

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
Сумський державний університет
Медичний інститут
Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти

Ковчун Анна Володимирівна

УДК 616.24 – 007.272 – 036.12 – 07 – 06:616.155.194(043.3)

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА
НАЯВНОСТІ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

14.01.02. – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікації ступеня магістра

Науковий керівник:

Приступа Людмила Никодимівна

професор, доктор медичних наук

СУМИ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. АСОЦІАЦІЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	9
1.1 Хронічне обструктивне захворювання легень та коморбідність	9
1.2 Системні прояви хронічного обструктивного захворювання легень	10
1.3 Розповсюдженість й механізми розвитку еритроцитозу та анемічного синдрому	15
1.4 Клінічне значення анемії	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1 Клінічна характеристика хворих	28
2.2 Методи дослідження.....	30
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА НАЯВНОСТІ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ..	35
3.1 Частота анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ..	35
3.2 Аналіз зв'язку анемії із тяжкістю основного захворювання	36
3.3 Результати лабораторних та інструментальних методів обстеження хворих	37
3.4 Результати опитування за mMRC та CAT.	44
ВИСНОВКИ.....	47
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	48
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- %НТЗ – відсоток насичення трансферину залізом
- АХЗ – анемія хронічних захворювань
- БСГ – білок спадкового гемохроматозу
- ДТДМ1 – дуоденальний транспортер двовалентних металів
- ЕПО – еритропоетин
- ЗЗЕ – залізовв'язуючі елементи
- ЗЗЗЗ – загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові
- ЗЗП – залізовв'язуючий протеїн
- іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
- ІЛ-6 – інтерлейкін 6
- ІЛ-8 – інтерлейкін 8
- ІЛФ – ідіопатичний легеневий фіброз
- ІФН- γ – інтерферон γ
- КП – кольоровий показник
- ЛПС – ліпополісахариди
- ЛТВ4 – лейкотрієн-В4
- НЗЗЗ – ненасичена залізовв'язуюча здатність сироватки крові
- ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду
- РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
- рТФР – розчинні рецептори трансферину
- СЗ – сироваткове залізо

ФНП- α – фактор некрозу пухлин α

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

С-РП – с-реактивний протеїн

MCV – середній об'єм еритроциту

MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті

MCHC - середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів

ВСТУП

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 на ХОЗЛ присутня анемія та лише у 6 – 10% – поліцитемія. Зниження розповсюдженості поліцитемії на сьогоднішній день пояснюють більш широким та частим використанням кисневої терапії та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) [6, 14, 18 31, 32].

Одним з перших досліджень анемії при ХОЗЛ було дослідження Tassiopoulos S.T. та ін., яке показало у хворих на ХОЗЛ нормальний або низький рівень гемоглобіну при високому рівні еритропоетину (ЕПО) в плазмі крові [52]. Ці дані були підтверджені John M. та ін. (2005), які виявили анемію у 13% пацієнтів із ХОЗЛ, у цих хворих був значно підвищений рівень ЕПО на відміну від неанемічних хворих на ХОЗЛ, а також значно вище вміст маркерів запалення, таких як інтерлейкін 6 та С-реактивний протеїн (ІЛ-6 та С-РП) [31]. Відомості з великої національної бази даних у Франції, демонструють аналогічну розповсюдженість у когорті 2524 хворих на ХОЗЛ, які отримували довготривалу кисневу терапію, серед них анемія зустрічалась у 12,6% чоловіків та 8,2% жінок [15]. Cote С. та ін. виявили розповсюдженість анемії у 17%, поліцитемії – у 6% з 683 досліджених хворих на ХОЗЛ, які лікувалися амбулаторно. У госпіталізованих хворих анемія спостерігалась у 33% випадків [6].

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 порівняно з такою при хронічній серцевій недостатності (23,3%), частота анемії при хронічній нирковій недостатності і злоякісних пухлинах була вищою. Висока поширеність анемії серед госпіталізованих хворих на ХОЗЛ дала підставу вважати, що анемія може вносити вклад в обмеження фізичної активності і підсилювати диспное у даної категорії пацієнтів [32].

В іншому дослідженні серед 80 хворих на ХОЗЛ (середній вік – $66,48 \pm 11,55$ р.) анемія була виявлена у 13 (16%) пацієнтів. Вміст сироваткового ЕПО у хворих з анемією і при нормальних показниках гемоглобіну достовірно не відрізнявся. Виявлена кореляція між показниками гемоглобіну і вмістом ЕПО у всіх хворих на ХОЗЛ, у той час як кореляцію між вмістом ЕПО і показниками гемоглобіну у хворих з наявністю анемії встановити не вдалося [6].

Мета нашої роботи з'ясувати клінічні та функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих з анемічним синдромом.

Задачі:

1. Дослідити частоту анемії у хворих на ХОЗЛ.
2. Проаналізувати гендерні особливості анемічного синдрому у хворих на ХОЗЛ.
3. Вивчити зв'язок анемії та тяжкості перебігу ХОЗЛ.
4. Порівняти показники еритроцитарних індексів та основні показники обміну заліза у хворих на ХОЗЛ з анемією, еритроцитозом та показниками гемоглобіну й еритроцитів в межах норми.
5. Оцінити рівень ОФВ_1 залежно від показників гемограми.
6. Визначити рівень диспное та якість життя у хворих на ХОЗЛ за допомогою опитувальників mMRC та CAT.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень, анемічний синдром.

Предмет дослідження: вивчення особливостей патогенезу та клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень на фоні анемічного синдрому.

Методи дослідження: Під час виконання роботи використовувалися наступні методи дослідження:

- загальноклінічне обстеження хворих;

- лабораторне обстеження (клінічний аналіз крові з визначенням еритроцитарних індексів, біохімічний аналіз крові з визначенням сироваткового заліза, ненасиченої залізовв'язуючої здатності сироватки крові, загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові, концентрацію трансферину, феритину у сироватці крові, відсоток насичення трансферину залізом, рівень розчинних рецепторів трансферину);

- функціональні методи обстеження хворих (комп'ютерна спірографія);

- загальноприйняті опитувальники (COPD Assesment Test та mMRC);

- статистичні методи обробки отриманих даних (визначення t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок та розрахунок середніх величин).

Наукова новизна роботи:

1. Вперше досліджено частоту та характер анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в українській популяції.

2. Доповнено наукові дані тим, що хворі на хронічне обструктивне захворювання легень з анемією мають низькі рівні СЗ, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ, трансферину та відсотку насичення трансферину залізом.

3. Уточнено дані щодо рівню феритину та розчинних трансферинових рецепторів – у хворих з анемією феритин є значно підвищеним, а рівень розчинних трансферинових рецепторів знаходиться в межах норми.

4. Вперше підтверджено, що хворі із анемією мають нижчі показники ОФВ₁, порівняно із такими у пацієнтів з показниками гемограми в межах норми та еритроцитозом.

5. Доведено, що рівень диспное та вплив основного захворювання на якість життя є найвищими у групі хворих з анемією.

Практичне значення отриманих результатів:

1. Встановлено, що наявність анемічного синдрому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень асоційовано із тяжкого перебігу захворювання.

2. Пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень та анемічним синдромом потребують своєчасної корекції медикаментозного лікування задля забезпечення покращення рівня ОФВ₁, зменшення диспное та впливу захворювання на якість життя.

Особистий внесок здобувача.

Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі: проаналізовано 59 сучасних літературних джерел із проблеми анемічного синдрому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження. Автор самостійно проводила формування груп хворих, клінічні обстеження, первинну обробку результатів клінічних та інструментальних досліджень. Проведено статистичний аналіз результатів, написані всі розділи роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, котрі відображено в опублікованих працях. Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини післядипломної освіти на базі пульмонологічного відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КЗ «Сумська міська клінічна лікарня №4» та КЗ «Сумська обласна поліклініка».

Апробація результатів дослідження.

Матеріали магістерської роботи обговорювались на науково практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної і клінічної медицини» (Суми, 2015, 2016 рр.).

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 55 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та опису методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел (59 джерел), 4 таблиць та 16 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. АСОЦІАЦІЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ.

1.1 Хронічне обструктивне захворювання легень та коморбідність

A.R. Feinstein у 1970 вперше запропонував термін "коморбідність" (comorbidity) [17]. Він вкладав в це поняття уявлення про наявність додаткової клінічної картини яка вже існує чи може сформуватися самостійно, окремо від поточного захворювання, і відрізняється від нього. До теперішнього часу в багатьох країнах були проведені великомасштабні епідеміологічні дослідження із застосуванням серйозних статистичних розрахунків. Вони показали, що третина всіх поточних захворювань населення відповідає цілому набору діагностичних критеріїв – більш широкому, ніж один розлад.

Сьогодні коморбідність визначається як поєднання двох або кількох самостійних захворювань або синдромів, не пов'язаних між собою етіологічно і патогенетично, жоден з яких не є ускладненням іншого, якщо частота цього поєднання перевищує ймовірність випадкового збігу [1].

Клінічною ілюстрацією вищевказаних проблем є ХОЗЛ, яке нерідко супроводжується іншими захворюваннями і синдромами. В одних випадках патогенетичний зв'язок очевидний (еритроцитоз, легенева гіпертензія), в інших – представляється досить імовірно (артеріальна гіпертонія, втрата м'язової маси), в третіх – досить сумнівний (нефропатія, патологія кишечника) і може кваліфікуватися як справжня коморбідність. З розвитком фундаментальної та клінічної медицини з'являються нові дані про наявність загальних патогенетичних механізмів розвитку і перебігу ХОЗЛ та інших клініко-лабораторних проявів, які раніше представлялися самостійними і незалежними від наявної у хворого легеневої патології. Клінічні спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ дозволили виділити різні

симптомокомплекси (клінічні та лабораторні), які спочатку важко було співвіднести з основним захворюванням і які трактувалися, скоріше, як коморбідність. Однак у міру поглиблення досліджень з проблеми ХОЗЛ виявляються патогенетичні зв'язки між ХОЗЛ і деякими клініко-лабораторними синдромами. Іншими словами, багато позалегенових ознак тепер інтерпретуються як системні прояви ХОЗЛ [3]. Отримані дані знайшли в кінцевому підсумку своє відображення в сучасному визначенні ХОЗЛ, наведеному в Глобальній стратегії з лікування та профілактики ХОЗЛ (GOLD) [25]. У ньому міститься вказівка на системний характер даної бронхо-легеневої патології: "ХОЗЛ, поряд з обмеженням повітряного потоку, що є не повністю оборотним, характеризується позалегеновими проявами, що впливають на перебіг захворювання ... " У цей час серед різноманітних системних проявів ХОЗЛ виділяють артеріальну гіпертензію ("пульмогенну гіпертонію"), втрату м'язової маси ("легеневу кахексію"), остеопороз.

Останнім часом дослідники повідомляли про відносно часту анемію, що виявилось трохи несподіваним, оскільки для клініцистів більш звичною була асоціація ХОЗЛ з еритроцитозом [31, 32].

1.2 Системні прояви хронічного обструктивного захворювання легень

Розвиток ХОЗЛ супроводжується системними змінами, які включають оксидативний стрес, зміну рівнів запальних медіаторів та гостро-фазових білків [7, 21].

Серед біомаркерів, які відображають зміни при запаленні, велике значення мають білки гострої фази, що з'являються в плазмі крові через 4-6 годин після ураження тканини різними чинниками, до яких відносять С-реактивний протеїн (С-РП). С-РП відомий з 1930 р., коли Tillet і Frances у сироватці хворих на пневмококову пневмонію ідентифікували субстанцію, яка утворювала преципітат в присутності іонів кальцію при сполученні з

полісахаридом пневмококу. Пізніше було встановлено, що ця рідина визначається при різних гострих легеневих і позалегеневи́х інфекціях. С-РП – є раннім неспецифічним, але чутливим маркером запалення і ушкодження тканин [53].

У сироватці крові хворих на ХОЗЛ часто визначається підвищена концентрація С-РП. У пацієнтів з інфекційним загостренням хвороби вона перевищує 10 мг/л і корелює з лейкоцитозом периферичної крові ($r=0,44$; $p<0,01$). Є повідомлення, що рівень С-РП залишається високим і в стабільну фазу процесу. В період загострення захворювання він служить маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії [42].

