

Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких

Л.А.Шпагина¹, О.С.Котова¹, И.С.Шпагин¹, Н.П.Карева¹, Л.Ю.Зюбина¹, Л.А.Паначева¹, Л.Е.Сараскина², Т.Н.Суровенко³

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;
- 2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 2

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Котова Ольга Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович – к. м. н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Карева Нина Петровна – д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Зюбина Лариса Юрьевна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Паначева Людмила Алексеевна – д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Сараскина Любовь Евгеньевна – к. п. н., доцент кафедры иностранных языков торгово-экономического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (391) 206-24-60; e-mail: office1live@mail.ru

Суровенко Татьяна Николаевна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 242-97-78; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Резюме

Патогенетической основой коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и анемии является влияние воспаления на эритропоэз. Гетерогенность биомеханизмов ХОБЛ позволяет предполагать различия анемического синдрома в зависимости от фенотипа. **Целью** исследования явилось определение влияния фенотипа ХОБЛ на особенности анемического синдрома. **Материалы и методы.** Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование ($n = 215$) анемии у больных стабильной ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2011–2018*), анемия – согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Стратификация больных проведена на основании патогенетического варианта анемии и уровня эритропоэтина (ЭПО) сыворотки крови. Группу контроля составили условно здоровые лица ($n = 90$). Исследованы симптомы, данные об обострениях ХОБЛ, функция внешнего дыхания, параметры гемодинамики малого круга кровообращения, тип клеточного воспаления дыхательных путей, показатели гемографии, концентрации в крови ЭПО, гепсидина-25, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, параметры обмена железа. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Сравнение выборок по непрерывным переменным проводилось методом Краскела–Уоллиса, по номинальным – при помощи критерия χ^2 . Для определения взаимосвязей использован метод логистической регрессии. **Результаты.** Выявлено 63 (29,3 %) случая анемии, из них 12 (19,0 %) представлены типичными патогенетическими вариантами – железодефицитной (9 (14,3 %)) и В₁₂-фолиеводефицитной (3 (4,8 %)) анемией, ассоциированными с небольшой продолжительностью респираторных симптомов и не взаимосвязанными с фенотипами. У 51 (81,0 %) больного течение анемии модифицировано в условиях коморбидности с ХОБЛ. У 31 (49,2 %) пациента анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО являлась преимущественно гипохромной, микроцитарной, норморегенераторной. В этой группе отмечено снижение сывороточного уровня железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, железосвязывающей способности сыворотки (ЖСС), повышение концентрации ферритина и гепсидина. Определена ассоциация с частыми обострениями ХОБЛ. У 20 (31,7 %) больных группы низкого уровня ЭПО наблюдались нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия, нормальная концентрация железа и ферритина при низкой ЖСС и сниженном уровне гепсидина. Этот вариант анемии ассоциировался с фенотипом эмфизема-легочного фиброза и легочной гипертензии. **Заключение.** Установлено, что анемический синдром взаимосвязан с фенотипом ХОБЛ.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, анемия.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Карева Н.П., Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Сараскина Л.Е., Суровенко Т.Н. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-135-146

Clinical, functional and molecular characteristics of anemia with comorbid chronic obstructive pulmonary disease

Lyubov' A. Shpagina¹, Olga S. Kotova¹, Il'ya S. Sphagin¹, Nina P. Kareva¹, Larisa Yu. Zyubina¹, Lyudmila A. Panacheva¹, Lyubov' E. Saraskina², Tat'yana N. Surovenko³

1 – Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia;

2 – Federal Siberian University, Ministry of Education and Science of Russian Federation: Svobodnyy prospekt 79, Krasnoyarsk, 660041, Russia;

3 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: prospekt Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

Author information

Lyubov' A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ol'ga S. Kotova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Il'ya S. Sphagin, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Nina P. Kareva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Larisa Yu. Zyubina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Lyudmila A. Panacheva, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Lyubov' E. Saraskina, Candidate in Pedagogics, Associate Professor, Department of Foreign Languages, Institute of Economics and Trade, Federal Siberian University, Ministry of Education and Science of Russian Federation; tel.: (391) 206-24-60; e-mail: office1live@mail.ru

Tat'yana N. Surovenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Pediatric Diseases, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 242-97-78; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Abstract

The aim was to investigate an impact of different COPD phenotypes on clinical course of anemic syndrome. **Methods.** This was a single-center prospective observational cohort study. Patients with stable COPD and anemia were involved ($n = 215$). COPD was diagnosed according to GOLD criteria and anemia was diagnosed according to WHO criteria. The control group included 90 healthy subjects. COPD patients with anemia were stratified according to pathogenic variants of anemia and serum erythropoietin level. COPD symptoms, exacerbations, lung function, pulmonary hemodynamics, the type of airway inflammation, hematology parameters, serum erythropoietin, hepcidin 25, vitamin B12, folate, and iron homeostasis were assessed. Statistical analysis was performed using SPSS 24 software. The groups were compared using chi square test for nominal variables and Kruskal-Wallis test for continuous variables. Logistic regression was used to explore the relationships between variables. **Results.** Anemia was diagnosed in 63 (29.3%) of patients including common pathogenetic variants of anemia in 12 (19.0%) of patients: iron deficiency 9 (14.3%) and vitamin B₁₂ deficiency 3 (4.8%). This anemia variants were associated with shorter duration of respiratory symptoms and was not related to COPD phenotype. The clinical course of anemia was modified due to comorbid COPD in 51 (81.0%) of patients. Anemia with normal/high erythropoietin level was found in 31 (49.2%) of COPD patients and was hypochromic, microcytic and hyperregenerative. Those patients had low serum levels of iron, vitamin B₁₂, and folate, low total and latent iron-binding capacity of serum, and high levels of ferritin and hepcidine. This type of anemia was associated with frequent COPD exacerbations. Anemia with low erythropoietin level 20 (31.7%) was normochromic, normocytic, and normoregeneratory, with normal serum iron and ferritin levels, low iron-binding capacity of serum, and low hepcidine level. This type of anemia was associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema and with pulmonary hypertension. **Conclusion.** Anemic syndrome in COPD patients is associated with COPD phenotype.

