

Анемия в практике терапевта и принципы ее коррекции

✎ В.М. Чернов^{1, 2}, И.С. Тарасова^{1, 2}, А.Г. Румянцев^{1, 2}

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

² Кафедра онкологии и гематологии Педиатрического факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В статье представлен обзор литературы по распространенности, причинам, механизмам развития и возможностям лечения анемического синдрома, сопровождающего различные внутренние болезни — хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, злокачественные новообразования, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника. Отдельно обсуждаются причины анемии у лиц пожилого возраста. Коррекция анемии не только улучшает состояние больных и повышает качество их жизни, но и улучшает течение и исход основного заболевания. Рассматриваются возможности различных методов лечения анемии — трансфузий эритроцитов, применения эритропоэтина и препаратов железа.

Ключевые слова: анемия, внутренние болезни, трансфузии эритроцитов, эритропоэтин, препараты железа.

Анемия может быть самостоятельным заболеванием или синдромом при разных болезнях. Мысль о необходимости лечения анемического синдрома при различных внутренних болезнях возникла задолго до проведения соответствующих исследований. Врачами давно было замечено, что лечение любой анемии благотворно сказывается на больном, улучшая его самочувствие, повышая защитные силы организма, работоспособность и **качество жизни (КЖ)**. В последние годы было показано, что анемический синдром при различных заболеваниях и связанная с ним гипоксия не только отражаются на самочувствии больных, но и влияют на течение основного процесса. Течение некоторых хронических заболеваний сопровождается развитием **анемии хронических болезней (АХБ)**, которая имеет сложный патогенез и рассматривается как самостоятельная нозологическая форма. Сейчас уже не вызывает сомнения, что коррекция анемии значительно улучшает течение

хронических заболеваний почек (ХЗП) и застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Для лечения анемии используют переливание эритроцитарной массы, препараты железа (пероральные и парентеральные) и **эритропоэтин (ЭПО)**, а также их сочетание.

В США осознание важности этой проблемы привело к созданию в 2000 г. Национального комитета действия по анемии (National Anemia Action Council), в котором работают эксперты в области диагностики и лечения анемии (гематологи, нефрологи, онкологи, кардиологи и другие специалисты). Имеется насущная необходимость в создании подобного комитета и в России.

Анемия при ХЗП

Хронические заболевания почек развиваются постепенно, приводя рано или поздно (через несколько лет или несколько десятков лет) к нарушению функции почек. Возникают ХЗП вследствие **сахарного диабета (СД)**, артериальной гипертензии, хронического гломерулонефрита, поликистоза почек и ряда других заболеваний [1].

Контактная информация: Чернов Вениамин Михайлович, chernov@niidg.ru

В США насчитывается 19,5 млн. людей с ХЗП. Прогрессирование ХЗП приводит к развитию **конечной стадии почечного заболевания** (КСПЗ), требующей проведения гемодиализа или трансплантации почки. Сахарный диабет и артериальная гипертензия являются основными причинами КСПЗ (45 и 27% соответственно всех новых случаев КСПЗ) [2].

Анемия служит частым осложнением ХЗП и возникает главным образом вследствие неспособности почек секретировать достаточное количество ЭПО для стимуляции эритропоэза. Существуют и дополнительные факторы, способствующие развитию анемии: дефицит железа, острые или хронические воспалительные заболевания, отравление алюминием, дефицит фолиевой кислоты, гипотиреоз и др. [3–7].

Основной задачей терапии у пациентов с впервые установленным диагнозом ХЗП является замедление прогрессирования заболевания, для чего необходимо контролировать **артериальное давление** (АД), а у пациентов с СД – гликемию. Особое внимание следует уделять профилактике и лечению уремических осложнений, нарушений питания, заболеваний костей, ацидоза и сопутствующих заболеваний, особенно **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ).

Клинические последствия анемии при ХЗП изучены лучше, чем при других состояниях. Анемия приводит к поражению почти каждого органа, способствует развитию **гипертрофии левого желудочка** (ГЛЖ), приводит к нарушению когнитивных функций, снижению переносимости физических нагрузок, ухудшению КЖ и ослаблению иммунного ответа [8–11]. У пациентов с КСПЗ тяжелая анемия ассоциируется с увеличением сроков госпитализации, стоимости лечения и смертности [12–17].

Программа исследования исхода заболеваний почек Национального фонда заболеваний почек США (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – NKF-K/DOQI) рекомендует поддерживать у пациентов с КСПЗ **концентрацию гемоглобина в крови** (КГК) 110–120 г/л. Такую же КГК надо поддер-

живать у пациентов с ХЗП, у которых нет КСПЗ, несмотря на отсутствие исследований по долгосрочным эффектам поддержания такой КГК у этих больных.

Консенсус в отношении оптимальной КГК при различных стадиях ХЗП не достигнут. Современные медицинские центры рекомендуют начинать лечение анемии при КГК ≤ 100 г/л, хотя связанные с анемией осложнения могут возникать уже при КГК ≤ 110 г/л [18, 19].

Эритропоэтин, появившийся в конце 1980-х годов, стал широко использоваться при анемии в качестве эффективной и хорошо переносимой терапии. Клиническая польза ЭПО доказана у тысяч пациентов с ХЗП (до и во время проведения диализа). Недостаток ЭПО состоит в том, что из-за относительно короткого периода полувыведения препарат следует назначать 2–3 раза в неделю.

Относительно недавно появился дарбэпоэтин- α – препарат более длительного, чем ЭПО, действия (период полувыведения у него составляет 25 ч против 8,5 ч у ЭПО). Дарбэпоэтин- α следует назначать менее часто: например, пациентам, которые получали ЭПО 1 раз в неделю, дарбэпоэтин- α вводят 1 раз в 2 нед.

