

ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа

Сумський державний університет

Вступ. Відповідно до даних результатів дослідження глобального тягаря ХОЗЛ, у 2016 році розповсюдження ХОЗЛ у світі сягнуло 251 млн випадків [1]. За оцінками Національного інституту фізичної та пульмонології, на ХОЗЛ страждає мінімум 7 % населення України, тобто близько 3 млн чоловік [2]. Проте точної інформації про розповсюдженість захворювання немає, оскільки у країні відсутні дані офіційної статистики [3]. Несвоєчасне лікування таких хворих та відповідно втрата працездатності, призводить до високого рівня смертності. Звертаючи увагу на масштабність соціально-економічних збитків, дана проблема потребує подальшого вивчення з метою удосконалення надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ [1].

Протягом останнього століття з'явилися нові дані стосовно патогенетичних механізмів розвитку і перебігу ХОЗЛ, в тому числі деяких клініко-лабораторних проявів, які раніше представлялися самостійними і незалежними від наявної у хворого легеневої патології. У зв'язку з цим, більшість позалегенових проявів інтерпретуються як системні прояви ХОЗЛ [4]. Отримані дані знайшли в кінцевому підсумку своє відображення в Глобальній стратегії з лікування та профілактики ХОЗЛ (GOLD): «Циркуючі в крові запальні медіатори можуть сприяти втраті м'язової маси та кахексії, а також провокувати чи підсилювати перебіг супутніх захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, остеопороз, нормоцитарна анемія, діабет, метаболічний синдром та депресія» [10].

ХОЗЛ тривалий час пов'язували з поліцитемією, виникнення якої пояснювали хронічною гіпоксією. Проте аналіз досліджень останніх років продемонстрував, що поліцитемія зустрічається лише у 6–10 % хворих, у той час як анемія – у 17–27 % [5, 7, 8, 11, 12, 21]. Одне з небагатьох досліджень анемії у хворих на ХОЗЛ [8], яке включало вивчення її етіології, показало, що близько 70 % її випадків патогенетично пов'язані з ХОЗЛ і розцінені, як анемія хронічного запалення (АХЗ), а решта – як залізодефіцитна або гостра постгеморагічна анемія, які можна було розцінити як коморбідні стани.

Патогенез АХЗ є достатньо складним, але з'ясовано, що універсальним гуморальним регулятором метаболізму заліза є гепсидин [17]. Доведено, що під дією прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) та білків гострої фази (С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену) відбувається гіперпродукція гепсидину печінкою, що призводить до утруднення виходу заліза з клітин, а також його перерозподілу з кісткового мозку у макрофаги та, як результат, виникають порушення використання заліза еритроїдними клітинами для утворення гемоглобіну [6]. Одночасно із цим, під впливом цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), знижується секреція еритропоєтину (ЕПО) та пригнічується відповідь на нього, що призводить до порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та вкорочення життя еритроцитів [17].

За наявності достатньої кількості наукових досліджень, присвячених з'ясуванню частоти анемії при ХОЗЛ, її патогенетичних аспектів, практично відсутні дослідження стосовно шляхів її лікування. Засновуючись на результатах дослідження Cote С. та ін. (2007) [7], 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). Це було доведено у дослідженні із хворими на хронічну серцеву недостатність з анемією [16], у яких у результаті прийому ЕПО протягом 3 місяців відмічено підвищення вмісту гемоглобіну в крові та толерантності хворих до фізичних навантажень.

Дослідження ефективності лікування АХЗ з використанням трансфузії еритроцитів у хворих на ХОЗЛ у період загострення, показало, що введення еритроцитарної маси призвело до збільшення показників гемоглобіну та покращення показників функції зовнішнього дихання [18]. Згідно даних іншого дослідження, у хворих на ХОЗЛ із анемією, відмічалось зменшення диспное, зростання гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів та феритину у відповідь на лікування ЕПО-стимулюючими агентами та внутрішньовенними препаратами заліза [19].

Метою нашої роботи було порівняти ефективність різних методів лікування хворих на ХОЗЛ із АХЗ.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 52 хворих на ХОЗЛ в фазі загострення з АХЗ, серед яких 9 пацієнтів було із групи В, 40 – із групи С та 3 – із групи D; пацієнти мали II–IV ст. обструкції за GOLD [10]. Групу контролю склали 62 практично здорові особи. Дослідження проводили на базі пульмонологічного відділення Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» та терапевтичного відділення Комунального закладу «Сумська міська клінічна лікарня № 4».

