – 14 % и тяжелая – 1 %) [39]. Анемия чаще встречается при раке легкого (71 %) и опухолях женской репродуктивной системы (65 %) и возрастает с числом полученных курсов лечения [39]. Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60–80 %), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 71,6 % на момент диагностики) [39].

Частота анемий у лиц старше 65 лет превышает 10 %, старше 85 лет – 20 %, в стационарах анемический синдром обнаруживается в среднем у 40 % [3, 14].

Поскольку пожилой и старческий возраст – это возраст полиморбидности, то следует ожидать увеличения доли АХЗ в структуре анемий у пожилых по сравнению с более молодыми, а также наиболее вероятно – развитие у них поливалентной анемии.

По данным А.Л. Верткина, опубликовавшим исследование на 2473 больных с острым коронарным синдромом без подъема ST, у 1595 (64,5 %) из них была выявлена анемия, в т. ч. у 1482 (92,9 %) – гипохромная [23].

Большое внимание, ввиду распространенности среди пожилых ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, привлекает внимание анемия при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [37]. При этом доля железодефицитных анемий среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляет, по данным разных авторов, от 37 до 70 % [28]. Так, по данным Р. Раджеш и соавторов, анемия выявляется у трети пациентов с ХСН, ассоциируется с более старшим возрастом, артериальной гипертонией, наличием хронической болезни почек (ХБП), сахарным диабетом 2 типа, более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и сопровождается повышенным риском повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Рекомендации по диагностическому поиску и лечебной тактике у таких пациен-

тов в настоящий момент включены в рекомендации по ведению пациентов с ХСН и достаточно подробно разработаны, обширный клинический опыт уже накоплен, и достаточно много научных работ по этой теме опубликовано [43].

Таким образом, исходя из имеющейся статистики, врачу общей практики следует ориентироваться на частое обнаружение анемии у пациентов пожилого возраста. При этом врачу любого профиля стоит помнить, что отрицательный вклад анемии в прогноз пациента модифицируется нормализацией уровня гемоглобина, что обсуждается ниже.

Диагностические алгоритмы при анемии

Существующие диагностические алгоритмы поиска причины анемии, как указывалось выше, утверждены в РФ на настоящий момент только для железодефицитной анемии у взрослых (и детей) [38]. Железодефицитная анемия представляет собой самостоятельную нозологическую форму, имеющую код D-50 в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) [30]. Однако, в большинстве случаев, ЖДА носит не столько алиментарный характер, позволяющий вынести её в основную нозологию, сколько является осложнением другого основного заболевания.

Процесс диагностического поиска при этом рекомендуется организовывать из последовательных этапов: 1) выявления анемического синдрома; 2) определения (подтверждения) железодефицитного характера анемии; 3) поиска причины заболевания, лежащего в основе дефицита железа у данного больного [38]. Первый этап обычно заключается в обнаружении, согласно критериям анемии по ВОЗ, и ГОСТу РФ, снижения уровня гемоглобина крови: ниже 120 г/л (7,5 ммоль/л) у женщин и 130 г/л (8,1 ммоль/л) у мужчин [38]. Второй этап несколько сложнее, и во многих работах указывается на недостаточную специфич-