Ще одним біомаркером запалення при ХОЗЛ є α 1-антитрипсін (ААТ), який є глікопротеїном, синтезується печінкою і служить інгібітором ферментів тканинних протеаз. Запропонована протеїназ-антипротеїназна теорія розвитку ХОЗЛ базується на концепції, що запальний процес призводить до надмірного вироблення протеолітичних ферментів в легенях, інгібітором яких є ААТ. Послаблення контролю за їх інгібіцією веде до стійкої ферментативної активності і ушкодження тканини легень. Фізіологічною мішенню ААТ є нейтрофільна еластаза, яка також відноситься до медіаторів запалення при ХОЗЛ [51].

При ХОЗЛ відбувається збільшення кількості нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів, переважно CD8+. У мокроті та бронхоальвеолярному лаважі виявляється підвищена кількість активованих нейтрофілів, але їх роль при ХОЗЛ досконало не вивчена. У курців без ХОЗЛ також виявляється нейтрофілія мокротиння. При дослідженні індукованого мокротиння визначається підвищена концентрація мієлопероксидази і людського нейтрофільного ліпокаїну, що свідчить про активацію нейтрофілів. При загостренні також зростає число нейтрофілів в бронхоальвеолярному лаважі. Нейтрофіли секретують протеїнази: нейтрофільну еластазу, нейтрофільний катепсин G і нейтрофільну протеїназу-3. Макрофаги виявляються у великих і

дрібних бронхах, паренхімі легень, а також у місцях деструкції альвеолярної стінки при розвитку емфіземи, що виявляється при гістологічному дослідженні мокротиння і лаважу, біопсії бронха і дослідженні індукованої мокроти. Макрофаги виділяють фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін 8 (ІЛ-8), лейкотриєн-В₄ (ЛТВ₄), що сприяє хемотаксису нейтрофілів [20]. Клітини CD8 +, які виявляються при біопсії бронхів, виділяють перфорин, гранзім-В та ФНП- α , ці агенти викликають цитоліз і апоптоз альвеолярних епітеліоцитів. Рівні еозинофільного катіонного пептиду і еозинофільної пероксидази у хворих на ХОЗЛ в мокротинні підвищені, це вказує на можливість їх присутності. Це може бути не пов'язане з еозинофілією – збільшення активності нейтрофільної еластази, може обумовлювати дегрануляцію еозинофілів при їх нормальній кількості. Вплив повітряних поллютантів, таких як діоксид азоту, озон, дизельні вихлопні гази на назальні і бронхіальні епітеліоцити, призводить до синтезу і вивільнення запальних медіаторів (ейкозаноїди, цитокіни, молекули адгезії та ін). Відбувається порушення регуляції епітеліоцитами функціонування молекул адгезії Е-селектину, що відповідають за залучення в процес нейтрофілів [5, 8]. При цьому секреція культурою клітин бронхіального епітелію, отримана від хворих на ХОЗЛ в експерименті, виробляє більш низькі кількості запальних медіаторів (ФНП- α або ІЛ-8), ніж аналогічні культури від некурців або курців, але без ХОЗЛ.

Найбільшу роль при ХОЗЛ грають ФНП- α , ІЛ-8, ЛТВ₄. Вони здатні руйнувати структуру легень і підтримувати нейтрофільне запалення, викликане ними пошкодження надалі стимулює запалення шляхом викиду хемотаксичних пептидів з міжклітинного матриксу. ЛТВ₄ – потужний фактор хемотаксису нейтрофілів, вміст якого у мокроті хворих на ХОЗЛ підвищений. Вироблення ЛТВ₄ приписують альвеолярним макрофагам [14]. ІЛ-8 бере участь у виборчому залученні нейтрофілів і, можливо, синтезується макрофагами, нейтрофілами і епітеліоцитами. Присутній у високих концентраціях у індукованому мокротинні та лаважі у хворих на ХОЗЛ.

ФНП- α активує ядерний фактор-кВ фактора транскрипції, який, у свою чергу, активує ген ІЛ-8 епітеліоцитів і макрофагів. ФНП- α визначається у високих концентраціях у мокротинні, а також у біоптатах бронхів у пацієнтів з ХОЗЛ. У хворих з вираженою втратою ваги рівень сироваткового ФНП- α підвищений, що говорить про можливість участі фактору в розвитку кахексії [20].

У 1963 році Laurell і Eriksson привели спостереження, що особи з дефіцитом ААТ, що є інгібітором ряду сироваткових протеїназ, таких як нейтрофільна еластаза, мають підвищений ризик розвитку емфіземи [34]. Це пов'язано з тим, що нейтрофільна еластаза руйнує еластин, який є основним компонентом стінки альвеол. Крім цього, фрагменти еластину, впливаючи на макрофаги і нейтрофіли, підтримують запалення. Хоча на сьогодні дефіцит ААТ розмежований з поняттям ХОЗЛ, дисбаланс ферментної системи має місце при ХОЗЛ у справжньому розумінні цього терміна. Відомо, що макрофаги, нейтрофіли і епітеліоцити виділяють комбінацію протеаз. Активність антипротеїназної системи знижується через окислювальний стрес, вплив тютюнового диму та інших факторів. Ймовірно нейтрофільна еластаза не має значення при ХОЗЛ, в патогенезі якого з протеаз грають роль нейтрофільний катепсин G, нейтрофільна протеїназа-3, катепсини макрофагів (особливо катепсини B, L і S) та різні матриксні металопротеїнази.

Про роль оксидативного стресу свідчать маркери, які виявляються в рідині на поверхні епітелію, видихуваному повітрі та сечі курців і хворих на ХОЗЛ – перекис водню і оксид азоту, що утворюються при курінні або вивільняються з лейкоцитів і епітеліоцитів при запаленні [5, 8]. Перекис водню з'являється в підвищеній кількості у видихуваному повітрі у хворих як в ремісії, так і при загостренні, а зміст оксиду азоту підвищується у видихуваному повітрі лише під час загострення. Концентрація ізомеру простагландину ізопростана F2 α -III – біомаркера окисного стресу в легенях *in vivo*, що утворюється при вільнорадикальному окисленні арахідонової

кислоти, підвищується в конденсаті повітря, що видихається, та сечі у хворих на ХОЗЛ порівняно із здоровими людьми і підвищується ще більше під час загострення.

Оксиданти руйнують біологічні молекули: білки, жири, нуклеїнові кислоти, що призводить до дисфункції і смерті клітин, руйнування позаклітинного матриксу. Завдяки окислювальному стресу посилюється дисбаланс протеїнази-антипротеїнази за рахунок інактивації антипротеїназ і шляхом активації протеїназ, таких як металопротеїнази. Оксиданти підсилюють запалення завдяки активації фактора NF-κB, який сприяє експресії запальних генів, таких як ІЛ-8 і ФНП-α. Нарешті окислювальний стрес може викликати оборотну обструкцію бронхів: перекис водню призводить до скорочення гладком'язових клітин *in vitro*, а ізопростан F2α-III у людини є агентом, що викликає виражену бронхіальну обструкцію [7, 21].

Як відомо, більшість вищевказаних прозапальних цитокінів мають патогенетичне значення в розвитку анемії при ряді захворювань, в основі яких лежать пухлинний процес, інфекційне або неінфекційне запалення (інфекційний ендокардит, гнійні захворювання грудної та черевної порожнини, ревматоїдний артрит, неспецифічний виразковий коліт та ін.). Подібний патогенетичний варіант анемії визначають, як анемію хронічних захворювань (АХЗ). Він може мати місце, на думку багатьох дослідників, і при ХОЗЛ, а виявлена резистентність до еритропоєтину при ХОЗЛ, підтверджує це припущення [57].

У 2005 році John M. проаналізував літературні дані щодо складності запальної реакції, окисного стресу, пов'язаного з ХОЗЛ та власні результати, зробив висновок, що анемію при ХОЗЛ можна віднести до АХЗ [31].

1.3 Розповсюдженість й механізми розвитку еритроцитозу та анемічного синдрому

Підвищення вмісту еритроцитів і посилення гематокриту у хворих на ХОЗЛ пояснювалося прогресуючою дихальною недостатністю і розцінювалося як компенсаторна реакція еритропоезу у відповідь на хронічну гіпоксію [2]. Однак роботи останніх років з дослідження стану еритропоезу при ХОЗЛ свідчать про неоднозначність виявлених порушень – їх механізми складні і виходять за рамки звичного для клініцистів еритроцитозу [31, 32].

Так, в одному з досліджень серед 32 хворих на ХОЗЛ зі стабільним перебігом при наявності гіпоксемії у 43,7% виявлено макроцитоз еритроцитів ($MCV > 94$ fL) причому у 37% з них відзначався і еритроцитоз; не було встановлено зв'язку між рівнем сироваткового еритропоетину, з одного боку, та макроцитозом, еритроцитозом і вираженістю гіпоксемії – з іншого [54]. Заслуговує на увагу збільшення (у порівнянні зі здоровими особами) кількості еритроцитів, які містять фетальний гемоглобін (F-клітини), що корелює з макроцитозом. Автори припустили, що наявна у хворих на ХОЗЛ гіпоксія (загострення захворювання, фізичні навантаження, нічна десатурація та ін.) сприяє вивільненню з кісткового мозку незрілих еритроцитів з метою підтримки кисень-транспортуючої здатності.

При аналізі феномена макроцитозу у 58 хворих на ХОЗЛ [22] без ознак гіпоксемії була виявлена кореляція наявності макроцитозу з вираженістю диспное і показниками об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1). У 36% пацієнтів – колишніх курців, є зв'язок макроцитоза з клінічним перебігом захворювання. У той же час не було встановлено кореляції між макроцитозом і напругою кисню в артеріальній крові. Результати вищевказаних досліджень свідчать про те, що вторинний еритроцитоз не є облігатним феноменом при ХОЗЛ, а підвищення показників гематокриту і еритроцитів не завжди пов'язане з гіпоксемією.

Дещо інша динаміка еритропоезу спостерігається при хронічній дихальній недостатності на тлі ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) [55]. Так, показники вмісту гемоглобіну та сироваткового ЕПО у хворих ІЛФ не відрізнялися від значень, отриманих у контрольній групі. У той же час проліферативна активність еритроїдного паростка кісткового мозку, оцінена за кількістю бурст-утворюючих еритроїдних колоній, у хворих на ІЛФ виявилася вищою, а швидкість диференціації еритроїдних клітин – нижчою. Було зроблено висновок, що підвищена кількісна реакція еритропоезу у відповідь на гіпоксію у хворих на ІЛФ нівелюється порушенням якості еритропоезу на тлі запалення, про наявність якого засвідчували високі показники цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-8). На противагу хворим з ІЛФ, подібні зміни в системі еритропоезу відсутні у хворих на ХОЗЛ з нормальними показниками гемоглобіну.

За даними експериментальних та клінічних досліджень, при ХОЗЛ відбувається активація нейрогуморальних систем, відповідальних за системні ефекти при даній патології [4]. Було показано, що введення експериментальним тваринам реніну або ангіотензину II сприяло підвищенню вмісту сироваткового ЕПО [56]. Висловлено припущення, що порушення в активації системи "ренін-ангіотензин-альдостерон" (РААС) може пояснювати непостійність еритроцитозу у пацієнтів із ХОЗЛ. При цьому доречно вказати на зв'язок активації РААС з еритроцитозом при деяких станах (важка серцева недостатність, лікування гемодіалізом, трансплантація нирок, реноваскулярна гіпертонія та ін.). При аналізі ступеня активації РААС у хворих на ХОЗЛ з наявністю гіпоксемії встановлено трикратне підвищення концентрації реніну та альдостерону в плазмі серед пацієнтів з еритроцитозом. Окрім того, виявлено зв'язок рівню гематокриту з концентрацією реніну і напругою кисню в артеріальній крові, тоді як подібний зв'язок з рівнем ЕПО не знайдено. Отримані результати свідчать про існування альтернативних механізмів еритроцитозу у хворих на ХОЗЛ, зокрема про вплив ангіотензину II. Останній може підвищувати секрецію

еритропоетину або діяти як фактор росту на проліферацію еритроїдних клітин в кістковому мозку. Автори роблять висновок, що різниця в показниках гематокриту і еритроцитів у хворих на ХОЗЛ при однаковій вираженості гіпоксемії може бути частково обумовлена станом і особливостями реакції РААС. У зв'язку з цим є підстави вважати, що застосування іАПФ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю може супроводжуватися зниженням вмісту ЕПО і рівню гематокриту, як це відбувається у хворих на серцеву недостатність [30].