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року та рекомендаціями GOLD (2014) [10]. Анемію діагностували згідно рекомендацій ВООЗ (гемоглобін < 130,0 г/л для чоловіків та < 120,0 г/л для жінок) та уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги № 709 від 02.11.2015 року. Діагноз АХЗ встановлювали у разі виявлення гемоглобіну < 130,0 г/л для чоловіків та < 120,0 г/л для жінок, а також вмісту розчинних трансферинових рецепторів у межах референтних значень (8,7 – 28,1 нмоль/л). Критеріями виключення були наявність у пацієнта тяжких супутніх захворювань (туберкульозу легень, онкопатології, алкогольної та/або наркотичної залежності, СНІДу, серцевої недостатності ІБ, ІІІ стадій, а також декомпенсованої печінкової, ниркової тощо недостатності), наявність встановленого джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморої тощо), попередньо діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні), застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, період вагітності чи лактації, постійне приймання системних кортикостероїдів.

З метою вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ, усі пацієнти були рандомізовані на 3 групи: І (20 пацієнтів), ІІ (20 пацієнтів) та ІІІ (12 хворих), які були репрезентативні за статтю, віком та тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Усі пацієнти І–ІІІ груп отримували базисне лікування, а саме: β_2 -агоністи тривалої дії (сальметерол або формотерол), холінолітики тривалої дії (тіотропію бромід) та інгаляційні кортикостероїди (іКС). На період лікування загострення (7 діб) призначали системні кортикостероїди (у перерахунку на преднізолон – 30 мг), бронхолітики короткої дії використовували за потребою, антибактеріальну терапію (амінопеніциліни, макроліди або фторхінолони) отримували хворі з бактеріальним загостренням ХОЗЛ. Після завершення лікування загострення пацієнти усіх груп продовжували отримувати базисне лікування: пацієнти І групи додатково отримували таблетки по 80 мг двовалентного заліза («Тардиферон») 2 рази на добу протягом 21 доби; ІІ групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно («Суфер») 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів, ІІІ групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно («Суфер») та еритропоетин людини рекомбінантний 3000 МО («Емавейл») підшкірно 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів. Хворим проводили визначення гемоглобіну, сироваткового заліза (СЗ), феритину, гепсидину та СРП в крові до початку лікування (візит 1), після завершення лікування загострення (візит 2, 8-а доба) та після завершення лікування препаратами заліза та ЕПО (візит 3, 36-а доба); *визначення вмісту ЕПО проводили на візиті 1.* *Оцінку хворого щодо ризику виникнення тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої*

артерії визначали за шкалами Уельса на візиті 1 та наприкінці кожного тижня лікування ЕПО (після третьої інфузії).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми SPSS-21. Середні значення представлені у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення параметру, m – стандартне відхилення. Оцінку різниці між середніми величинами 3-х і більше зв'язаних вибірок проводили непараметричним методом, а саме двофакторним ранговим дисперсійним аналізом з використанням критерію Фрідмана, 2-х вибірок – за допомогою критерію Уїлкоксона. Різницю між показниками 3-х і більше незв'язаних вибірок проводили з використанням критерію Крускала-Уолеса. Усі тести були двосторонніми, значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати та їх обговорення

Оцінка вмісту ЕПО у хворих на ХОЗЛ з АХЗ показала наступні результати: у пацієнтів I групи середній вміст ЕПО складав ($6,775 \pm 0,74$) мОд/мл, II групи – ($7,255 \pm 0,919$) мОд/мл, III групи – ($6,850 \pm 0,96$) мОд/мл, дані результати не мали достовірних відмінностей ($p = 0,979$). У осіб групи контролю було виявлено достовірно ($p < 0,001$) вищий вміст ЕПО ($13,65 \pm 1,47$) мОд/мл порівняно із хворими груп I – III. Детальний аналіз вмісту ЕПО у хворих на ХОЗЛ з АХЗ показав, що серед хворих I групи вміст ЕПО нижче референтних значень був у 7 пацієнтів (35 %), серед хворих II групи – у 5 (25 %) хворих, серед пацієнтів III групи – у 4 (33 %) хворих. Зважаючи на те, що середній вміст ЕПО у хворих усіх груп знаходився в межах референтних значень, а пацієнтам III групи було призначено рекомбінантний ЕПО людини, який, як відомо, збільшує ризик тромбозів [21] нами було проведено оцінку ризику виникнення тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії за шкалами Уельса. Результати кожної оцінки хворих – 0 балів.

Нами було проведено оцінку основних показників обміну заліза, а саме, у трьох досліджуваних групах проведено визначення вмісту феритину з метою оцінки концентрації заліза у депо та СЗ задля аналізу вільно циркулюючого заліза (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка змін вмісту феритину та сироваткового заліза у хворих на ХОЗЛ I – III груп під час лікування

Група	Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Група контролю
I	Феритин, мкг/л	Ч	$471,76 \pm 19,38$	$395,85 \pm 4,77$	$409,38 \pm 4,8$	$262,02 \pm 3,38$
			$\chi^2 = 26,0; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$			

