

О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии

Ю.Г.Жусина, А.В.Будневский, А.А.Феськова, Е.С.Овсянников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторах

Жусина Юлия Геннадьевна — аспирант кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (920) 443-07-88; e-mail: amtidu@mail.ru

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Феськова Анна Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (920) 440-02-27; e-mail: annushkafeskova@yandex.ru

Овсянников Евгений Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Резюме

До недавнего времени одним из облигатных симптомов длительного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) считался компенсаторный эритроцитоз, связанный с усилением синтеза эритропоэтина вследствие нарушения почечного кровотока, приема некоторых лекарственных препаратов, курения. По результатам ряда недавних исследований у больных ХОБЛ продемонстрирована нормохромная нормоцитарная анемия. Результаты исследований распространенности анемии при ХОБЛ сильно различаются — от 7,5 до 33 %. Вопрос, является анемия системным проявлением ХОБЛ или сопутствующей патологией, в настоящее время является дискуссионным. В статье представлен обзор литературы по проблеме взаимосвязи ХОБЛ и анемии. Большинство авторов анемия, ассоциированная с ХОБЛ, характеризуется как анемия хронических заболеваний, однако механизмы ее развития при ХОБЛ до конца не изучены. Исследования способов эффективной коррекции анемии единичны, результаты их весьма противоречивы и неоднозначны; при этом для поиска новых возможностей оптимизации тактики ведения пациентов, улучшения качества жизни и прогноза заболевания требуется проведение фундаментальных и клинических исследований, направленных на изучение механизмов развития анемии при ХОБЛ.

Ключевые слова: анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, эритропоэз.

Для цитирования: Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 730–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735

About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia

Yuliya G. Zhusina, Andrey V. Budnevskiy, Anna A. Fes'kova, Evgeniy S. Ovsyannikov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Author information

Yuliya G. Zhusina, Postgraduate Student, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 443-07-88; e-mail: amtidu@mail.ru

Andrey V. Budnevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Anna A. Fes'kova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 440-02-27; e-mail: annushkafeskova@yandex.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Abstract

Until recently, compensatory erythrocytosis related to impaired renal blood circulation, treatment with some pharmacological agent, smoking, etc., was considered as one of the obligatory signs of advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Currently, normochromic normocytic anemia in COPD patients was diagnosed according to results of several studies. Prevalence data on anemia in COPD differ significantly from 7.5% to 33%. It is unclear, if anemia is a systemic feature of COPD or comorbidity. This article is a review about relationship between COPD and anemia. Most authors consider anemia in COPD as a condition associated with chronic disease, but mechanisms of its development are not fully investigated. There are few studies of effective treatment of anemia in COPD and their results are controversial. New experimental and clinical studies on mechanisms of anemia in COPD are required to improve management of such patients, their quality of life and outcomes.

Key words: anemia, chronic obstructive pulmonary disease, erythropoiesis.

For citation: Zhusina Yu.G., Budnevskiy A.V., Fes'kova A.A., Ovsyannikov E.S. About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 730–735 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет одну из важнейших медико-социальных проблем в связи с нарастающим экономическим и социальным ущербом для населения. Общее число больных ХОБЛ среди взрослого населения превышает 3,5 млн, что составляет примерно 16 % в структуре распространенности неинфекционных заболеваний [1]. Заболеваемость ХОБЛ ежегодно увеличивается – по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, прирост заболеваемости ХОБЛ в период с 2005 по 2012 г. составил > 27 %, достигнув 668,4 на 100 тыс. населения [2].

Ведущими патофизиологическими механизмами ХОБЛ являются воспаление больших и малых дыхательных путей, депонирование в них нейтрофилов, бронхиальная обструкция, нарушение мукоцилиарного клиренса, ремоделирование бронхиального дерева с поражением паренхимы легочной ткани [3].

Системные проявления ХОБЛ обусловлены хроническим воспалением, которое связано с влиянием одышки на метаболизм; курением; тканевой гипоксией и действием промышленных факторов [4–6]. С увеличением длительности ХОБЛ снижается насыщение кислородом артериальной крови и повышается индекс BODE, увеличивается тяжесть одышки по шкале одышки (*Medical Research Council* – MRC), меняется индекс массы тела, снижается показатель пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста [7–9].

