

Abstract

**A. V. Kovchun,
V. V. Kmyta,
A. N. Bondarkova,
L. N. Prystupa,**
*Sumy State University, 2,
Rymskogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine*

DEVELOPMENT MECHANISMS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

For a long time, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was associated with polycythemia with chronic hypoxia. Epidemiological studies of recent years show that 17 to 24 % of patients with COPD have anemia and only 6 to 10 % have polycythemia.

Anemia in patients with COPD can be caused by concomitant pathology or pathogenetically related to the underlying disease and may be referred to anemia of chronic disease (ACD). Anemia is an independent factor in the severity of dyspnea, reduced tolerance to stress and survival of patients. A high level of hepcidin in the serum of blood, which occurs as a result of systemic inflammation, impairs absorption of iron, and also leads to sequestering of iron in macrophages, plays a key role in the development of ACD. Investigating the mechanisms of occurrence of this anemia and determining the optimal ways of its correction can improve the quality of life, reduce the overall cost of treatment and disability.

The results of a self-study show that 6.5 % of patients with COPD have iron deficiency anemia and 16.3 % of ACD. Patients with iron deficiency anemia have serum iron and ferritin level probably lower in comparison with patients without anemia, with erythrocytosis and ACD. In the group of patients with COPD and ACD, low serum levels were detected in comparison with patients without anemia and erythrocytosis, at the same time as with high levels of ferritin, which was significantly higher compared to patients in other groups.

Keywords: anemia, erythrocytosis, hepcidin, chronic obstructive pulmonary disease.

Corresponding author: annakovchun@ukr.net

Резюме

**A. В. Ковчун,
В. В. Кмита,
А. М. Бондаркова,
Л. Н. Приступа,**
*Сумський державний університет,
медичний інститут,
вул. Ковпака, 18, м. Суми,
Україна, 40031*

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Тривалий час хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) пов'язували з поліцитемією на фоні хронічної гіпоксії. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що у 17–24 % хворих ХОЗЛ на присуття анемія та лише у 6–10 % – поліцитемія.

Анемія у хворих на ХОЗЛ може бути спричинена супутньою патологією або патогенетично пов'язаною з основним захворюванням та може бути віднесена до анемії хронічного захворювання (АХЗ). Анемія є незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів. Ключову

роль у розвитку АХЗ відіграє підвищений вміст гепсидину у сироватці крові, що виникає в результаті системного запалення та порушує абсорбцію заліза, а також призводить до секвестрації заліза в макрофагах. Дослідження механізмів виникнення даної анемії та визначення оптимальних шляхів її корекції може покращити якість життя, зменшити загальні витрати на лікування, зменшити непрацездатність та інвалідизацію.

Результати власного дослідження демонструють, що 6,5 % хворих на ХОЗЛ мають залізодефіцитну анемію та 16,3 % – АХЗ. Хворі на ХОЗЛ із залізодефіцитною анемією мають вміст СЗ та феритину вірогідно нижчий порівняно із пацієнтами без анемії, еритроцитозу та з АХЗ. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ виявлено нижчий вміст сироваткового заліза порівняно із хворими без анемії та еритроцитозу, одночасно із високим вмістом феритину, що був достовірно вищим порівняно із хворими інших груп.

Ключові слова: анемія, еритроцитоз, гепсидин, хронічне обструктивне захворювання легень.

Резюме

А. В. Ковчун,

В. В. Кмита,

А. Н. Бондаркова,

Л. Н. Приступа,

Сумський державний університет, медичинський інститут, ул. Ковпака, 18, г. Сумы, Україна, 40031

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Долгое время хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) связывали с полицитемией на фоне хронической гипоксии. Эпидемиологические исследования последних лет показывают, что у 17–24 % больных ХОБЛ присутствует анемия и только у 6–10 % – полицитемия.

Анемия у больных ХОБЛ может быть вызвана сопутствующей патологией или патогенетически связанной с основным заболеванием и может быть отнесена к анемии хронического заболевания (АХЗ). Анемия является независимым фактором выраженности одышки, снижения толерантности к нагрузке и выживаемости пациентов. Ключевую роль в развитии АХЗ играет повышенное содержание гепсидина в сыворотке крови, которое возникает в результате системного воспаления и нарушает абсорбцию железа, а также приводит к секвестрации железа в макрофагах. Исследование механизмов возникновения данной анемии и определение оптимальных путей ее коррекции может улучшить качество жизни, уменьшить общие расходы на лечение, уменьшить нетрудоспособность и инвалидизацию.

Результаты собственного исследования показывают, что 6,5 % больных ХОБЛ имеют железодефицитную анемию и 16,3 % – АХЗ. Больные ХОБЛ с железодефицитной анемией имеют содержание сывороточного железа и ферритина вероятно ниже по сравнению с пациентами без анемии, эритроцитоза и с АХЗ. В группе больных ХОБЛ с АХЗ обнаружено низкое содержание сывороточного железа по сравнению с больными без анемии и эритроцитоза, одновременно с высоким содержанием ферритина, который был достоверно выше по сравнению с пациентами других групп.

Ключевые слова: анемия, эритроцитоз, гепсидин, хроническое обструктивное заболевание легких.

Автор, відповідальний за листування: annakovchun@ukr.net

Вступ

Розповсюдженість анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Тривалий час ХОЗЛ пов'язували з поліцитемією на фоні хронічної гіпоксії. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що у 17–24 % хворих на ХОЗЛ присутня анемія та лише у 6–10 % – поліцитемія, що пояснюють більш широким та частим використанням кисневої терапії та інгібіторів аденозинперетворювального ферменту (іАПФ) [1, 2, 3, 4, 5].