		ж	215,84±11,10	170,43±14,27	185,57±12,76	104,99±1,51
		$\chi^2 = 12,88; P_1 = 0,002; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
	СЗ, мкмоль/л		10,95±0,59	12,87±0,78	10,83±2,04	21,64±0,39
		$\chi^2 = 27,7; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
II	Феритин, мкг/л	ч	442,52±18,27	373,67±30,30	399,42±29,0	262,02±3,38
			$\chi^2 = 20,66; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$			
		ж	213,6 ± 18,34	166,5 ± 5,12	184,38±5,70	104,99±1,51
			$\chi^2 = 14,25; P_1 = 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$			
	СЗ, мкмоль/л		11,58±0,97	12,78 ± 0,85	11,44 ± 2,73	21,64±0,39
		$\chi^2 = 15,7; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
III	Феритин, мкг/л	ч	463,76±9,24	404,33±7,6	351,17±9,25	262,02±3,38
			$\chi^2 = 14,00; P_1 = 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 < 0,001; P_5 = 0,011$			
		ж	195,90±15,38	187,76±18,44	131,33±7,76	104,99±1,51
			$\chi^2 = 6,5; P_1 = 0,039; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 = 0,014; P_5 = 0,006$			
	СЗ, мкмоль/л		10,92±0,61	12,98±0,86	18,27±0,56	21,64±0,39
		$\chi^2 = 20,00; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 < 0,001; P_5 = 0,001$				

Примітки:

1. P_1 – вірогідність відмінностей показників усередині групи протягом усього періоду лікування;
2. P_2 – вірогідність відмінностей показників досліджуваної групи на візиті 1 та групи контролю;
3. P_3 – вірогідність відмінностей показників досліджуваної групи на візиті 3 та групи контролю;
4. P_4 – вірогідність відмінностей показників III та I груп на візиті 3;
5. P_5 – вірогідність відмінностей показників III та II груп на візиті 3;
6. χ^2 – Хі-квадрат критерій Фрідмана.

Аналізуючи вміст феритину, що характеризує концентрацію заліза у депо та активність запального процесу, було виявлено його достовірно підвищений вміст у всіх хворих незалежно від статі (у всіх $p < 0,05$). Необхідно зазначити, що на візиті 2 під впливом призначеної терапії відбувалося зниження вмісту феритину у хворих I та II груп, але на візиті 3 його вміст знову збільшився. На протигагу результатам хворих I та II груп, аналіз вмісту феритину у чоловіків та жінок III групи демонструє вірогідне зниження його вмісту протягом

усього періоду лікування, що може вказувати на зменшення активності запального процесу. Аналіз вмісту СЗ на візиті 1 демонструє нам достовірно нижчий його вміст у хворих усіх груп ($p < 0,05$) порівняно із групою контролю, але у пацієнтів I та II груп його вміст зростав на візиті 2 та повернувся до вихідних рівней на візиті 3. Проте, у пацієтів III групи вміст СЗ вірогідно збільшувався протягом усього періоду лікування, що свідчить про наявність його достатнього, що може бути використане для утворення гемоглобіну. Слід зазначити, що вміст феритину та СЗ у хворих усіх груп незалежно від статі не досягнув показників групи контролю. Однак, у результаті порівняння лабораторних показників хворих обстежених груп на 3-му візиті було виявлено, що у хворих III групи вміст феритину був вірогідно нижчим порівняно із хворими I та II груп (у всіх $p < 0,05$), у той час, як вміст СЗ був достовірно вищим порівняно із пацієнтами I та II груп ($p < 0,001$ та $p = 0,001$).

З метою оцінки ефективності лікування анемії було проведено визначення вмісту гемоглобіну, а для з'ясування динаміки запального процесу було визначено вміст гепсидину та СРП, що відображено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вміст гемоглобіну, гепсидину та С-реактивного протеїну у хворих на ХОЗЛ I – III групи залежно від тривалості лікування

Група	Показник		Візит 1	Візит 2	Візит 3	Контрольна група
I	Гемоглобін, г/л	ч	105,00±3,0	111,00±1,29	108,84±2,11	143,89±1,44
		$\chi^2 = 21,16; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001$				
	г/л	ж	103,43±2,57	110,29±1,89	109,42±2,43	130,8±0,77
		$\chi^2 = 10,23; P_1 = 0,006; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
	Гепсидин, нг/дл		32,47±2,07	24,18±0,52	27,56±1,10	13,62±2,29
	$\chi^2 = 40,0; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$					
СРП, мг/дл		2,90±0,18	2,05±0,10	2,94±0,06	0,467±0,14	
$\chi^2 = 28,7; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$						
II	Гемоглобін, г/л	ч	104,92±2,84	111,33±0,98	109,33±4,86	143,89±1,44
		$\chi^2 = 16,56; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
	г/л	ж	103,13±2,9	111,75±0,88	107,62±2,19	130,8±0,77
		$\chi^2 = 12,96; P_1 = 0,002; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
	Гепсидин, нг/дл		31,94±1,8	24,51±0,68	27,45±2,81	13,62±2,29
	$\chi^2 = 34,3; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$					
СРП, мг/дл		2,94±0,31	2,04±0,11	2,86±0,13	0,467±0,14	

