



Л.И.Дворецкий

Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление?

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова:
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

L.I.Dvoretzky

Anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: is it co-morbidity or a systemic manifestation?

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory failure, co-morbidity, erythropoiesis, erythrocytosis, anemia.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая дыхательная недостаточность, коморбидность, эритропоэз, эритроцитоз, анемия.

Сталкиваясь в повседневной клинической практике с множественной патологией, врачи нередко задаются вопросом о взаимоотношениях имеющихся заболеваний и об их возможной патогенетической связи с основными заболеваниями. Иначе говоря, необходимо решить, являются ли заболевания сопутствующими, фоновыми или патогенетически взаимосвязанными. От этого зависят не только правильная формулировка диагноза, статистическая регистрация заболеваемости, но и терапевтический подход к ведению пациента.

Термин "коморбидность" (*comorbidity*) впервые предложил *A.R. Feinstein* (1970). Он вкладывал в это понятие представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может сформироваться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и отличается от него. К настоящему времени во многих странах были проведены крупномасштабные эпидемиологические исследования с применением серьезных статистических расчетов. Они показали, что треть всех текущих заболеваний населения отвечает целому набору диагностических критериев — более широкому, чем одно расстройство.

Иерархия нескольких заболеваний (синдромов) у одного и того же больного может трактоваться по-разному, существуют разночтения понятия коморбидности. Несмотря на это, можно предложить следующее определение, не претендующее, однако, на то, чтобы считаться исчерпывающим. Коморбидность — сочетание 2 или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, не связанных между собой этиологически и патогенетически, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения.

ХОБЛ и коморбидность

Клинической иллюстрацией вышеуказанных проблем является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая нередко сопровождается другими заболеваниями и синдромами. В одних случаях патогенетическая связь очевидна (эритроцитоз, легочная гипертензия), в других — представляется весьма вероятной (артериальная гипертония, потеря мышечной массы), в третьих — довольно сомнительной (нефропатия, патология кишечника) и может квалифицироваться как истинная коморбидность. С развитием фундаментальной и клинической медицины появляются новые данные о наличии общих патогенетических механизмов в развитии и течении ХОБЛ и других клинко-лабораторных проявлениях, которые ранее представлялись самостоятельными и не зависящими от имеющейся у больного легочной патологии. Клинические наблюдения за пациентами с ХОБЛ позволили выделить различные симптомокомплексы (клинические, лабораторные), которые поначалу трудно было соотнести с основным заболеванием и которые трактовались скорее как коморбидность. Однако по мере углубления исследований по проблеме ХОБЛ выявляются патогенетические связи между ХОБЛ и некоторыми клинко-лабораторными синдромами. Иными словами, многие внелегочные признаки теперь интерпретируются как системные проявления ХОБЛ [1, 2]. Полученные данные нашли в конечном итоге свое отражение в современном определении ХОБЛ, приведенном в Глобальной стратегии по лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD) 2006 г. В нем содержится указание на системный характер данной бронхолегочной патологии: "ХОБЛ, наряду с ограничением воздушного потока, не полностью обратимым,

характеризуется внелегочными проявлениями, влияющими на течение заболевания..."

В настоящее время среди различных системных проявлений ХОБЛ выделяют артериальную гипертензию ("пульмогенную гипертензию"), потерю мышечной массы ("легочную кахексию"), остеопороз. В последнее время исследователи сообщали об относительно частой анемии, что оказалось несколько неожиданным, поскольку для клиницистов более привычной была ассоциация ХОБЛ с эритроцитозом.

Эритропоэз при ХОБЛ

Повышение содержания эритроцитов и усиление гематокрита у больных ХОБЛ объяснялось развивающейся дыхательной недостаточностью и расценивалось как компенсаторная реакция эритропоэза в ответ на хроническую гипоксию. Однако проведенные исследования состояния эритропоэза при ХОБЛ свидетельствуют о неоднозначности выявленных нарушений — их механизмы сложны и выходят за рамки столь привычного для клиницистов и казавшегося облигатным для больных эритроцитоза.