Одне з перших досліджень, присвячених вивченню анемії при ХОЗЛ, показало, що хворі на ХОЗЛ мають нормальний або низький вміст гемоглобіну при високому вмісті еритропоетину (ЕПО) в плазмі крові [6]. Ці дані були підтверджені John M. та ін. (2005), які виявили анемію у 13% пацієнтів із ХОЗЛ, у яких був значно підвищений вміст ЕПО на відміну від хворих на ХОЗЛ без анемії, а також значно вищий вміст маркерів запалення, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та С-реактивний протеїн (С-РП) [1]. Відомості з великої національної бази даних Франції демонструють аналогічну розповсюдженість анемії (у 12,6 % чоловіків та 8,2 % жінок) у когорті 2524 хворих на ХОЗЛ, які отримували довготривалу кисневу терапію [7]. Cote C. та ін. (2007) виявили анемію у 17 %, поліцитемію – у 6 % хворих на ХОЗЛ, які лікувалися амбулаторно, та у 33 % госпіталізованих хворих [3]. Причому, анемія у госпіталізованих хворих на ХОЗЛ може сприяти обмеженню фізичної активності й підсиленню диспноє у даної категорії пацієнтів [2].

За даними аналізу 7337 пацієнтів, обстежених у клініці Charite в Берліні з 1996 по 2003 рр, поширеність анемії за наявності ХОЗЛ становила 23,1 %, що було ідентично такій при хронічній серцевій недостатності – 23,3 %, а при хронічній нирковій недостатності та й злукісних пухлинах була вищою [2].

У наступному дослідженні анемія була виявлена у 13 (16 %) пацієнтів із ХОЗЛ, причому, вміст сироваткового ЕПО у хворих з анемією і без достовірно не відрізнявся ($p = 0,13$). Виявлена кореляція між показниками гемоглобіну і вмістом ЕПО у всіх хворих на ХОЗЛ ($r = -0,86, p < 0,001$), у той час як кореляцію між вмістом ЕПО і показниками гемоглобіну у хворих з наявністю анемії встановити не вдалося ($r = 0,07, p = 0,82$) [4].

Згідно результатів дослідження Parveen S. та ін. (2014) анемія зустрічається у 18 % хворих на ХОЗЛ та мала нормоцитарний та нормохромний характер. Вміст еритропоетину у анемічних хворих був підвищеним, а вміст сироваткового заліза, загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові та насичення трансферину залізом – зниженим [8].

Під час диференційної діагностики анемії у хворих на ХОЗЛ необхідно розглядати два найпоширеніші варіанти: I – анемія може бути зумовлена наявністю супутньої патології (дефіцит заліза, фолієвої кислоти або вітаміну В12, злукісних пухлин та ін.), II – патогенетично пов'язана з ХОЗЛ (за виключенням вищезгаданих станів) анемія, що відноситься до АХЗ. Існує небагато досліджень, які вивчали АХЗ не пов'язану з ХОЗЛ. Так, в одному з досліджень [5], у хворих на ХОЗЛ анемія була виявлена у 19,6 %. На думку авторів, лише у 70 % пацієнтів анемія була патогенетично пов'язана із ХОЗЛ, інші хворі мали анемію, спричинену супутньою патологією або залізодефіцитну анемію. Причому, АХЗ частіше зустрічалася за наявності супутньої артеріальної гіпертензії. Кількість хворих з анемією зростала у міру наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ (була відсутня при I стадії і виявлялася у більшості пацієнтів з IV стадією захворювання). Анемія не була пов'язана зі статтю і віком хворих, а також – з індексом маси тіла. Boutou A. K. та інші (2011) у своєму дослідженні з'ясували, що серед 283 хворих на ХОЗЛ АХЗ зустрічалась у 29 (10,24 %) пацієнтів та була легкого ступеня тяжкості. При цьому будь-які інші причини анемії (онкологічні та гематологічні захворювання в анамнезі, інфекційні запальні захворювання кишківника, гострі та хронічні інфекції, системні та аутоімунні захворювання, захворювання щитоподібної залози, цироз печінки, серцева недостатність (фракція викиду < 55 %), ниркова недостатність (швидкість клуб очкової фільтрації 60 мл/хв/1,73 м²), шлунково-кишкові кровотечі, переливання крові протягом останніх 3 місяців) були виключені. Було визначено, що анемія посилює задишку та обмежує фізичне навантаження [9].

Механізми розвитку АХЗ

Патогенез анемії у хворих на ХОЗЛ надзвичайно складний і недостатньо вивчений. Вважається, що провідну роль у розвитку такої анемії відіграють порушення гомеостазу заліза, продукції еритропоетину, проліферації клітин-

попередників еритроїдного ряду та вкорочення життя еритроцитів [10]. Ці механізми можуть бути пов'язані з дією різних прозапальних цитокінів, зокрема інтерферону- γ (ІФН- γ), ІЛ-6, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), вміст та активність яких істотно зростає при багатьох хронічних запальних захворюваннях внутрішніх органів, а також – з клітинами ретикулоендотеліальної системи (гістіоцити, моноцити, макрофаги).