Скорость доставки железа к эритрону может быть сдерживающим фактором для эритропоэза у пациентов с ХЗП. При этом восполнить дефицит железа пероральными препаратами часто не удается, что требует применения внутривенных препаратов железа (в том числе в комбинации с ЭПО).

Эффективность **внутривенного сахарата железа (Венофер)** изучали у 33 больных ХЗП, не получающих диализ и ЭПО, которые ранее принимали для коррекции анемии пероральные препараты железа [20]. В течение 6 мес пациентам вводили 1 г сахарата железа (5 инъекций по 200 мг элементарного железа). Через 3 мес после начала терапии у 67% больных отмечено увеличение КГК и гематокрита. У 1/3 пациентов ответа на терапию не получено, хотя коэффициент насыщения трансферрина железом и концентрация ферритина в сыворотке крови были высокими (т.е. запасы железа не огра-

ничивали эритропоз у этих пациентов). Таким образом, внутривенные препараты железа продемонстрировали преимущество перед пероральными препаратами.

Введение сахара железа (Венофер) в дозе 300 мг 1 раз в месяц у больных с КСПЗ позволяет снизить дозу ЭПО, необходимую для поддержания целевой КГК 120 г/л. В ходе исследования было выявлено, что у больных ХЗП в преддиализном и диализном периодах потребность в железе различается: при КСПЗ пероральные препараты железа в большинстве случаев неэффективны из-за продолжающихся потерь железа при диализе. Скорость выведения железа из организма больше, чем максимальная скорость его всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Венофер может использоваться для лечения анемии у больных ХЗП, находящихся на гемодиализе и получающих поддерживающую терапию ЭПО. В исследовании D.S. Silverberg et al. было показано, что одновременное применение внутривенного сахара железа в течение 6 мес позволяет на 61–76% снизить дозу ЭПО, необходимую для поддержания гематокрита $\geq 33\%$ (в зависимости от режима терапии) [21, 22]. Таким образом, использование препарата Венофер у пациентов с ХЗП позволяет значимо повысить эффективность терапии ЭПО и при этом снизить ее стоимость.

Анемия при ССЗ

Неблагоприятное влияние анемии на сердечно-сосудистую систему хорошо изучено при ХЗП, ЗСН и **злокачественных новообразованиях** (ЗН).

Показано, что у больных ХЗП в преддиализном периоде анемия является независимым фактором риска развития ГЛЖ [23, 24]. Риск развития ГЛЖ увеличивается на 6–32% при снижении КГК на каждые 5–10 г/л. Были выявлены 3 фактора риска развития ГЛЖ у пациентов с ХЗП: КГК, систолическое АД и исходная масса левого желудочка. Снижение КГК ассоциировалось с большим риском развития или повторного

возникновения сердечной недостаточности и с увеличением смертности [25].

В исследовании, включавшем около 67 000 пациентов с КСПЗ, которым был начат диализ, показано, что низкий гематокрит ассоциируется с увеличением риска госпитализации и смертности от ССЗ в течение одного года [26]. У больных ХЗП, у которых анемия была скорректирована, наблюдался ряд благоприятных эффектов: снижение АД, уменьшение массы левого желудочка и ишемии миокарда [27].

Застойная сердечная недостаточность представляет собой серьезную проблему для индустриально развитых стран: в США около 5 млн. больных страдают от ЗСН и ежегодно регистрируется примерно 400 тыс. новых случаев [28–30]. При этом ЗСН ассоциируется с высокими показателями заболеваемости и смертности [31–33]. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что снижение КГК часто отмечается при ЗСН. У госпитализированных с ЗСН пациентов КГК в среднем составляла 120 г/л и снижалась по мере нарастания тяжести сердечной недостаточности [30]. Кроме того, концентрация эндогенного ЭПО повышается с нарастанием тяжести ЗСН [30, 32, 33].

Предложено несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь анемии и ЗСН. Сердечная недостаточность зачастую осложняется нарушением функции почек, которое может приводить к снижению продукции ЭПО. Низкий сердечный выброс, особенно при тяжелой ЗСН, может приводить к нарушению функции костного мозга [34]. Другим потенциальным механизмом развития анемии является правожелудочковая недостаточность, приводящая к венозному застою с синдромом мальабсорбции и недостаточностью питания [35]. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения ЗСН также может ингибировать синтез ЭПО [36]. Кроме того, при ЗСН наблюдается системное воспаление с активацией ряда цитокинов, которые могут вовлекаться в развитие анемии.

В ряде крупных клинических исследований была показана взаимосвязь между ане-

мией и неблагоприятными исходами при ЗСН. Более низкие значения КГК и гематокрита у пациентов с ЗСН ассоциированы с повышенным риском смерти. Ретроспективный анализ исследований по дисфункции левого желудочка показал, что сниженный гематокрит был независимым фактором риска смерти [37]. У пациентов с прогрессированием ЗСН подтверждено наличие обратной корреляции между КГК и смертностью. Кроме того, низкая КГК ассоциировалась с необходимостью срочной трансплантации сердца [38].