Серед інших факторів еритроцитозу при ХОЗЛ розглядаються порушення ниркового кровотоку, що призводить до підвищеної секреції ЕПО, вплив деяких лікарських препаратів, зокрема β 2-агоніста фенотеролу, що стимулює секрецію ЕПО за рахунок безпосередньої дії на РААС [56], а також куріння, що викликає оксидативний стрес [9].

Обговорюючи питання про механізми розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ, необхідно мати на увазі дві ситуації. В одних випадках анемія може бути обумовлена наявністю іншої, супутньої патології (дефіциту заліза, вітаміну В12 або фолієвої кислоти, злоякісних пухлин, гемобластози та ін.) і трактуватиметься як справжня коморбідність. В інших ситуаціях при виключенні вищевказаних станів, можна припустити наявність патогенетичного зв'язку анемії з наявністю ХОЗЛ, хоча в клінічних умовах не завжди можливо реально класифікувати анемію як коморбідність або позалегеневий (системний) прояв ХОЗЛ. У зв'язку з цим у небагатьох дослідженнях, присвячених даній проблемі, проводилось вилучення коморбідних анемічних синдромів у даної категорії пацієнтів [1, 2]. Так, серед 102 обстежених хворих на ХОЗЛ [18] з різним ступенем тяжкості поліцитемія виявлялася в 4,9%, у той час як анемія реєструвалася в 19,6% випадків. У 70% хворих анемія, на думку авторів, була патогенетично пов'язана з ХОЗЛ і лише у 7 пацієнтів діагностувалася залізодефіцитна і гостра постгеморагічна анемія, яку можна було розцінювати як коморбідний

стан. У 27,6% пацієнтів анемія поєднувалася з іншими захворюваннями, а у 12,7% супутня патологія була відсутня. Достовірно частіше анемія зустрічалася за наявності супутньої артеріальної гіпертензії. З погіршенням перебігу ХОЗЛ зростала частота анемії, яка була відсутня при I стадії і виявлялася у більшості пацієнтів з IV стадією захворювання. Зв'язку анемії зі статтю і віком хворих, а також індексом маси тіла виявлено не було.

Патогенез анемії при ХОЗЛ надзвичайно складний і недостатньо вивчений. Вважається, що провідну роль в розвитку такої анемії відіграють порушення гомеостазу заліза та продукції еритропоєтину, порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та вкорочення життя еритроцитів [58]. Це може бути пов'язано 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 захворюваннях внутрішніх органів, а також клітин ретикулоендотеліальної системи (гістіоцити, моноцити, макрофаги).

Безпечний діапазон вмісту заліза (Fe) в організмі досить вузький і чітко контролюється для того, щоб уникнути як дефіциту Fe, так і його перевантаження. Основне залізо, необхідне організму для процесів синтезу, надходить з макрофагів при його рециркуляції з старіючих еритроцитів. Цей процес здійснюється феропортином, гемоксидазою, дуоденальним транспортером двовалентних металів (ДТДМ1), а регулюється кількома протеїнами, до числа яких відносяться білок спадкового гемохроматозу (БСГ), залізов'язуючі елементи (ЗЗЕ) і залізов'язуючий протеїн (ЗЗП) [45].

У процесі регуляції гомеостазу Fe бере участь ряд білків, 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 [28]. Білки, відповідальні за метаболізм Fe, експресуються відповідно до запитів організму. Коли кількість Fe в тканинах падає нижче критичного рівня, ентероцит збільшує його абсорбцію, поки не відбудеться насичення, після чого відбувається

відновлення внутрішнього епітелію, і абсорбція Fe знижується [45]. 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 [15]. У плазмі транспортну функцію з доставки Fe виконує основний залізотранспортуючий білок – трансферин, а запасається і зберігається Fe в феритині. Крім того, у метаболізмі Fe бере участь і лактоферин – залізов'язуючий білок нейтрофілів і епітеліальних секретів. Таким чином, абсорбція Fe, його рециркуляція, зберігання та утилізація є процесами пов'язаними, але дистанційно віддаленими. Тому природно було припустити, що існує гуморальний регулятор, що впливає на ці процеси.

Як встановлено в останні роки, роль універсального гуморального регулятора метаболізму Fe виконує гепсидин. Гепсидин є 25 амінокислотним пептидом, багатим цистеїном, із 4 дисульфідними містками, який синтезується в печінці. Людський гепсидин утворюється з термінальної частини 84-го амінокислотного попередника. Вперше гепсидин був ізольований і описаний Park C.H. та ін. [41] з сечі. Надалі цей пептид був виділений із плазми, він кодується мРНК, що генерується з третього екзона USF 2 гена, розташованого на хромосомі 19. Hunter H. N. та ін. [29] встановили структуру молекули гепсидину. Цей пептид являє собою «шпильку», у якої дві «руки» 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 і може мати високу реактивність.

Насамперед гепсидин 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, гепсидини різних ссавців володіють ідентичністю амінокислотних послідовностей. Постійність молекули гепсидину навело дослідників на думку, що цей пептид призначений також для спеціальної взаємодії з іншими макромолекулами.

Було відзначено, що рівень гепсидину в сечі при розвитку системної інфекції підвищується в 100 і більше разів. Це і полягло в основу положення про те, що гепсидин є медіатором вродженого імунітету. Однак, як з'ясували в останні роки, роль гепсидину в організмі є значно багатогранною, ніж тільки антибактеріальний захист [19].

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 наступних роботах Fleming R.E. і Sly W.S. [19] припустили, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і запалення може бути відповідальна за анемію запалення або АХЗ [16]. Подальші дослідження, проведені на лініях трансгенних мишей із збільшеною продукцією гена *USF2*, показали, що суперекспресія гепсидину веде до гострого дефіциту Fe. Те, що миші цих ліній вмирають невдовзі після народження в результаті гострої анемії, вказує на те, що гепсидин є негативним регулятором транспорту Fe і на плацентарном 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. Тому автори прийшли до висновку, що гепсидин володіє блокуючим ефектом на транспорт Fe у всьому організмі, включаючи внутрішній епітелій, макрофаги, плаценту та інші типи клітин. Роботами Weinstein D.A., Nicolas

G., Nemeth E. [39, 40, 58] доведено вплив гепсидину на виникнення дефіциту Fe при АХЗ. Ці роботи були проведені як в модельних експериментах на трансгенних лініях мишей, так і на людях з інфекційними захворюваннями і запаленням. Nemeth E. Та ін. досліджували рівні гепсидину і ряд цитокінів у добровольців при запаленні, викликаному введенням ліпополісахаридів (ЛПС). З'ясувалося, що через 3 години після введення агента запалення відбувається збільшення значень прозапального цитокіну ІЛ-6, а вже через 6 годин визначається пік експресії гепсидину і зниження рівня Fe у сироватці. Зміни концентрації інших цитокінів були нетривалими і швидко поверталися до норми, хоча одночасно різко підвищувалися рівні ІФН та ФНП- α . Було показано, що експресія мРНК гепсидину при бактеріальній інфекції може підвищуватися в декілька тисяч разів, а рівень гепсидину в сечі – в сотні разів. У цих експериментах, з введенням ЛПС як індуктора запалення, одночасно з підвищеною експресією гепсидину збільшувався рівень сироваткового феритину і 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. Схожа ситуація спостерігається при пухлинах: розвивається анемія, підвищуються рівні гепсидину, феритину і ІЛ-6.

Очевидно, однією з перших робіт, в якій аналізувалися можливі механізми розвитку анемії при ХОЗЛ, можна вважати дослідження S.Tassiopoulos та ін. [52]. Первинною метою науковців було вивчення частоти анемії та 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, незважаючи на високий рівень ЕПО в крові. Так, вперше було вказано на недостатню відповідь на ЕПО у хворих на ХОЗЛ.

За Даними John M. [31] вміст ЕПО у анемічних хворих був значно вищим порівняно із пацієнтами з нормальними показниками гемоглобіну ($41,8 \pm 25,4$ і $16,3 \pm 2,9$ МО/л відповідно). При цьому встановлена зворотна кореляція між рівнем ЕПО і показниками гемоглобіну. Це 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 гепсидину печінкою, який блокує рецептори феропортину – трансмембранного білка, що транспортує залізо, яке було адсорбоване ентероцитами [38]. 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 запаленнях) та порушення його використання еритроїдними клітинами для будування гемоглобіну (залізоперерозподіляючий механізм анемії). Одночасно, під впливом цитокінів, відбувається порушення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду та вкорочення тривалості життя еритроцитів, яке, ймовірно, пов'язане із збільшенням активності ретикулоендотеліальної системи і посиленням фагоцитозу. Результати досліджень Lang F. у 2006 році показали, що медіатор запалення простагландин Е2 активує Ca^{2+} катіонні і 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. В експерименті Moldawer L.L. 1989 [37] на мишах було показано, що при введенні ФНП- α або ендотоксину також відбувається вкорочення життя еритроцитів. Цитокіни, в свою чергу, підвищують синтез ЕРО та знижують чутливість еритроїдного ростка кісткового мозку до нього. Кожен з цих механізмів

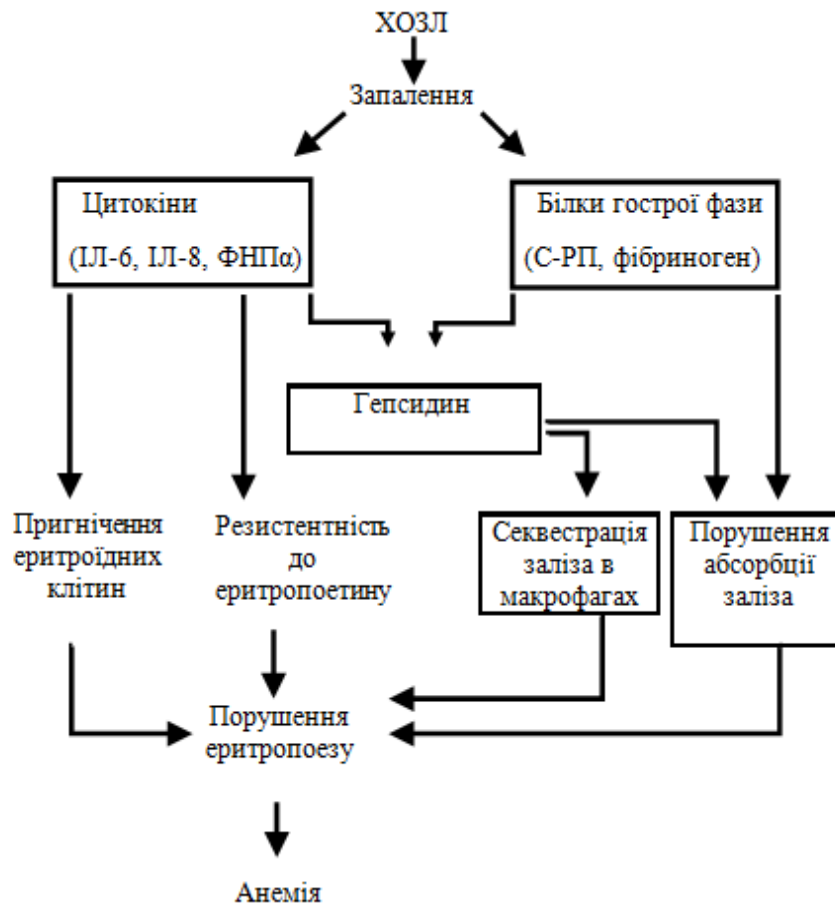


Рисунок 1. Патогенез розвитку анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [44].

призводить до інгібування еритропоєзу та розвитку анемії у подальшому. Основні ланки патогенезу анемії у хворих на ХОЗЛ зображені на рисунку 1.

Серед інших можливих механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ є вказівки на можливу роль дефіциту андрогенів [11], зокрема тестостерону, який, як відомо, стимулює еритропоєз і є зниженим у чоловіків

хворих на ХОЗЛ. Існують дані, що теофілін знижує проліферацію еритроїдних клітин у хворих на ХОЗЛ, хоча вміст ЕПО при цьому не змінюється [54].