		$\chi^2 = 30,9; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001$				
III	Гемоглобін, г/л	ч	105,43±2,69	114,86±1,06	123,85±6,7	143,89±1,44
		$\chi^2 = 14,0; P_1 = 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 < 0,001; P_5 = 0,002$				
	ж	106,0±3,6	112,67±2,5	125,6±1,15	130,8±0,77	
		$\chi^2 = 6,0; P_1 = 0,05; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 = 0,016; P_5 = 0,014$				
	Гепсидин, нг/дл	32,14±1,16	25,17±0,79	22,55±2,64	13,62±2,29	
		$\chi^2 = 15,8; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 < 0,001; P_5 < 0,001$				
	СРП, мг/дл	2,95±0,25	2,08±0,18	1,89±0,12	0,467±0,14	
		$\chi^2 = 20,0; P_1 < 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,001; P_4 < 0,001; P_5 < 0,001$				

Примітки:

1. P_1 – вірогідність відмінностей показників усередині групи протягом усього періоду лікування;
2. P_2 – вірогідність відмінностей показників досліджуваної групи на візиті 1 та групи контролю;
3. P_3 – вірогідність відмінностей показників досліджуваної групи на візиті 3 та групи контролю;
4. P_4 – вірогідність відмінностей показників III та I груп на візиті 3;
5. P_5 – вірогідність відмінностей показників III та II груп на візиті 3;
6. χ^2 – Хі-квадрат критерій Фрідмана.

У результаті проведеного аналізу вмісту гемоглобіну в крові, який є основним показником, за яким оцінюється ефективність лікування анемії, було з'ясовано, що його вміст у всіх хворих I та II груп збільшився на візиті 2, але на візиті 3 нами було відмічено зниження його вмісту незалежно від статі хворого. Дослідження вмісту гепсидину та СРП у пацієнтів I та II груп показало достовірні зміни в динаміці протягом усього періоду лікування, але детальне вивчення результатів показало тимчасове зниження його вмісту на візиті 2 та збільшення на візиті 3. Слід зазначити, що після лікування вміст гепсидину та СРП залишився достовірно вищим у хворих I та II груп порівняно із пацієнтами групи контролю. Отже, вищезазначені показники підвищеного вмісту гепсидину та СРП можуть вказувати на персистування запального процесу. Зважаючи на те, що гепсидин та СРП були вищими за показники групи контролю, а відповідно вміст гемоглобіну – нижчим, вищезазначені результати можуть свідчити про недостатню ефективність обраних схем лікування для пацієнтів I та II груп.

Аналізуючи показники хворих III групи необхідно зазначити, що 2 хворих вибули із дослідження через 2 тижні лікування, що було обумовлено небажанням пацієнтів продовжувати участь у дослідженні, а також появою осалгій, які пацієнти пов'язували із початком лікування ЕПО. Було встановлено, що у чоловіків III групи вміст гемоглобіну достовірно ($p = 0,001$) зростав протягом усього терміну лікування, а у хворих жінок III групи спостерігалася надійна тенденція ($p = 0,05$) до зростання його вмісту. Вміст маркерів запалення, таких як, гепсидин та СРП, що є ключовими у патогенезі розвитку АХЗ, – зменшувався протягом усього періоду лікування. Треба зазначити, що гепсидин є основним гормоном, який регулює метаболізм заліза шляхом контролю всмоктування заліза у тонкому кишечнику та його використання з депо, і, таким чином, відіграє ключову роль у патогенезі АХЗ [14]. Виявлені нами зміни лабораторних показників у хворих III групи щодо зростання вмісту гемоглобіну на фоні зменшення концентрації гепсидину та зниження вмісту гемоглобіну поряд із збільшенням вмісту гепсидину у пацієнтів I та II груп є підтвердженням існуючої думки про роль гепсидину в патогенезі АХЗ.

З метою узагальнення отриманих результатів, щодо лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ, наводимо графічне зображення, що демонструє динаміку вмісту гемоглобіну залежно від статі хворих обстежених груп (рис. 1). З метою оцінки ефективності призначених нами схем лікування, нами було проведено аналіз та порівняння вмісту СРП та гепсидину у досліджуваних групах протягом усього періоду лікування (рис. 2 та 3).