Коррекция анемии у пациентов с тяжелой ЗСН оказывает положительный эффект. В неконтролируемом исследовании для коррекции анемии у 26 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA) использовали подкожное введение ЭПО (средняя доза 5227 МЕ в неделю) в сочетании с внутривенными препаратами железа (средняя доза 185,1 мг в неделю) [39, 40]. Лечение привело к повышению гематокрита (с 30,1 до 35,9%, $p < 0,001$) и КГК (с 102 до 121 г/л, $p < 0,001$), а также концентрации железа в сыворотке и коэффициента насыщения трансферрина железом. У 24 из 26 пациентов отмечалось улучшение состояния с уменьшением функционального класса по NYHA в среднем на одну ступень. У пациентов также отмечалось улучшение функции почек, сокращение потребности в диуретиках и уменьшение количества госпитализаций на 91%.

В лечении **инфаркта миокарда** (ИМ) достигнуты большие успехи, но риск смерти от ИМ в пожилом возрасте остается высоким. Наличие анемии приводит к ухудшению исхода ИМ. В ретроспективном исследовании [41], включавшем около 79 тыс. пациентов в возрасте старше 65 лет, установлена сильная обратная связь между гематокритом при поступлении и 30-дневной смертностью. У пациентов с гематокритом более 33% выживаемость в течение 30 дней составила 82,8%, при гематокрите 30,1–33% — 70%, а при гематокрите 27,1–30% — 64,1%. Кроме того, анемия

значительно чаще влияла на прогноз, чем это считали ранее. Таким образом, анемия может быть важным и недооцениваемым фактором риска у пациентов с ИМ [42].

Проведение гемотрансфузий для коррекции анемии может быть полезно у пожилых пациентов, госпитализированных по поводу ИМ [41]. В ретроспективном исследовании было показано, что проведение гемотрансфузий приводит к снижению смертности у пациентов с гематокритом $< 30\%$ и может быть эффективным даже у пациентов с гематокритом 33%. Таким образом, лечение анемии может стать важным компонентом терапии ИМ.

У пациентов со **злокачественными новообразованиями** симптомы ССЗ встречаются довольно часто и включают одышку при физической нагрузке, тахикардию и повышенное пульсовое АД [43]. Анемия является частым состоянием у пациентов с ЗН и играет ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых симптомов. Тяжесть этих симптомов зависит не только от степени анемии, но также от других характеристик пациента — возраста, вида ЗН и изначальной функции сердца и легких [43].

Анемия при СД

В США ежегодно диагностируется приблизительно 800 тыс. новых случаев СД, из них 90–95% случаев — СД 2-го типа [44, 45]. Приблизительно у 50% пациентов с СД развивается диабетическая невропатия, а у 35% — диабетическая нефропатия [46]. Сахарный диабет является ведущей причиной КСПЗ в США: 43% всех новых случаев КСПЗ обусловлены диабетической нефропатией [47].

Одной из причин осложнений СД является гипергликемия любой степени. Она оказывает непосредственное действие на нервы и мышцы, а также, возможно, и на другие ткани, поэтому при СД продукция ЭПО в ответ на анемию может быть неадекватно низкой. Возможным механизмом снижения продукции ЭПО может быть гликозилирование липопротеида низкой

плотности или его рецептора, что приводит к нарушению взаимного распознавания.

По мере прогрессирования СД в результате гликозилирования утолщается базальная мембрана клубочков нефронов, что приводит к повышению внутривисцерального давления и в итоге к ХЗП, снижению продукции ЭПО и анемии. У пациентов с диабетической нефропатией анемия в ходе ХЗП развивается раньше, чем у пациентов без СД, у которых анемия не развивается на той же стадии ХЗП [48]. Анемия обычно усугубляется по мере прогрессирования ХЗП [49].

Взаимосвязь между диабетической невропатией и анемией еще не до конца изучена, но в результате выполненных исследований возникло предположение о том, что диабетическая невропатия может запускать развитие анемии у пациентов еще до начала прогрессирующей почечной недостаточности [50–53].

Вклад анемии в развитие последствий СД не до конца понятен, но очевидно, что следует лечить оба заболевания для уменьшения риска негативных исходов.

Анемия у пациентов с СД приводит к высокой частоте ССЗ. У больных СД риск заболевания сердца в 2–4 раза выше, чем у людей без СД, при этом около 75% больных СД умирают от ССЗ [54]. Известно, что КСПЗ и анемия способствуют развитию ССЗ: у пациентов с КСПЗ вероятность развития ССЗ в 10–20 раз больше, чем у здоровых людей [55]. Анемия ассоциируется с большей частотой ГЛЖ, развития или повторного возникновения ЗСН, а также с увеличенным риском госпитализаций и смертности от ССЗ [56–59].

У больных СД анемия ассоциируется с диабетической ретинопатией и отеком желтого пятна сетчатки, которые приводят к прогрессирующей потере зрения [60, 61]. У пациентов с КГК ≤ 120 г/л риск развития диабетической ретинопатии повышается в 2 раза [60]. У пациентов с низкой КГК вероятность наличия тяжелой ретинопатии в 5,3 раза выше, чем легкой, что свидетельствует о значительной роли анемии в развитии и прогрессировании ретинопатии.

В исследованиях, в ходе которых изучалась связь диабетической невропатии с анемией, назначение ЭПО пациентам с СД приводило к повышению КГК [51, 53, 62]. Терапия ЭПО способствовала улучшению течения диабетической ретинопатии и уменьшению отека желтого пятна сетчатки [61].

Назначение ЭПО повышает гематокрит и улучшает КЖ у больных СД и анемией при клинически нормальной функции почек [63]. Хотя число пациентов в этом исследовании было слишком мало для установления причин ранней анемии при СД, в нем были получены дополнительные доказательства необходимости раннего выявления и лечения анемии у больных СД.