Key words: comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, anemia.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Sphagin I.S., Kareva N.P., Zyubina L.Yu., Panacheva L.A., Saraskina L.E., Surovenko T.N. Clinical, functional and molecular characteristics of anemia with comorbid chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 135–146 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-135-146

Коморбидность – появление или прогрессирование ≥ 2 взаимосвязанных заболеваний – является важнейшей характеристикой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом $\geq 86\%$ случаев ХОБЛ сочетаются с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дисфункцией скелетных мышц, метаболическим синдромом, остеопорозом, анемией [1]. В случае коморбидной патологии затруднена диагностика, увеличивается тяжесть респираторных симптомов и ухудшается прогноз [2]. Таким образом, при выборе индивидуальной терапевтической стратегии для больного ХОБЛ обязательна оценка коморбидности согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011–2018; Федеральные клинические рекомендации, 2014) [3, 4].

Основой формирования коморбидных состояний при ХОБЛ является системное воспаление (т. н. феномен уклонения провоспалительных факторов из легких в системный кровоток) [5, 6]. С этой точки зрения представляется закономерным сочетание ХОБЛ и анемии. Известно, что биомеханизм анемии хронического заболевания – это комплексное многоуровневое воздействие воспалительных факторов на процесс кроветворения. Провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL)-1, -6, -10, интерферон (IFN)- γ , фактор некроза опухоли- α (TNF- α)) модифицируют активность молекул, обеспечивающих нормальный обмен железа – дивалентного транспортера металлов-1, ферритина, трансферрина, ферропортина, увеличивают выработку гепатоцитами гормона гепсидина. В результате уменьшается абсорбция железа в кишечнике, блокируется его

мобилизация из депо, что приводит к снижению концентрации железа сыворотки и, следовательно, недостатку для эритропоэза [7–9]. Воспалительные факторы могут подавлять выработку эритропоэтина (ЭПО) – основного гормона, обеспечивающего пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток эритроидного ряда, или формировать резистентность кроветворной ткани к его воздействию [10, 11]. У больных ХОБЛ наблюдались и снижение, и увеличение концентрации в сыворотке ЭПО [11, 12]. Так, в сообщении *D.Markoulaki et al.* отмечается достоверно низкий уровень гемоглобина у больных с тяжелым обострением ХОБЛ при поступлении в стационар по сравнению с состоянием при выписке и в стабильную фазу заболевания. Одновременно во время обострения концентрация ЭПО сыворотки была выше, сывороточные концентрации IL-6 положительно коррелировали с концентрацией ЭПО и отрицательно – с уровнем гемоглобина крови, что позволяет предполагать резистентность к ЭПО на фоне воспалительной активности [13]. Снижение чувствительности к ЭПО наблюдалось также в стабильную фазу ХОБЛ при наличии системных признаков воспаления [11]. IL-1, TNF- α и IFN- γ подавляют кроветворение также за счет непосредственного влияния на эритроидные клетки-предшественники [9]. При ХОБЛ развитие анемии дополнительно может быть связано с дисрегуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ренальной дисфункцией, андрогенной недостаточностью [9]. Кроме того, по результатам ряда исследований ХОБЛ выявлен дефицит витамина B₁₂, фолиевой кислоты и витамина D [14, 15].

По данным разных исследований, распространенность анемии у больных стабильной ХОБЛ значительна и составляет от 6,2 до 30 % [11, 12, 14, 16–18], а у лиц с обострением ХОБЛ, нуждающихся в инвазивной вентилиации легких, достигает 79,9 % [19]. Анемия существенно влияет на прогноз ХОБЛ. Она ассоциирована с усилением одышки, снижением переносимости физической нагрузки (снижение дистанции по результатам 6-минутного шагового теста, максимального потребления кислорода и выполненной работы по данным спирометрии), ухудшением качества жизни, увеличением общей смертности, низким индексом массы тела, низким уровнем общего холестерина и альбумина сыворотки, чаще встречается у пожилых больных [16, 17, 20–23]. При обострении ХОБЛ в случае анемии увеличиваются тяжесть острой дыхательной недостаточности (потребность в инвазивной вентилиации легких) и показатели смертности [19]. У больных ХОБЛ в сочетании с анемией на 5 % выше вероятность повторных госпитализаций [24].

Учитывая гетерогенность патогенеза и ХОБЛ [25], и анемии [9], а также вариабельность результатов исследований преваленса анемии при ХОБЛ, можно

предполагать взаимосвязь анемического синдрома с фенотипом. Особенности формирования анемии при различных фенотипах ХОБЛ изучены все еще недостаточно. Целью настоящего исследования явилось определение влияния фенотипа ХОБЛ на особенности анемического синдрома.

Материалы и методы

Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование анемии у больных ХОБЛ ($n = 215$). Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев GOLD (2011–2018) – отношение постбронходилатационных объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [3]. Анемия диагностировалась по критериям ВОЗ: уровень гемоглобина крови < 130 г / л – у мужчин и 120 г / л – у женщин*. Стратификация больных проведена на основании патогенетического варианта анемии и уровня ЭПО сыворотки крови. Группу контроля составили условно здоровые лица ($n = 90$).

Основными критериями включения явились информированное согласие на участие в исследовании, соответствие диагнозов ХОБЛ – критериям GOLD (2011), анемия – критериям ВОЗ*; возраст от 40 до 74 лет; табакокурение на время включения в исследование или в анамнезе в течение ≥ 10 лет. Критерии исключения – отсутствие информированного согласия больного, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей (допускалось наличие простого хронического бронхита), другие воспалительные заболевания, в т. ч. аутоиммунные, паразитозы, активные очаги хронической инфекции, вирус иммунодефицита человека, злокачественные новообразования, левожелудочковая сердечная недостаточность IА, IВ, II стадии, цирроз печени, хроническая болезнь почек С5, наследственные анемии, острая постгеморрагическая анемия, неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования и наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом.

Исследование проводилось в стабильную фазу болезни. У всех пациентов оценивались жалобы и анамнез по данным, сообщенным и самим больным, и согласно медицинской документации (амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного). Статус курения определялся при помощи анкетирования больных. Индекс курения (пачколет) рассчитывался как (число сигарет в сутки / 20) \times число лет курения.

Проведены следующие оценки ХОБЛ: частота обострений, под которыми понималось ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии. Обострение классифицировано как тяжелое при наличии оснований для

* Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. 2001; WHO/NHD/01.3. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/ [Accessed 28 March, 2018].

лечения в условиях круглосуточного стационара. Частыми обострениями считались ≥ 2 любых или 1 тяжелое обострение в течение 1 года [3]. Тяжесть симптомов ХОБЛ определялась согласно оценочному тесту по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) [3].

Функция легких исследовалась при помощи спирографии с пробой с бронхолитическим препаратом (спирограф *MicroLab CareFusion*, США), бодиплетизмографии, определения диффузионной способности легких для монооксида углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (бодиплетизмограф *Power Cube Body*, Германия). Обследование выполнено в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [27].