Традиционно одними из системных проявлений ХОБЛ считались компенсаторный эритроцитоз и полицитемия как адаптивная реакция органов кроветворения на гипоксию. Однако в последнее время появляется все больше данных в пользу анемии как системного проявления ХОБЛ. По результатам исследования NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) продемонстрирована достаточно высокая распространенность анемии среди больных ХОБЛ – у 11 % мужчин и 10,2 % женщин [10]. По результатам исследования ANTADIR (*Association Nationale pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique*) у пациентов с ХОБЛ ($n = 2\,524$) выявлена широкая распространенность анемии по сравнению с полицитемией – 13,6 и 8,4 % соответственно [11, 12].

Анемией сопровождаются многие хронические заболевания и состояния. Наибольшая распространенность анемии отмечается при хронической болезни почек (71,8 %), ревматоидном артрите (51 %), онкологических заболеваниях (45 %), хронической сердечной недостаточности (23,3 %) [13]. С недавнего времени к заболеваниям, сопровождающимся анемией, относится и ХОБЛ [14].

Стоит отметить, что распространенность анемии среди больных ХОБЛ в старших возрастных группах выше. Возможно, это связано с тем, что с возрастом пациента изменяются морфологические и функциональные параметры эритроцитов, что приводит к снижению устойчивости к оксидативному стрессу, способствуя модификации эритроцитоза в анемию.

При оценке распространенности анемического синдрома у больных ХОБЛ необходимо исключить другие причины анемии: железодефицит, дефицит витамина B_{12} , фолиевой кислоты и хронические воспалительные заболевания, которые могут стать самостоятельной причиной анемии независимо от сопутствующей ХОБЛ [15]. По данным различных исследований, распространенность анемии среди пациентов с ХОБЛ составляет 7,5–33 % [16].

До недавнего времени все исследования по распространенности анемии у больных ХОБЛ носили ретроспективный характер, данные крупнейшего из них опубликованы. *M. T. Halpern et al.* (2006) проведен анализ базы данных *US Medicare*, включающей пациентов с ХОБЛ ($n = 132\,424$); анемия выявлена в 21 % случаев [17]. Ранее *M. John et al.* (2005) выявлена нормохромная нормоцитарная анемия у 13 % из 101 обследованного с ХОБЛ [16]. В ходе ретроспективного исследования взаимосвязи анемии и частоты госпитализаций больных ХОБЛ, проведенного *A. F. Shorr et al.* (2008), анемия выявлена у 33 % из 2 404 обследованных [18].

По результатам исследований продемонстрированы достаточно явные различия в распространенности анемии среди больных ХОБЛ. Причинами такой разницы могут быть особенности методов исследования, используемых для постановки диагноза, проведение исследования при обострении или во время ремиссии заболевания, включение в исследование пациентов, получающих амбулаторное или стационарное лечение, наличие других недиагностированных патологических состояний, сопровождающихся анемией. Очевидно, что для выявления истинной распространенности ХОБЛ необходимо не только стандартизировать проводимые исследования, но и исключить другие причины анемического синдрома.

Проблеме коморбидного анемического синдрома посвящено исследование *A. Fidan et al.* (2010). В результате обследования пациентов с ХОБЛ ($n = 102$) анемия выявлена у 20 (19,6 %). В 7 % случаев диагностирована железодефицитная или постгеморрагическая анемия, а в 12,7 % сопутствующей патологии не выявлено. Также стоит отметить, что полицитемия выявлена лишь у 4,9 % больных [19].

По данным одного из недавних исследований, распространенность анемии среди пациентов с ХОБЛ составляет 18 %. При этом полицитемия была выявлена в 11 % случаев. Особенностью данного исследования является исключение пациентов, страдающих анемиями различного генеза или имеющих сопутствующую патологию, сопровождающуюся анемией, что повышает достоверность полученных результатов [20].

Результаты проведенных исследований стали поводом для изучения патогенетической основы анемии при ХОБЛ. По мнению большинства авторов, наиболее распространенным типом анемии, ассоциированной с ХОБЛ, является анемия хронических заболеваний (АХЗ) [21, 22].