Анемия при злокачественных новообразованиях

Анемия при ЗН может быть обусловлена множеством факторов, связанных как с самим заболеванием или его прогрессированием, так и с его лечением [64]. К таким факторам относят вариант опухоли, ее стадию, замещение костного мозга опухолевыми клетками, продолжительность болезни, вид и интенсивность терапии (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия), наличие и выраженность геморрагического синдрома (например, желудочно-кишечные кровотечения), наличие интеркуррентных инфекций, аутоиммунного гемолиза, микроангиопатии, почечной недостаточности и др. [64, 65].

Анемия, связанная с прогрессированием ЗН, может быть результатом активации иммунной системы и процессов воспаления, что приводит к повышенному высвобождению цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , интерферон- γ и интерлейкин-1 [66, 67]. На сегодняшний день известны следующие механизмы, участвующие в цитокин-опосредованных нарушениях эритропоэза: нарушение утилизации железа, супрессия дифференцировки эритроидных клеток-предшественников и неадекватная продукция ЭПО [66].

В отличие от анемии, связанной с самим заболеванием, анемия вследствие химиотерапии и/или лучевой терапии является, главным образом, результатом миелосупрессии. Она также может возникать из-за деструкции эритроцитов, обусловленной лечением [68]. Ряд химиопрепаратов (например, цисплатин) нарушают продукцию ЭПО и вызывают длительную анемию [67].

Распространенность анемии при ЗН варьирует в зависимости от вида опухоли. Анализ 38 исследований показал, что частота встречаемости анемии у больных ЗН до начала лечения варьировала от 5% (рак простаты) до 90% (множественная миелома) [69]. Распространенность анемии особенно высока у пациентов с раком шейки матки, множественной миеломой и с нарушением функции почек, связанным с ЗН [65, 70]. После проведения химиотерапии легкая анемия может наблюдаться у 100% пациентов, а частота среднетяжелой и тяжелой анемии может достигать 80% [71].

Наличие анемии увеличивает риск смерти у больных ЗН, причем это влияние зависит от вида опухоли: у пациентов с опухолями головы и шеи риск смерти повышается на 75%, у пациентов с лимфомами — на 67% [72]. Одной из причин повышения смертности при наличии анемии является ее влияние на эффективность лечения. Анемия влияет на эффективность лучевой терапии, поскольку при анемии снижается способность крови переносить кислород и ухудшается оксигенация тканей. Таким образом, анемия способствует гипоксии опухоли, что делает солидные опухоли резистентными к действию ионизирующего излучения и некоторым видам химиотерапии [73].

Анемия оказывает неблагоприятное влияние на прогноз у больных ЗН и их КЖ, а лечение анемии приводит к улучшению исхода. Данные ряда исследований свидетельствуют об уменьшении потребности в гемотрансфузиях и улучшении КЖ у пациентов с ЗН, получающих ЭПО [74, 75].

Проведение гемотрансфузий является быстрым и надежным методом лечения анемии, особенно в угрожающих жизни ситуациях, однако оно представляет риск

для пациентов с ЗН: наряду с возможными аллергическими и лихорадочными реакциями у больного развивается иммуносупрессия эритропоэза [65, 76].

В обзоре 22 исследований у пациентов с анемией, связанной с лечением, было показано, что терапия ЭПО приводила к уменьшению доли пациентов, нуждающихся в гемотрансфузиях, на 7–47% [74].

Лечение ЭПО улучшает КЖ больных ЗН. В рандомизированном исследовании, включавшем 180 пациентов с анемией, обусловленной рефрактерным к гормонам раком предстательной железы, терапия ЭПО приводила к улучшению КЖ, физического состояния и уменьшению утомляемости у многих пациентов [75].

Лечение анемии может улучшить ответ на терапию. В исследовании, включавшем около 900 пациентов с опухолями головы и шеи, установлено, что у получавших ЭПО больных с анемией отмечался лучший контроль опухоли при лучевой терапии, чем у пациентов без терапии ЭПО [77].

В клинических исследованиях показаны положительные результаты применения дарбэпоэтина- α у больных ЗН [78]. У 414 больных ЗН препарат вводили каждые 3–4 нед — с частотой, аналогичной большинству режимов химиотерапии [79]. Было установлено, что дарбэпоэтин- α можно безопасно и эффективно использовать 1 раз за цикл химиотерапии.

Анемия при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание. При наличии клинических проявлений РА в течение менее 6 мес может отмечаться спонтанное выздоровление, а при персистирующем воспалении на протяжении свыше 1 года говорят о хроническом прогрессирующем течении заболевания [80–84]. Для РА характерны деструкция суставов, рентгенологические признаки повреждения, нарушение функции суставов и потеря работоспособности после 10 лет от начала заболевания [85–89].

Задачей лечения РА является контроль воспаления для предотвращения отсроченного повреждения суставов [90–92]. Факторами, предопределяющими потерю работоспособности и преждевременную смерть, являются нарушения функции суставов, наличие сопутствующих заболеваний, пожилой возраст и низкое социально-экономическое положение; в меньшей степени эти исходы связаны с выраженными изменениями суставов по данным рентгенографии и высоким титром ревматоидного фактора [84].

Анемия является наиболее частым внесуставным проявлением РА, встречающимся у 30–60% больных [93–95]. При наличии анемии РА протекает более тяжело: больше число пораженных суставов, сильнее нарушены их функции, более выражен болевой синдром [95–97].

У больных РА может наблюдаться как **железодефицитная анемия** (ЖДА), так и АХБ. В ретроспективном исследовании анемия была выявлена у 64% из 225 больных РА, причем АХБ была диагностирована у 77% из них, а ЖДА — у 23% [95]. Дифференциальная диагностика между этими двумя видами анемии может быть затруднена, поскольку концентрация железа в сыворотке крови снижена при обоих состояниях. Отличить АХБ от ЖДА позволяет определение концентрации ферритина в сыворотке: если она превышает 500 мкг/л, то скорее всего имеет место АХБ, а для ЖДА наиболее характерна концентрация ферритина сыворотки <30 мкг/л [98–100].