Безпечний діапазон вмісту заліза (Fe) в організмі досить вузький і чітко контролюється для попередження, як дефіциту Fe, так і його надлишку. Основне залізо, необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів у результаті руйнації еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемоксидазою, дуоденальним транспортером двоцвалентних металів (ДТДМ1), а регулюється кількома протеїнами, до числа яких відносяться білок спадкового гемохроматозу (БСГ), залізов'язувальні елементи (ЗЗЕ) і залізов'язувальний протеїн (ЗЗП) [11]. У процесі регуляції гомеостазу Fe беруть участь білки, які контролюють всмоктування Fe з їжі в тонкому кишечнику і рециркуляцію Fe з макрофагів. Всмоктування Fe відбувається в клітинах епітеліального шару дуоденального відділу кишечника – ентероцитах [12]. Білки, відповідальні за метаболізм Fe, експресуються відповідно до запитів організму: при вмісті Fe в тканинах нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію, поки не відбудеться насичення, після чого відбувається відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція Fe знижується [11]. На різних етапах цього процесу беруть участь ДТДМ1, ЗЗЕ і ЗЗП, від їх взаємодії залежить експресія трансферинових рецепторів в дуоденальній крипті і, відповідно, всмоктування Fe. У свою чергу, доставку Fe тканинам здійснюють БСГ і феропортин. При цьому БСГ, пов'язуючи трансферин з високим ступенем афінності, регулює процеси трансферу, а за допомогою феропортину відбувається безпосередній транспорт Fe через мембрану в плазму [13]. У плазмі транспортну функцію з доставки Fe виконує основний залізотранспортувальний білок – трансферин, а зберігається Fe у феритині. Крім того, у метаболізмі Fe бере участь і лактоферин – ЗЗП з епітеліальних секретів [13]. Таким чином, абсорбція Fe, його рециркуляція, зберігання та утилізація є процесами пов'язаними, але дистанційно віддаленими, що дозволило припустити існування гуморального регулятора, що впливає на ці процеси.

Як встановлено в останні роки, роль універсального гуморального регулятора метаболізму Fe виконує гепсидин, який містить 25 амінокислотних пептидів, багатих цистеїном, із 4 дисульфідними містками та синтезується в печінці. Людський гепсидин утворюється з термінальної частини 84-го амінокислотного попередника. Вперше гепсидин був ізольований і описаний Park C. H. та ін. [14] з сечі, а надалі – виділений із плазми. Гепсидин кодується мРНК, що генерується з третього екзона USF 2 гена, розташованого на 19-й хромосомі. Hunter N. N. та ін. [15] встановили структуру молекули гепсидину. Цей пептид являє собою «шпильку», у якій два «плеча» пов'язані дисульфідними містками в драбинчастій конфігурації. Незвичайною рисою молекули гепсидину є присутність дисульфідних зв'язків між двома сусідніми цистеїнами неподалік від повороту «шпильки», що є характерною хімічною ознакою стресової ситуації та може мати високу реактивність.

Гепсидин, насамперед, має яскраво виражені антибактеріальні властивості. Подібно іншим антибактеріальним пептидам, гепсидин здатний розривати бактеріальну мембрану, що відбувається за рахунок його структури – просторового розділення бічних ланцюгів: гідрофільних (позитивнозаряджених) і гідрофобних (негативнозаряджених). Разом з тим, на відміну від інших антибактеріальних білків, гепсидин різних ссавців має ідентичні амінокислотні послідовності. Стабільність молекули гепсидину навело дослідників на думку, що цей пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами. Було відзначено, що вміст гепсидину в сечі під час розвитку системної інфекції підвищується в 100 і більше разів, що стало підставою для положення про те, що гепсидин є медіатором вродженого імунітету. Однак, як з'ясували в останні роки, роль гепсидину в організмі є значно багатограннішою, ніж тільки антибактеріальний захист [16].

Застосування сучасних генно-інженерних технологій з використанням трансгенних ліній мишей дали можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захоплення Fe в тонкому кишечнику і виходу Fe з макрофагів, оскільки у ліній мишей з відсутністю гена USF2, тобто при дефіциті гепсидину, спостерігається стан характерний для гемохроматозу. У наступній роботі Fleming R. E. і Sly W. S. [16] передбачили, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції та запалення може бути відповідальною за

розвиток АХЗ. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гена *USF2*, показали, що суперекспресія гепсидину веде до гострого дефіциту Fe. Той факт, що миші цих ліній вмирають невдовзі після народження в результаті гострої анемії, вказує на те, що гепсидин є негативним регулятором транспорту Fe і на плацентарному рівні у плодів. Миші з частковим блокуванням гепсидинового гену виживають, хоча вони і страждають від дефіциту Fe, який не може бути повністю заповнений парентеральним Fe. Автори прийшли до висновку, що гепсидин має блокуючий ефект на транспорт Fe у всьому організмі, включаючи внутрішній епітелій, макрофаги, плаценту та інші типи клітин. Дослідженнями Weinstein D. A., Nicolas G., та Nemeth E. [17, 18, 19] доведено вплив гепсидину (як в модельних експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на людях з інфекційними захворюваннями і запаленням) на виникнення дефіциту Fe при АХЗ. Nemeth E. та ін. (2004) [20] досліджували вміст гепсидину і прозапальних цитокінів у добровольців при запаленні, викликаному введенням ліпополісахаридів (ЛПС). Встановлено збільшення прозапального цитокіну ІЛ-6, гепсидину і зниження вмісту Fe у сироватці. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко поверталися до норми, хоча одночасно різко підвищувався вміст ІФН- γ та ФНП- α . Було показано, що експресія мРНК гепсидину у хворих із бактеріальною інфекцією може підвищуватися в декілька тисяч разів, а вміст гепсидину в сечі – у сотні разів, одночасно з цим збільшувався вміст сироваткового феритину та ІЛ-6. Ймовірно, бактерії і патогенспецифічні макромолекули, такі як ЛПС, діють на макрофаги, включаючи печінкові Купферовські клітини, і викликають збільшену продукцію ІЛ-6. Цей цитокін, у свою чергу, ініціює синтез гепсидину гепатоцитами за допомогою індукції його мРНК.