Однак більш реальний вплив на розвиток анемії у хворих на ХОЗЛ можуть мати іАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II, які призначають з приводу супутніх захворювань (гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, цукровий діабет, нефропатії та ін.). Свого часу було звернуто увагу на зниження показників гемоглобіну у хворих, яким призначались іАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II [25, 30, 36]. Більше того, були спроби використовувати зазначені препарати у хворих еритроцитозом після

трансплантації нирок [23], а також особам з поліцитемією, що проживають в умовах високогір'я [43]. У зв'язку з цим, аналізуючи результати досліджень сфокусованих на частоті і поширеності анемії при ХОЗЛ, а також механізмів формування анемічного синдрому, слід враховувати факт застосування іАПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II у хворих на ХОЗЛ.

ХОЗЛ завжди пов'язували з поліцитемією на фоні хронічної гіпоксії. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що лише у 6 – 10% пацієнтів зустрічається поліцитемія, в той час, як анемія – у 17 – 24% хворих ХОЗЛ. Зниження розповсюдженості поліцитемії на сьогоднішній день пояснюють більш широким та частим використанням кисневої терапії та іАПФ [6, 14, 18 31, 32].

Перше досліджень анемії при ХОЗЛ є дослідження Tassiopoulos S.T. та ін., яке показало у хворих на ХОЗЛ нормальний або низький рівень гемоглобіну при високому рівні ЕПО в плазмі крові [52]. Такі ж дані отримали John M. та ін., які виявили анемію у 13% пацієнтів із ХОЗЛ, у цих хворих був значно підвищений рівень ЕПО на відміну від не анемічних хворих на ХОЗЛ, а також значно вище вміст ІЛ-6 та С-РП [31]. Французьке дослідження 2524 хворих на ХОЗЛ, які отримували довготривалу кисневу терапію, показало, що анемія зустрічається у 12,6% чоловіків та 8,2% жінок [15]. Cote C. та ін. досліджували 683 хворих на ХОЗЛ та виявили анемію у 17%, поліцитемію – у 6% хворих на ХОЗЛ, які лікувалися амбулаторно. У госпіталізованих хворих анемія спостерігалась у 33% випадків [6].

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 порівняно з такою при хронічній серцевій недостатності (23,3%), частота анемії при хронічній нирковій недостатності і злоякісних пухлинах була вищою. Висока поширеність анемії серед госпіталізованих хворих на ХОЗЛ дала підставу вважати, що анемія може вносити вклад в обмеження фізичної активності і підсилювати диспное у даної категорії пацієнтів [32].

В дослідженні Tassiopoulos S., Kontos A. серед 80 хворих на ХОЗЛ (середній вік – $66,48 \pm 11,55$ р.) анемія була виявлена у 13 (16%) пацієнтів. Вміст сироваткового ЕПО у хворих з анемією і при нормальних показниках гемоглобіну достовірно не відрізнявся. Виявлена кореляція між показниками гемоглобіну і вмістом ЕПО у всіх хворих на ХОЗЛ, у той час як кореляцію між вмістом ЕПО і показниками гемоглобіну у хворих з наявністю анемії встановити не вдалося [6].

1.4 Клінічне значення анемії

Клінічне значення анемії у хворих на ХОЗЛ можна оцінити на підставі тривалості та якості життя у цієї категорії пацієнтів. У той же час в літературі є небагато доказів про вклад анемії в перебіг, прогресування і прогноз захворювання.

В одному з досліджень було вперше показано, що наявність анемії при ХОЗЛ може бути незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до навантаження і виживання пацієнтів [9]. При наявності анемії задишка була більш вираженою (за шкалою mMRC), зменшувалася відстань у 6-хвилинному тесті ходьби, скорочувалася виживаність (49 місяців проти 74) порівнянно з пацієнтами без анемії. Встановлено, що рівень гемоглобіну тісно пов'язаний з вираженістю диспное і зниженням толерантності до навантаження у хворих на ХОЗЛ, а отже, він є важливим внеском у функціональну активність і якість життя пацієнтів з ХОЗЛ [33]. За деякими даними анемія – незалежний предиктор летальності у хворих на ХОЗЛ [49].

Заслуговує на увагу дослідження ANTADIR [13], у якому вивчався зв'язок між летальністю хворих на ХОЗЛ і рівнем гемоглобіну у них. Учасниками дослідження стали хворі, які одержували тривалу кисень-терапію під егідою французької національної асоціації лікування хронічної дихальної недостатності на дому. В результаті було з'ясовано, що показник

гематокриту у хворих на ХОЗЛ знижувався з віком і при наростанні вираженості бронхіальної обструкції. У той же час була виявлена тенденція до підвищення гематокриту в міру збільшення індексу маси тіла хворих і позитивна кореляція між гематокритом і напругою CO_2 в артеріальній крові. За допомогою множинного регресійного аналізу було встановлено, що показник гематокриту виявився незалежним і основним фактором виживання хворих на ХОЗЛ. Так, 3-річна виживаність пацієнтів була меншою при більш низьких показниках гематокриту, в той час як поліцитемія асоціювалася з більшою виживаністю хворих (24% пацієнтів з 3-річним виживанням при гематокриті $<35\%$ vs 70% хворих при гематокриті $>55\%$). Крім того, у дослідженні ANTADIR була виявлена зворотна залежність між показником гематокриту, з одного боку, частотою госпіталізацій і тривалістю перебування в стаціонарі – з іншого. Проте остаточно не з'ясовані причинно-наслідкові зв'язки: чи сприяє низький гематокрит більш частим госпіталізаціям хворих або самі по собі часті госпіталізації впливають на розвиток анемії у хворих на ХОЗЛ. В більш давньому дослідженні [12] показники гематокриту були достовірно вищими у тих хворих, що вижили (182 пацієнтів, гематокрит – $42\pm 5\%$) порівняно з померлими (25 осіб, гематокрит – $39\pm 5\%$).

Результати двох досліджень дозволяють вважати, що хронічна анемія ускладнює перебіг ХОЗЛ і погіршує прогноз хворих при різних станах, що супроводжуються швидкоплинною тканинною гіпоксією, наприклад при гострій постгеморагічній анемії. В одному з цих досліджень смертність хворих від кровотеч шлунково-кишкового тракту була вищою у хворих на ХОЗЛ порівняно з групою аналогічних пацієнтів без легеневої патології (32% і 10% відповідно; відношення шансів (ВШ) – 4,3; 95% ДІ – 1,22 – 1,48; $p < 0,01$) та у хворих на ХОЗЛ з відсутністю кровотеч у ШКТ (32% і 11% відповідно; ВШ – 3,7; $p < 0,02$) [10].

Під час обстеження 132424 хворих на ХОЗЛ анемію виявлено у 27932 випадках (21%), причому пацієнти з анемією були більш старшого віку, мали

більшу кількість супутніх захворювань, а витрати на їх лікування були вищими. Так, щорічні витрати на терапію хворих на ХОЗЛ з наявністю анемії і без неї становили 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 ($p < 0,001$) [26].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Набір пацієнтів здійснювався на базі КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» та КЗ «Сумська міська клінічна лікарня №4» у період з 2014 по 2016 рік.

У дослідження було включено 50 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом «Хронічне обструктивне захворювання легень». Формулювання діагнозу ХОЗЛ проводили за матеріалами Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року. Дослідження було схвалено місцевим етичним комітетом. На початку дослідження учасникам було запропоновано взяти участь, кожний пацієнт дав письмову згоду. Всі пацієнти пройшли загальноклінічне, лабораторне (аналіз крові клінічний, аналіз крові на сироваткове залізо, ненасичену заліозв'язуючу здатність сироватки крові, загальну заліозв'язуючу здатність сироватки крові, рівні трансферину та феритину сироватки крові, кількість розчинних рецепторів трансферину, відсоток насичення трансферину залізом), функціональні обстеження (комп'ютерна спірографія). Проводилось вивчення амбулаторних карт пацієнтів, поточних історій хвороб, виписних довідок із історій хвороб планових та екстрених госпіталізацій. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносились вся вищеперечислена інформація. На основі карт була створена комп'ютерна база даних.

Додатково було обстежено 40 практично здорових добровольців для формування контрольної групи, котрі проходили профілактичне обстеження на базі КЗ «Сумська обласна поліклініка», з середнім віком $39,2 \pm 4,18$ років.

Розподіл хворих за стадіями захворювання проводився відповідно до класифікації приведеній у міжнародній програмі GOLD перегляду 2011 р. Згідно цієї класифікації I стадія ХОЗЛ діагностована у 15 пацієнтів, II – 14

пацієнтів, III – 13 пацієнтів та IV – 8 пацієнтів (рис. 2). Середній вік хворих склав $64,2 \pm 3,05$ років.

Критеріями включення у дослідження були: наявність у пацієнта верифікованого ХОЗЛ на підставі скарг, даних анамнезу, клінічної картини, лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення із дослідження були: наявність хронічної ниркової недостатності, хворі з встановленими джерелами кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт та ін.), попередньо діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні), а також тяжка супутня патологія (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ревматологічні захворювання та ін.).

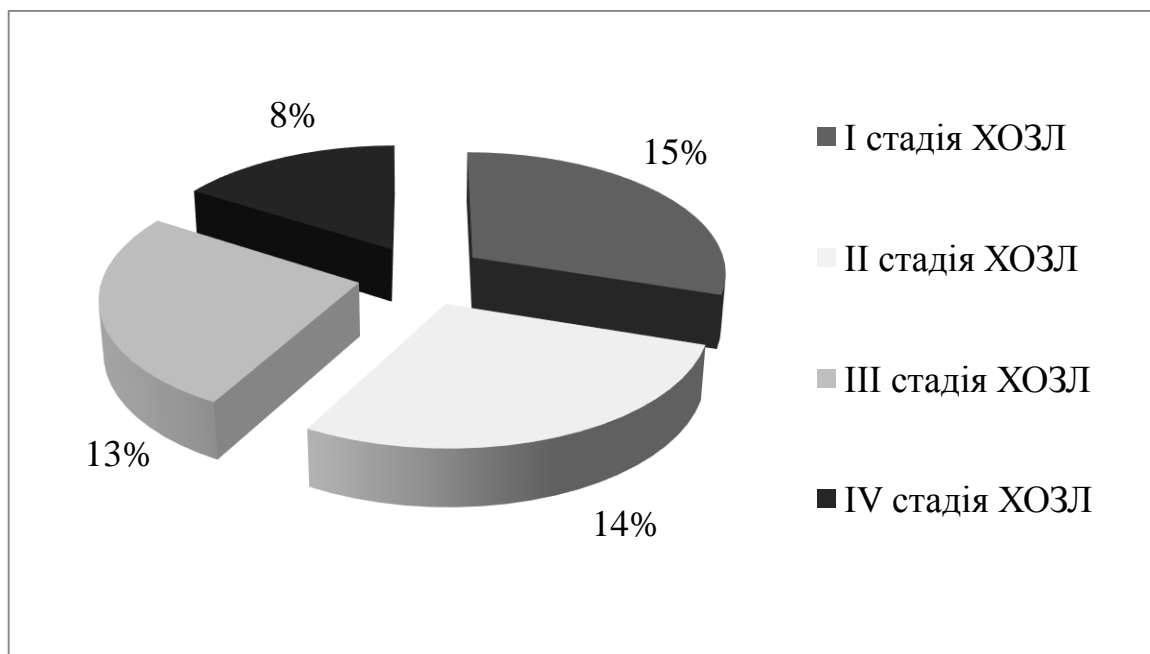


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів за тяжкістю захворювання

Тривалість захворювання у пацієнтів із легким перебігом ХОЗЛ коливалась від 1 до 3 років, із помірно тяжким – від 2 до 5 років, із середньотяжким – від 5 до 10 років, з тяжким – від 9 до 28 років.

Серед 50 хворих на ХОЗЛ було 32 (64%) чоловіка та 18 (36%) жінок (рис. 3).