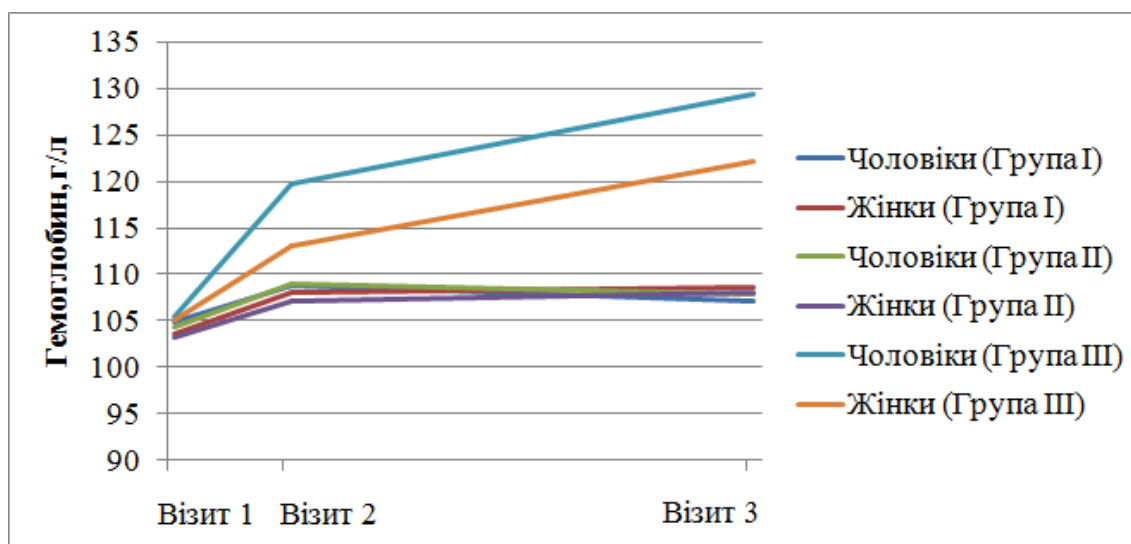


Рис. 1. Вміст гемоглобіну у хворих на ХОЗЛ I, II та III груп протягом лікування залежно від гендерних особливостей.

Як демонструє нам рисунок 1, збільшення вмісту гемоглобіну протягом усього періоду лікування відбувалося лише у хворих, що додатково до основного базисного

лікування отримували сахарозний комплекс гідроксиду заліза (ІІІ) внутрішньовенно та ЕПО підшкірно. Пацієнти інших груп мали збільшення вмісту гемоглобіну лише на візиті 2 та зменшення його вмісту на візиті 3. Необхідно відзначити, що зростання вмісту гемоглобіну у пацієнтів І та ІІ груп відбувалося на фоні тимчасового пригнічення активності запального процесу у результаті активного лікування загострення ХОЗЛ, що і може бути поясненням позитивних змін вмісту гемоглобіну на візиті 2.

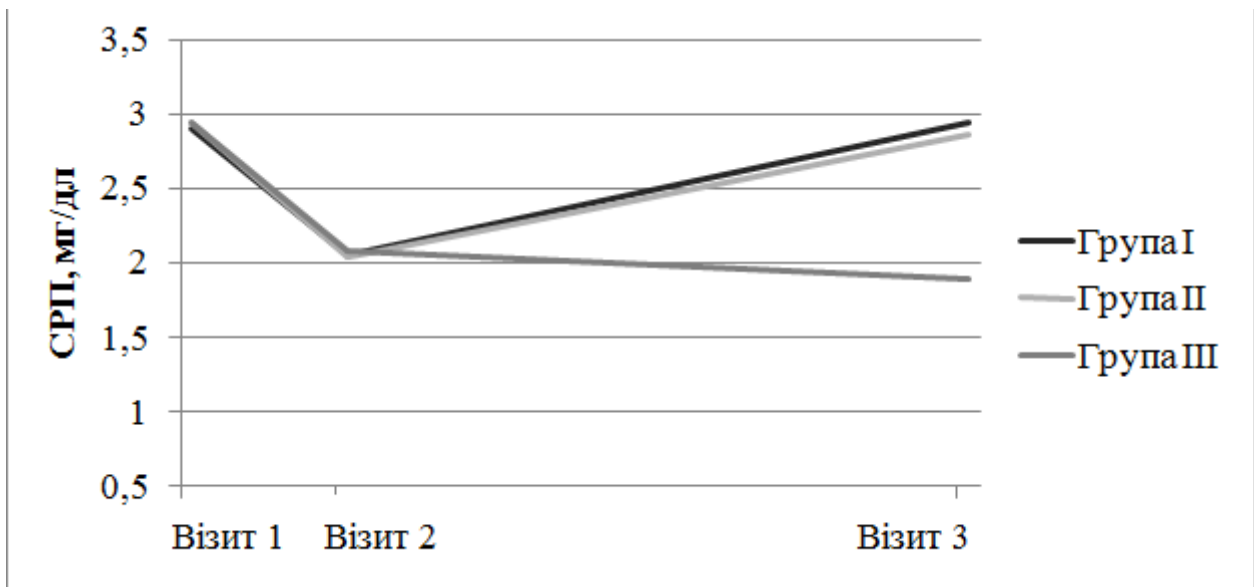


Рис. 2. Вміст С-реактивного протеїну у хворих на ХОЗЛ І, ІІ та ІІІ груп протягом лікування.