Наиболее частой причиной ЖДА при РА является кровопотеря вследствие маточного или желудочно-кишечного кровотечения, обусловленного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Анемия хронических болезней — это анемия воспаления, и ее проявления при РА те же, что и при других хронических заболеваниях — ЗН, **воспалительных заболеваниях кишечника** (ВЗК), ВИЧ-инфекции и анемии у пожилых людей.

Первым принципом лечения анемии при РА является максимальное купирование воспаления с помощью миелосупрессивной терапии, нестероидных противо-

воспалительных препаратов, глюкокортикоидов и т.д. [90–92].

Назначение препаратов железа крайне важно для пациентов с дефицитом железа. Кроме того, дефицит железа может сопутствовать и АХБ [101, 102]. В качестве дополнения к терапии ЭПО почти всегда необходимо назначение препаратов железа, так как при этом улучшается эритропоэз [103–106].

Терапия ЭПО эффективна для коррекции АХБ у пациентов с РА, однако необходимо назначать более высокие дозы ЭПО, чем у пациентов с анемией, обусловленной не связанными с воспалением причинами [104, 107, 108].

В ряде исследований повышение КГК у больных РА не сопровождалось улучшением состояния (способность к самообслуживанию, выраженность болевого синдрома) [109–111]. В другой работе терапия ЭПО и внутривенными препаратами железа у больных РА и АХБ приводила к повышению КГК, уменьшению активности заболевания и улучшению КЖ (уменьшению утомляемости, повышению жизнеспособности и мышечной силы) [104].

Лечение ЭПО может также облегчать забор аутологичной крови у пациентов с РА до проведения артропластики тазобедренного или коленного сустава [97, 112–114]. Кроме того, терапия ЭПО приводила к уменьшению потребности в гемотрансфузиях у пациентов с РА, которым выполняли реконструкцию суставов [114–116].

Анемия при ВЗК

Этиология анемии при ВЗК является многофакторной. Хроническая кровопотеря из кишечника в сочетании с плохой всасываемостью железа могут приводить к развитию ЖДА [117]. Ряд воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерферон- γ , интерлейкин-1) способствуют прогрессированию заболевания и не только вызывают характерные симптомы ВЗК, но и запускают механизмы развития АХБ [118, 119].

Анемия регистрируется у 10–73% пациентов с болезнью Крона и у 9–74% пациентов с язвенным колитом [119–127]. В ис-

следованиях, в которых тип ВЗК не уточнялся, частота встречаемости анемии варьировала от 18 до 41% [128, 129].

Анемия при ВЗК коррелирует с тяжестью заболевания, а ее лечение может улучшить исходы ВЗК [120, 130]. Выявлена выраженная связь анемии с клинической активностью болезни Крона и язвенного колита [120]. Низкие КГК ассоциировались с более высокой концентрацией интерлейкина-1 β . Добавление ЭПО к лечению анемии приводит к большему повышению КГК у пациентов, чем монотерапия пероральными препаратами железа. Терапия ЭПО эффективна при анемии у пациентов как с болезнью Крона, так и с язвенным колитом [130, 131].

Анемия у пожилых

Анемия выявляется приблизительно у 80% лиц пожилого и старческого возраста [132], но ее не следует рассматривать как неизбежное состояние. Существует представление о том, что КГК ниже нормы приемлема для пожилых людей, однако большинство экспертов рекомендуют ориентироваться у лиц пожилого возраста на те же нормы КГК, что и у более молодых людей.

Анемия была выявлена у 5–14% пожилых больных, обследованных амбулаторно, и у 1/3 госпитализированных пациентов пожилого возраста [133–136]. Частота анемии была статистически значимо выше у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, чем у пациентов в возрасте 65–74 года (43 против 25%; $p < 0,05$) [136].

Наиболее частыми причинами анемии у пожилых людей являются хронические за-

болевания (ХЗП, инфекции, ЗН, хронические воспалительные заболевания), дефицит железа и нарушения питания и обмена веществ. Кровопотеря (вследствие операции, травмы, желудочно-кишечного кровотечения, кровотечений из органов мочеполовой системы) в качестве причины анемии встречается значительно реже [137–139]. Примерно в 20% случаев причину анемии выявить не удается.

Предполагаемыми механизмами развития анемии у пожилых людей являются: повышение уровня воспалительных цитокинов, аномальная цитокиновая регуляция эритропоэза, сниженный ответ эритроидных предшественников, повышенное количество жировой ткани в костном мозге (возможно, связанное с атеросклерозом артерий, питающих костный мозг) [138–145].

Анемия в пожилом возрасте без лечения приводит к повышению смертности, распространенности различных сопутствующих заболеваний и снижению активности. В исследовании у 63 людей в возрасте от 70 до 99 лет, проживающих дома и нуждающихся в постороннем уходе, было показано, что низкая КГК является предиктором преждевременной смерти [146].

Лечение анемии у пациентов пожилого возраста, как и у лиц молодого возраста, может улучшать исходы хронических болезней. В исследовании, включавшем 11 пациентов с КСПЗ, ранняя коррекция анемии с помощью ЭПО приводила к улучшению мыслительной деятельности, повышению физической активности и КЖ [147].