Для выявления интерстициальных изменений в легких и эмфиземы выполнена обзорная рентгенография грудной клетки в 2 проекциях. Результаты исследования оценивались качественно, при явном преобладании эмфиземы или сочетании эмфиземы и легочного фиброза.

Состояние малого круга кровообращения и структурные нарушения правых отделов сердца оценивались методом доплер-эхокардиографии (ультразвуковой сканер *Mindray DC-N3*, Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд, КНР).

Определялись парциальное напряжение кислорода (PaO_2), углекислого газа ($PaCO_2$), pH артериальной крови в утренние часы (07.00) до приема бронхолитических препаратов с помощью автоматического анализатора газов и электролитов крови ОРТІ (ОРТІ *Medical Systems Inc.*, США). Дыхательная недостаточность диагностировалась при снижении $PaO_2 < 80$ мм рт. ст.

Для получения индуцированной мокроты использовались ингаляции 3%-го раствора хлорида натрия (20 мл). До ингаляции 3%-го хлорида натрия больному ингалировались 2 мл салбутамола через ультразвуковой небулайзер (*Pari Boy SX*, PARI GmbH, Германия). После ингаляции 3%-го раствора хлорида натрия в течение 30 мин проводился сбор мокроты путем экспекторации. Цитологическое исследование лаважной жидкости и индуцированной мокроты методом световой микроскопии проводилось в день забора материала, подготовка образцов к исследованию – согласно стандартной процедуре, окраска – по Райт–Гимзе.

Эозинофильный тип воспаления диагностировался, если в периферической крови выявлялись > 300 эозинофилов в 1 мкл, и / или $> 3\%$ лейкоцитов составляли эозинофилы, и / или если при цитологическом исследовании индуцированной мокроты $> 3\%$ лейкоцитов были представлены эозинофилами, нейтрофильный тип – при доле нейтрофилов $\geq 64\%$, пауцигранулоцитарный тип – при доле эозинофилов $< 3\%$, нейтрофилов – $< 64\%$, смешанный эозинофильно-нейтрофильный тип – при доле эозинофилов $> 3\%$ и одновременной доле нейтрофилов $> 64\%$ [25].

Исследование общего анализа крови выполнено на анализаторе *Hemolux 19* (Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд, КНР). Кон-

центрации в сыворотке или плазме крови ЭПО, гепсидина-25, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, ферритина определены методом твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (*Expert Plus, Asys Hitech*, Австрия), стандартная длина волны измерения составляла 450 нм. Концентрация в плазме общего железа сыворотки, общую (ОЖСС) и латентную (ЛЖСС) железосвязывающую способность сыворотки (ЖСС) исследовалась стандартным биохимическим колориметрическим методом.

Общая продолжительность исследования, проведенного на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск), составила 14 (11–17) мес.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости p составил 0,05. Соответствие данных нормальному распределению определялось методом Колмогорова–Смирнова. Применялись методы описательной статистики для непрерывных переменных при нормальном распределении – средняя и ее стандартная ошибка; 95%-ный доверительный интервал (ДИ); данные представлены в виде $M \pm m$; при распределении, отличном от нормального, – медиана и межквартильный интервал, для качественных переменных – определение долей. Сравнение независимых выборок по непрерывным переменным выполнено методом Краскелла–Уоллиса, по номинальным переменным – при помощи критерия χ^2 . Определение взаимосвязей проведено методом логистической регрессии.

Биоэтика. Исследования выполнены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 (2002) «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Результаты и обсуждение

Всего в исследование включены больные ХОБЛ ($n = 215$: 175 (81,4 %) мужчин, 40 (18,6 %) женщин; средний возраст – 61,5 (55–65) года, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $60,5 \pm 12,8\%$, ОФВ₁ – $54,5 \pm 16,0\%$). Выявлено 63 (29,3 %) случая анемии, из которых 9 (14,3 %) соответствовали признакам железодефицитной анемии (ЖДА) – гипохромия эритроцитов; нормогиперрегенераторный характер анемии; сни-

жение общего железа сыворотки < 6,6 мкмоль / л – у женщин и 11,0 мкмоль / л – у мужчин и одновременное повышение ОЖСС > 76 мкмоль / л; ЛЖСС > 55,5 мкмоль / л при снижении ферритина; 3 (4,8 %) случая соответствовали признакам В₁₂-фолиеводефицитной анемии (В₁₂-ФДА) – макроцитоз и гиперхромия эритроцитов; снижение сывороточных концентраций витамина В₁₂ < 187 пг / мл и / или фолиевой кислоты < 3,1 пг / мл. У 51 (80,9 %) больного наблюдался патоморфоз анемии в условиях коморбидности с ХОБЛ.

Концентрация ЭПО сыворотки в группе контроля составила 16,6 ± 1,18 ЕД / мл (95%-ный ДИ – 4,4–28,7 ЕД / мл). Из больных ХОБЛ с анемией, не соответствующей критериям известных патогенетических вариантов, уровень ЭПО меньше нижнего значения ДИ в группе здоровых лиц выявлен у 31 (49,2 %) пациента с коморбидной формой патологии, больше нижнего значения ДИ – у 20 (31,7 %). С помощью полученных данных определена целесообразность стратификации больных ХОБЛ и хронической анемией по уровню ЭПО сыворотки крови.

Таким образом, исследованы группы пациентов с коморбидной формой патологии: ХОБЛ в сочетании с ЖДА или В₁₂-ФДА (n = 12); ХОБЛ в сочетании с хронической анемией и повышенным / нормальным уровнем ЭПО сыворотки крови (n = 20); ХОБЛ в сочетании с хронической анемией и низким уровнем ЭПО сыворотки (n = 31); ХОБЛ без анемии (n = 52). Группы были сопоставимы по возрасту (p < 0,05); в группе лиц с ХОБЛ + ЖДА / В₁₂-ФДА преобладали женщины – 7 (58,3 %) vs 6 (30,0 %) и 9 (29,0 %) – в группах анемии хронического заболевания (χ² = 4,98; p = 0,048).

У всех больных диагностирована легкая степень снижения гемоглобина крови (табл. 1). Анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО была преимущественно гипохромной микроцитарной, но с достаточно большой вероятностью (25 %) формирования нормохромного нормоцитарного варианта, нормо- или гипорегенераторной. В группе низкого уровня ЭПО наблюдалась нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия (доля ретикулоцитов была наименьшей из исследованных групп).