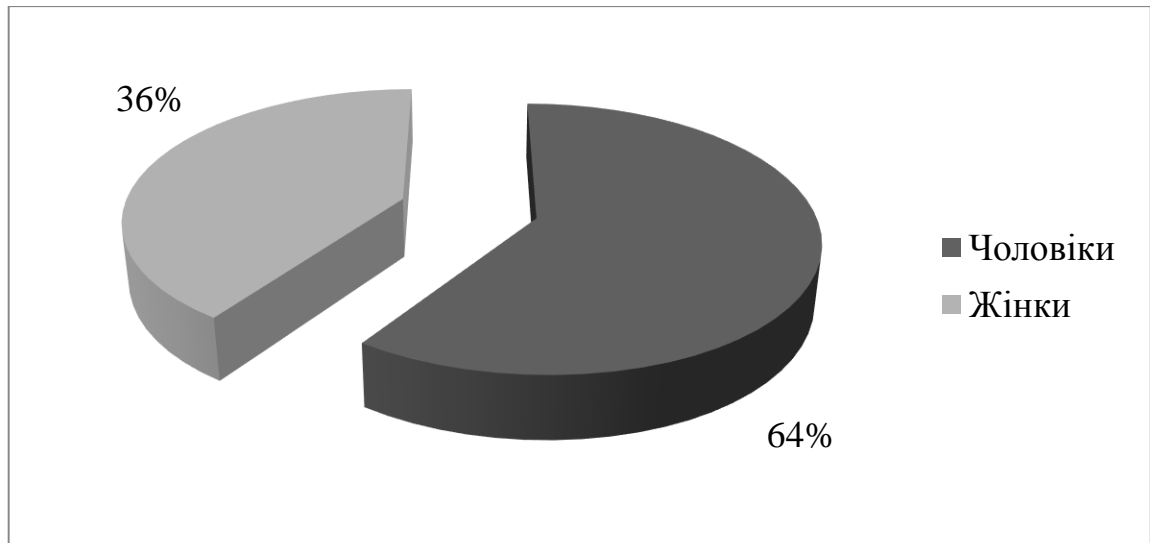


Рисунок 3. Розподіл пацієнтів за статтю

Результати клінічного аналізу крові оцінювали згідно наступних критеріїв. Анемія встановлювалася на підставі лабораторних даних: гемоглобін <130 г/л для чоловіків та <120 г/л для жінок. Вторинний абсолютний еритроцитоз – еритроцити $>5 \times 10^9$ /л, гемоглобін >160 г/л у чоловіків, у жінок – $>4,7 \times 10^9$ /л та 140 г/л, а також за наявності підвищено рівню гематокриту – $>47\%$. Враховуючи ці параметри всіх пацієнтів було розподілено на три групи відповідно до показників гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту: показники в межах норми мали 35 пацієнтів, які склали I групу, анемія була встановлена у 10 пацієнтів, які склали II групу, до III групи увійшло 5 пацієнтів із еритроцитозом.

2.2 Методи дослідження

Клінічний аналіз крові проводився методом ручного підрахунку, матеріалом для дослідження була капілярна кров, яку брали натще. Всім хворим визначали наступні показники: гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник (КП), лейкоцити з лейкоцитарною формулою, швидкість осідання еритроцитів, тромбоцити, гематокрит. За матеріалами Наказу МОЗ України №709 від

02.11.2015 року, визначення еритроцитарних індексів (середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середня концентрація гемоглобіну в об'ємі еритроцитів (MCHC)) розраховували за такими формулами: $MCV = \frac{Htc}{RBC}$, $MCH = \frac{Hb}{RBC}$, $MCHC = \frac{Hb}{Hct}$.

При проведенні біохімічного дослідження крові для визначення рівню сироваткового заліза, ненасиченої залізовв'язуючої здатності сироватки крові, загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові, рівню трансферину та феритину у сироватці крові матеріалом для дослідження була венозна кров. Дослідження проводилися на автоматичному аналізаторі Cobas c311 (Японія) з використанням німецьких тест-систем. Умови взяття матеріалу – перед забором крові хворі не приймали їжу протягом 8 годин, було дозволено пити лише негазовану воду, залізовмісні препарати не приймали протягом 72 годин, фізичні та емоційні навантаження, паління були виключені за 30 хвилин до взяття матеріалу.

Аналіз крові на сироваткове залізо (СЗ) проводився колориметричним методом (з ферозином без депротейнізації). Як референтний показник розцінювали рівень заліза 5,83 – 34,5 мкмоль/л.

Ненасичена залізовв'язуюча здатність сироватки крові (НЗЗЗ) визначалась колориметричним методом (з ферозином без депротейнізації). Референтні показники для жінок 24,2 – 70,1 мкмоль/л, для чоловіків – 22,3 – 61,7 мкмоль/л.

Загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗЗЗ) визначалась розрахунковим методом за такою формулою: $ЗЗЗЗ = НЗЗЗ + СЗ$. Референтні показники для жінок 30,03 – 104,6 мкмоль/л, для чоловіків – 28,13 – 96,2 мкмоль/л.

Рівень феритину сироватки крові оцінювали імунотурбодиметричним методом. Референтні показники для жінок 15 – 120 мкг/л, для чоловіків – 30 – 400 мкг/л.

Рівень трансферину у сироватці крові визначали імунотурбодиметричним методом. Референтний показник 2,0 – 3,6 г/л.

Кількість розчинних рецепторів трансферину (pТФР) визначали шляхом імуноферментного аналізу. Референтний показник 1,0–2,9 мкг/мл.

Відсоток насичення трансферину залізом (%НТЗ) розраховували за формулою: $\% \text{ насичення трансферину залізом} = \frac{C3}{3333} \times 100\%$. Референтний показник 20 – 55%.

Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу “Кардіоплюс” (виробництво Україна) у ранкові години або після 30-хвилинного відпочинку перед дослідженням. Дані оцінювали з урахуванням атмосферного тиску, відносної вологості повітря та температури навколишнього середовища. Визначали основний показник, що характеризує вентиляційну здатність легень та бронхіальну прохідність (після застосування бронхолітика) – об’єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁).

Рівень диспное визначали за допомогою модифікованої шкали ради з медичного дослідження (mMRC). Опитувальник складався з наступних тверджень, вибір одного з них відображає рівень диспное у пацієнтів.

[0] □ Задишка не турбує, окрім випадків інтенсивного фізичного навантаження.

[1] □ Турбує утруднене дихання при швидкій ходьбі або при підйомі на невеликий пагорб.



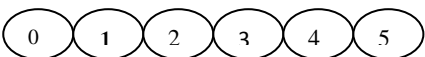
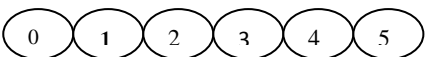
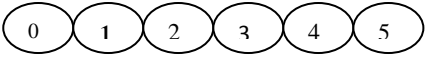
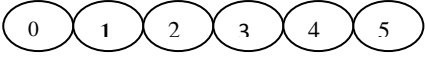
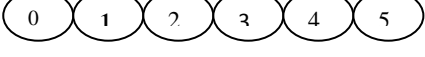
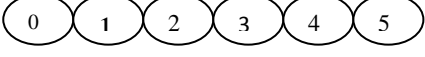
[2] □ Повільніше ходить у порівнянні з людьми своєї вікової категорії через задишку або змушений(-а) зупинитися, щоб віддихатися, при ходьбі у своєму темпі.

[3] □ Зупиняється щоб віддихатися після того, як пройде приблизно 90 метрів або через декілька хвилин ходьби.

[4] □ Занадо утруднене дихання, щоб виходити з дому або дихання утруднене при одяганні та роздяганні.

Рівень впливу ХОЗЛ на якість життя хворих визначали за допомогою тесту COPD Assessment Test (CAT).

Опитувальник складався з наступних пунктів.

1. Я ніколи не кашляю		Я постійно кашляю
2. У мене відсутній слиз у легенях		Мої легені наповнені слизом
3. У мене зовсім немає відчуття стиснення грудної клітини		У мене дуже сильне відчуття стиснення грудної клітини
4. Коли я іду у гору чи підіймаюсь сходами на 1 поверх, у мене немає задишки		Коли я іду у гору чи підіймаюсь сходами на 1 поверх, у мене виникає дуже сильна задишка
5. Моя щоденна діяльність поза межами дому не обмежена		Моя щоденна діяльність поза межами дому дуже обмежена
6. Недивлячись на моє захворювання легень, я відчуваю себе впевнено, коли вихожу з дому		Через моє захворювання легень я зовсім не відчуваю себе впевнено, коли вихожу з дому
7. Я міцно сплю		Через моє захворювання легень мій сон дуже поганий
8. У мене багато енергії		У мене зовсім відсутня енергія

Результати тесту оцінювали за сумою набраних балів:

0 – 10 балів – незначний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

11 – 20 – помірний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

21 – 30 – виражений вплив ХОЗЛ на життя пацієнта;

31 – 40 – дуже виражений вплив ХОЗЛ на життя пацієнта.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS Statistics 21, проводили визначання середніх величин (результати наведено як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – середня похибка), а також аналіз непараметричних показників шляхом визначення t -критерію Ст'юдента.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА НАЯВНОСТІ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ.

3.1 Частота анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Проаналізувавши дані клінічного аналізу крові, а саме рівні гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту, встановили, що анемія спостерігається у 20% пацієнтів, у той час як еритроцитоз – у 8% хворих (рис. 4).



Рисунок 4. Розподіл пацієнтів залежно від показників червоної крові

Встановлено, що у II групі, яка складалася із 10 пацієнтів з анемією, жінок було 4 (40%), чоловіків – 6 (60%) (рис. 5).

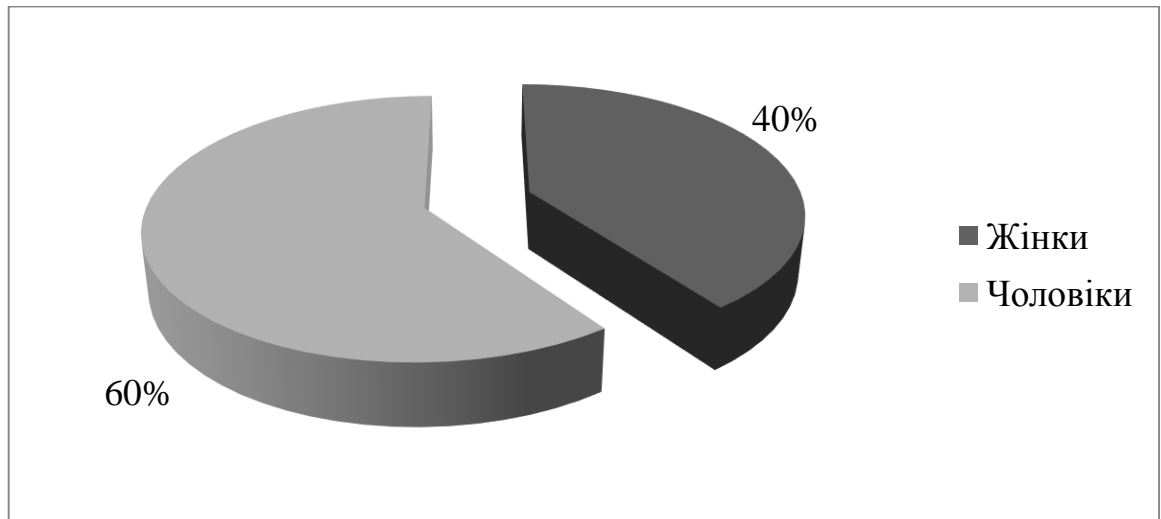


Рисунок 5. Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з анемічним синдромом за статтю

Отже, анемічний синдром є досить розповсюдженим явищем серед хворих на ХОЗЛ та частіше зустрічається у чоловіків.

3.2 Аналіз зв'язку анемії із тяжкістю основного захворювання

Серед групи хворих з анемією ХОЗЛ II ст. було відмічено у 20% пацієнтів, ХОЗЛ III – 40% пацієнтів та ХОЗЛ IV також 40% хворих (рис. 6).

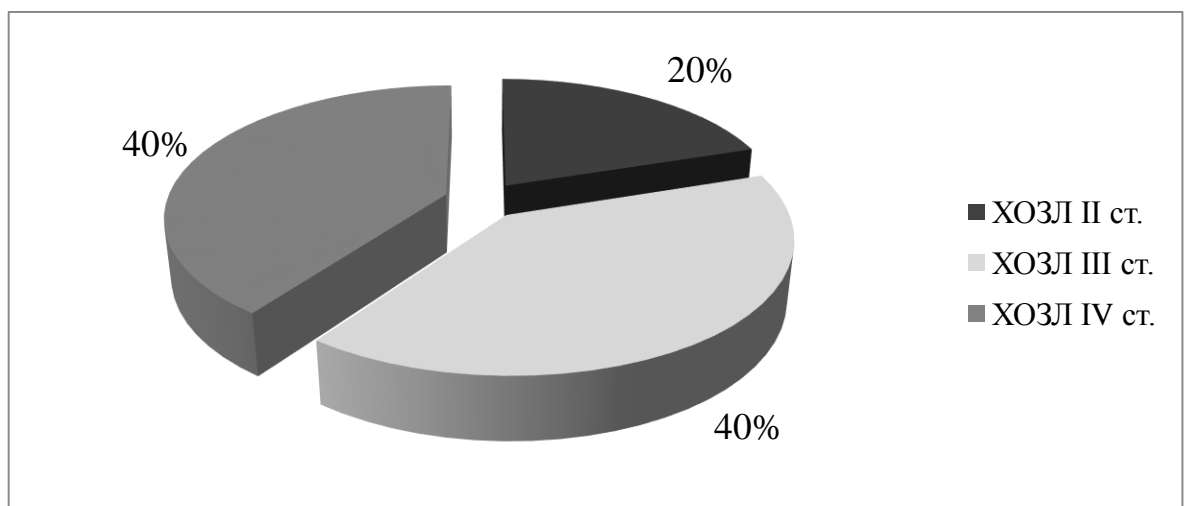


Рисунок 6. Ступені тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень за наявності анемії

Таким чином, частота анемії зростає відповідно до тяжкості основного захворювання.