Список литературы >>>> next pages

Anemia in General Practice and Its Management

V.M. Chernov, I.S. Tarasova, and A.G. Rumyantsev

Our paper presents a review of prevalence, causes and mechanisms of anemia and its management in various internal diseases — chronic kidney disease, cardiovascular disease, diabetes, cancer, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel disease. Causes of anemia in elderly are discussed separately. Management of anemia improves quality of life, and has beneficial effects on course and outcome of diseases. Possible strategies of anemia management, including red blood cell transfusions, erythropoietin therapy and supplemental iron, are also discussed.

Key words: anemia, internal diseases, red blood cell transfusions, erythropoietin therapy, supplemental iron.

Список литературы

1. Pereira B.J., Besarab A. The renal anemia management period. *Internal Medicine News*. 2001; suppl: 6–9.
2. US Renal Data System. *USRDS 2001 Annual Data Report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 2001.
3. Parker P.A., Izard M.W., Maher J.F. Therapy of iron deficiency anemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron*. 1979; 23: 181–186.
4. Adamson J.W., Eschbach J.W. Management of the anaemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *Q J Med*. 1989; 73: 1093–1101.
5. Kaiser L., Schwartz K.A. Aluminum-induced anemia. *Am J Kidney Dis*. 1985; 6: 348–352.
6. Hampers C.L., Streiff R., Nathan D.G., et al. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. *N Engl J Med*. 1967; 276: 551–554.
7. Eschbach J.W. The future of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10 (suppl 2): 96–109.
8. Nissenson A.R. Epoetin and cognitive function. *Am J Kidney Dis*. 1992; 20 (suppl 1): 21–24.
9. Clyne N., Jogstrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron*. 1992; 60: 390–396.
10. Revicki D.A., Brown R.E., Feeny D.H., et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25: 548–554.
11. Gafter U., Kalechman Y., Orlin J.B., et al. Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion: immunopotentiating activity of red blood cells. *Kidney Int*. 1994; 45: 224–231.
12. Xia H., Ebben J., Ma J.Z., et al. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 1309–1316.
13. Collins A.J., Li S., Ebben J., et al. Hematocrit levels and associated Medicare expenditures. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 282–293.
14. Collins A.J., Li S., St Peter W., et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 2465–2473.
15. Harnett J.D., Kent G.M., Foley R.N., et al. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis*. 1995; 25 (suppl 1): S3–S7.
16. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 53–61.
17. Ma J.Z., Ebben J., Xia H., et al. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 610–619.
18. Levin A., Singer J., Thompson C.R., et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 347–354.
19. Levin A., Thompson C.R., Ethier J., et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 125–134.
20. Besarab A., Amin N., Ahsan M., et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 530–538.
21. Besarab A., Frinak S.J., Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 2029–2043.
22. Charytan C., Levin N., Al-Saloum M., et al. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia North American clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 300–307.
23. Levin A., Thompson C.R., Ethier J., et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 125–134.
24. Levin A., Singer J., Thompson C.R., et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 347–354.
25. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 53–61.
26. Collins A.J., Li S., St Peter W., et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 2465–2473.
27. London G.M., Pannier B., Guerin A.P., et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and

- survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2759–2767.
28. Braunwald E., Zipes E.P., Libby P. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, PA: W B Saunders Co; 2001.
29. Packer M., Cohn J.N. Consensus recommendation for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1A–38A.
30. Volpe M., Tritto C., Testa U., et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 468–473.
31. Maeda K., Tanaka Y., Tsukano Y., et al. Multivariate analysis using a linear discriminant function for predicting the prognosis of congestive heart failure. *Jpn Circ J.* 1982; 46: 137–142.
32. Haber H.L., Leavy J.A., Kessler P.D., et al. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 324: 353–358.
33. Jensen J.D., Eiskjaer H., Bagger J.P., et al. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure: relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med.* 1993; 233: 125–130.
34. Abboud C., Lichtman M.A. *Williams Hematology.* 5th ed. New York, NY: McGraw Hill; 1995.
35. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT (1) antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2000; 2: 393–398.
36. Salahudeen A.K., Oliver B., Bower J.D., et al. Increase in plasma esterified F2-isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2001; 60: 1525–1531.
37. Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G., et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 955–962.
38. Fonarow G.C., Horwich T.B., Hamilton M.A., et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity, and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 184A.
39. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D., et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1775–1780.
40. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1737–1744.
41. Wu W.C., Rathore S.S., Wang Y., et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1230–1236.
42. Goodnough L.T., Bach R.G. Anemia, transfusion, and mortality. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1272–1274.
43. Ludwig H., Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol.* 1998; 25 (suppl 7): 2–6.
44. Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S., et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001; 286: 1195–1200.
45. American Diabetes Association. Basic diabetes information. Available at: <http://www.diabetes.org>.
46. Steil C.F. Diabetes Mellitus. In: DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., et al., eds. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach.* 4th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1999: 1219–1244.
47. US Renal Data System. *USRDS 1999 Annual Data Report.* Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 1999.
48. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T, et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 495–499.
49. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (suppl 2): 7–11.
50. Yun Y.S., Lee H.C., Yoo N.C., et al. Reduced erythropoietin responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 46: 223–229.
51. Cotroneo P., Maria Ricerca B., Todaro L., et al. Blunted erythropoietin response to anemia in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000; 16: 172–176.