Развитие анемии или полицитемии определяется соотношением воспалительных цитокинов и гипок-

сических факторов. Определяющим фактором в развитии анемии при ХОБЛ является системное воспаление. В крови у больных ХОБЛ выявляется высокий уровень провоспалительных цитокинов — интерлейкин-1, -6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), адипонектинов, белков острой фазы воспаления, которые играют ведущую роль в патогенезе анемии при заболеваниях, основу которых составляет опухолевый или воспалительный процесс [23].

Патогенез АХЗ сложен и связан с угнетением эритропоэза вследствие нарушений синтеза эритропоэтина и метаболизма железа, а также снижения чувствительности к эритропоэтину [24, 25].

Основу снижения уровня эритропоэтина составляет прямое влияние медиаторов воспаления на белки, участвующие в обмене и распределении железа, а также на экспрессию генов-рецепторов к эритропоэтину. Так, увеличение концентрации TNF- α у больных ХОБЛ часто сопровождается снижением концентрации эритропоэтина в плазме крови [26, 27].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов способствует усилению синтеза одного из важнейших белков, контролирующего поступление железа в кровь, — гепсидина. Гепсидин регулирует адсорбцию железа из пищи в кишечнике, выходу железа из тканевых макрофагов и гепатоцитов. Депонирование железа в макрофагах гепсидин осуществляет при участии другого белка — ферропортина. При попадании в клетку ферропортин после контакта с гепсидином расщепляется, а гепсидин снова выходит в кровь. При инфекционных воспалительных процессах синтез гепсидина усиливается для предотвращения утилизации железа микроорганизмами. В случае АХЗ повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к усилению синтеза гепсидина и как следствие — усилению фагоцитоза эритроцитов макрофагами и снижению их способности отдавать железо для полноценного гемопоэза [28, 29]. Признаками, свидетельствующим в пользу недостаточного количества железа для нормального эритропоэза у больных ХОБЛ, является увеличение концентрации растворимых рецепторов трансферрина и снижение уровня сывороточного трансферрина. Угнетение синтеза трансферрина вследствие увеличения концентрации острофазовых белков воспаления приводит к подавлению связывания железа эритроидными клетками. Кроме того, при АХЗ под влиянием провоспалительных цитокинов эритропоэз угнетается за счет уменьшения экспрессии генов рецепторов к эритропоэтину и усиления апоптоза эритроидных колониеобразующих единиц [30, 31].

При длительном течении ХОБЛ синтез эритропоэтина усугубляется вследствие нарушения почечного кровотока и гипоксии почки [32].

Помимо провоспалительных цитокинов, у мужчин с ХОБЛ причиной угнетения эритропоэза может быть андрогенодефицит. R.Casaburi et al. (2004) при обследовании мужчин с ХОБЛ старше 65 лет ($n = 905$) наблюдали развитие анемии более чем

у 50 % обследованных с пониженным уровнем тестостерона [33].

Развитию анемии при ХОБЛ также может способствовать медикаментозная терапия основного заболевания или сопутствующей патологии. В частности, по данным нескольких исследований показано угнетение пролиферации эритроидных клеток и снижение уровня гемоглобина при приеме теофилинов или препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II) [34, 35].

Не подвергается сомнению, что при анемии ухудшается клиническое течение, качество жизни и прогноз больных ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ и анемией более выражена одышка по MRC, значительно ниже толерантность к физической нагрузке [36], более выражено апноэ сна [37]. В ходе исследования ANTADIR P.K.MacCallum et al. (2005) выявлена обратная связь между уровнем гематокрита и выживаемостью больных ХОБЛ. У обследованных в уровне гематокрита < 35 % трехлетняя выживаемость составила 24 %, при уровне гематокрита ≥ 55 % — 70 % [38].

По данным исследований показано, что патогенез анемии при ХОБЛ сложен и многогранен, а последствия значительно ухудшают клиническое течение ХОБЛ. Очевидно, что необходима коррекция анемии. Прежде чем перейти к вопросу терапии АХЗ, следует отметить, что существуют эндогенные механизмы коррекции анемии. Один из механизмов обусловлен увеличением синтеза в костном мозге и селезенке эритроферрона — белка, активирующего использование депонированного железа при АХЗ [39, 40].