ность общепринятых тестов для подтверждения железодефицитного характера анемии. Однако, согласно вышеупомянутому стандарту, «установлением железодефицитного характера анемии является определение клинических проявлений сидеропении, морфологических признаков дефицита железа в эритроцитах, снижения уровня сывороточного железа, запасов железа в организме» [38]. Поэтому на втором этапе протоколом предусмотрено для всех пациентов с анемией, помимо определения уровня эритроцитов и гемоглобина, проведение «расширенного» общего анализа крови – определение цветового показателя, среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации его в эритроците, а также исследование уровня железа сыворотки крови [38]. Для некоторых пациентов может быть проведено исследование уровней трансферрина и ферритина сыворотки крови, ОЖССС, десфералового теста и определение объёма кровопотери через ЖКТ с помощью радиоактивного хрома [38]. При дефиците железа цветовой показатель, как правило, становится ниже 0,85 (норма 1,0), среднее содержание гемоглобина в эритроците (среднее корпускулярное содержание гемоглобина – МСН – ниже 24 грамм, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах – ниже 30 г/дл [38]. У некоторых больных может наблюдаться тромбоцитоз, исчезающий после коррекции анемии [38]. Определение причины дефицита железа выполняется, по ГОСТу, на третьем этапе, «в соответствии с требованиями, предусмотренными иными протоколами ведения больных (язва желудка, лейомиома матки и др.)» [38]. При этом, хоть стандарт по ЖДА непосредственно и не предусматривает назначения расширенного инструментального обследования пациента при выявлении у него анемии, но лечащий врач имеет возможность клинически обосновывать диагностический поиск в соответствии с предполагаемой причиной анемии по стандартам обследования при соответствующей нозологии, и этот поиск

осуществить. Это значительно расширяет возможности дифференциально-диагностического поиска причины анемии, начиная с амбулаторного этапа обследования. Однако, как показывает клиническая практика, в подавляющем большинстве случаев анемия остаётся нераспознанной, и поиска по поводу неё не производится.

Разрабатываемый в настоящий момент стандарт ведения пациентов с подозрением на дефицит витамина В12 как причину анемии, содержит рекомендации по проведению биохимического анализа крови, включающего определение общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, ЛДГ, общего билирубина, свободного билирубина, концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови [35]. Проект рекомендаций по фолиево-дефицитной анемии содержит возможность определения уровня в сыворотке ферритина, железа, железосвязывающей способности сыворотки, трансферрина, насыщения трансферрина железом, гомоцистеина для определения функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы; проведения прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для исключения аутоиммунной гемолитической анемии [36].

К сожалению, несмотря на внимание к проблеме «анемии хронического заболевания», проектов рекомендаций по её ведению с учётом всех возможных причин её развития пока не создано. Поскольку под «анемией хронического заболевания» чаще всего подразумевают анемию при онкологических процессах, и анемию при почечной недостаточности, то при обнаружении нормоцитарной нормохромной анемии у пациентов с соответствующими нозологиями в диагностическом поиске врач руководствуется «Национальными рекомендациями «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек», и отечественными «Практическими рекомендациями по лечению анемии у онкологических больных» 2015 года [39, 42]. При этом, согласно утверждённому стандарту, при выявлении анемии на фоне

ХБП, простое сочетание «наличия ХБП и снижения гемоглобина» не является основанием для диагноза «почечной» анемии [42]. В целом диагноз почечной анемии устанавливается после исключения анемии другого происхождения [42]. Это заставляет практического врача совершать широкий дифференциально-диагностический поиск для поиска этиологии анемического синдрома.

Таким образом, существующие в РФ на настоящий момент рекомендации по ведению пациентов с анемией, не столько ограничивают возможности дополнительного обследования, как это часто воспринимается при необходимости строгому следованию рекомендациям и стандартам, в среде практических врачей, а, наоборот, дают клиницисту полный «карт-бланш» для подробного обследования пациента. Практическому врачу важно это понимать и применять для осуществления ранней диагностики патологического процесса, являющегося причиной анемии, и своевременного применения этиотропной терапии.

Таким образом, на 2020 год в своей клинической практике для дифференциально-диагностического поиска при обнаружении анемии врач может пользоваться следующими нормативными документами РФ:

1. Национальный стандарт Российской Федерации «Протокол ведения больных «Железодефицитная анемия».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1750н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (динамическое наблюдение, лечение)» (МКБ-10: D59.3).

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1279н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи после трансплантации аллогенного костного мозга (обследование и коррекция лечения)» (D59 Приобретенная гемолитическая анемия).

4. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек».

5. Национальные рекомендации «Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных».