Одним із перших досліджень, в якому аналізувалися можливі механізми розвитку анемії при ХОЗЛ, можна вважати дослідження S. Tassiopoulos та ін. [6]. Первинною метою науковців було вивчення компенсаторної реакції еритропоезу у клінічно стабільних хворих на ідіопатичний легеневий фіброз та ХОЗЛ за наявності у них дихальної недостатності. Всупереч очікуванню авторів, еритроцитоз при ХОЗЛ виявлявся непостійно, а у частини хворих показники гемоглобіну були нижчими за норму, незважа-

ючи на високий вміст ЕПО в крові, що вказувало на резистентність до ЕПО.

За даними John M. [1] вміст ЕПО у анемічних хворих ($41,8 \pm 25,4$ МО/л) був значно вищим порівняно із пацієнтами з показниками гемоглобіну в межах норми ($16,3 \pm 2,9$ МО/л). При цьому встановлена зворотна кореляція між вмістом ЕПО та показниками гемоглобіну ($r = -0,84$, $p < 0,01$), що дозволило висловити припущення про резистентність еритроїдного паростка кісткового мозку до ЕПО.

Відзначено, що під дією прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , а також білків гострої фази (С-РП, фібриноген) відбувається гіперпродукція печінкою гепсидину, який блокує рецептори феропортину – трансмембранного білка, що транспортує залізо, яке було адсорбоване ентероцитами [20]. Механізми виникнення анемії у хворих на ХОЗЛ зображено на рисунку 1.

Гепсидин підсилює перерозподіл заліза з кісткового мозку до макрофагів. Таким чином, порушується метаболізм заліза у вигляді його підвищеного накопичення в клітинах макрофагальної системи (активація макрофагів при запаленні) та порушення його використання еритроїдними клітинами для будування гемоглобіну (залізоперерозподільний механізм анемії). Одночасно, під впливом білків гострої фази, відбувається порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та вкорочення тривалості життя еритроцитів, яке, ймовірно, пов'язане із збільшенням активності ретикулоендотеліальної системи і посиленням фагоцитозу [21]. Результати досліджень Lang F. у 2006 році показали, що медіатор запалення простагландин E2 активує Ca^{2+} катіонні та Ca^{2+} чутливі K^{+} канали, в результаті чого відбувається гіперполяризація мембрани еритроцита. Це призводить до зміщення фосфатидилсерина з внутрішньої у зовнішню клітинну оболонку, де він виступає в ролі рецептора, який залучає макрофаг. Потім відбувається розпізнавання еритроцитів макрофагами з подальшим їх фагоцитуванням [22]. В експерименті Moldawer L. L. (1989) [23] на мишах було показано, що при введенні ФНП- α або ендотоксину також відбувається вкорочення життя еритроцитів. Цитокіни, у свою чергу, підвищують синтез ЕПО та знижують чутливість еритроїдного ростка кісткового мозку до нього. Кожен із цих механізмів призводить до інгібування еритропоезу та розвитку анемії у подальшому.

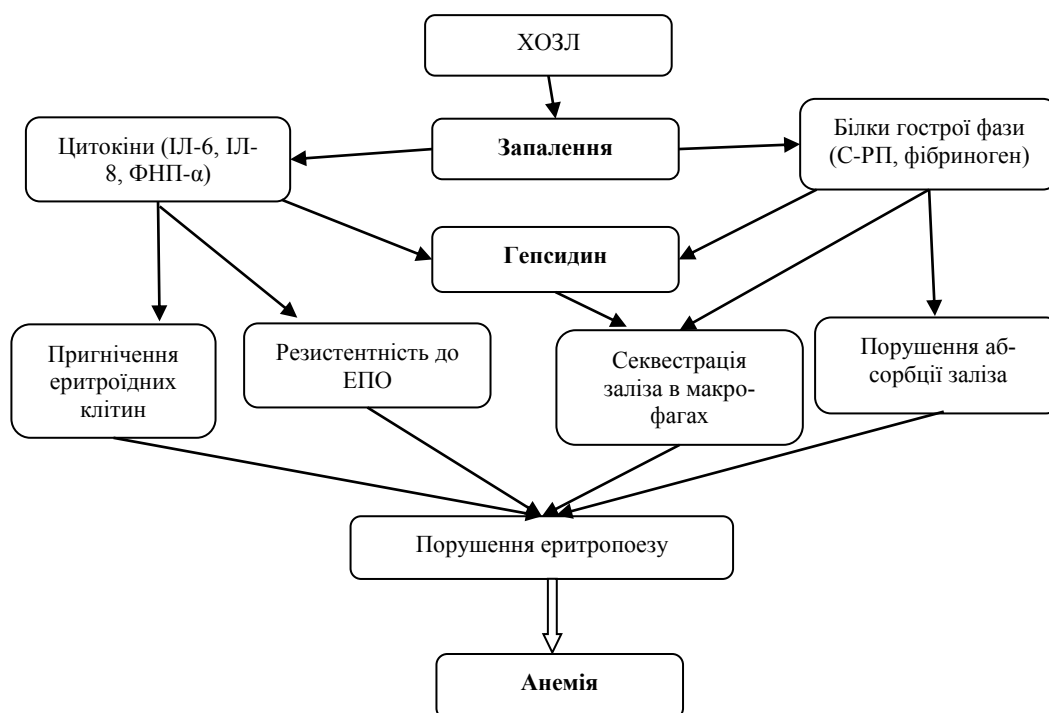


Рисунок 1 – Механізм виникнення анемії у хворих на ХОЗЛ [21]

Серед інших можливих механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ є вказівки на можливу роль дефіциту андрогенів [24], зокрема тестостерону, який, як відомо, стимулює еритропоез і є зниженим у чоловіків хворих на ХОЗЛ. Існують також дані, що окремі фармакологічні препарати, зокрема теофілін знижує проліферацію еритроїдних клітин у хворих на ХОЗЛ, хоча вміст ЕПО при цьому не змінюється [25].