3.3 Результати лабораторних та інструментальних методів обстеження хворих

В результаті дослідження встановлено, що рівні MCV, MCH, MCHC та КП вірогідно не відрізнялись між групами хворих ($p > 0,05$).

Таблиця 1.

Показники еритроцитарних індексів та кольорового показника у досліджуваних групах

Досліджувані компоненти		Результати			Контрольна група, n=40
		I група, n=35	II група, n=10	III група, n=5	
MCV, фл	ч	89,1±3,1 ^{ns}	93,2±2,5 ^{ns}	95,4±1,09 ^{ns}	91,03±2,0
	ж	86,2±2,2 ^{ns}	95,1±1,8 ^{ns}	94,03±0,8 ^{ns}	86,6±1,01
MCH, пг		28,02±1,02 ^{ns}	30,3±2,1 ^{ns}	29,1±2,01 ^{ns}	29,5±1,5
MCHC, г/л		350,5±21,93 ^{ns}	344,6±38,02 ^{ns}	352,2±39,9 ^{ns}	360,3±26,4
КП		0,96±0,06 ^{ns}	0,94±0,1 ^{ns}	0,97±0,04 ^{ns}	1,01±0,02 ^{ns}

Примітка. ns – вірогідність відмінності ($p > 0,05$) аналогічних показників у хворих I та II, II та III, I та III груп.

Виявлено, що рівні MCH, MCHC та КП у хворих з анемією були в межах норми, що свідчить про нормохромний характер анемії. Виявлений рівень MCV в межах норми дає підстави вважати анемію нормоцитарною. Таким чином, анемія при хронічному обструктивному захворюванні легень є нормоцитарною, нормохромною.

Дослідження основних показників обміну заліза показало, що хворі II групи мали низькі рівні СЗ, ЗЗЗЗ, НЗЗЗ, трансферину та %НТЗ на відміну від пацієнтів I та III груп. Рівень феритину у хворих з анемією виявився значно підвищеним, порівняно із пацієнтами з нормальними показниками гемограми та

еритроцитозом, рівень рТФР знаходився в межах норми у всіх групах (табл. 2).

Таблиця 2.

Основні показники обміну заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників гемограми.

Дослід- жувані компоне- нти	Результати						Кон- трольна група	
	I група	II група	P ₁	III група	P ₂	P ₃		
1	2	3	4	5	6	7	8	
СЗ, мкмоль/л	19,02±6,03	4,05± 1,04	<0,001	26,2± 5,1	<0,01	<0,001	29,1± 4,2	
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	ч	50,3± 7,8	21,3± 2,4	<0,001	48,2± 5,6	<0,001	<0,001	61,5±9,08
	ж	54,1± 8,3	25,2± 5,5	<0,001	70,2± 6,4	<0,001	<0,001	
НЗЗЗ, мкмоль/л	ч	26,4± 5,8	15,4± 2,6	<0,001	38,2± 7,6	<0,001	<0,001	44,6±7,2
	ж	31,21± 3,6	17,03± 2,3	<0,001	41,3± 7,1	<0,001	<0,001	
Трансфе- рин, г/л	2,5±0,5	1,1±0,2	<0,001	2,9±0,2	<0,05	<0,001	2,8±0,6	
Феритин, мкг/л	ч	265,3± 30,18	490,3± 29,1	<0,001	210,2± 37,16	<0,001	<0,001	250,2± 60,4
	ж	101,5± 12,1	195±18,6	<0,001	95,6± 18,0	<0,01	<0,001	90,09± 20,3
рТФР, мкг/мл	1,98±0,2	1,85±0,3	ns	2,02± 0,4	ns	ns	2,0±0,5	

1	2	3	4	5	6	7	8
%НТЗ	38,2±4,3	17,2±2,2	<0,001	33,8±6,1	<0,01	<0,001	48,5±5,1

Примітки:

1. P_1 – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих I та II груп;
2. P_2 – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих I та III груп;
3. P_3 – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих II та III груп;
4. ns - вірогідність відмінності ($p > 0,05$) аналогічних показників між хворими I та II, II та III, I та III груп.

Таким чином, рівень СЗ у хворих II групи був достовірно нижчим ніж у I групі ($p < 0,001$) та III групі ($p < 0,01$) (рис. 7).

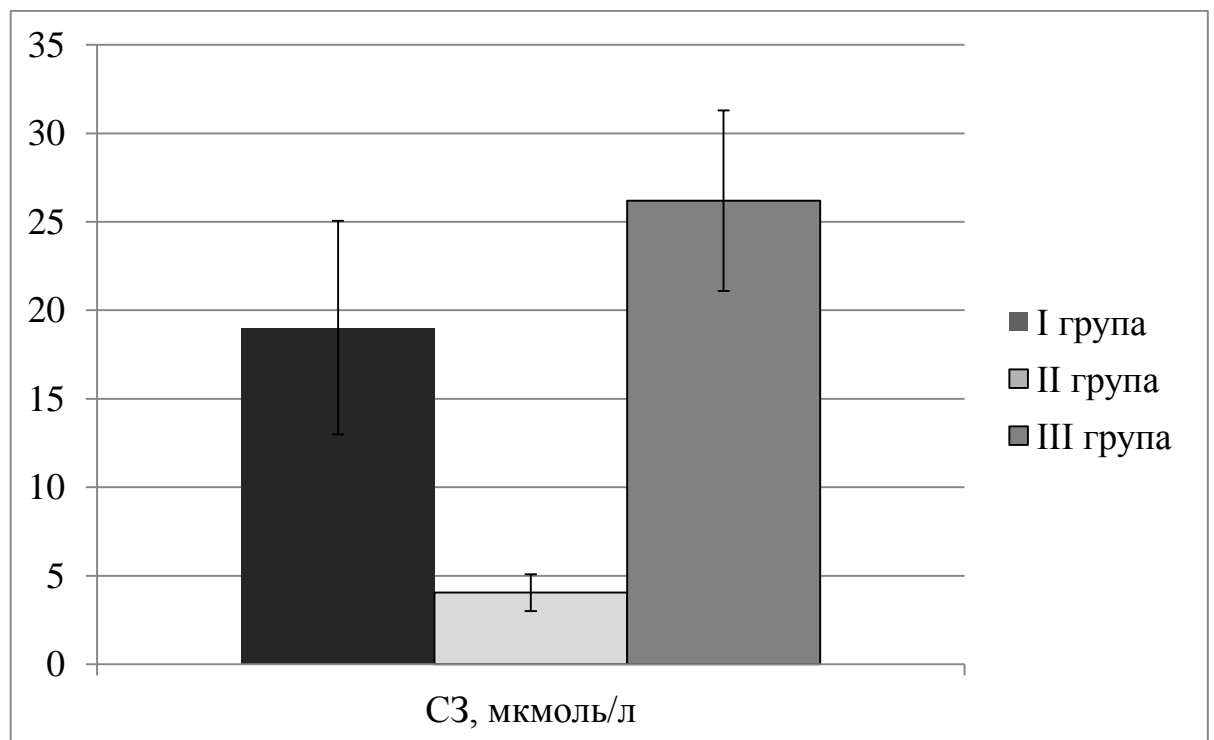


Рисунок 7. Рівень сироваткового заліза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Показник ЗЗЗЗ був достовірно нижчим у пацієнтів II групи в порівнянні із I групою ($p < 0,001$) та III групою ($p < 0,001$) (рис. 8).

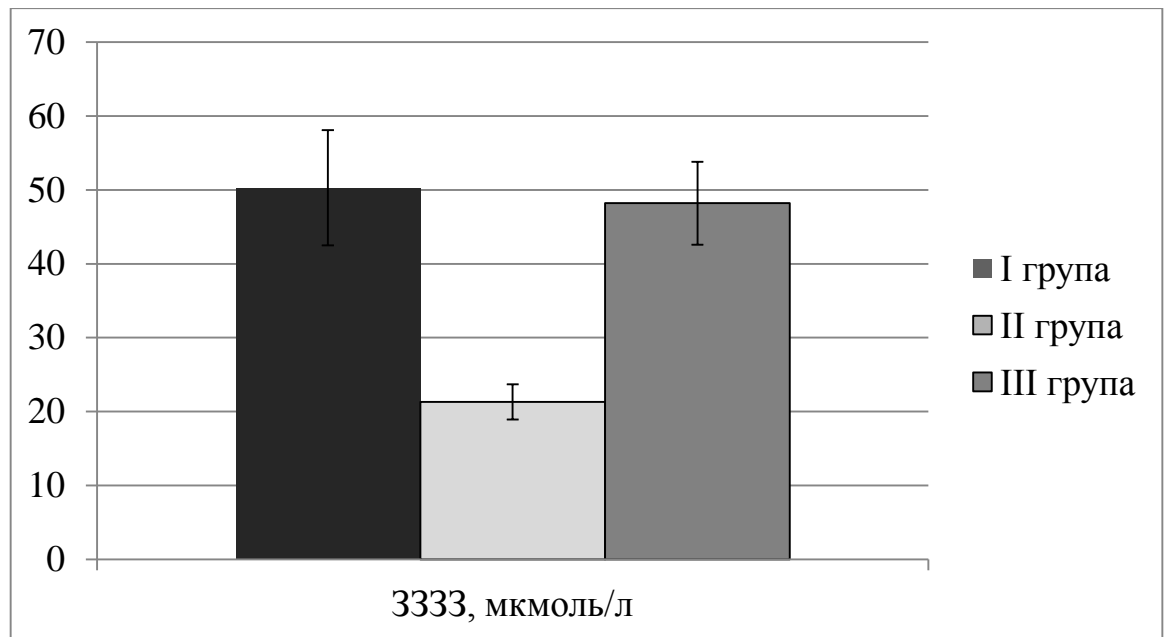


Рисунок 8. Рівень загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Показник НЗЗЗ також був достовірно нижчим у пацієнтів II групи порівняно із I ($p < 0,001$) та III групою ($p < 0,001$) (рис. 9).

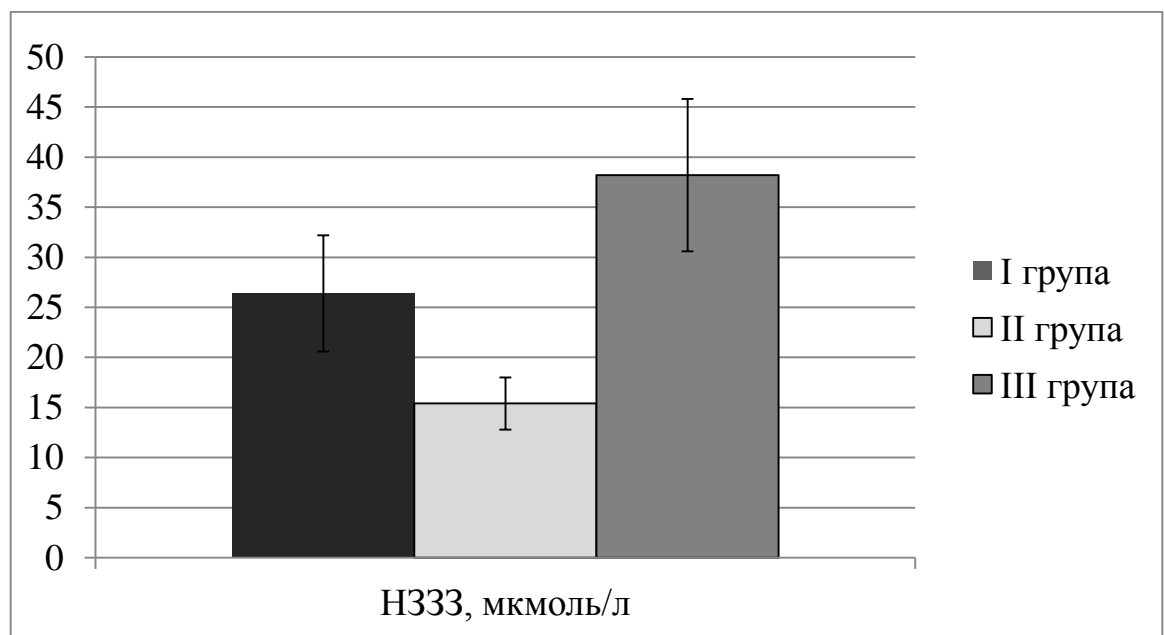


Рисунок 9. Рівень ненасиченої залізо зв'язуючої здатності сироватки крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Рівень трансферину у хворих з анемією виявився достовірно нижчим ніж у хворих з показниками гемограми в межах норми ($p < 0,001$) та еритроцитозом ($p < 0,05$) (рис. 10).