Таблица 1
Гематологическая характеристика анемического синдрома у больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
Hematological characteristics of anemic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	ХОБЛ и анемия (n = 63)				χ ²	p
	ЖДА	В ₁₂ -ФДА	с нормальным / повышенным уровнем ЭПО	с низким уровнем ЭПО		
	n = 9	n = 3	n = 20	n = 31		
Число эритроцитов × 10 ¹² / л	4,60 ± 0,95 ^{*,#}	1,50 ± 0,18 ^{*,**,#}	3,90 ± 1,12 ^{*,#}	2,50 ± 1,26 ^{*,**}	–	0,04
Hb, г / л	105,0 ± 5,3	98,0 ± 3,2	109,0 ± 4,9	100,0 ± 6,5	–	0,33
Ht, %	32,50 ± 3,72	30,80 ± 1,53	33,80 ± 2,41	31,90 ± 1,96	–	0,65
Средняя концентрация Hb в 1 эритроците, г / л	301,0 ± 9,6 ^{*,**,#}	401,0 ± 5,8 ^{*,**,#}	310,0 ± 7,2 ^{*,#}	350,0 ± 6,1 ^{*,**}	–	0,01
Среднее содержание Hb в 1 эритроците, пг	20,10 ± 3,11 ^{*,**,#}	39,50 ± 2,73 ^{*,**,#}	25,80 ± 1,71 ^{*,#}	30,20 ± 3,54 ^{*,**}	–	0,01
Анемия, n (%):						
• нормохромная	0	0	5 (25,0)	28 (90,3)	9,2	0,005 ^{##}
• гипохромная	9 (100)	0	15 (75,0)	3 (9,7)	14,6	
• гиперхромная	0	3 (100,0)	0	0		0,001 ^{##}
Средний объем эритроцитов, фл	72,4 ± 2,1 ^{*,#}	121,0 ± 4,0 ^{*,**,#}	78,1 ± 5,7 ^{*,#}	92,30 ± 2,15 ^{*,**}	–	0,01
Анемия n (%):						
• нормоцитарная	0	0	6 (30,0)	27 (87,1)	8,7	0,01 ^{##}
• микроцитарная	9 (100)	0	14 (70,0)	4 (12,9)	11,3	0,002 [*]
• макроцитарная	0	3 (100)	0	0		
Доля ретикулоцитов, %	2,10 ± 1,04 ^{*,**,#}	0,30 ± 0,07 ^{*,**,#}	0,90 ± 2,17 ^{*,#}	0,10 ± 0,12 ^{*,**}	–	0,01
Анемия, n (%):						
• гипорегенераторная	0	3 (100)	8 (40,0)	26 (83,9)	5,8	0,03 ^{##}
• норморегенераторная	2 (22,2)	0	12 (60,0)	5 (16,1)	9,1	0,01 ^{##}
• гиперрегенераторная	7 (77,8)	0	0	0		
Число лейкоцитов × 10 ⁹ / л	5,20 ± 3,15 ^{**}	2,5 ± 2,9 ^{*,**,#}	5,60 ± 3,13	6,80 ± 2,66	–	0,04
Число тромбоцитов	195,10 ± 10,64 ^{**}	124,00 ± 9,73 ^{*,**,#}	188,00 ± 11,15 ^{**}	190,20 ± 9,35 ^{**}	–	0,04

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; ЭПО – эритропоэтин; ЖДА – железодефицитная, В₁₂-ФДА – В₁₂-фолиеводефицитная анемия; различия достоверны по отношению к следующим группам: * – ЖДА; ** – В₁₂-ФДА; *** – анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО, # – анемии с низким уровнем ЭПО; ## – различия оценивались между группами с нормальным / повышенным и низким уровнем ЭПО.

Notes. Statistically significant difference for: *, iron deficiency anemia; **, vitamin B₁₂ and folate deficiency anemia; ***, anemia with normal/high erythropoietin level; #, anemia with low erythropoietin level; ##, difference between normal/high and low erythropoietin groups.

Таблица 2

Концентрация основных факторов эритропоэза у больных хронической обструктивной болезнью легких, коморбидной с анемией

Table 2

Concentrations of main erythropoiesis factors in patients with anemia and comorbid chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	ХОБЛ и анемия (n = 63)				Контроль (условно здо- ровые лица n = 90)	p
	ЖДА	В ₁₂ -ФДА	с нормальным / повышенным уровнем ЭПО	с низким уровнем ЭПО		
	n = 9	n = 3	n = 20	n = 31		
ЭПО, мЕД / мл	30,50 ± 1,73 ^{***, #, ##}	29,3 ± 3,9 ^{***, #, ##}	38,10 ± 2,27 ^{*, **, #, ##}	2,10 ± 0,36 ^{*, **, #, ##}	16,60 ± 1,18	0,001
Концентрация железа в сыворотке, мкмоль / л	2,20 ± 0,38 ^{***, #, ##}	27,50 ± 2,16 [*] , ***	6,40 ± 1,47 ^{*, **, #, ##}	28,30 ± 3,29 ^{*, **, #, ##}	21,17 ± 5,39	
ОЖСС, мкмоль / л	82,10 ± 7,62 ^{***, #, ##}	49,30 ± 5,19 ^{*, **, #, ##}	41,00 ± 2,14 ^{*, **, #, ##}	40,80 ± 1,64 ^{*, **, #, ##}	50,50 ± 2,56	
ЛЖСС, мкмоль / л	64,80 ± 5,13 ^{***, #, ##}	30,50 ± 7,28 ^{***, #, ##}	10,30 ± 1,12 ^{*, **, #, ##}	11,00 ± 0,49 ^{*, **, #, ##}	33,40 ± 3,92	
Ферритин, мкг / л	18,20 ± 2,58 ^{***, #, ##}	108,30 ± 10,43 ^{***, #, ##}	350,10 ± 23,92 ^{*, **, #, ##}	210,60 ± 26,31 ^{*, **, #, ##}	115,80 ± 6,78	
Гепсидин, нг/мл	5,15 ± 0,42 ^{***, #, ##}	6,39 ± 1,30 ^{***, #, ##}	22,60 ± 2,49 ^{*, **, #, ##}	6,10 ± 0,93 ^{***, #, ##}	11,20 ± 3,55	
Цианкобаламин, пг / мл	180,1 ± 11,2 ^{*, **, #, ##}	100,40 ± 5,42 ^{***, #, ##}	173,0 ± 21,6 ^{*, **, #, ##}	132,00 ± 10,35 ^{*, **, #, ##}	228,0 ± 21,7	
Фолиевая кислота, мг / мл	3,00 ± 0,11 ^{*, **, #, ##}	1,50 ± 0,08 ^{***, #, ##}	2,70 ± 0,11 ^{*, **, #, ##}	2,00 ± 0,09 ^{*, **, #, ##}	9,50 ± 1,13	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЭПО – эритропоэтин; ЖДА – железодефицитная, В₁₂-ФДА – В₁₂-фолиеводефицитная анемия; ОЖСС – общая, ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки; различия достоверны по отношению к следующим группам: * – ЖДА, ** – В₁₂-ФДА; *** – анемии с нормальным /

повышенным уровнем ЭПО, # – анемии с низким уровнем ЭПО, ## – контроля.