Однак, більш реальний вплив на розвиток анемії у хворих на ХОЗЛ можуть мати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II, які призначаються з приводу супутніх серцево-судинних захворювань. Декілька експериментальних та клінічних спостережень демонструють, що у хворих на гіпертонічну хворобу, серцеву недостатність, цукровий діабет, нефропатію та ХОЗЛ зниження гемоглобіну відбувається в середньому через 3 місяці після призначення іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II [26, 27, 28]. Серед механізмів розвитку виникнення даної анемії треба розглядати два варіанти: 1 – утворення тетрапептиду, який є ендогенним інгібітором еритропоезу та пригнічує проліферацію еритроїдних попередників у кістковому мозку; 2 – зниження вмісту циркулюючого ЕПО [29, 30, 31]. Більше того, були спроби використовувати зазначені препарати у хворих із еритроцитозом після трансплантації нирок [32],

а також особам з поліцитемією, що проживають в умовах високогір'я [33]. У зв'язку з цим, аналізуючи результати досліджень сфокусованих на частоті та поширеності анемії у хворих на ХОЗЛ, а також механізмів формування анемічного синдрому, слід враховувати факт застосування іАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Клінічне значення анемії

У дослідженні Calverley P. та ін. (1982) було вперше показано, що наявність анемії при ХОЗЛ може бути незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів [34]. За наявності анемії задишка була більш вираженою (за шкалою mMRC), відстань у 6-хвилинному тесті ходьби зменшувалася, виживаність (49 місяців проти 74) порівняно з пацієнтами без анемії скорочувалася. Дослідження Krishnan G. та ін. (2006) виявили аналогічні особливості у хворих на ХОЗЛ з анемією [35]. У дослідженні Chambellan A. та ін. (2012) також доведено, що анемія у хворих на ХОЗЛ збільшує задишку, знижує фізичну активність та якість життя. Автори припускають, що еритропоетин може мати деякі переваги у лікуванні анемії хронічних захворювань, але це потребує подальшого вивчення у хворих на ХОЗЛ [36]. За деякими даними анемія – незалежний предиктор летальності у хворих на ХОЗЛ [37]. Ergan B. та ін. (2016) провели

дослідження для з'ясування впливу анемії на ризик смерті при гострій серцевій недостатності зумовленій тяжким загостренням ХОЗЛ, яке у 20,8 % потребувало інвазивної вентиляції. Серед даних хворих анемія була виявлена у 50 % хворих, з яких 36,8 % померли протягом перебування у стаціонарі. Встановлено, що у госпіталізованих хворих із анемією летальність була вищою порівняно із пацієнтами без анемії (52,8 % проти 20,8 %, відповідно, $p = 0,001$) [38]. Отже, наявність анемії була незалежним предиктором госпітальної летальності.

У дослідженні ANTADIR [7], аналіз зв'язку між летальністю у хворих на ХОЗЛ і рівнем гемоглобіну показав, що гематокрит виявився незалежним і основним фактором виживання хворих на ХОЗЛ. Так, 3-річна виживаність пацієнтів була нижча при менших показниках гематокриту, у той час як поліцитемія асоціювалася з більшою виживаністю хворих (24 % пацієнтів із 3-річною виживаністю при гематокриті < 35 % та 70 % хворих при гематокриті > 55 %). Крім того, було виявлено зворотну залежність між показником гематокриту, з одного боку, частотою госпіталізацій і тривалістю перебування в стаціонар – з іншого.

У дослідженні Celli B та ін. (2004) [39] показники гематокриту були достовірні ($p = 0,01$) вищими у тих хворих, які вижили (182 пацієнти, гематокрит – 42 ± 5 %) порівняно з померлими (25 осіб, гематокрит – 39 ± 5 %).

Результати досліджень дозволяють вважати, що АХЗ ускладнює перебіг ХОЗЛ і погіршує прогноз хворих при різних станах, що супроводжуються швидкоплинною тканинною гіпоксією, наприклад, при гострій постгеморагічній анемії. Так, смертність хворих від шлунково-кишкових кровотеч була вищою у хворих на ХОЗЛ (32 %) порівняно з групою аналогічних пацієнтів без легеневої патології (10 %); відношення шансів (ВШ) = 4,3; 95 % ДІ – 1,22–14,8; $p < 0,01$ [40].

Під час обстеження 132424 хворих на ХОЗЛ анемію виявлено у 21 % пацієнтів, які були старшого віку, мали більшу кількість супутніх захворювань, а щорічні витрати на їх лікування були вищими (1466 дол. та 649 дол. відповідно ($p < 0,001$)). Летальність пацієнтів із ХОЗЛ та анемією складала 262/1000 людино-років, у той час як при нормальних показниках гемоглобіну – 133/1000 людино-років ($p < 0,001$) [41].