При терапии АХЗ необходимо лечить в первую очередь основное заболевание. Дополнительными методами коррекции анемии являются переливание эритроцитарной массы, назначение препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина [41]. Может быть оправдано назначение пероральных железосодержащих препаратов, т. к. одной из причин угнетения эритропоэза при АХЗ является нарушение перераспределения железа. Тем не менее в большинстве работ назначение пероральных препаратов железа пациентам с АХЗ считается нерациональным, т. к. анемия не является железодефицитной. Кроме того, у больных АХЗ прием пероральных препаратов железа может быть неэффективным вследствие участия гепсидина в регуляции всасывания железа в кишечнике и его перераспределения. Угнетение всасывания железа в кишечнике, связанное с повышенным уровнем гепсидина, называется гепсидиновым барьером. Одним из перспективных направлений фармакологии является разработка препаратов, способных оказать влияние на гепсидиновый барьер. Особенность этих препаратов в том, что железо интегрировано в липосомы, что при пероральном приеме позволяет преодолеть гепсидиновый барьер и повысить эффективность лечения АХЗ [42]. Эффективность другого способа коррек-

ции анемии — применение человеческого рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с ХОБЛ к настоящему моменту не доказана, т. к. исследования по этой проблеме не проводились [43].

Эффективность гемотрансфузии для коррекции анемии у больных ХОБЛ также имеет слабую доказательную базу. Данные исследования [44] свидетельствуют о повышении уровня гемоглобина и переводе пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, на самостоятельное дыхание через 1–4 дня после трансфузии, однако вследствие отсутствия группы сравнения достоверность результатов остается сниженной.

На данном этапе изучения проблемы коррекции анемии у больных ХОБЛ наиболее эффективным способом является качественный контроль ХОБЛ и лечение инфекционных осложнений во время обострений [45, 46].

Заключение

Проблема взаимосвязи ХОБЛ и анемии к настоящему моменту остается неоднозначной, а все ее аспекты — от распространенности и патогенеза до клинического значения и способов коррекции — малоизученными. Для поиска новых возможностей оптимизации тактики ведения пациентов, улучшения качества их жизни и прогноза заболевания необходимо проведение фундаментальных и клинических исследований, направленных на изучение механизмов развития анемии при ХОБЛ.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах. *Медицина*. 2013; (4): 1–31.
- Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. В кн.: Кокосов А.Н., ред. Эволюция представлений о хроническом поражении бронхов и классификация патологии. СПб: Лань; 2002: 11–19.
- Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Прозорова Г.Г., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких. *Молодой ученый*. 2015; 13 (93): 308–310.
- Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Атмосфера; 2008.
- Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
- Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (5): 12–17.
- Овчаренко С.И., Капустина В.А. Новые достижения в лечении хронической обструктивной болезни легких (результаты исследования UPLIFT). *Фарматека*. 2009; 5 (179): 33–38.
- 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 (7): 825–831. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01509.x.
- Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005; 128 (3): 1201–1208. DOI: 10.1378/chest.128.3.1201.
- Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? *Пульмонология*. 2012; (2): 5–11. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-5-11.
- Guidi G.C., Lechi Santonastaso C. Advancements in anemias related to chronic conditions. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48 (9): 1217–1226. DOI: 10.1515/CCLM.2010.264.
- Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемии при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 96–99. DOI: 10.17116/terarkh201688396-99.
- Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (12): 1400–1404. DOI: 10.1001/archinte.163.12.1400.
- John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127 (3): 825–829. DOI: 10.1378/chest.127.3.825.
- Halpern M.T., Zilberberg M.D., Schmier J.K. et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2006; (4): 17. DOI: 10.1186/1478-7547-4-17.
- Shorr A.F., Doyle J., Stern L. et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (4): 1123–1130. DOI: 10.1185/030079908X280699.
- Fidan A., Tokmak M., Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010; 138 (4, Suppl.): 457A. DOI: 10.1378/chest.10779.
- Parveen S., Rangreze I., Ahmad S. N. et al. Prevalence of anemia in patients with COPD and its potential impact on morbidity of COPD patients. *Int. J. Clin. Med.* 2014; 5 (8): 452–458. DOI: 10.4236/ijcm.2014.58063.
- Будневский А.В., Воронина Е.В., Овсянников Е.С. и др. Анемия хронических заболеваний как проявление хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 201–206.
- Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS.
- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023. DOI: 10.1056/NEJMr041809.
- Павлов А.Д., Моршак Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-медиа; 2011.
- Шиффман Ф.Дж. Патифизиология крови. (Пер. с англ.). М.: Бином; СПб: Невский диалект; 2000.
- Kullich W., Niksic F., Burmucic K. et al. [Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in