Notes. Statistically significant difference for: *, iron deficiency anemia; **, vitamin B₁₂ and folate deficiency anemia; ***, anemia with normal/high erythropoietin level; #, anemia with low erythropoietin level; ##, controls.

При исследовании сывороточных концентраций основных факторов эритропоэза в условиях коморбидности с ХОБЛ выявлено (табл. 2), что концентрация железа в сыворотке крови была снижена при высоком уровне ЭПО (но в меньшей степени, чем у больных ЖДА); при низком уровне ЭПО была сопоставима с данными контрольной группы и референсными значениями. Показатели ОЖСС и ЛЖСС были понижены в обеих группах анемии хронического заболевания. Концентрация ферритина была максимальной в группе анемии с повышенным уровнем ЭПО. Уровень гепсидина был наибольшим и превышал значения группы здоровых лиц при анемии с повышенным содержанием ЭПО, в остальных группах – снижен по отношению к контролю. Наибольший дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты отмечен при «классическом» варианте В₁₂-ФДА, умеренное снижение определено во всех исследуемых группах. При анемии с низким уровнем ЭПО концентрация витамина В₁₂ и фолиевой кислоты была меньше, чем при нормальном / повышенном уровне фактора.

Таким образом, анемия, коморбидная с ХОБЛ, при нормальном / повышенном уровне ЭПО характеризовалась одновременно низкими уровнем железа сыворотки, ОЖСС и ЛЖСС, повышением уровня ферритина, концентрации гепсидина и небольшим дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Вариант анемии, коморбидной с ХОБЛ и низким уровнем ЭПО, отличался нормальными уровнями железа сыворотки и ферритина при низких показателях ОЖСС, ЛЖСС и сниженном уровне гепсидина.

ЖДА или В₁₂-ФДА в условиях коморбидности с ХОБЛ развивались чаще у женщин, вероятность анемии увеличивалась с возрастом и не зависела от фенотипических особенностей ХОБЛ (рис. 1). От-

ношение шансов (ОШ) развития у мужчин с ХОБЛ типичных вариантов анемии по отношению к женщинам составило 0,15 (95%-ный ДИ – 0,05–0,5; p = 0,001) и при увеличении возраста на 1 год их вероятность возрастала на 9 % (ОШ – 1,09; 95%-ный ДИ – 1,10–1,17; p = 0,027).

Вероятность развития при ХОБЛ анемии с нормальным / повышенным или сниженным уровнем ЭПО также зависела от пола (ОШ – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,12–0,83; p = 0,02; ОШ – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,19–0,98; p = 0,048 соответственно) и возраста (ОШ – 1,06; 95%-ный ДИ – 1,01–1,12; p = 0,033; ОШ – 1,05; 95%-ный ДИ – 1,03–1,11; p = 0,009 соответственно). Определенные взаимосвязи коморбидной анемии с демографическими характеристиками больных ХОБЛ соответствуют ранее опубликованным данным [16, 17, 23].

В случае частых и / или тяжелых обострений увеличивалась вероятность развития анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО (рис. 2). Одновременно этот вариант анемии был взаимосвязан с большей скоростью снижения ОФВ₁, выраженным увеличением остаточного объема легких, снижением DL_{CO} и преобладанием эмфиземы при рентгенологическом исследовании грудной клетки. При ХОБЛ и анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО доля больных, соответствующих группе D по классификации GOLD (2017), была достоверно больше, соответствующих группе B – достоверно меньше. Коморбидная форма патологии ХОБЛ и анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО была взаимосвязана с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей.

ХОБЛ и анемия с низким уровнем ЭПО (рис. 3) были взаимосвязаны с наличием выраженного пневмофиброза по данным рентгенографии груд-

ной клетки, снижением DL_{CO}, легочной гипертензией и гипоксемией согласно критериям группы В (GOLD, 2017). Для этих больных был характерен нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей. Частые обострения, увеличение остаточного объема легких, преобладание эмфиземы при рентгенографии грудной клетки определены в качестве факторов, уменьшающих вероятность развития анемии со сниженным уровнем ЭПО.

Все варианты анемии были ассоциированы со значением индекса CAT > 10, т. е. увеличивали

тяжесть симптомов ХОБЛ, что не противоречит ранее опубликованным данным [8, 14, 17].

Таким образом, в результате модификации фенотипа и биомеханизма анемии в условиях коморбидности с ХОБЛ формируются 2 основных клиникопатогенетических варианта. Вариант с нормальным / повышенным уровнем ЭПО, вероятно, связан с развитием резистентности к стимулирующим эритропоэз факторам на фоне высокой активности системного воспаления, т. к. характеризуется повышенным уровнем гепсидина (вырабатывается под действием



Рис. 1. Взаимосвязь фенотипа хронической обструктивной болезни легких и типичных патогенетических вариантов анемии
 Примечание. CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); DL_{CO} – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ООЛ – остаточный объем легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДН – дыхательная недостаточность; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Figure 1. A relationship between the phenotype of COPD and typical pathogenic variants of anemia