Лікування АХЗ

За наявності достатньої кількості наукових досліджень присвячених з'ясуванню частоти анемії при ХОЗЛ, її патогенетичних аспектів, практично відсутні дослідження стосовно необхідності та шляхів її лікування. Засновуючись на результатах дослідження Cote C. та ін. (2007) [3], які засвідчують більш тяжкий перебіг ХОЗЛ у хворих з анемією, є підстави думати, що корекція анемії призведе до покращення функціонального стану хворих (зменшить рівень задишки та підвищить толерантність до фізичних навантажень), як це було доведено у дослідженні із хворими на хронічну серцеву недостатність з анемією [42]. У цьому дослідженні приймали участь 26 хворих з анемією, які отримували ЕПО у дозі від 15 000 до 30 000 МО протягом 3 місяців, після чого відмічалось значне підвищення толерантності до фізичних навантажень (тривалість тренування 590 ± 107 та 657 ± 119 с., $p < 0,004$) та вмісту гемоглобіну ($11,0 \pm 0,5$ та $14,3 \pm 1,0$ г/дл, $p < 0,05$).

Дослідження ефективності лікування анемії трансфузією еритроцитів у період загострення, що потребувало штучної вентиляції легень показало, що введення ≤ 3 доз еритроцитарної маси призвело до покращення показників гемоглобіну (з $9,8 \pm 0,8$ до $12,3 \pm 1,1$ г/дл, $p < 0,0001$) та зниження середньої хвилинної вентиляції (з $9,9 \pm 1,0$ до $8,2 \pm 1,2$ л/хв.) [43]. Інше дослідження включало 12 пацієнтів, які отримували еритропоетин-стимулюючі агенти та препарат заліза внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів. Згідно даних цього дослідження, відмічалось покращення диспное, оцінювання якого проводилося за допомогою візуальної аналогової шкали (2,5 [2–3] та 8,5 [7–10], $p = 0,0005$), гемоглобіну (9,9 [9,2–10,6] та 12,4 [11,6–13], $p = 0,0005$), гематокриту (29,9 [28–31,5] та 38,1 [35,0–39,4], $p = 0,0005$), еритроцитів (3,3 [3,2–3,7] та 3,9 [3,6–4,3], $p = 0,01$), феритину (99 [48,6–127,4] та 330,6 [243,4–615,2], $p = 0,005$), відсотку насичення трансферину залізом (12,8 [11,0–19,1] та 24,0 [18,5–27,9], $p = 0,005$) [44]. На противагу вищезгаданім дослідженням, із незначною кількістю хворих та відсутністю груп контролю, необхідно відмітити рандомізоване подвійне сліпе дослідження, яке включало 2278 пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю та анемією середнього або легкого ступенів тяжкості. У групі хворих, які отримували лікування дарбопоетином-альфа, було відмічено швидке зрос-

тання показників гемоглобіну, але частота госпіталізацій та смертність не відрізнялася від групи плацебо. Крім того, зросла частота тромбоемболітичних ускладнень у хворих, які отримували дарбопоедин-альфа [45].

Засновуючись на вищезазначених даних, а саме ролі запалення у патогенетичному механізмі розвитку ХОЗЛ та, відповідно, анемії у хворих на ХОЗЛ актуальним є аналіз даних щодо корекції запалення у цих пацієнтів. Відомо, що лейкоцитами та іншими клітинами запалення, що приймають участь у розвитку ХОЗЛ, експресується фермент фосфодіестераза (ФДЕ). Існує 11 ізоформ, але ФДЕ 4-го типу є цАМФ специфічною та переважаючою ізоформою, яка задіяна у запальний процес при ХОЗЛ. Починаючи з 1930-х років у клінічній практиці застосовували інгібітор ФДЕ – теофілін, але даний препарат не є селективним інгібітором ФДЕ та призводить до небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [36]. У 1993 році був синтезовано рофлуміласт, який мав високу ефективність та селективність у конкурентному інгібуванні ФДЕ-4, пригнічував 3 типи ФДЕ-4 (А, В та D) та не впливав на інші ізоферменти ФДЕ. Це впливає на функціонування прозапальних клітин, зменшує активність нейтрофілів, CD8+ Т-клітин, макрофагів та еозинофілів. Рофлуміласт схвалений Європейським медичним агентством (ЕМЕА) у 2010 р. та управлінням по контролю за продуктами та ліками (FDA) у 2011 р. Згідно результатів рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, рофлуміласт значно знижує частоту загострень та покращує легеневу функцію при додаванні до терапії першої лінії [36, 47], а також виявлено позитивний вплив як на середньотяжкі, так і на тяжкі загострення ХОЗЛ. Додатковий ретроспективний аналіз досліджень рофлуміласта, показав що його застосування у 3091 пацієнта протягом 1 року значно зменшує ризик розвитку загострень (на 20 %) порівняно із пацієнтами з плацебо-групи (коефіцієнт ризику 0,799, $p = 0,0148$), а також знижується ризик потрапляння пацієнтів із низькою частотою загострень (0–1 на рік) в групу частих загострень на 23% (коефіцієнт ризику 0,768, $p = 0,0018$) [46]. Протизапальні ефекти рофлуміласта вивчали у чотирьох тижневому перехресному дослідженні у 2007 р. D. С. Grootendorst та співавт., які виявили, що рофлуміласт знижує рівні маркерів запалення

(лейкоцитів та нейтрофілів) у мокротинні хворих. Результати окремого аналізу показали, що в середньому тривалість до першого середньотяжкого чи тяжкого загострення ХОЗЛ була більшою в групі із застосуванням рофлуміласту, ніж у групі плацебо (303 дні при лікуванні рофлуміластом та 236 днів – плацебо) [47].