52. Winkler A.S., Marsden J., Chaudhuri K.R., et al. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999; 16: 813–819.
53. Hadjadj S., Torremocha F., Fanelli A., et al. Erythropoietin-dependent anaemia: a possible complication of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab.* 2001; 27: 383–385.
54. American Diabetes Association. The link between diabetes and cardiovascular disease. Available at: www.diabetes.org/main/info/link.
55. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (suppl 1): S117–S131.
56. Levin A., Singer J., Thompson C.R., et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 347–354.
57. Levin A., Thompson C.R., Ethier J., et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 125–134.
58. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28: 53–61.
59. Collins A.J., Li S., St Peter W., et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36% to 39%. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2465–2473.
60. Qiao Q., Keinanen-Kiukaanniemi S., Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 153–158.
61. Friedman E.A., Brown C.D., Berman D.H. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 202–208.
62. Winkler A.S., Watkins P.J. Long-term treatment of the anaemia in Type 1 diabetes mellitus with erythropoietin. *Diabet Med.* 2000; 17: 250–251.
63. Rarick M.U., Espina B.M., Colley D.T., et al. Treatment of a unique anemia in patients with IDDM with epoetin alfa. *Diabetes Care.* 1998; 21: 423–426.
64. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A., et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev.* 2000; 26: 303–311.
65. Ludwig H., Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol.* 1998; 25 (suppl 7): 2–6.
66. Bron D., Meuleman N., Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol.* 2001; 28 (suppl 8): 1–6.
67. Cazzola M. Mechanisms of anaemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol.* 2000; 17 (suppl 1): S11–S16.
68. Danova M., Aglietta M., Pierelli L., et al. The use of erythropoietin alpha in programs of high-dose chemotherapy. *Recenti Prog Med.* 2000; 91: 681–689.
69. Zynx Health Incorporated. The Prevalence and Impact of Anemia: A Systematic Review of the Published Medical Literature. Zynx Health Incorporated; Los Angeles, CA; 2001; 13. Available at: <http://www.anemia.org>.
70. Harrison L., Shasha D., Shiao L., et al. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol.* 2001; 28: 54–59.
71. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1616–1634.
72. Caro J.J., Salas M., Ward A., et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001; 91: 2214–2221.
73. Vaupel P., Kelleher D.K., Hockel M. Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol.* 2001; 28 (suppl 8): 29–35.
74. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C., et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1204–1214.
75. Johansson J.E., Wersall P., Brandberg Y., et al. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer: a randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 2001; 35: 288–294.
76. Goodnough L.T., Brecher M.E., Kanter M.H., et al. Transfusion medicine, I: blood transfusion. *N Engl J Med.* 1999; 340: 438–447.
77. Frommhold H., Guttenberger R., Henke M. The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy: the Freiburg experience. *Strahlenther Onkol.* 1998; 174 (suppl 4): 31–34.
78. Heatherington A.C., Schuller J., Mercer A.J. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimu-

- lating protein (NESP) in cancer patients: preliminary report. *Br J Cancer*. 2001; 84 (suppl 1): 11–16.
79. Kotasek D., Albertson M., Mackey J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of darbepoetin alfa administered once every 3 (Q3W) or 4 (Q4W) weeks in patients with solid tumors [abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 38th annual meeting; May 18–21, 2002. Abstract 1421.
80. Lichtenstein M.J., Pincus T. Rheumatoid arthritis identified in population based cross sectional studies: low prevalence of rheumatoid factor. *J Rheumatol*. 1991; 18: 989–993.
81. Pincus T., Callahan L.F. How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 1994; 21: 1385–1389.
82. Pincus T., Sokka T., Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1234–1236.
83. Sokka T., Pincus T. Markers for work disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1718–1722.
84. Pincus T., Sokka T. How can the risk of long-term consequences of rheumatoid arthritis be reduced? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001; 15: 139–170.
85. Yelin E., Meenan R., Nevitt M., et al. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 551–556.
86. Yelin E.H., Henke C.J., Epstein W.V. Work disability among persons with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 1322–1333.
87. Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G., et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 864–872.
88. Yelin E., Wanke L.A. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1209–1218.
89. Yelin E. The earnings, income, and assets of persons aged 51–61 with and without musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. 1997; 24: 2024–2030.
90. Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis: treat now, not later! *Ann Intern Med*. 1996; 124: 773–774.
91. Emery P., Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 944–947.
92. Pincus T., Breedveld F.C., Emery P. Does partial control of inflammation prevent long-term joint damage? Clinical rationale for combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: S2–7.
93. Baer A.N., Dessypris E.N., Goldwasser E., et al. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol*. 1987; 66: 559–564.
94. Hochberg M.C., Arnold C.M., Hogans B.B., et al. Serum immunoreactive erythropoietin in rheumatoid arthritis: impaired response to anaemia. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 1318–1321.
95. Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Raja A.N., et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55: 162–168.
96. Murphy E.A., Bell A.L., Wojtulewski J., et al. Study of erythropoietin in treatment of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1994; 309: 1337–1338.
97. Tanaka N., Ito K., Ishii S., et al. Autologous blood transfusion with recombinant erythropoietin treatment in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1999; 18: 293–298.
98. Porter D.R., Sturrock R.D., Capell H.A. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12: 179–182.
99. Hansen T.M., Hansen N.E., Birgens H.S., et al. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983; 12: 353–359.
100. Blake D.R., Waterworth R.F., Bacon P.A. Assessment of iron stores in inflammation by assay of serum ferritin concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283: 1147–1148.
101. Means R.T. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*. 1999; 70: 7–12.
102. Vreugdenhil G., Swaak A.J. Anaemia in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rheumatol Int*. 1990; 9: 243–257.