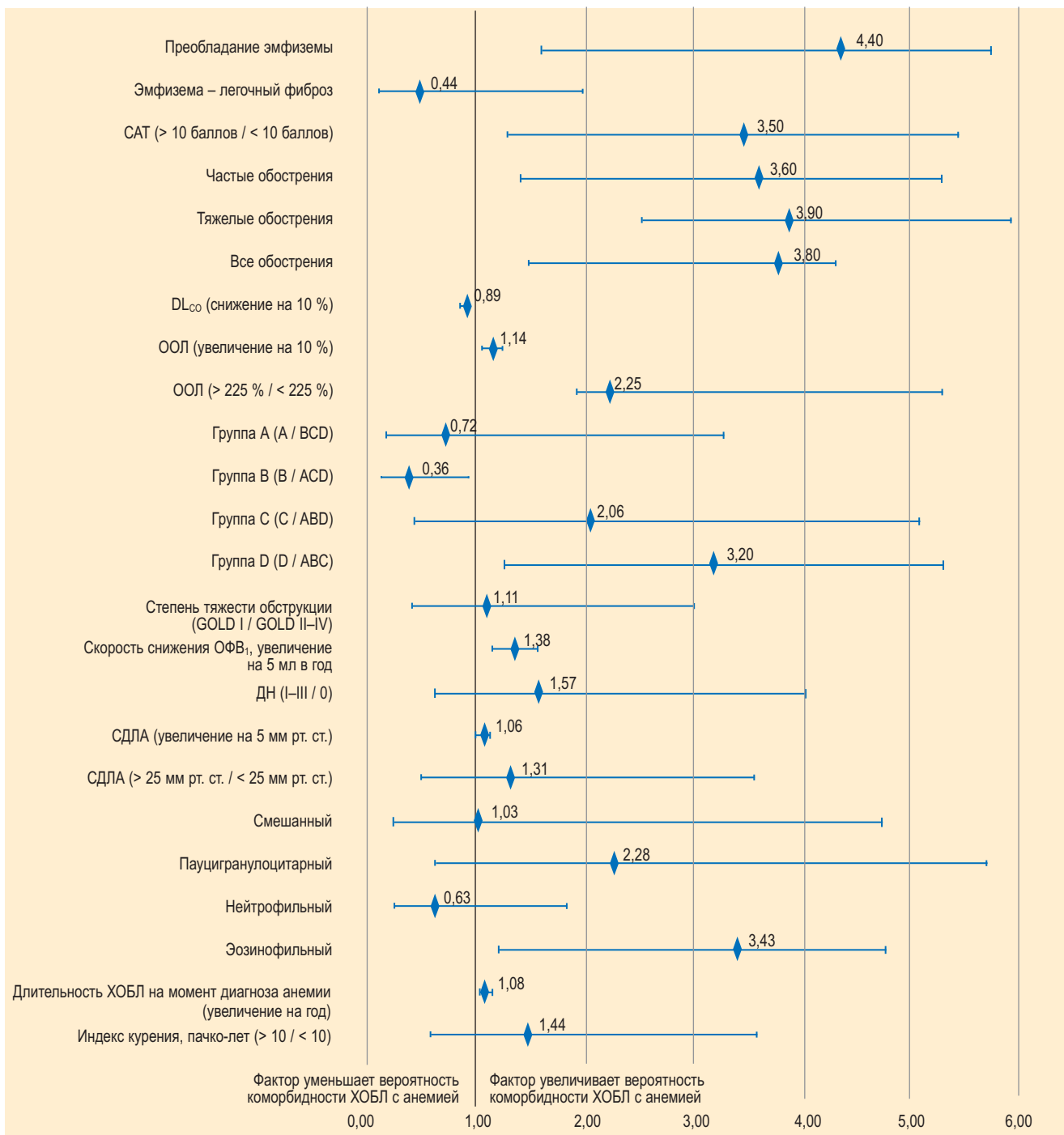


Рис. 2. Взаимосвязь фенотипа хронической обструктивной болезни легких и анемии с нормальным / повышенным уровнем эритропоэтина
 Примечание. CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); DL_{CO} – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ООЛ – остаточный объем легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДН – дыхательная недостаточность; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Figure 2. A relationship between the phenotype of COPD and anemia with normal/high erythropoietin level

провоспалительных цитокинов [8]), свойственным для воспалительных процессов с нарушением обмена железа [8], а также умеренным подавлением эритропоэза. Этот вариант анемии ассоциирован с большей скоростью снижения ОФВ₁ и частыми обострениями; как известно, при данном фенотипе ХОБЛ персистирует системное воспаление [29]. Во множественной регрессионной модели независимым предиктором формирования при ХОБЛ анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО являлась частота обострений (≥ 2 в год). Влияние

системного воспаления и обострений на развитие анемии при ХОБЛ неоднократно описано в литературе [8, 13]. В настоящем исследовании дополнительно выявлены ассоциации фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и определенными характеристиками анемии. Анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО была ассоциирована с эозинофилией периферической крови или мокроты. Эозинофил – маркер Th2-ассоциированного воспаления. Экспрессия цитокинов Т-хелперов 2-го типа – IL-4 и -10 повышена при анемиях, патогенез

которых включает воспаление [29], следовательно, одним из возможных объяснений выявленной взаимосвязи может быть особенность цитокинового баланса при Th-2-ассоциированном воспалении, но эта гипотеза требует дальнейших исследований.

Вариант анемии со сниженным уровнем ЭПО отличается выраженным угнетением эритропоэза, значительным дефицитом цианкобаламина и фолата, умеренными изменениями обмена железа, ассоциирован с выраженным фиброзом легких, легочной гипертензией и одновременно – с редкими

обострениями, следовательно, может быть результатом дисрегуляции кроветворения как одного из проявлений нарушений репарации и дисбаланса ростовых факторов. Ассоциация данного фенотипа анемии с дыхательной недостаточностью дополнительно указывает на нарушение регуляции синтеза ЭПО, уровень которого в физиологических условиях в ответ на гипоксемию повышается [11]. Во множественной регрессионной модели независимыми предикторами развития при ХОБЛ анемии с низким уровнем ЭПО являлись легочный фиброз и ЛГ,