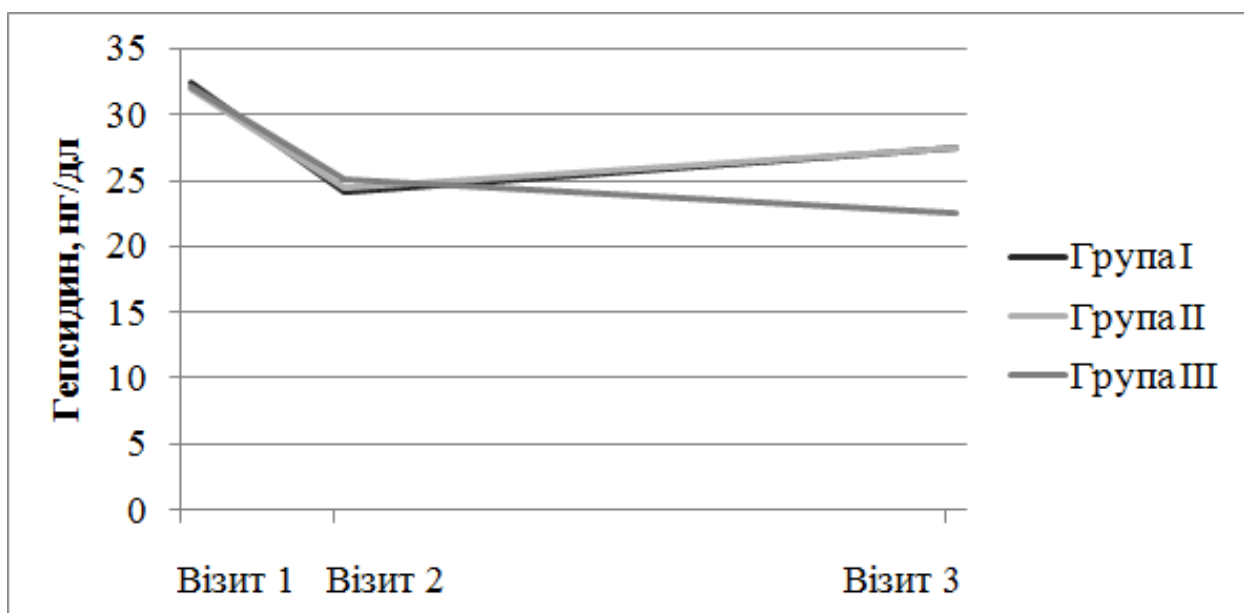


Рис. 3. Вміст гепсидину у хворих на ХОЗЛ І – ІІІ груп протягом лікування.

Гепсидин та СРП є інформативними маркерами оцінки активності запального процесу, а, отже і розвитку АХЗ у хворих на ХОЗЛ [14]. Результати нашого дослідження показали, що вміст гепсидину та СРП в крові зменшувались протягом усього періоду лікування хворих III групи. На противагу даним, отриманим у пацієнтів III групи, вміст СРП та гепсидину у хворих I та II груп зменшувався лише на візиті 2, а на візиті 3 відбувалося підвищення вмісту СРП і гепсидину та, як наслідок персистування запального процесу.

Очевидно, високий вміст гострофазового білку феритину та збереження на підвищеному рівні СРП, і, як наслідок, високий вміст гепсидину у хворих I та II груп може пояснити неефективність призначених схем лікування АХЗ, що пов'язано із його основною, залізо регулюючою функцією. Під впливом запальних медіаторів або високої концентрації вільного заліза, гепсидин інгібує ферропортин, обмежуючи транспорт заліза у клітину ворсинками тонкої кишки та блокує вихід заліза із макрофагів, що призводить до порушення гомеостазу заліза та розвитку анемії. Окрім впливу на залізо, прозапальні цитокіни призводять до прямого інгібування еритропоезу та відносного дефіциту ЕПО [9, 20]. Таким чином, для лікування АХЗ необхідним є стимулювання еритропоезу, а також забезпечення підтримки адекватного рівня заліза для утворення гемоглобіну, що можливо досягти шляхом одночасного застосування препаратів ЕПО та заліза. З іншого боку існує низка експериментальних досліджень, що підтверджує вплив ЕПО на запальні реакції, а саме: при міокардіальній ішемії-реперфузії було продемонстроване збільшення експресії ендотеліальної синтази окису азоту та продукції оксиду азоту в кардіоміоцитах під впливом даного фактору, що призводило до зниження окислювального стресу, трансендотеліальної міграції нейтрофілів і мієлопероксидазної активності [14]. В іншому експериментальному дослідженні проявів хронічної серцевої недостатності продемонструвало зниження вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та трансформуючого фактору росту- β_1) в крові майже до контрольних рівнів під впливом чотирьох тижневого лікування ЕПО [13]. Експериментальне дослідження показало високу протизапальну дію ЕПО, а саме – зниження в крові рівнів ФНП- α та ІЛ-1 β й збільшення протизапального цитокіну – ІЛ-10 [15]. Отже, ефективність лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ з використанням комбінації препаратів ЕПО та заліза можна пояснити не тільки основною – еритропоезстимулюючою функцією ЕПО, а й вірогідним плейотропним, а саме – протизапальним ефектом ЕПО.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ з супутньою анемією хронічного захворювання застосування базисного лікування ХОЗЛ і пероральних та внутрішньовенних препаратів заліза не призвело до збільшення вмісту в крові гемоглобіну й сироваткового заліза та зменшення вмісту гепсидину, С-реактивного протеїну та феритину.