- rheumatoid arthritis]. *Z. Rheumatol.* 2002; 61 (5): 568–576. DOI: 10.1007/s00393-002-0410-x (in German).
27. Zhu Y., Ye D., Huang Z. [The correlation of cytokines TNF-alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2000; 21 (11): 587–590 (in Chinese).
28. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1): 94–102. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.94.
29. Eisenstein R.S., Bieming K.P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128 (12): 2295–2298. DOI: 10.1093/jn/128.12.2295.
30. Park S., Jung C. W., Kim K. et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget.* 2015; 6 (40): 42803–42812. DOI: 10.18632/oncotarget.5658.
31. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997; 89 (3): 1052–1057.
32. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–681. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
33. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 870–878. DOI: 10.1164/rccm.200305-617OC.
34. Tsantes A.E., Tassiopoulos S.T., Papadimitriou S.I. et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (5–6): 379–383. DOI: 10.1007/s00228-003-0640-0.
35. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T. et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4 (4): 483–486. DOI: 10.2174/1568026043451311.
36. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
37. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
38. MacCallum P.K. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smoker. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. 2 (1): 34–43. DOI: 10.1513/pats.200406-036MS.
39. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
40. Tarantino G., Brilli E., Giordano G., Torelli A. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepcidin release during inflammation: in vitro study. *Blood.* 2015; 126 (23): 4563.
41. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood.* 2011; 118 (18): 4977–4984. DOI: 10.1182/blood-2011-03-345066.
42. Querbes W., Bogorad R.L., Moslehi J. et al. Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood.* 2012; 120 (9): 1916–1922. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423715.
43. Schonhofer B., Wenzel I.M., Geibe I.M., Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (11): 1824–1828. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00022.
44. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Воронина Е.В. и др. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61 (3): 161–163.
45. Будневский А.В., Провоторов В.М., Ульянова М.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и анемия: клинические проявления и тактика лечения. *Клиническая медицина.* 2016; 94 (9): 677–683.
46. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина.* 2005. 83 (7): 24–29.

Поступила 10.03.18

References

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaysman D.Sh. An analysis of general trends in change of morbidity of chronic obstructive lung diseases and bronchiectasis in Russian Federation, 2005 – 2012. *Meditsina.* 2013; (4): 1–31 (in Russian).
3. Kokosov A.N. Chronic bronchitis and obstructive lung disease. In: Kokosov A.N., ed. An Evolution of Knowledge on Chronic Bronchial Lesions and Classification of the Diseases. Saint-Petersburg: Lan'; 2002: 11–19 (in Russian).
4. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
5. Prozorova G. G., Budnevskiy A. V., Ovsyannikov E. S. et al. About systemic features of chronic obstructive pulmonary disease. *Molodoy uchenyy.* 2015; 13 (93): 308–310. (in Russian).
6. Chuchalin A.G. Chronic Obstructive Lung Diseases. Moscow: Atmosfera; 2008 (in Russian).
7. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
8. Nonikov V.E. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (5): 12–17 (in Russian).
9. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Recent advances in therapy of chronic obstructive pulmonary disease (results of UPLIFT study). *Farmateka.* 2009; 5 (179): 33–38 (in Russian).
10. 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 (7): 825–831. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01509.x.
11. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2005; 128 (3): 1201–1208. DOI: 10.1378/chest.128.3.1201.
12. Dvoretzky L.I. Anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: is it co-morbidity or a systemic manifesta-