Прогностическое влияние анемии при различных нозологиях

Отрицательное прогностическое влияние анемического синдрома, вносящее независимый вклад в прогноз хронических и острых состояний и заболеваний у лиц разного пола и возраста, описано во многих исследованиях. Так, анемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН [20, 29]. Каждый из факторов (анемия, сердечная и почечная недостаточность) увеличивает риск летального исхода на 100 %, их сочетание – на 300 % [27]. В метаанализе, объединившем результаты исследований с участием 153.180 больных с ХСН, продемонстрировано увеличение риска смерти, связанного с анемией (стандартизованное ОР 1,46 при 95 % ДИ от 1,26 до 1,69) без различий по влиянию на прогноз между больными со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [29]. При этом показано, что коррекция даже слабой степени анемии у больных ХСН может привести к значительному улучшению насосной функции сердца и снижению функционального класса СН (NYHA) [29].

Развивающаяся при анемии системная гипоксия утяжеляет течение ИБС.

Отклонения показателей красной крови, по нашим данным, ухудшают прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда [22]. По данным А.Л. Верткина, у пациентов с ЖДА тяжелой (Hb < 70 г/л) и средней степени (Hb 70–90 г/л) риск развития инфаркта миокарда статистически значимо выше, чем у больных с анемией легкой степени (уровень Hb 90–120 г/л) или нормальным уровнем Hb (97,3 % и 93,7 % против 84,2 % и 78,4 % соответственно; $p < 0,05$) [23]. Наличие

анемии влияет на показатели электрокардиограммы (ЭКГ) [20]. Связь низкого накопления железа в организме с сердечно-сосудистыми событиями и различными электрокардиографическими параметрами была исследована многими авторами [20]. В частности, показано наличие связи между низкими запасами железа и такими ЭКГ-показателями повышенной аритмогенности, как наличие фрагментированных QRS (fQRS), увеличение интервала Tpeak-Tend (Tp-e), увеличение соотношения Tp-e/QT и TP-e/QTc [20]. Дефицит железа способствует развитию сердечной недостаточности и фиброза миокарда, кроме того, он ассоциирован с тромбоцитозом, что ведет к прогрессированию тромбообразования [29].

При острой хирургической патологии и при проведении плановых хирургических вмешательств анемия является предиктором неблагоприятного исхода [26].

Таким образом, актуально рассмотрение анемии как модифицируемого фактора риска здоровью, и изучение вопросов дифференциальной диагностики и терапии анемий, особенно у пожилых, полиморбидных пациентов.

Подходы к терапии анемии в соответствии с действующими стандартами

В РФ с 2005 года действует утверждённый приказом от 28 февраля 2005 г. № 169 МЗРФ «Стандарт медицинской помощи больным железодефицитной анемией» [34], а в 2015 году вышли пересмотренные Федеральные «Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии» [34]. Однако в основном эти документы касаются тактики ведения женщин детородного возраста с анемией, у которых менструальные кровопотери служат основной причиной её развития. Подходы к терапии анемии у пожилых, в том числе при дефиците железа, обсуждаются в рекомендациях по ведению пациентов с ХСН [29]. Они предусматривают применение препаратов железа перорально и внутривенно. Стан-

дарты по терапии анемии при ХБП и анемии при онкологических процессах, как указывалось выше, также действуют в РФ. Они подразумевают применение эритропоэтина, поливитаминов и микроэлементов (железа) для коррекции анемии.

Что касается терапии анемии при B12- и фолиево-дефицитных состояниях у взрослых, то отечественные рекомендации находятся в стадии обсуждения, в связи с чем ниже приводится анализ существующих клинических исследований, посвящённых этим вопросам.

Результаты интервенционных клинических исследований при анемии у взрослых

В настоящее время у взрослых пациентов проведено более 300 клинических исследований, в которых изучены аспекты эпидемиологии и терапии АХЗ, из них 270 – интервенционные, т.е. в них изучались различные терапевтические подходы к коррекции «анемии хронического заболевания» [9]. В большинстве этих проектов исследованы безопасность и эффективность эритропоэтинов, препаратов железа, роскадустата, поливитаминов. В целом можно говорить о положительном влиянии применения этих лекарств на прогноз у пациентов с анемией, связанной с ХПН, однако не получено достаточно данных о соотношении эффективности и безопасности таких препаратов при сохранной функции почек.