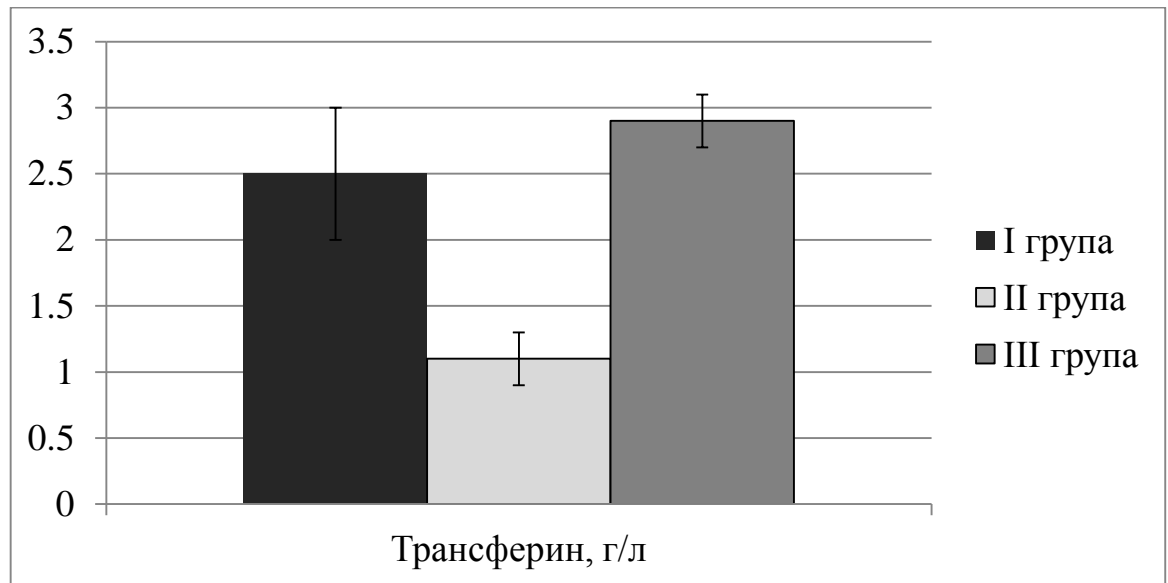


Рисунок 10. Рівень трансферину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Рівень феритину у хворих з анемією був достовірно вищим порівняно із хворими з показниками гемограми в межах норми ($p < 0,001$) та еритроцитозом ($< 0,001$) (рис. 11).

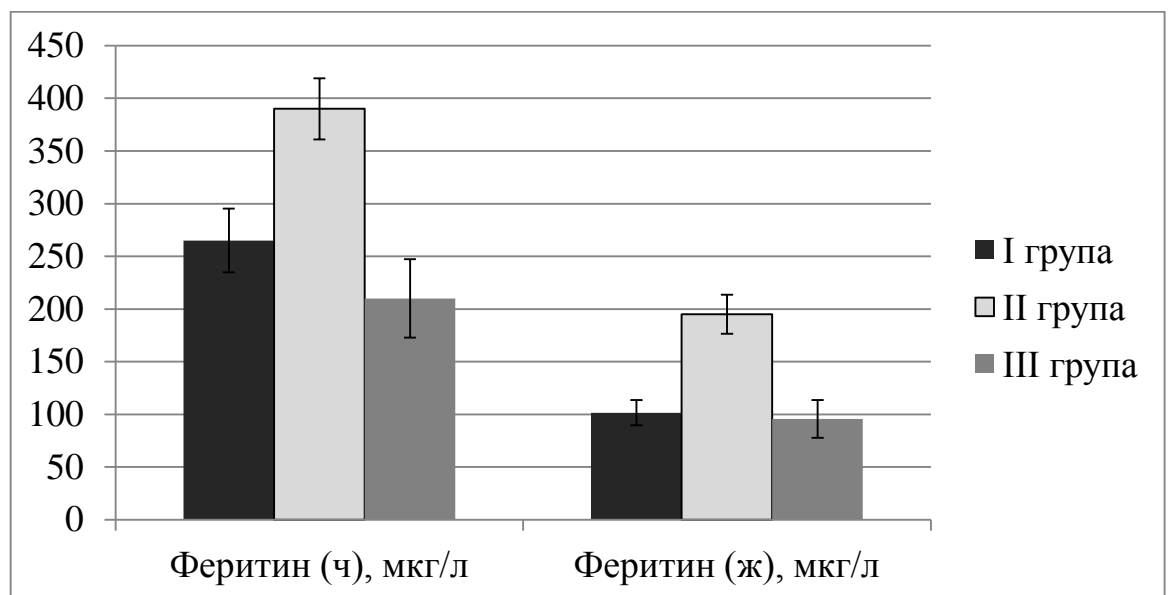


Рисунок 11. Показники феритину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Рівень розчинних трансферинових рецепторів достовірно не відрізнявся у трьох досліджуваних групах ($p > 0,05$) (рис. 12).

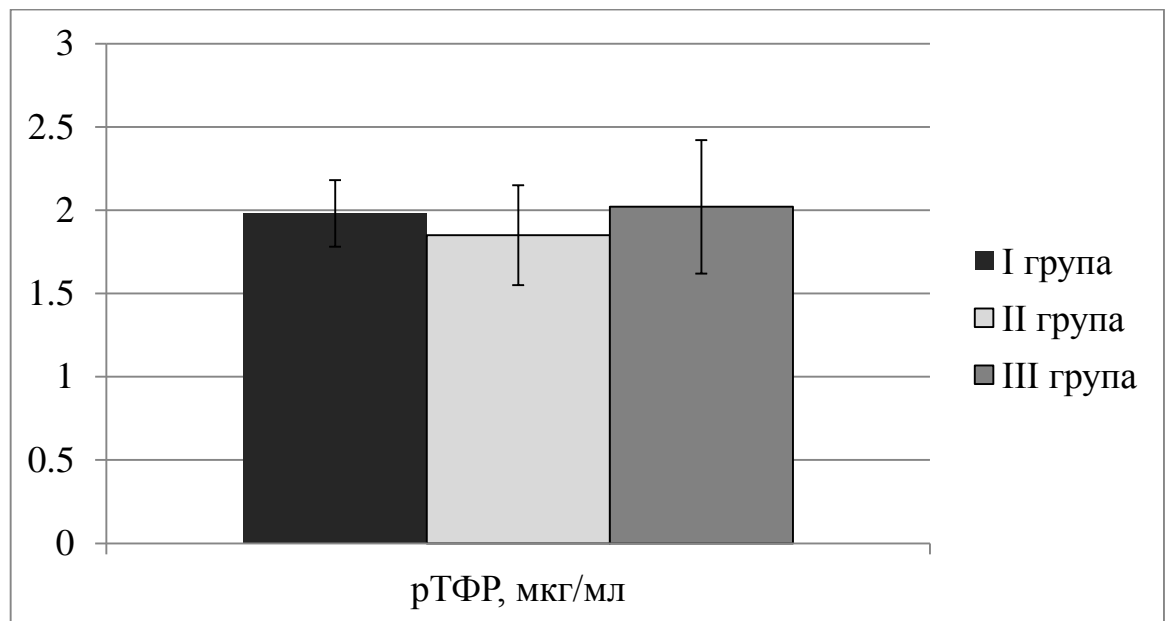


Рисунок 12. Рівень розчинних рецепторів трансферину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Відсоток насичення трансферину залізом був вірогідно нижчим у хворих II групи порівняно із I та III групами ($p < 0,001$ та $p < 0,01$) (рис. 13).

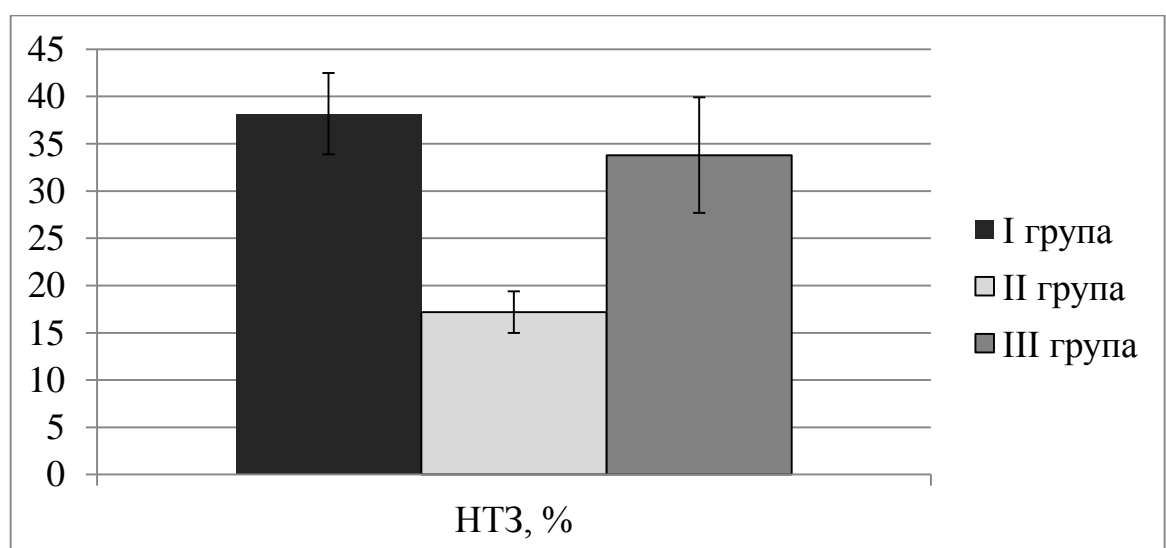


Рисунок 13. Відсоток насичення трансферину залізом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Таким чином, згідно результатів лабораторних досліджень анемія при хронічному обструктивно захворюванні легень відноситься до групи анемій хронічних захворювань.

Для оцінки функції зовнішнього дихання провели комп'ютерну спірограму, з визначенням рівню $ОФВ_1$. Отримано наступні результати.

Пацієнти I групи мали показники $ОФВ_1$: із ХОЗЛ I ст. – $86,2 \pm 5,01\%$, ХОЗЛ II ст. – $70,3 \pm 9,12\%$, ХОЗЛ III ст. – $47,4 \pm 8,1\%$, ХОЗЛ IV ст. – $28,4 \pm 2,03\%$.

Хворі II групи: із ХОЗЛ II ст. – $53,6 \pm 6,03\%$, ХОЗЛ III ст. – $38,06 \pm 5,7\%$, ХОЗЛ IV ст. – $24,2 \pm 7,05\%$.

Досліджувані хворі III групи: із ХОЗЛ I ст. – $84,2 \pm 3,02\%$, ХОЗЛ II ст. – $65,1 \pm 10,33\%$, ХОЗЛ III ст. – $45,2 \pm 5,14\%$, ХОЗЛ IV ст. – $26,5 \pm 7,08\%$ (рис.14).