2 Під впливом базисної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з сахарозним комплексом гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно та еритропоетину підшкірно відбувалось зниження вмісту гепсидину, С-реактивного протеїну та феритину, що сприяло пригніченню хронічного запального процесу та збільшенню вмісту гемоглобіну та сироваткового заліза.

Література

1. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Key facts. Available at: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (last accessed 01.12.2017).
2. Фещенко ЮІ. ХОЗЛ в Україні: проблеми и пути решения. Здоров`я України. 2015;9/1:3–4.
3. Feshchenko Y, Iashyna L, Nugmanova D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the commonwealth of independent states: rationale and design of the CORE study. BMC Pulm Med. 2017;17(1):131. DOI: 10.1186/s12890-017-0471-x.
4. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21:347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
5. Attaran D, Khajedalouee M, Ahmadi F, et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. Lung India. 2009;8(2):11–16. DOI: 10.4103/0970-2113.152626.
6. Bryan J, Jacqueline M, Olivier D, et al. Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age. Hematologica. 2013;98(10):1633–1640. DOI: 10.3324/haematol.2013.087114.
7. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. Eur Respir J. 2007;29:923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
8. Fidan A, Tokmak M, Kiral N, et al. Anemia in COPD and related factors. Chest. 2010;138:457. DOI: 10.4103/abr.abr 128_18.
9. Fleming RE, Sly WS, et al. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. Semin Liver Dis. 2006;25(4):411–9. DOI: 10.1055/s-2005-923313.

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report Updated 2014. Available at: www.goldcopd.com (last accessed 01.12.2019).
11. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825–829. DOI: 10.4103/0970-2113.152626.
12. John M, Lunge A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111:365–370. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.07.043.
13. Li Y, Takemura G, Okada H, et al. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2006;71(4):684–694. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.06.003.
14. Liu X, Xie W, Liu P, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion. *Life Sci*. 2006;78(19):2255–64. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.053.
15. Mateus V, Rocha J, Alves P, et al. Anti-inflammatory effect of erythropoietin in the TNBS-induced colitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;120(2):138–145. DOI: 10.1111/bcpt.12663.
16. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:294–299. DOI: 10.1161/01.cir.0000044914.42696.6a.
17. Portillo K. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? *Arch Bronconeumol*. 2007;43:392–398. DOI: 10.1016/S1579-2129(07)60091-3.
18. 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. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00022.
19. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, 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 Pulm Med*. 2014;14:24. DOI:10.1186/1471-2466-14-24.
20. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.
21. Zavarreh RH, Zahmatkesh MM, Vakili M, et al. Association between anemia and COPD in Iranian Population. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(2):6–10.

References

1. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Key facts. Available at: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (last accessed 01.12.2017).
2. Feschenko YuI. HOZL v Ukraine: problemy i puti resheniya. *Zdorov`ya Ukraini*. 2015;9/1:3–4.
3. Feshchenko Y, Iashyna L, Nugmanova D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and allergic rhinitis in the adult population within the commonwealth of independent states: rationale and design of the CORE study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):131. DOI: 10.1186/s12890-017-0471-x.
4. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
5. Attaran D, Khajedalouee M, Ahmadi F, et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. *Lung India*. 2009;8(2):11–16. DOI: 10.4103/0970-2113.152626.
6. Bryan J, Jacqueline M, Olivier D, et al. Investigation of the role of interleukin-6 and hepcidin antimicrobial peptide in the development of anemia with age. *Hematologica*. 2013;98(10):1633–1640. DOI: 10.3324/haematol.2013.087114.
7. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
8. Fidan A, Tokmak M, Kiral N, et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010;138:457. DOI: 10.4103/abr.abr 128_18.
9. Fleming RE, Sly WS, et al. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2006;25(4):411–9. DOI: 10.1055/s-2005-923313.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report Updated 2014. Available at: www.goldcopd.com (last accessed 01.12.2019).
11. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825–829. DOI: 10.4103/0970-2113.152626.
12. John M, Lunge A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111:365–370. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.07.043.