Так, в одном из исследований [3] среди 32 больных ХОБЛ со стабильным течением при наличии гипоксемии у 43,7 % выявлен макроцитоз эритроцитов ($MCV > 94$ fL), причем у 37 % из них отмечался и эритроцитоз. Не было установлено связи между уровнем сывороточного эритропоэтина, с одной стороны, и макроцитозом, эритроцитозом и выраженностью гипоксемии — с другой. Заслуживает внимания увеличение (по сравнению со здоровыми лицами) количества эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин (F-клетки), коррелирующего с макроцитозом. Авторы предположили, что наблюдающаяся у больных ХОБЛ гипоксия (обострения заболевания, физические нагрузки, ночная десатурация и др.) способствует высвобождению из костного мозга незрелых эритроцитов с целью поддержания кислородотранспортной способности.

При анализе феномена макроцитоза у 58 больных ХОБЛ без признаков гипоксемии [4] была выявлена корреляция наличия макроцитоза с выраженностью диспноэ и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) у 36 % пациентов — бывших курильщиков, т. е. имеется связь макроцитоза с клиническим течением заболевания. В то же время не было установлено корреляции между макроцитозом и напряжением кислорода в артериальной крови. Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют о том, что вторичный эритроцитоз не является облигатным феноменом при ХОБЛ, а повышение показателей гематокрита и эритроцитов не всегда связано с гипоксемией.

Несколько иная динамика эритропоэза наблюдается при хронической дыхательной недостаточности на фоне идиопатического легочного фиброза — ИЛФ [5]. Так, показатели содержания гемоглобина и уровень сывороточного эритропоэтина у больных ИЛФ не отличались от значений, полученных в конт-

рольной группе. В то же время пролиферативная активность эритроидного ростка костного мозга, оцененная по количеству бурс-образующих эритроидных колоний, у больных ИЛФ оказалась выше, а скорость дифференциации эритроидных клеток — ниже. Было сделано заключение, что повышенная количественная реакция эритропоэза в ответ на гипоксию у больных ИЛФ нивелируется нарушением качества эритропоэза на фоне воспаления, о наличии которого свидетельствовали высокие показатели цитокинов (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов 6 и 8 (IL-6 и IL-8)). В противоположность больным ИЛФ, подобные изменения в системе эритропоэза отсутствовали у больных ХОБЛ с нормальными показателями гемоглобина [6].

По данным экспериментальных и клинических исследований, при ХОБЛ происходит активация нейрогуморальных систем, ответственных за системные эффекты при данной патологии [7]. Было показано, что введение экспериментальным животным ренина или ангиотензина II способствовало повышению уровня сывороточного эритропоэтина [8]. Высказано предположение, что нарушения в активации системы "ренин—ангиотензин—альдостерон" (РААС) может объяснять непостоянство эритроцитоза у пациентов ХОБЛ. При этом уместно указать на связь активации РААС с эритроцитозом при некоторых состояниях (тяжелая сердечная недостаточность, лечение гемодиализом, трансплантация почек, реноваскулярная гипертензия и др.). При анализе степени активации РААС у больных ХОБЛ с наличием гипоксемии установлено 3-кратное повышение концентрации ренина и альдостерона в плазме среди пациентов с наличием эритроцитоза. Кроме того, выявлена связь показателей гематокрита с концентрацией ренина и напряжением кислорода в артериальной крови, в то время как подобная связь с уровнем эритропоэтина не обнаружена. Полученные результаты свидетельствуют о существовании альтернативных механизмов эритроцитоза у больных ХОБЛ, в частности о воздействии ангиотензина II. Последний может повышать секрецию эритропоэтина или действовать как фактор роста на пролиферацию эритроидных клеток в костном мозге. Авторы делают заключение, что различие в показателях гематокрита и эритроцитов у больных ХОБЛ при одинаковой выраженности гипоксемии может быть отчасти обусловлено состоянием и особенностями реакции РААС. В связи с этим есть основания считать, что применение ингибиторов аденозин-превращающего фермента (АПФ) у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью может сопровождаться снижением содержания эритропоэтина и показателя гематокрита, как это происходит у больных сердечной недостаточностью [9].