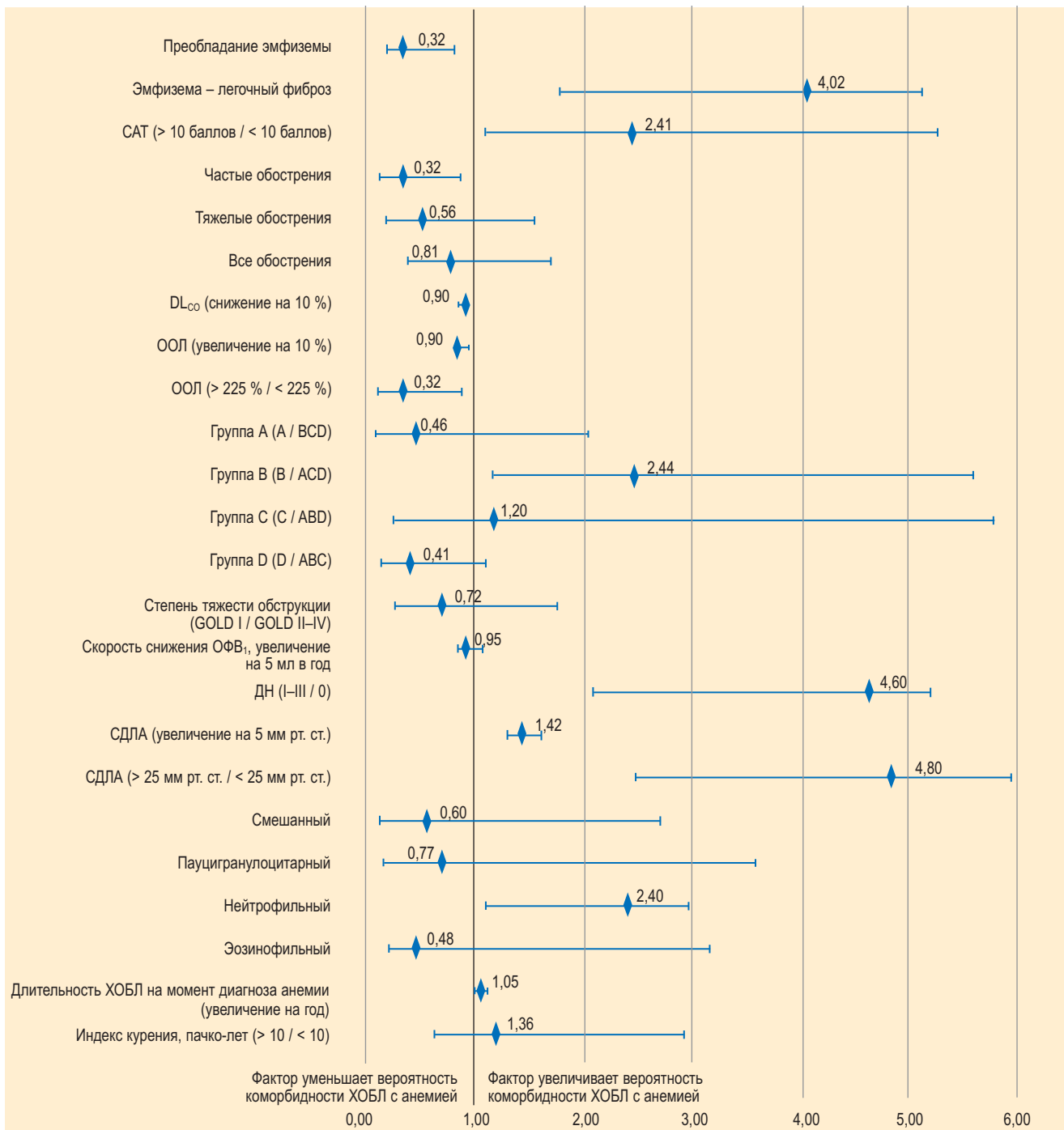


Рис. 3. Взаимосвязь фенотипа хронической обструктивной болезни легких и анемии со сниженным уровнем эритропоэтина
 Примечание. CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); DL_{CO} – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ООЛ – остаточный объем легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДН – дыхательная недостаточность; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Figure 3. A relationship between the phenotype of COPD and anemia with low erythropoietin level

а также другие факторы — гипоксемия, снижение DL_{CO} , тяжелая одышка, возможно, взаимосвязанные с основными. Известно ингибирующее влияние на выработку ЭПО и эритропоэз ростовых факторов, участвующих в развитии ХОБЛ, пневмофиброза и легочной гипертензии, в частности белков семейства трансформирующего фактора роста- β_1 и GDF-11 [30]. Не исключено также истощение синтеза ЭПО после первоначальной стимуляции в условиях гипоксемии. Для определения точных биомеханизмов формирования основных фенотипов коморбидной формы патологии ХОБЛ + анемия необходимы дальнейшие исследования.

Выявленные в настоящем исследовании патогенетические варианты анемии хронического заболевания, в отличие от ЖДА и V_{12} -ФДА, были ассоциированы с большей продолжительностью ХОБЛ. При ретроспективном анализе историй болезни не выявлено анемий, характерных для групп с нормальным / повышенным и со сниженным уровнем ЭПО до диагноза ХОБЛ, при этом у пациентов группы повышенного ($n = 3$) и низкого ($n = 2$) уровня ЭПО до развития ХОБЛ отмечен классический вариант ЖДА. В группе типичных анемий длительность респираторных симптомов на момент выявления анемии составила < 5 лет. В группе типичных анемий случаи ЖДА ($n = 2$) и V_{12} -ФДА ($n = 1$) развились ранее клинико-функциональной манифестации бронхолегочного процесса. Не исключено, что анемия при ХОБЛ развивается и как системное проявление заболевания, и в результате патоморфоза известных патогенетических вариантов анемии. Взаимовлияние биомеханизмов ХОБЛ и анемии подтверждается также ассоциацией анемии, коморбидной ХОБЛ, с нормальным / повышенным уровнем ЭПО и эозинофильного типа воспаления дыхательных путей, анемии с низким уровнем ЭПО и нейтрофильного типа.

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- в условиях коморбидности с ХОБЛ анемический синдром характеризуется гетерогенностью и представлен ЭПО-резистентной и ЭПО-дефицитной анемией;
- ЭПО-резистентная анемия ассоциирована с частыми обострениями ХОБЛ и характеризуется нормальным или повышенным уровнем ЭПО в сыворотке крови, гипохромией, микроцитозом, норморегенерацией, снижением сывороточных концентраций железа, витамина V_{12} , фолиевой кислоты, ЖСС при повышенных концентрациях ферритина и гепсидина;
- ЭПО-дефицитная анемия ассоциирована с пневмофиброзом и легочной гипертензией и характеризуется нормохромией, нормоцитозом, гипорегенерацией, нормальными концентрациями железа и ферритина при низкой ЖСС, сниженном уровне гепсидина.

Конфликт интересов

Исследование выполнено в рамках НИР № 01201463369. Авторы не имеют конфликта интересов, связанного с рукописью. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Conflict of interests

The study was conducted within the framework of the research No.01201463369. The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was conducted without sponsorship.