Мета

Відповідно до зазначеного вище, метою нашої роботи було дослідити частоту та визначити тип та характер анемії у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 202 хворих на ХОЗЛ (основна група). Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік 40 років і старші; наявність діагнозу ХОЗЛ; наявність згоди на участь у дослідженні, критеріями виключення – наявність у пацієнта тяжких супутніх захворювань: туберкульозу легень, онкопатології, алкогольної та/або наркотичної залежності, СНІДу, серцевої недостатності ІІБ, ІІІ стадії, а також – декомпенсованої печінкової, ниркової та ін. недостатності; наявність встановленого джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморой та ін.); попередньо діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні); застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту; період вагітності чи лактації; постійне приймання системних кортикостероїдів. Групу контролю склали 62 практично здорові особи.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з адаптованою клінічною настановою заснованою на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень» МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [48], рекомендаціями GOLD 2014 р. Діагностику ЗДА та АХЗ проводили за допомогою уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 року [49]

Всім обстеженим пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. До комплексу лабораторних обстежень включали дослідження показників обміну заліза (СЗ, феритину) та еритроцитарних індексів.

Результати досліджень

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові обстежених хворих, ми встановили, що анемія спостерігалася у 46 (22,8 %) пацієнтів, у

той час як еритроцитоз – у 12 (5,9 %) хворих. У результаті проведення детального аналізу вмісту MCV, MCH, MCHC, C3 та феритину у хворих на ХОЗЛ, нами було виділено чотири досліджувані групи: 1 група – 144 хворих на ХОЗЛ без анемії (71,3 %), 2 група – 33 хворих на ХОЗЛ з АХЗ (16,3 %), 3 група – 12 хворих на ХОЗЛ з еритроцитозом (5,9 %), 4 група – 13 хворих з ЗДА (6,5 %). Нами було проведено детальний аналіз супутньої патології цих хворих. У результаті було виявлено, що 35,4 % хворих мали артеріальну гіпертензію, у 64,6 % хворих АТ був в межах норми. Стабільна стенокардія напруги I–II ФК була виявлена у 9,4 % хворих, хронічна серцева недостатність I стадії – 21,7 % та ІІА стадії – 13,7 %, хронічний холецистит – 11,8 %, жовчнокам’яна хвороба –

6,9 %, сечокам’яна хвороба – 5,9 %, цукровий діабет 2 типу – 4,9 %, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – 4,5 %, гастрит – 2,5 %, гастродуоденіт – 2,5 %, виразкова хвороба шлунку – 1,2 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки – 0,6 %, панкреатит – 0,6 %. Необхідно зауважити, що серед 13 хворих із ЗДА 5 хворих мали хронічний гастрит, 4 хворих – хронічний гастродуоденіт, 2 хворих – виразкову хворобу шлунку, 1 хворий – виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, 1 хворий мав гастродуоденіт та хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю.

Нами було проведено дослідження еритроцитарних індексів (MCV, MCH та MCHC), отримані результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Показники еритроцитарних індексів у досліджуваних групах

Показники		Групи					Контрольна група, n = 62	
		1, n = 144	2, n = 33	3, n = 12	4, n = 13	P*		F
MCV, фл	ч	89,7 ± 0,12	93,07 ± 0,38	95,4 ± 0,38	75,7 ± 0,44	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	332	91,03 ± 2,0
	ж	86,87 ± 0,3	95,64 ± 0,88	94,03 ± 0,02	75,95 ± 0,53	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ = 1,0 P ₄ < 0,001	137	86,6 ± 0,32
MCH, пг		28,07 ± 0,05	29,88 ± 0,14	28,07 ± 0,5	25,32 ± 0,59	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ = 0,51 P ₄ < 0,001	117	28,04 ± 0,97
MCHC, г/л		355,80 ± 1,21	345,76 ± 3,1	354,45 ± 10,32	306,8 ± 1,14	P ₁ = 0,013 P ₂ = 1,0 P ₃ = 0,745 P ₄ < 0,001	35	359,37 ± 2,14

Примітки:

1. P₁ – статистична значимість відмінностей між 1 та 2 групами;
2. P₂ – статистична значимість відмінностей між 1 та 3 групами;
3. P₃ – статистична значимість відмінностей між 2 та 3 групами;
4. P₄ – статистична значимість відмінностей між 2 та 4 групами;
5. F – критерій Фішера.

Таким чином, виявлений низький вміст MCV, MCH та MCHC у хворих 4 групи свідчить про мікроцитарний та гіпохромний характер анемії. Вищезазначені рівні MCH та MCHC у хворих 2 групи свідчать про нормохромний характер анемії. Виявлений рівень MCV дає

підстави вважати анемію у хворих 2 групи нормоцитарною. Таким чином, виявлена анемія у 2 групи хворих є нормоцитарною, нормохромною.

Нами було проведено дослідження вмісту C3 та феритину у хворих 1–4 груп (табл. 2).

Таблиця 2 – Основні показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників гемограми

Показник	Результати						Контрольна група, n = 62	
	1, n = 144	2, n = 32	3, n = 12	4, n = 13	P*	F		
СЗ, мкмоль/л	19,77 ± 0,21	11,05 ± 0,10	26,74 ± 1,02	5,2 ± 0,11	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	313	21,64 ± 0,39	
Феритин, мкг/л	ч	259,0 ± 0,81	475,8 ± 2,23	215,8 ± 8,39	25,41 ± 1,06	P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	4762	262,02 ± 3,38
	ж	106,02 ± 1,21	203,5 ± 3,5	93,38 ± 6,56	12,4 ± 0,5	P ₁ < 0,001 P ₂ = 0,032 P ₃ < 0,001 P ₄ < 0,001	660	104,99 ± 1,51

Примітки:

1. P₁ – статистична значимість відмінностей між 1 та 2 групами;
2. P₂ – статистична значимість відмінностей між 1 та 3 групами;
3. P₃ – статистична значимість відмінностей між 2 та 3 групами;
4. P₄ – статистична значимість відмінностей між 2 та 4 групами;
5. F – критерій Фішера.