Среди других факторов эритроцитоза при ХОБЛ рассматриваются нарушения почечного кровотока, приводящего к повышенной секреции эритропоэтина [10], влияние некоторых лекарственных препаратов, в частности β_2 -агониста фенотерола, стимулиру-

ющего секретию эритропоэтина за счет непосредственного действия на РААС [11], а также курение как оксидативный стресс [12].

Распространенность анемии при ХОБЛ

Первые сообщения о наличии анемии у больных ХОБЛ появились относительно недавно, около 10 лет назад [13], что оказалось несколько неожиданным для исследователей, ожидавших обнаружить у пациентов с дыхательной недостаточностью эритроцитоз. Впоследствии было показано, что анемия является более частым изменением со стороны эритроидного ростка у больных ХОБЛ, по сравнению с эритроцитозом, и регистрируется у 15–30 % больных [14–18].

По данным анализа 7 337 пациентов, обследованных в клинике *Charite* в Берлине с 1996 по 2003 гг., распространенность анемии при ХОБЛ составляла 23,1 %, что было сопоставимо с таковой при хронической сердечной недостаточностью (23,3 %), но не превышало более высокую частоту анемии при хронической почечной недостаточности и злокачественных опухолях. Высокая распространенность анемии среди госпитализированных больных ХОБЛ дала основание считать, что анемия может вносить вклад в ограничение физической активности и усиление диспноэ у данной категории пациентов [15].

В другом исследовании среди 80 больных ХОБЛ (средний возраст – $66,48 \pm 11,55$ года, $ОФВ_1$ – $45,14 \pm 16,88$ %_{долж.}) анемия выявлена у 13 (16 %) пациентов. Достоверного различия в содержании сывороточного эритропоэтина у больных с анемией и при нормальных показателях гемоглобина не выявлено. Обнаружена корреляция между показателями гемоглобина и уровнем эритропоэтина у всех больных ХОБЛ, в то время как корреляцию между уровнем эритропоэтина и показателями гемоглобина у больных с наличием анемии установить не удалось [17].

Механизмы анемии при ХОБЛ

Обсуждая вопрос о механизмах развития анемии у больных ХОБЛ, необходимо иметь в виду 2 ситуации. В одних случаях анемия может быть обусловлена наличием другой, сопутствующей, патологии (дефицита железа, витамина В12 или фолиевой кислоты, злокачественных опухолей, гемобластоз и др.) и трактоваться как истинная коморбидность. В других ситуациях при исключении вышеуказанных состояний можно говорить о патогенетической связи анемии с наличием ХОБЛ, хотя в клинических условиях не всегда возможно реально классифицировать анемию как коморбидность или внелегочное (системное) проявление ХОБЛ. В связи с этим в немногих исследованиях, посвященных данной проблеме, проводилось исключение коморбидных анемических синдромов у данной категории пациентов. Так, среди 102 обследованных больных ХОБЛ различной степени тяжести [18] полицитемия выявлялась в 4,9 %, в то время как анемия регистрировалась в 19,6 % случаев. У 70 % больных анемия, по мнению

авторов, была патогенетически связана с ХОБЛ и лишь у 7 пациентов диагностировалась железодефицитная и острая постгеморрагическая анемия, которую можно было расценивать как коморбидное состояние. У 27,6 % пациентов анемия сочеталась с другими заболеваниями, а у 12,7 % сопутствующая патология отсутствовала. Достоверно чаще анемия встречалась при наличии сопутствующей артериальной гипертензии. При более тяжелом течении ХОБЛ и у больных с выраженной одышкой анемия регистрировалась недостоверно чаще. С утяжелением течения ХОБЛ возрастала частота анемии, отсутствовавшей при I стадии и выявляемой у всех пациентов с IV стадией заболевания. Не было выявлено связи анемии с полом и возрастом больных, а также спирометрическими показателями и индексом массы тела.