Из 479 исследований, посвящённых железодефицитной анемии у взрослых, 385 – интервенционные, из них 234 проекта – это исследования, проведённые на лицах старше 65 лет [10]. Опубликованный в 2020 году метаанализ результатов исследований по ЖДА свидетельствует о том, что восполнение запасов железа и восстановление нормального уровня гемоглобина улучшает прогноз пациентов [5].

По сравнению в большом объёме исследований, посвящённых и ЖДА, и анемии при ХПН, лечебные стратегии при анемии у пациентов с ХСН не так широко изучены: в

настоящий момент доступны данные лишь о 13 клинических исследованиях на эту тему, из них 2 – неинтервенционные. Из 10 интервенционных исследований по анемии при ХСН в 9 изучено влияние терапии препаратами железа, и лишь в одном из них – эритропоэтина [11]. Результаты применения эритропоэтина – положительные: у пациентов с симптоматической ХСН и анемией дарбепоедин альфа повышал и поддерживал концентрацию гемоглобина и улучшал качество жизни и толерантность к нагрузкам [13]. Результаты применения препаратов железа также положительно оцениваются в обзоре, опубликованном в 2018 году [8]. Хотя было доказано, что пероральная терапия железом не приносит никакой пользы таким пациентам, но рандомизированные контролируемые исследования показывают значительное улучшение симптомов и качества жизни при внутривенном лечении железом в течение 6–12 месяцев [8]. На настоящий момент отсутствуют данные о долгосрочной эффективности, безопасности и влиянии такой терапии на тяжелые исходы, такие как смерть и госпитализация [8]. Четыре крупных исследования в настоящее время набирают пациентов и дадут окончательные ответы на эти нерешенные вопросы [8].

При анализе вмешательств, оцененных в широкомасштабных клинических исследованиях у пациентов с анемией, складывается впечатление о недооценке возможной положительной роли терапии железом при анемии на фоне ХПН, и недооценке возможной пользы эритропоэтинов у лиц с анемией и ХСН. Возможно, целесообразно изучение в проспективных клинических исследованиях сочетанного применения препаратов железа и эритропоэтина.

Из двадцати исследований, посвящённых В12-дефицитной анемии, 13 являются интервенционными, все проведены на взрослых, в основном на женщинах при беременности, и основным компонентом терапии являлся витамин В12, хотя в девяти из них применялась поливитаминотерапия

(фолиевая кислоты, комплексные витаминные добавки). Опубликованные результаты этих исследований (для большинства из них они доступны) не дают представления о влиянии терапии В12-дефицитной анемии на прогноз. Таким образом, влияние изолированной терапии витамином В12 у пожилых при анемии недостаточно исследовано.

Что касается фолиево-дефицитной анемии, то она исследована в основном только у беременных женщин, девочек-подростков и у детей в единичных клинических исследованиях [12]. У лиц старше 40 лет применение фолиевой кислоты с целью коррекции анемии и оценки влияния такой терапии на прогноз в крупномасштабных клинических исследованиях не проводилось. Пока опубликованы только результаты пилотного исследования, проведённого на 27 пациентах в возрасте 46–56 лет Stanger O. и соавторами, свидетельствующее о положительном влиянии терапии фолиевой кислотой на снижение уровней гомоцистеина и улучшение показателей, отражающих состояние сосудистой стенки [16].

Стратегия коррекции анемии способом переливания крови показала пользу только при определённых состояниях (периоперативные периоды и уровень гемоглобина < 7,5 g/dL), а для пациентов с хронической анемией лёгкой степени (выше 90 г/л) она считается нецелесообразной ввиду преобладания риска над пользой [26].

Что касается стратегии применения поливитаминов для терапии пациентов с анемией и онкологией, то она часто незаслуженно считается провоцирующей онкологические процессы. Применению витаминов при онкологических процессах посвящено много исследований, и они показывают безопасность и эффективность такой терапии, в том числе высокодозовой [24].