103. Kaltwasser J.P., Gottschalk R. Erythropoietin and iron. *Kidney Int Suppl.* 1999; 69: S49–S56.
104. Kaltwasser J.P., Kessler U., Gottschalk R., et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001; 28: 2430–2436.
105. Goodnough L.T., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000; 96: 823–833.
106. Nordstrom D., Lindroth Y., Marsal L., et al. Availability of iron and degree of inflammation modifies the response to recombinant human erythropoietin when treating anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1997; 17: 67–73.
107. Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Vreugdenhil G., et al. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 739–744.
108. Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Bakker C.H., et al. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: utility measures correlate strongly with disease activity measures. *Rheumatol Int.* 1999; 18: 201–206.
109. Means R.T., Jr., Olsen N.J., Krantz S.B., et al. Treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: clinical and in vitro studies. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 638–642.
110. Pincus T., Olsen N.J., Russell I.J., et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1990; 89: 161–168.
111. Pettersson T., Rosenlof K., Laitinen E., et al. Effect of exogenous erythropoietin on haem synthesis in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 526–529.
112. Matsuda S., Kondo M., Mashima T., et al. Recombinant human erythropoietin therapy for autologous blood donation in rheumatoid arthritis patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2001; 24: 41–44.
113. Matsui H., Shiraishi N., Yasuda T., et al. The effects of recombinant human erythropoietin on autologous blood donation in rheumatoid arthritis patients with anaemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 69–74.
114. Sowade O., Warnke H., Scigalla P., et al. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood.* 1997; 89: 411–418.
115. Pincus T., O'Dell J.R., Kremer J.M. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 768–774.
116. Bourantas K.L., Xenakis T.A., Hatzimichael E.C., et al. Peri-operative use of recombinant human erythropoietin in Jehovah's Witnesses. *Haematologica.* 2000; 85: 444–445.
117. Gasché C., Reinisch W., Lochs H., et al. Anemia in Crohn's disease: importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci.* 1994; 39: 1930–1934.
118. Hugot J.P., Zouali H., Lesage S., et al. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis.* 1999; 14: 2–9.
119. Friedman S., Blumberg R.S. Inflammatory bowel disease. In: Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.S., et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001: 1679–1692.
120. Schreiber S., Howaldt S., Schnoor M., et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1996; 334: 619–623.
121. Harries A.D., Fitzsimons E., Dew M.J., et al. Association between iron deficiency anaemia and mid-arm circumference in Crohn's disease. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1984; 38: 47–53.
122. Reilly J., Ryan J.A., Strole W., et al. Hyperalimentation in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 1976; 131: 192–200.
123. Greenstein A.J., Kark A.E., Dreiling D.A. Crohn's disease of the colon, II: controversial aspects of hemorrhage, anemia and rectal involvement in granulomatous disease involving the colon. *Am J Gastroenterol.* 1975; 63: 40–48.
124. Dyer N.H., Child J.A., Mollin D.L., et al. Anaemia in Crohn's disease. *Q J Med.* 1972; 41: 419–436.
125. Walker A.M., Sznec P., Bianchi L.A., et al. 5-Aminosalicylates, sulfasalazine, steroid use, and complications in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 816–820.

126. Niv Y., Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 98–101.
127. Niv Y., Torten D., Tamir A., et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the upper Galilee, Northern Israel, 1967–1986. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85: 1580–1583.
128. Revel-Vilk S., Tamary H., Broide E., et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 585–589.
129. Horina J.H., Petritsch W., Schmid C.R., et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: results in three patients. *Gastroenterology.* 1993; 104: 1828–1831.
130. Gasché C., Dejaco C., Waldhoer T., et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 782–787.
131. Gasché C., Dejaco C., Reinisch W., et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion.* 1999; 60: 262–267.
132. Smith D.L. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000; 62: 1565–1572.
133. Kirkeby O.J., Fossum S., Risoe C. Anaemia in elderly patients: incidence and causes of low haemoglobin concentration in a city general practice. *Scand J Prim Health Care.* 1991; 9: 167–171.
134. Dirren H., Decarli B., Lesourd B., et al. Nutritional status: haematology and albumin. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45 (suppl 3): 43–52.
135. Inelmen E.M., D'Alessio M., Gatto M.R., et al. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. *Aging (Milano).* 1994; 6: 81–89.
136. Sahadevan S., Choo P.W., Jayaratnam F.J. Anaemia in the hospitalised elderly. *Singapore Med J.* 1995; 36: 375–378.
137. Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45: 825–831.
138. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev.* 2001; 15: 9–18.
139. Joosten E., Pelemans W., Hiele M., et al. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology.* 1992; 38: 111–117.
140. Joosten E., Van Hove L., Lesaffre E., et al. Serum erythropoietin levels in elderly inpatients with anemia of chronic disorders and iron deficiency anemia. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41: 1301–1304.
141. Morra L., Moccia F., Mazzarello G.P., et al. Defective burst-promoting activity of T lymphocytes from anemic and nonanemic elderly people. *Ann Hematol.* 1994; 68: 67–71.
142. Mansouri A., Lipschitz D.A. Anemia in the elderly patient. *Med Clin North Am.* 1992; 76: 619–630.
143. Lipschitz D.A. Age-related declines in hematopoietic reserve capacity. *Semin Oncol.* 1995; 22 (suppl 1): 3–5.
144. Ershler W.B., Keller E.T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med.* 2000; 51: 245–270.
145. Takasaki M., Tsurumi N., Harada M., et al. Changes of bone marrow arteries with aging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 1999; 36: 638–643.
146. Kikuchi M., Inagaki T., Shinagawa N. Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 1226–1228.
147. Bedani P.L., Verzola A., Bergami M., et al. Erythropoietin and cardiocirculatory condition in aged patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2001; 89: 350–353.