По-видимому, одной из первых работ, в которой анализировались возможные механизмы развития анемии при ХОБЛ, можно считать исследование *S. Tassiopoulos et al.* [13]. Первоначальной целью исследователей было изучение частоты анемии и компенсаторной реакции эритропоэза у клинически стабильных больных ИЛФ и ХОБЛ при наличии у них дыхательной недостаточности. Авторы предположили, что реакция эритроидного ростка костного мозга при каждом из заболеваний будет различна и что у больных ХОБЛ при наличии гипоксемии будет сохраняться вторичный эритроцитоз. Однако, вопреки ожиданию, эритроцитоз при ХОБЛ выявлялся непостоянно, а у ряда больных показатели гемоглобина были даже ниже нормы, несмотря на высокий уровень эритропоэтина в крови. Так, впервые было указано на недостаточный ответ на эритропоэтин у больных ХОБЛ, что авторы объяснили наличием активного воспаления в бронхолегочной системе.

В этом отношении интересно обратиться к данным, полученным еще в "доэритропоэтиновую эру" об отсутствии реакции эритроидного ростка костного мозга в ответ на хроническую гипоксию у больных ХОБЛ [19, 20].

В одном из недавно проведенных исследований [14], в котором анемия была выявлена у 13 % больных с тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1$ – 37 %_{долж.}), уровень эритропоэтина у анемичных больных был значительно выше по сравнению с пациентами с нормальными показателями гемоглобина ($41,8 \pm 25,4$ и $16,3 \pm 2,9$ ед. / л⁻¹ соответственно). При этом установлена обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и показателями гемоглобина. Это позволяло высказать предположение о резистентности эритроидного ростка костного мозга к эритропоэтину. Следует отметить, что в приведенном исследовании не было выявлено связи между анемией и потерей массы тела у больных, что позволило также предполагать существование различных механизмов формирования этих 2 внелегочных проявлений ХОБЛ. Об этом может также свидетельствовать неоднозначный ответ воспалительных маркеров у больных с анемией: высокие показатели С-реактивного

белка (СРБ), с одной стороны, и нормальное содержание IL-6, IL-8, IL-10 – с другой.

В настоящее время установлено, что легочное воспаление при ХОБЛ приобретает черты системности [21–24]. При этом у больных ХОБЛ выявляется повышенный уровень в крови лабораторных маркеров активного воспаления, в т. ч. цитокинов (IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α), адипокинов (лептин), белков острой фазы (СРБ, фибриногена, сурфактантного протеина D, сывороточного амилоида А), клеточных элементов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) [25–27]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов обнаруживается как в крови, так и в мокроте, причем при обострении заболевания их содержание еще больше возрастает [28].

Как известно, большинство вышеуказанных провоспалительных цитокинов имеют патогенетическое значение в развитии анемии при ряде заболеваний, в основе которых лежат опухолевый процесс или инфекционное или неинфекционное воспаление (инфекционный эндокардит, нагноительные заболевания грудной и брюшной полости, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и др.). Подобный патогенетический вариант анемии, обозначаемый как анемия хронических заболеваний (АХЗ), может иметь место, по мнению многих исследователей, и при ХОБЛ. Это предположение подтверждается приведенными выше данными о выявленной при ХОБЛ резистентности к эритропоэтину, которая, как известно, является одним из признаков АХЗ [29]. При исследовании 177 больных ХОБЛ анемия была диагностирована у 56 человек (31 %), причем наиболее часто патогенетический вариант анемии квалифицировался как "анемия хронических заболеваний". В данной работе было выявлено большое число больных, получавших длительную оксигенотерапию. Было показано, что оксигенотерапия оказывает влияние на уровень гемоглобина [30].