Выводы

Анемический синдром – часто встречающаяся проблема у лиц любого возраста, особенно у пожилых. Коморбидность таких

пациентов создаёт предпосылки для существования поливалентной анемии. Анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты и витамина B12 у пожилых, мало исследована. При этом разработаны подходы к диагностике и терапии ЖДА, анемии при ХБП, но не существует интегрального подхода к диагностике и лечению анемического синдрома с учётом частой его поливалентности в ре-

альной клинической практике. Создание такого подхода позволит врачам-терапевтам более эффективно обследовать и лечить пациентов с анемией, особенно лиц пожилого возраста, у которых анемия является важным модифицируемым фактором неблагоприятного прогноза при целом ряде коморбидных состояний, включая ИБС, ХСН, ХПН, оперативные вмешательства.

Литература / References

- 1 Allen L.H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency // Food and Nutrition Bulletin. Food Nutr Bull. 2008; 29, 2 SUPPL.
- 2 Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009;89:693S-696S. – URL: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26947A> (дата доступа 07.10.2020).
- 3 Anker S.D., Colet J.C., Filippatos G. et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart Fail. 2009;11(11):1084–1091.
- 4 Borch K, Liedberg G. Prevalence and incidence of pernicious anemia. An evaluation for gastric screening. Scand J Gastroenterol 1984;19:154–60. <https://doi.org/10.1080/00365521.1984.12005702>
- 5 Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. Eur J Haematol. 2020 Mar;104(3):153-161. <https://doi.org/10.1111/ejh.13345>. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31715055; PMCID: PMC7031048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715055/>
- 6 Kansagara D, Dyer E, Englander H, et al. Treatment of Anemia in Patients with Heart Disease: A Systematic Review. Department of Veterans Affairs (US); 2011 Oct. PMID: 22279637 Free Books & Documents. Review.
- 7 Kocak R, Paydas S. Pernicious anemia in Turkey. Int J Hematol 1992;55:117–9.
- 8 McCullough PA, Uhlig K, Neylan JF, Pergola PE, Fishbane S. Usefulness of Oral Ferric Citrate in Patients With Iron-Deficiency Anemia and Chronic Kidney Disease With or Without Heart Failure. Am J Cardiol. 2018 Aug 15;122(4):683-688. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.062>. Epub 2018 May 19. PMID: 29961562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961562/>
- 9 Official Database “Clinical Trials.gov” URL [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = Anemia + of + Chronic + Disease&term = &cntry = &state = &city = &dist = \(date of access 12.09.2020\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = Anemia + of + Chronic + Disease&term = &cntry = &state = &city = &dist = (date of access 12.09.2020))
- 10 Official Database “Clinical Trials.gov” URL [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = Anemia %2C + Iron + Deficiency&age_v = &age = 2&gndr = &type = Intr&slt = &Search = Apply \(date of access 12.09.2020\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = Anemia %2C + Iron + Deficiency&age_v = &age = 2&gndr = &type = Intr&slt = &Search = Apply (date of access 12.09.2020))
- 11 Official Database “Clinical Trials.gov” URL [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = chronic + heart + failure + anemia&term = &cntry = &state = &city = &dist = \(date of access 12.09.2020\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = chronic + heart + failure + anemia&term = &cntry = &state = &city = &dist = (date of access 12.09.2020))
- 12 Official Database “Clinical Trials.gov” URL [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = folic + anemia&age_v = &age = 1&age = 2&gndr = &type = &slt = &Search = Apply \(date of access 12.09.2020\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond = folic + anemia&age_v = &age = 1&age = 2&gndr = &type = &slt = &Search = Apply (date of access 12.09.2020))
- 13 Ponikowski P. et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 20;49(7):753-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.024>. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17306703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306703/>
- 14 Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J. et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 2015;36(11):657-668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>
- 15 Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr 2004;24:299–326. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440>
- 16 Stanger O, Semmelrock HJ, Wonisch W, Bös U, Pabst E, Wascher TC. Effects of folate treatment and homocysteine lowering on resistance vessel reactivity in atherosclerotic subjects. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Oct;303(1):158-62. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.036715>. PMID: 12235246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235246/>