Таким чином, нами було встановлено, що хворі на ХОЗЛ з ЗДА мали вміст СЗ та феритину вірогідно нижчий порівняно із пацієнтами інших груп. У групі хворих на ХОЗЛ з АХЗ бу-

ло також виявлено нижчий вміст СЗ порівняно із хворими без анемії та еритроцитозу, одночасно із високим вмістом феритину, що був достовірно вищим порівняно із хворими інших груп.

Висновки

Отже, на підставі аналізу літературних джерел можна стверджувати, що анемія у хворих на ХОЗЛ є широко розповсюдженою та її наявність є незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження та виживання пацієнтів. Згідно з результатами власних досліджень, АХЗ зустрічається у 16,3 % хворих на ХОЗЛ, ЗДА – у 6,4 %. Визначення типу анемії стає можливим за умови проведення детального аналізу супутньої патології, визна-

чення еритроцитарних індексів, а також основних показників обміну заліза. З огляду на те, що дослідження проблеми анемії у хворих на ХОЗЛ є фрагментарними, клінічне значення та шляхи корекції анемії залишаються невизначеними. Отже, є доцільним є подальше вивчення механізмів розвитку анемії, зв'язку між анемією та тяжкістю захворювання. Перспективним є дослідження щодо впливу корекції анемії на функціональний стан, якість життя хворих та прогноз.

References (список літератури)

1. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825–829.
2. 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.
3. Cote C, Zilberberg M, Mody S, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007, 29: 923–929.
4. 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.
5. Fidan A, Tokmak M, Kiral N, et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010;138:457A.
6. 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.

7. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. ANTADIR Observatory Group: Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;185:1201–1208.
8. Parveen S, Rangreze I, Ahmad S, et al. Prevalence of Anemia in Patients with COPD and Its Potential Impact on Morbidity of COPD Patients. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014;5:452–458.
9. Boutou A, Karrar S, Hopkinson N, et al. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration*. 2013;85:126–131.
10. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:1011–1023.
11. Roy C, Enns C. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood*. 2000; 96(13):4020–4027.
12. Hunt J, Roughead Z. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Amer. J. Clin. Nutr*. 2000;71:94–102.
13. Eisenstein R, Blaming K. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr*. 1996;128:2295–2298.
14. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276:7806–10.
15. Hunter H, Fulton D, Ganz T, et al. "The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis". *J. Biol. Chem*. 2002;277(40):597–603.
16. Fleming R, Sly W, et al. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Semin. Liver Dis*. 2006;25 (4):411–9.
17. Nemeth E, Valore E, Territo M, et al. Heparin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute phase protein. *Blood*. 2003;101:2461–2463.
18. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing Proc Natl Acad Sci. *USA*. 2002;99:4596–4601.
19. Weinstein D, Roy C, Fleming M. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100:3776–3781
20. Nemeth E, Rivera S, Gabajan V. et al. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv*. 2004;113 (9):1271–1276.
21. Portillo C. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? *Arch. Bronconeumol*. 2007; 43 (7):392–398.
22. Lang F, Lang K, Lang P, et al. Antioxidants & Redox Signaling. *August* 2006, 8(7-8):1183-1192.
23. Moldawer L, Georgieff M, Lundholm K. Interleukin 1, tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and the pathogenesis of cancer cachexia. *Clin Physiol*. 1987 Aug;7(4):263–274.
24. 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.
25. Tsantes A, Tassiopoulos S, Papadimitriou S, et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2003;59:379–383.
26. 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.
27. Marathias K, 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.
28. Griffing G, Melby J. Enalapril (MK-421) and the white cell count and haematocrit. *Lancet*. 1982;1:1361.
29. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:510–517.

30. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am. J. Cardiol.* 1994, 74:468–73.
31. Jensen J, Eiskjaer H, Bagger J, Pedersen E. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma rennin. *J. Intern. Med.* 1993;74:125–130.
32. Gaston R, Julian B, Diethelm A, et al. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1991;115:954–955.
33. 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.
34. Calverley P, Leggett R, McElderry L, et al. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982;125:507–510.
35. Krishnan G, Grant B, Muti P, 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.
36. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, et al. COPD and erythropoiesis: Interactions and consequences. *Rev Mal Respir.* 2012;29:213–31.
37. Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006;27:390–396.
38. Ergan B, Ergün R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;Aug 1;11:1775–83.
39. Celli B, Cote C, Marin J, et al. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:1005–1012.
40. Cappell M, Nadler S. 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.
41. Halpern M, Zilberberg M, Schmier J, et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Effectiv. Resource Allocat.* 2006;4:17.
42. Mancini D, Katz S, Lang C, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294–299.
43. Schonhfer B, Wenzel M, Geibel M, et al. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998;26:1824–1828.
44. Silverberg D, Mor R, Weu M, et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulmonary Medicine.* 2014;14:24.
45. Swedberg K, Young J, Anand I, Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2013; 368(13):1210–1219.
46. Wang D, Oui X, Evaluation of PDE4 for COPD. *Int J COPD.* 2006;1:373–379.
47. Calverley P, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredendroeker D, Fabbri L. Effect of 1-year treatment roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(2):154–161.
48. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report 2014. Available at: www.goldcopd.com
49. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtoryynoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Zalizodefitsytyna anemiya» №709 vid 02.11.2015 roku [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid "Iron deficiency anemia" №709 dated 02.11.2015].

(received 01.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 01.11.2018, опубліковано 25.12.2018)