Среди возможных механизмов анемии при ХОБЛ в рамках АХЗ могут иметь значение:

- нарушение метаболизма железа в виде его повышенного накопления в клетках макрофагальной системы (активация макрофагов при воспалениях) и нарушения его использования эритроидными клетками для построения гемоглобина (железоперераспределительный механизм анемии);
- нарушение пролиферации эритроидных клеток под влиянием ингибиторов пролиферации (интерферонов, свободных радикалов, генерируемых при оксидативном стрессе), что увеличивает апоптоз клеток или уменьшает экспрессию рецепторов к эритропоэтину;
- снижение чувствительности эритроидного ростка костного мозга к эритропоэтину под влиянием цитокинов. Известно, что IL-1 и TNF- α угнетают экспрессию эритропоэтина *in vitro*;
- стимуляция цитокинами и белками острой фазы продукции печенью гепсидина, угнетающего абсорбцию железа и усиливающего перераспределение железа из костного мозга в макрофаги.

Основные механизмы анемии при ХОБЛ представлены на рисунке.

Среди других возможных механизмов анемии при ХОБЛ есть указания на возможную роль дефицита андрогенов, в частности тестостерона, стимулирующего, как известно, эритропоэз и сниженного у больных мужчин ХОБЛ [32]. Имеются данные, что теофиллин снижает пролиферацию эритроидных клеток у больных ХОБЛ, хотя уровень эритропоэтина при этом не изменяется [33].

Однако более реальный вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ могут вносить ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые назначаются по поводу сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, нефропатии и др.) В свое время было обращено внимание на снижение показателей гемоглобина у больных, которым назначались ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина [9, 34, 35]. Более того, делались попытки использовать указанные препараты у больных эритроцитозом после трансплантации почек [36], а также у лиц с полицитемией, проживающих в условиях высокогорья [37]. В связи с этим, анализируя результаты исследований, сфокусированных на частоте и распространенности анемии при ХОБЛ, механизмов формирования анемического синдрома, следует учитывать факт применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина I у больных ХОБЛ. На это обращалось внимание в комментарии [38] по поводу одного из исследований по данной проблеме [14].

Клиническое значение анемии при ХОБЛ

Клиническое значение анемии у больных ХОБЛ можно оценить на основании продолжительности и качества жизни у этой категории пациентов. В то же время в литературе немного доказательств о вкладе анемии в течение, прогрессирование и прогноз заболевания.

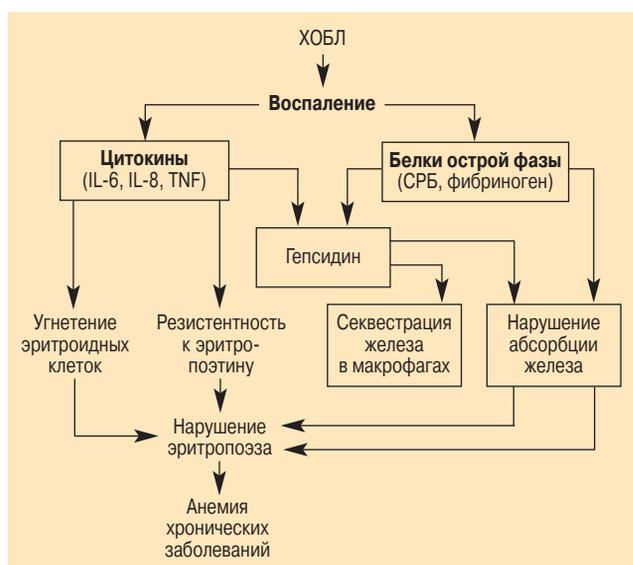


Рисунок. Возможные механизмы анемии при ХОБЛ [модифицировано из 31]

В одном из исследований было впервые показано, что наличие анемии при ХОБЛ может быть независимым фактором выраженности диспноэ, снижения толерантности к нагрузке и выживаемости пациентов [12]. При наличии анемии одышка была более выраженной (по шкале MRC), уменьшалось расстояние в 6-минутном шаговом тесте, сокращалась выживаемость (49 месяцев против 74), по сравнению с пациентами без анемии.