- 17 Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2) (дата доступа 07.10.2020)
- 18 WHO/NHD. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control: A guide for programme managers, 2001. (дата доступа 07.10.2020)
- 19 Yildirim T, Yalcin A, Atmis V, Cengiz OK, Aras S, Varlı M, et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;60:344–8. URL <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.01.001> (дата доступа 17.10.2020)
- 20 Yilmaz E, Aydin E. The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography // *J Electrocardiol*. 2020 Dec 8;64:76–79. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.11.015. Epub ahead of print. PMID: 33352333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352333/>
- 21 Yilmaz G, Shaikh H. Normochromic Normocytic Anemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.Electronic book. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565880/#article-25985.s3> (дата доступа 07.10.2020)
- 22 Bugrova I.A., Kalyuta T.YU., Korsunova E.N., SHvarc YU.G. Otkloneniya pokazatelej krasnoj krovi u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami – epidemiologiya, prognoz i podhody k lecheniyu // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 62–67.
- 23 Vertkin A.L., Hovasova N.O., Laryushkina E.D., SHamaeva K.I. Anemiya. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachej. – М.: Eksmo-Press; 2014.
- 24 Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitaminy i onkopatologiya: sovremennyy vzglyad s pozicij dokazatel'noj mediciny // *Russkij medicinskij zhurnal*. – 2020. – № 12. – С. 1199–1205. – URL: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Vitaminy_i_onkopatologiya_sovremennyy_vzglyad_s_pozicij_dokazatelynoy_medicyny/#ixzz6haHETucn (date of access 12.10.2020)
- 25 Idel'son LI, Vorob'ev PA. ZHelezodeficitnye anemii. Rukovodstvo po gematologii / pod red. V.I. Vorob'eva. – Moskva, N'yudiamed; 2005. – С. 171–190.
- 26 Kalyuta T.YU., Kazhekin O.A., Ilyasova T.A., Kochenkova O.V. Prognosticheskoe znachenie anemicheskogo sindroma u planovykh hirurgicheskikh pacientov (obzor literatury) // *Aktual'nye problemy mediciny*. – 2020. – Tom 43, № 1. – С. 165–175.
- 27 Kopylov F.YU., SHCHekochihin D.YU. Anemii pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti // *Russkij Medicinskij Zhurnal*. – 2011. – № 7. – С. 440–449.
- 28 Kropova O.E., SHindina T.S., Maksimov M.L., Galyavich A.S., Aleksandrova E.B. Terapiya zhelezodeficitnoj anemii v geriatricheskoy praktike // *Russkij medicinskij zhurnal*. – 2020. – № 12. – С. 59–64. – URL: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Terapiya_ghelezodeficitnoj_anemii_v_geriatricheskoy_praktike/#ixzz6hZlwgk5s
- 29 Mareev V.YU., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (HSN) // *Serdechnaya nedostatochnost'*. – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40.
- 30 Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikaciya boleznej i problem, svyazannykh so zdorov'em. Desya-tyj peresmotr (MKB–10), ZHeneva, VOZ, 1995; tom 1 i 2.
- 31 Nacional'noe Gematologicheskoe Obshchestvo (Rossijskaya Federaciya). Perechen' peresmatrivaemykh rekomendacij. Elektronnyj resurs. – URL: https://npngo.ru/novosti/nauchnye_publicatsii/obsuzhdenie_klinicheskikh_rekomendatsiy (data obrashcheniya 09/09/2020).
- 32 Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. № 1279n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi posle transplantacii allogennogo kostnogo mozga (ob-sledovanie i korrekciya lecheniya)». – URL: <https://base.garant.ru/70332722/> (data dostupa 13.11.2020).
- 33 Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 29 dekabrya 2012 g. № 1750n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi pri atipichnom gemolitiko-uremicheskom sindrome (dinamicheskoe nablyudenie, lechenie)» (MKB-10: D59.3). – URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pr_MZ_RF_1750n.pdf (data dostupa 13.11.2020).
- 34 Prikaz ot 28 fevralya 2005 g. № 169 Ministerstva Zdravoohraneniya i Social'nogo Razvitiya Rossijskoj Federacii ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshchi bol'nym zhelezodeficitnoj anemiej. Elektronnyj resurs. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId = 1&documentId = 85787> (data obrashcheniya 19/09/2020).