Литература

1. Chetty U., McLean G., Morrison D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2017; 67 (658): 321–328. DOI: 10.3399/bjgp17X690605.
2. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
3. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf/ [Accessed 23 March, 2018].
4. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
5. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007; (2): 104–117.
6. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
7. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (Suppl. 6): 1626–1633. DOI: 10.3945/ajcn.117.155937.
8. Tandara L., Grubisic T.Z., Ivan G. et al. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Biochem.* 2015; 48 (18): 1252–1257. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.010.
9. Robalo Nunes A., Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev. Port. Pneumol.* 2017; 23 (3): 146–155. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.12.005.
10. Cluzeau T., McGraw K.L., Irvine B. et al. Pro-inflammatory proteins S100A9 and tumor necrosis factor- α suppress erythropoietin elaboration in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2017; 102 (12): 2015–2020. DOI: 10.3324/haematol.2016.158857.
11. Sharma R.K., Chakrabarti S. Anaemia secondary to erythropoietin resistance: important predictor of adverse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad. Med. J.* 2016; 1093 (92): 636–640. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133814.
12. Comeche Casanova L., Echave-Sustaeta J.M., García Luján R. et al. Prevalence of anaemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (9): 383–387. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.007.
13. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in

- exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (1): 103–107. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.010.
14. Horadagoda C., Dinihan T., Roberts M. et al. Body composition and micronutrient deficiencies in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (9): 1057–1063. DOI: 10.1111/imj.13453.
 15. Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S. et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19 (9): 654–659. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
 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 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
 17. Boutou A.K., Stanopoulos I., Pitsiou G.G. et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration.* 2011; 82 (3): 237–245. DOI: 10.1159/000326899.
 18. Кузубова Н., Привалова Е., Титова О. и др. Симптоматический эритроцитоз и анемия при хронической обструктивной болезни легких. *Врач.* 2013; (2): 29–31.
 19. Gadre S.K., Jhand A.S., Abuqayyas S. et al. Effect of anemia on mortality in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Intensive Care Med.* 2017; 885066617739561. DOI: 10.1177/0885066617739561.
 20. Акрамова Э.Г., Стручков П.В. Влияние анемии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2012; (5): 28–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-28-32.
 21. Ferrari M., Manea L., Anton K. et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 58. DOI: 10.1186/s12890-015-0050-y.
 22. 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. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-i-anemiya-klinicheskie-proyavleniya-i-taktika-lecheniya/>
 23. Oh Y.M., Park J.H., Kim E.K. et al. Anemia as a clinical marker of stable chronic obstructive pulmonary disease in the Korean obstructive lung disease cohort. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (12): 5008–5016. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.140.
 24. Lau C.S., Siracuse B.L., Chamberlain R.S. Readmission after COPD exacerbation scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1891–1902. DOI: 10.2147/COPD.S136768.
 25. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P. et al. The challenges of precision medicine in COPD. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21 (4): 345–355. DOI: 10.1007/s40291-017-0266-z.
 26. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
 27. Olenski Gilli S.C., Pericole F.V., Benites B.D. et al. Cytokine polymorphisms in sickle cell disease and the relationship with cytokine expression. *Exp. Hematol.* 2016; 44 (7): 583–589. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.03.008.
 28. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
 29. Platzbecker U., Germing U., Götze K.S. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicenter a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1338–1347. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0.

Поступила 28.03.18

References

1. Chetty U., McLean G., Morrison D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2017; 67 (658): 321–328. DOI: 10.3399/bjgp17X690605.
2. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
3. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: http://gold-copd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf/ [Accessed 23 March, 2018].
4. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Algorithm for Making a Clinical Decision. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
5. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disorder. *Pul'monologiya.* 2007; (2): 104–117. (in Russian).
6. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
7. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (Suppl. 6): 1626–1633. DOI: 10.3945/ajcn.117.155937.
8. Tandara L., Grubisic T.Z., Ivan G. et al. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Biochem.* 2015; 48 (18): 1252–1257. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.010.
9. Robalo Nunes A., Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev. Port. Pneumol.* 2017; 23 (3): 146–155. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.12.005.
10. Cluzeau T., McGraw K.L., Irvine B. et al. Pro-inflammatory proteins S100A9 and tumor necrosis factor- α suppress erythropoietin elaboration in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2017; 102 (12): 2015–2020. DOI: 10.3324/haematol.2016.158857.
11. Sharma R.K., Chakrabarti S. Anaemia secondary to erythropoietin resistance: important predictor of adverse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad. Med. J.* 2016; 1093 (92): 636–640. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133814.

12. Comeche Casanova L., Echave-Sustaeta J.M., García Luján R. et al. Prevalence of anaemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (9): 383–387. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.007.
13. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (1): 103–107. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.010.
14. Horadagoda C., Dinihan T., Roberts M. et al. Body composition and micronutrient deficiencies in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (9): 1057–1063. DOI: 10.1111/imj.13453.
15. Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S. et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19 (9): 654–659. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
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 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
17. Boutou A.K., Stanopoulos I., Pitsiou G.G. et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration.* 2011; 82 (3): 237–245. DOI: 10.1159/000326899.
18. Kuzubova N., Privalova E., Titova O. et al. Secondary erythrocytosis and anemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach.* 2013; (2): 29–31 (in Russian).
19. Gadre S.K., Jhand A.S., Abuqayyas S. et al. Effect of anemia on mortality in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Intensive Care Med.* 2017; 885066617739561. DOI: 10.1177/0885066617739561.
20. Akramova E.G., Struchkov P.V. An impact of anemia on cardiovascular functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2012; (5): 28–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-28-32 (in Russian).
21. Ferrari M., Manea L., Anton K. et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 58. DOI: 10.1186/s12890-015-0050-y.
22. Budnevskiy A.V., Provotorov V.M., Ul'yanova M.I. Chronic obstructive pulmonary disease and anemia: manifestations and therapeutic approach. *Klinicheskaya meditsina.* 2016; 94 (9): 677–683. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-i-anemiya-klinicheskie-proyavleniya-i-taktika-lecheniya/> (in Russian).
23. Oh Y.M., Park J.H., Kim E.K. et al. Anemia as a clinical marker of stable chronic obstructive pulmonary disease in the Korean obstructive lung disease cohort. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (12): 5008–5016. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.140.
24. Lau C.S., Siracuse B.L., Chamberlain R.S. Readmission after COPD exacerbation scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1891–1902. DOI: 10.2147/COPD.S136768.
25. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P. et al. The challenges of precision medicine in COPD. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21 (4): 345–355. DOI: 10.1007/s40291-017-0266-z.
26. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
27. Olenski Gilli S.C., Pericole F.V., Benites B.D. et al. Cytokine polymorphisms in sickle cell disease and the relationship with cytokine expression. *Exp. Hematol.* 2016; 44 (7): 583–589. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.03.008.
28. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
29. Platzbecker U., Germing U., Götze K.S. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicenter a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1338–1347. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0.

Received March 28, 2018