Установлено, что уровень гемоглобина тесно связан с выраженностью диспноэ и снижением толерантности к нагрузке у больных ХОБЛ, а следовательно, он является важным вкладом в функциональную активность и качество жизни пациентов с ХОБЛ [39]. По некоторым данным [40], анемия – независимый предиктор летальности.

Заслуживает внимания исследование о связи между летальностью больных ХОБЛ и уровнем гемоглобина у них [41]. Его участниками стали больные, получавшие длительную кислородотерапию под эгидой французской национальной ассоциации лечения хронической дыхательной недостаточности на дому (ANTADIR). В исследовании ANTADIR было показано, что показатель гематокрита у больных ХОБЛ снижался с возрастом и при нарастании выраженности бронхиальной обструкции. В то же время была выявлена тенденция к повышению гематокрита по мере увеличения индекса массы тела больных и положительная корреляция между гематокритом и напряжением CO_2 в артериальной крови. С помощью множественного регрессионного анализа было установлено, что показатель гематокрита оказался независимым и основным фактором выживаемости больных ХОБЛ. Так, 3-летняя выживаемость пациентов была меньше при более низких показателях гематокрита, в то время как полицитемия ассоциировалась с большей выживаемостью больных (24 % пациентов с 3-летней выживаемостью при гематокрите < 35 % vs 70 % больных при гематокрите > 55 %). Кроме того, в исследовании ANTADIR была выявлена обратная зависимость между показателем гематокрита, с одной стороны, и частотой госпитализаций и длительностью пребывания в стационаре – с другой. Однако окончательно не выяснены причинно-следственные связи: способствует ли низкий гематокрит более частым госпитализациям больных или сами по себе частые госпитализации сами по себе вносят свой вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ? Примечательно, что в более раннем исследовании [42] показатели гематокрита были достоверно выше у выживших больных (182 пациентов, гематокрит – 42 ± 5 %) по сравнению с умершими (25 человек, гематокрит – 39 ± 5 %).

Результаты 2 исследований позволяют полагать, что хроническая анемия усугубляет течение ХОБЛ и ухудшает прогноз больных при различных состояниях, сопровождающихся остро развивающейся тканевой гипоксией, например при острой постгеморрагической анемии. В одном из этих исследований смертность больных от кровотечений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) была выше у больных

ХОБЛ по сравнению с группой аналогичных пациентов без легочной патологии (32 % и 10 % соответственно; отношение шансов (ОШ) – 4,3; 95%-ный доверительный интервал – 1,22–1,48; $p < 0,01$) и у больных ХОБЛ с отсутствием кровотечений в ЖКТ (32 % и 11 % соответственно; ОШ – 3,7; $p < 0,02$) [43].

В другом исследовании неадекватное ведение больных ХОБЛ (меньшее число ингаляций), предоперационная почечная недостаточность, наличие ишемической болезни сердца и сниженный показатель гематокрита (34 % по сравнению с 39 %) ассоциировались с неблагоприятным исходом у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей аневризмой брюшной аорты, которые подверглись открытой аневризмэктомии [44].

При анализе 132 424 больных ХОБЛ анемия была выявлена в 27 932 случаях (21 %), причем пациенты с анемией были более старшего возраста, имели большее количество сопутствующих заболеваний, а затраты на их лечение были выше. Так, ежегодные расходы на терапию больных ХОБЛ с наличием анемии и без нее составляли 1,466 долл. и 649 долл. соответственно ($p < 0,001$). Летальность пациентов с ХОБЛ и анемией составляла 262 / 1 000 человеко-лет, в то время как при нормальных показателях гемоглобина – 133 / 1 000 человеко-лет ($p < 0,001$) [45].