- 35 Proekt klinicheskikh rekomendacij po V12-deficitnoj anemii. Nacional'noe Gematologicheskoe Obshchestvo (Rossijskaya Federaciya). – URL: <https://clck.ru/Sc7rd> (data obrashcheniya 29/09/2020)
- 36 Proekt klinicheskikh rekomendacij po folievo-deficitnoj anemii. Nacional'noe Gematologicheskoe Obshchestvo (Rossijskaya Federaciya). – URL: https://npngo.ru/novosti/nauchnye_publicatsii/obsuzhdenie_klinicheskikh_rekomendatsiy (data obrashcheniya 19/09/2020)
- 37 Radzhesh R., Gaskina A.A., Villeval'de S.V., Kobalava ZH.D. Klinicheskie associacii anemii u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2020 god. № 4. – URL: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/klinicheskie-assotsiatsii-anemii-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoj-nedostatochnostyu/> (data dostupa 17.10.2020)
- 38 Rumyanec A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zhelezodeficitnoj anemii. – 2015 god. – 43 str. Elektronnyj resurs. – URL: <https://nodgo.org/sites/default/files/%D0%96%D0%94%D0%90%20%28%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.%29.pdf> (data obrashcheniya 15/09/2020).
- 39 Snegovoj A.V., Aapro M., Davidenko I.S. i dr. Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu anemii u onkologicheskikh bol'nyh // Zlokachestvennye opuholi. – 2015. – No 4, specvypusk. – S. 316–326. – URL: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2015/2-01.pdf> (data dostupa 07.11.2020)
- 40 Sokur T.N., Dubrovina N.V., Fedorova YU.V. Principy profilaktiki i lecheniya zhelezodeficitnyh anemij u beremennyh // Consilium medicum. – 2007. – Tom 09. – № 2 – URL: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/07_02/58.shtml (data dostupa 11.10.2020).
- 41 Cvetkova O.A. Mediko-social'nye aspekty zhelezodeficitnoj anemii. Russkij medicinskij zhurnal – 2009. – № 5. – URL: https://www.rmj.ru/articles/gematologiya/Medikosocialnye_aspekty_ghelezodeficitnoy_anemii/#ixzz6hZf7pyss (data dostupa 07.10.2020).
- 42 Shilo V.YU., Dobronravov V.A. Zemchenkov A.YU. i dr. Nacional'nye rekomendacii «Diagnostika i lechenie anemii pri hronicheskoy bolezni pochek». – Moscow, 2004. – URL: <https://clck.ru/EnU6s> (data dostupa 18.09.2020).
- 43 Shilov A.M., Mel'nik M.V., Retivyh O.N., Kim I.R. Korrekciya zhelezodeficitnoj anemii pri hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti // Russkij medicinskij zhurnal. – 2005. – № 19. – S. 1254–1258. – URL: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Korrekciya_ghelezodeficitnoy_anemii_pri_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti/

Авторская справка

Калюта Татьяна Юрьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, начальник научно-исследовательского отдела, Медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Кажекин Олег Александрович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, заместитель руководителя филиала по клинической работе, Медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Солдатова Оксана Александровна

кандидат медицинских наук, Врач-кардиолог, Клиники Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Статья поступила 30.08.2020

Одобрена после рецензирования 16.09.2020

Принята в печать 30.09.2020

Received August, 30th 2020

Approved after reviewing September, 16th 2020

Accepted for publication September, 30th 2020