13. Li Y, Takemura G, Okada H, et al. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2006;71(4):684–694. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.06.003.
14. Liu X, Xie W, Liu P, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion. *Life Sci.* 2006;78(19):2255–64. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.053.
15. Mateus V, Rocha J, Alves P, et al. Anti-inflammatory effect of erythropoietin in the TNBS-induced colitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;120(2):138–145. DOI: 10.1111/bcpt.12663.
16. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294–299. DOI: 10.1161/01.cir.0000044914.42696.6a.
17. Portillo K. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? *Arch Bronconeumol.* 2007;43:392–398. DOI: 10.1016/S1579-2129(07)60091-3.
18. 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. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00022.
19. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, 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 Pulm Med.* 2014;14:24. DOI:10.1186/1471-2466-14-24.
20. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500.
21. Zavarreh RH, Zahmatkesh MM, Vakili M, et al. Association between anemia and COPD in Iranian Population. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2013;7(2):6–10.

ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа

Резюме. Більшість позалегеневих проявів хронічного обструктивного захворювання легень тепер інтерпретуються як його системні маніфестації, серед яких і анемія хронічного запалення. За наявності достатньої кількості наукових досліджень присвячених з'ясуванню частоти анемії при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) та її патогенетичних аспектів, практично відсутні дослідження стосовно шляхів її лікування.

Метою нашої роботи було порівняти ефективність різних методів лікування хворих на ХОЗЛ із анемією хронічного запалення. *Матеріали і методи.* У дослідження було включено 52 хворих на ХОЗЛ у фазі загострення із анемією хронічного запалення та 62 практично здорові особи. Усі пацієнти отримували комплексне лікування загострення ХОЗЛ на фоні базисного лікування та були рандомізовані на 3 групи: I (20 пацієнтів), II (20 пацієнтів) та III (12 хворих). Пацієнти I групи додатково отримували 80 мг двовалентного 2 рази на добу протягом 21 доби; II групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів, III групи – 100 мг сахарозного комплексу гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно та еритропоетин людини рекомбінантний 3000 МО підшкірно 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів. Хворим визначали вміст в крові гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину, гепсидину та С-реактивного протеїну до початку лікування, після завершення лікування загострення хронічного обструктивного захворювання легень та після завершення лікування препаратами заліза та еритропоетином. Визначення еритропоетину проводили всім хворим до початку лікування. Статистичну обробку проводили з використанням програми SPSS-21. *Результати.* Встановлено, що лише у хворих III групи вміст феритину в крові вірогідно знижувався, а вміст сироваткового заліза достовірно підвищувався порівняно із хворими інших груп. Зростання вмісту гемоглобіну на фоні зменшення концентрації гепсидину у хворих III групи та зниження вмісту гемоглобіну поряд із збільшенням вмісту гепсидину у пацієнтів I та II груп було підтвердженням існуючої думки про роль гепсидину, який є основним гормоном, що регулює метаболізм заліза шляхом контролю його всмоктування в тонкому кишечнику та його використання з депо, і таким чином, відіграє ключову роль в патогенезі анемії хронічного запалення. По завершенню лікування було виявлено, що у хворих III групи вміст гемоглобіну був достовірно вищим ($p < 0,05$), а гепсидину та С-реактивного протеїну – нижчим порівняно із пацієнтами I та II груп ($p < 0,001$). *Висновки.* У хворих на ХОЗЛ з анемією хронічного запалення застосування базисного лікування у поєднанні з сахарозним комплексом гідроксиду заліза (III) внутрішньовенно та еритропоетину підшкірно відбулося пригнічення запального процесу, що супроводжувалося достовірним зниженням вмісту гепсидину, С-реактивного протеїну та феритину одночасно із збільшенням вмісту гемоглобіну та сироваткового заліза, – чого не спостерігалось у пацієнтів під впливом монотерапії пероральними або внутрішньовенними препаратами заліза.

Ключові слова: анемія хронічного запалення, хронічне обструктивне захворювання легень, сироваткове залізо, гепсидин, феритин, С-реактивний протеїн, еритропоетин.

А. В. Ковчун,
Аспірант кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти
Сумський державний університет
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Сумська область, Україна, 40000

A.V. Kovchun,
PhD student of the internal medicine postgraduate education department
Sumy State University
str. Rimsky-Korsakova, 2, Sumy, Sumy region, Ukraine, 40000

А. В. Ковчун,
Аспирант кафедры внутренней медицины последипломного образования
Сумской государственной университет
ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Сумская область, Украина, 40000

А. В. Ковчун

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-5856-8323>

Л. Н. Приступа

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-6454-9831>

A.V. Kovchun, L.N. Prystupa
Sumy State University
str. Rimsky-Korsakova, 2, Sumy, Sumy region, Ukraine, 40000

А. В. Ковчун, Л. Н. Приступа
Сумской государственной университет
ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, Сумская область, Украина, 40000

Ковчун А.В. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / А.В. Ковчун, Л.Н. Приступа // Астма та алергія. – 2020 – № 1. – С. 28–36. - DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36.