Лечение анемии при ХОБЛ

Требуется разъяснения вопрос о том, может ли коррекция анемии у больных ХОБЛ улучшать функциональный статус (уменьшать степень одышки и повышать толерантность к физическим нагрузкам), как это было показано у пациентов хронической сердечной недостаточностью [46]. В одном из исследований [47] сравнивались показатели минутной вентиляции легких (МВЛ) и работы дыхания после трансфузии эритроцитов 10 больным ХОБЛ и 10 пациентам без легочных заболеваний. У больных ХОБЛ после трансфузии отмечалось снижение показателей МВЛ (с $9,9 \pm 1,0$ до $8,2 \pm 1,2$ л / мин⁻¹; $p < 0,0001$) и работы дыхания (с $1,03 \pm 0,24$ до $0,85 \pm 0,21$ л⁻¹; $p < 0,0001$), в то время как среди больных без легочной патологии изменений в работе дыхания и показателей газообмена не наблюдалось. Примечательно, что падение МВЛ сопровождалось увеличением артериального напряжения CO_2 (с 5,1 до 5,8 кПа, или с 38,3 до 43,6 мм рт. ст.; $p < 0,05$) и сопутствующим падением концентрации кислорода (парциальное давление кислорода упало с 7,6 до 7,0 кПа, или с 57,1 до 52,6 мм рт. ст.; $p < 0,05$).

Эти данные соответствуют выявленной в исследовании ANTADIR отрицательной корреляции между показателями гематокрита и напряжением CO_2 в артериальной крови у больных ХОБЛ [41]. В то же время уменьшение вентиляции легких на фоне трансфузии эритроцитов позволяет предположить, что при повышении уровня гемоглобина происходит снижение динамической гиперинфляции, т. е. имеет место эффект, аналогичный влиянию оксигенотерапии на

повышение толерантности к нагрузке у больных тяжелой ХОБЛ [48, 49].

Сообщается о 5 пациентах ХОБЛ с анемией (средний показатель гемоглобина — 8,7 г / дл), которым в период обострения требовалась неинвазивная вентиляция. Всем больным проводилась трансфузия эритроцитов, на фоне которой повышался уровень гемоглобина, и через 1–4 дня после трансфузии пациентов переводили на самостоятельное дыхание [50]. Однако отсутствие группы сравнения несколько снижает значение результатов приведенного наблюдения.

Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют полагать, что только трансфузия эритроцитов у больных ХОБЛ с наличием анемии улучшает толерантность к физической нагрузке. Препараты железа неэффективны, их кишечная абсорбция нарушена, и они могут лишь усиливать у больных ХОБЛ дисбаланс оксидантов—антиоксидантов [51].

Заключение

Уровень гемоглобина при ХОБЛ определяется состоянием равновесия между стимулирующим воздействием гипоксии на продукцию эритропоэтина и резистентностью эритропоэза к эритропоэтину на фоне воспаления. Анемия у больных ХОБЛ, как и при хронической сердечной недостаточности, может иметь негативное прогностическое значение, связанное с повышенной летальностью, снижением выживаемости. Анемия может усугублять диспноэ и ограничение физической активности. В целом исследования по этой проблеме фрагментарны, а полученные результаты можно считать лишь предварительными. Клиническое значение и способы коррекции анемии при ХОБЛ остаются неопределенными. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития анемии при ХОБЛ, возможных связей между анемией и тяжестью заболевания. Должен быть определен клинический вклад анемии в течение ХОБЛ и, наконец, влияние коррекции анемии на функциональное состояние, качество жизни больных и прогноз. Ответы на эти вопросы будут способствовать оптимизации тактики ведения больных ХОБЛ с различными внелегочными (системными) проявлениями.

Литература

1. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360.
2. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011; 5 (3): 217–224.
3. Tsantes A.E., Papadimitriou S.I., Tassiopoulos S.T. et al. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004; 98: 1117–1123.
4. Гарча-Пачын Е., Падилла-Навас И. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: a brief report. *Respir. Med.* 2007; 101: 349–352.