- tation? *Pul'monologiya*. 2012; (2): 5–11. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-5-11 (in Russian).
13. Guidi G.C., Lechi Santonastaso C. Advancements in anemias related to chronic conditions. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48 (9): 1217–1226. DOI: 10.1515/CCLM.2010.264.
 14. Budnevskiy A.V., Esaulenko I.E., Ovsyannikov E.S., Zhushina Yu.G. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 96–99. DOI: 10.17116/terarkh201688396-99 (in Russian).
 15. Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (12): 1400–1404. DOI: 10.1001/archinte.163.12.1400.
 16. John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127 (3): 825–829. DOI: 10.1378/chest.127.3.825.
 17. Halpern M.T., Zilberberg M.D., Schmier J.K. et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2006; (4): 17. DOI: 10.1186/1478-7547-4-17.
 18. Shorr A.F., Doyle J., Stern L. et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (4): 1123–1130. DOI: 10.1185/030079908X280699.
 19. Fidan A., Tokmak M., Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010; 138 (4, Suppl.): 457A. DOI: 10.1378/chest.10779.
 20. Parveen S., Rangreze I., Ahmad S. N. et al. Prevalence of anemia in patients with COPD and its potential impact on morbidity of COPD patients. *Int. J. Clin. Med.* 2014; 5 (8): 452–458. DOI: 10.4236/ijcm.2014.58063.
 21. Budnevskiy A.V., Voronina E.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic anemia as a sign of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95 (3): 201–206 (in Russian).
 22. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS.
 23. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
 24. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron. Moscow: GEOTAR-media; 2011 (in Russian).
 25. Schiffman F.J. Hematologic Pathophysiology. (Translated from English). Moscow: Binom; Saint-Petersburg: Nevskiy dialect; 2000 (in Russian).
 26. Kullich W., Naksic F., Burmucic K. et al. [Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis]. *Z. Rheumatol.* 2002; 61 (5): 568–576. DOI: 10.1007/s00393-002-0410-x (in German).
 27. Zhu Y., Ye D., Huang Z. [The correlation of cytokines TNF-alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2000; 21 (11): 587–590 (in Chinese).
 28. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1): 94–102. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.94.
 29. Eisenstein R.S., Bieming K.P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128 (12): 2295–2298. DOI: 10.1093/jn/128.12.2295.
 30. Park S., Jung C. W., Kim K. et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget*. 2015; 6 (40): 42803–42812. DOI: 10.18632/oncotarget.5658.
 31. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997; 89 (3): 1052–1057.
 32. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–681. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
 33. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 870–878. DOI: 10.1164/rccm.200305-617OC.
 34. Tsantes A.E., Tassiopoulos S.T., Papadimitriou S.I. et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (5–6): 379–383. DOI: 10.1007/s00228-003-0640-0.
 35. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T. et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4 (4): 483–486. DOI: 10.2174/1568026043451311.
 36. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
 37. Agusti A.G., Noguera A., Saulea J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
 38. MacCallum P.K. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smoker. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. 2 (1): 34–43. DOI: 10.1513/pats.200406-036MS.
 39. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
 40. Tarantino G., Brilli E., Giordano G., Torelli A. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepcidin release during inflammation: in vitro study. *Blood*. 2015; 126 (23): 4563.
 41. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood*. 2011; 118 (18): 4977–4984. DOI: 10.1182/blood-2011-03-345066.
 42. Querbes W., Bogorad R.L., Moslehi J. et al. Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood*. 2012; 120 (9): 1916–1922. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423715.
 43. Schonhofer B., Wenzel I.M., Geibe I.M., Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (11): 1824–1828. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00022.
 44. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Voronina E.V. et al. Erythroferrone as an erythroid regulator of iron exchange. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61 (3): 161–163 (in Russian).
 45. Budnevskiy A.V., Provotorov V.M., Ul'yanova M.I. Chronic obstructive pulmonary disease and anemia: clinical signs and therapeutic strategy. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (9): 677–683 (in Russian).
 46. Fedorova T.A., Ekkert N.V., Chernenkovskaya N.E. et al. Effects of antiinflammatory therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 85 (7): 24–29 (in Russian).

Received March 10, 2018