5. Tsantes A., Tassiopoulos S., Papadimitriou S.I. et al. Sub-optimal erythropoietic response to hypoxemia in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003; 124: 548–553.
6. Tsantes A., Bonovas S., Tassiopoulos S. et al. A comparative study of the role of erythropoietin in the pathogenesis of deficient erythropoiesis in idiopathic pulmonary fibrosis as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: CR177–CR181.
7. Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D., Somers V.K. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128 (3): 618–625.
8. Vlahakos D., Kosmas E., Dimopoulou I. et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1999; 106: 158–164.
9. Ishani A., Weinhandl E., Zhao Z. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 391–399.
10. Pham I., Andrivet P., Sediame S. et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COPD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31: 103–109.
11. Vlahakos D.V., Marathias K.P., Agroyannis B., Madias N.E. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.* 2003; 63: 1187–1194.
12. Calverley P.M., Leggett R.J., McElderry L., Flenley D.C. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 507–510.
13. Tassiopoulos S., Kontos A., Konstantopoulos K. et al. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2001; 95: 471–475.
14. John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 825–829.
15. John M., Lange A., Hoernig S. et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int. J. Cardiol.* 2006; 111: 365–370.
16. 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: 923–929.
17. Attaran D., Khajedalouee M., Ahmadi F. et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. *Tanaffos* 2009; 8 (2): 11–16.
18. Fidan A., Tokmak M., Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest* 2010; 138: 457A.
19. Baldwin E.F., Cournand A., Richards D.W. Pulmonary insufficiency. III. A study of 122 cases of chronic pulmonary emphysema. *Medicine (Baltimore)* 1949; 28: 201–210.
20. Wilson R.H., Borden C., Ebert R.V. Adaptation to anoxia in chronic pulmonary emphysema. *Arch. Intern. Med.* 1951; 88: 581–585.
21. Oudijk E.J., Lammers J.W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 22 (Suppl. 46): 5s–13s.
22. Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57: 1067–1070.
23. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
24. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.

25. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185.
26. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 367–370.
27. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.
28. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 71–78.
29. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1011–1023.
30. Portillo K, Belda J., Antyn P., Casan P. High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital (Spanish). *Rev. Clin. Esp.* 2007; 207 (8): 383–387.
31. Portillo Carroz K. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? *Arch. Bronconeumol.* 2007; 43 (7): 392–398.
32. 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: 870–878.
33. 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: 379–383.
34. 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: 483–486.
35. Griffing G.T., Melby J.C. Enalapril (MK-421) and the white cell count and haematocrit [letter]. *Lancet* 1982; 1: 1361.
36. Gaston R.S., Julian B.A., Diethelm A.G., Curtis J.J. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115, 954–955.
37. Plata R., Cornejo A., Arratia C. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 663–666.
38. Mascitelli L., Francesca P. Anemia and COPD. *Chest* 2005; 128 (4): 3084.
39. Krishnan G., Grant B.J., Muti P.C. et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 23.
40. Similowski T., Agusti A., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 390–396.
41. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T., the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201–1208.
42. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
43. Cappell M.S., Nadler S.C. Increased mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A case controlled, multiyear study of 53 consecutive patients. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 256–262.
44. Upchurch G.R. Jr, Proctor M.C., Henke P.K. et al. Predictors of severe morbidity and death after elective abdominal aortic aneurysmectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Vasc. Surg.* 2003; 37: 594–599.
45. Halpern M.T., Zilberberg M.D., Schmier J.K. et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Effectiv. Resource Allocat.* 2006; 4: 17.
46. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294–299.
47. Schonhofer B., Wenzel M., Geibel M., Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 1824–1828.
48. Emtner M., Porszasz J., Burns M. et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1034–1042.
49. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 77–84.
50. Schonhofer B., Bohrer H., Kohler D. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia* 1998; 53: 181–184.
51. Schonhofer B., Wenzel M., Geibel M., Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 1824–1828.

Информация об авторе

Дворецкий Леонид Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова; тел.: 8-916-676-45-45; e-mail: dvoretski@mail.ru

Поступила 28.11.11

© Дворецкий Л.И., 2012

УДК 616.24-036.12-06:616.155.194