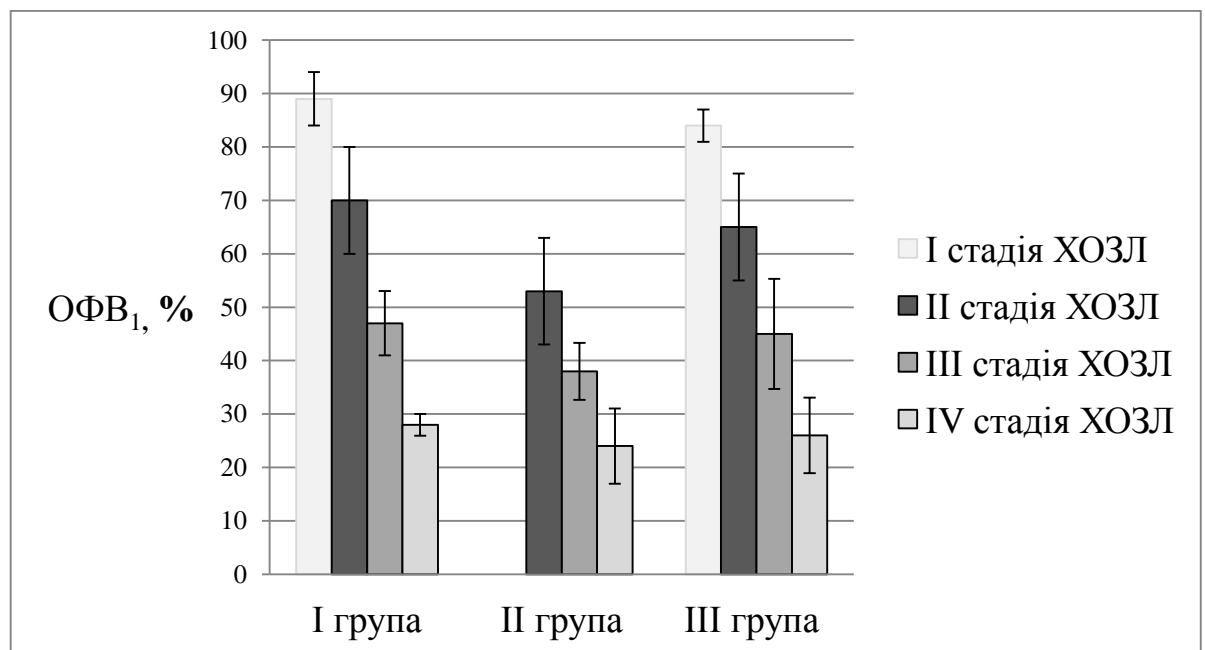


Рисунок 14. Показники об'єму форсованого видиху за 1 секунду залежно від стадії хронічного обструктивного захворювання легень

Дослідження функції зовнішнього дихання показало, що хворі із анемією мали нижчі показники $ОФВ_1$ ($38,62 \pm 6,05\%$), порівняно із такими у пацієнтів з показниками гемограми в межах норми ($58,07 \pm 4,06\%$) та еритроцитозом ($55,25 \pm 9,12\%$).

3.4 Результати опитування за mMRC та САТ.

Згідно даних опитування за mMRC пацієнти I групи мали рівень диспное $10,25 \pm 0,8$, II групи – $14,8 \pm 0,7$, III групи – $10,9 \pm 0,5$ (табл.3).

Таблиця 3.

Рівень диспное у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників гемограми

	I група, n=35	II група, n = 10	P ₁	III група, n=5	P ₂	P ₃
Дані mMRC	$10,25 \pm 0,8$	$14,8 \pm 0,7$	<0,01	$10,9 \pm 0,5$	>0,05	<0,05

Примітки:

1. P₁ – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих I та II груп;
2. P₂ – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих I та III груп;
3. P₃ – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих II та III груп.

Група хворих із анемією мала вищий рівень диспное порівняно із таким у хворих з показниками гемограми в межах норми ($p < 0,01$) та пацієнтів з еритроцитозом ($p < 0,05$) (рис.15).

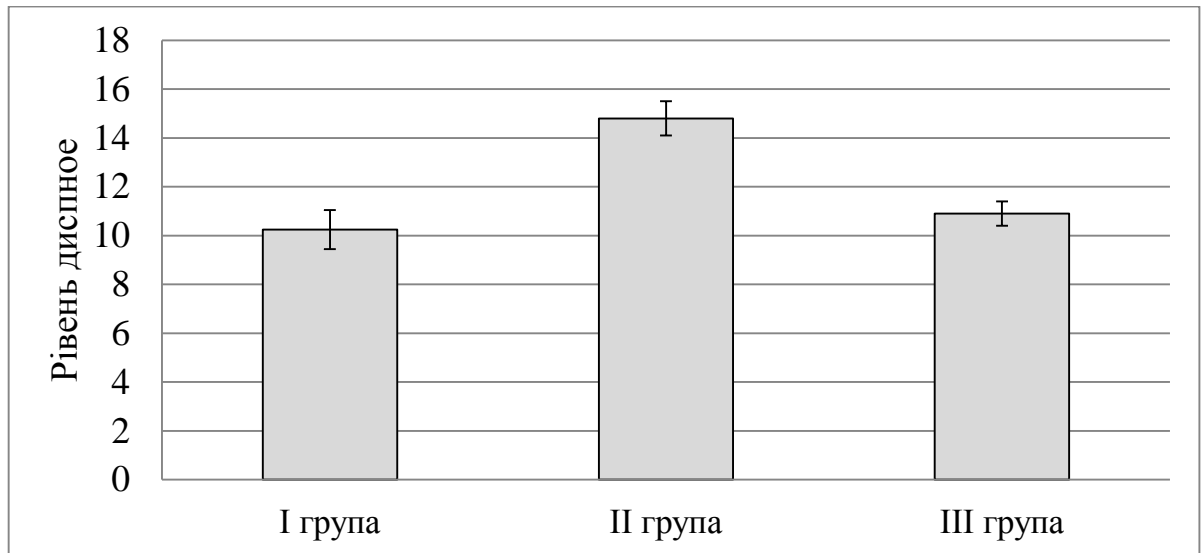


Рисунок 15. Рівень диспное у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників гемограми

Проаналізувавши дані опитувальника за САТ та провівши підрахунок балів, отримали наступні результати, серед хворих I групи – $18,25 \pm 3,09$ балів, II групи – $26,75 \pm 2,3$, III групи – $20,5 \pm 2,1$ (табл.4).

Таблиця 4.

**Якість життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень
залежно від показників гемограми**

	I група, n=35	II група, n = 10	P ₁	III група, n=5	P ₂	P ₃
Дані САТ	$18,25 \pm 3,09$	$26,75 \pm 2,3$	<0,001	$20,5 \pm 2,1$	>0,05	<0,05

Примітки:

1. P₁ – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих I та II груп;
2. P₂ – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих I та III груп;
3. P₃ – вірогідність відмінності аналогічних показників у хворих II та III груп.

Пацієнти II групи мали вищий бал згідно опитування за САТ та відповідно мали гіршу якість життя ніж хворі I ($p<0,01$) та III ($p<0,05$) груп (рис. 16).

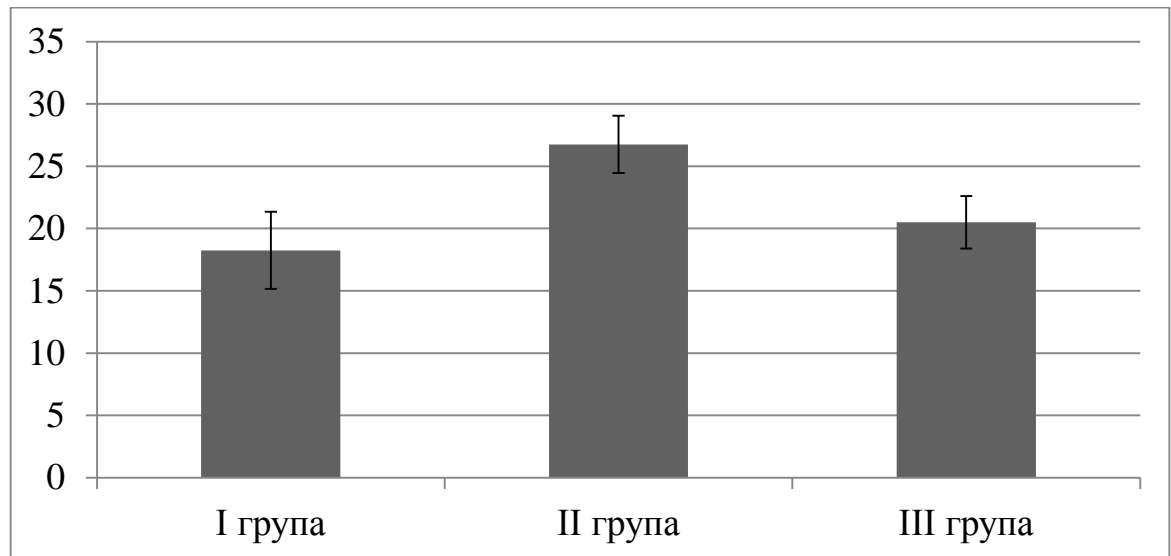


Рисунок 16. Рівень впливу хронічного обструктивного захворювання легень на якість життя хворих залежно від показників гемограми

Зважаючи на результати опитування за mMRC та САТ хворі на ХОЗЛ мають тяжчий перебіг основного захворювання за наявності анемічного синдрому.

ВИСНОВКИ

1. Частота анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень становить 20% та зростає відповідно до тяжкості основного захворювання.

2. Анемія частіше зустрічається у чоловіків (60%), порівняно із жінками (40%).

3. Анемія у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є нормоцитарною, нормохромною.

4. Пацієнти з анемією мали достовірно низькі рівні СЗ та %НТЗ порівняно із пацієнтами I ($p<0,001$) та III ($p<0,01$) груп. Рівень трансферину у хворих з анемією був достовірно нижчим у порівнянні із хворими з показниками гемограми в межах норми ($p<0,001$) та еритроцитозом ($p<0,05$). Рівні ЗЗЗЗ та НЗЗЗ також були достовірно нижчими серед хворих з анемією порівняно із пацієнтами I ($p<0,001$) та III ($p<0,001$) груп, рівень феритину у хворих з анемією виявився значно підвищеним порівняно із пацієнтами з нормальними показниками гемограми ($p<0,001$) та еритроцитозом ($p<0,001$). Встановлено, що кількість рТФР у хворих з анемією знаходиться в межах норми.

5. Хворі із анемією мали нижчі показники $ОФВ_1$ ($38,62\pm 6,05\%$), порівняно із такими у пацієнтів з показниками гемограми в межах норми ($58,07\pm 4,06\%$) та еритроцитозом ($55,25\pm 9,12\%$).

6. Рівень диспное, згідно з даними опитувальника mMRC, був найвищим у групі хворих з анемією ($14,8\pm 0,7$), порівняно із групою хворих з показниками гемограми в межах норми ($10,25\pm 0,8$) та еритроцитозом ($10,9\pm 0,5$).

7. Згідно даних опитувальника САТ, найбільший вплив основного захворювання на якість життя відмітили хворі із групи з анемією.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

1. Встановлено, що наявність анемічного синдрому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень асоційовано із тяжчим перебігом захворювання.

2. Пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень та анемічним синдромом потребують своєчасної корекції медикаментозного лікування задля забезпечення покращення рівня $ОФВ_1$, зменшення диспное та впливу захворювання на якість життя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Верткин А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – №10. – С. 4–11.
2. Полунина О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О. С. Полунина, И. А. Кудряшева, И. А. Михайлова // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 75.
3. Agusti A. G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
4. Andreas S. Neuro humoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S. D. Anker, P. D. Scanlon, V. K. Somers // Chest – 2005. – Vol. 128, №3. – P. 618–625.
5. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 912–930.
6. Attaran D. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin / D. Attaran, M. Khajedalouee, F. Ahmadi [et al.] // Tanaffos – 2009. – Vol. 8, №2. – P. 11–16.
7. Barnes P. J. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes, B. Chowdhury, S. A. Kharitonov [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 6–14.
8. Bhowmik A. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD / A. Bhowmik, T. A. Seemungal, G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // Eur. Respir. J. – 2005. Vol. 26. – P. 1009–1015.
9. Calverley P. M. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale / P. M. Calverley, R. J. Leggett, L. McElderry, D. C. Flenley // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 125. – P. 507–510.

10. Cappell M. S. Increased mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A case controlled, multiyear study of 53 consecutive patients / M. S. Cappell, S. C. Nadler // *Dig. Dis. Sci.* – 1995. – Vol. 40. – P. 256–262.
11. Casaburi R. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease / R. Casaburi, S. Bhasin, L. Cosentino [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 870–878.
12. Celli B. R. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, C. G. Cote, J. M. Marin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1005–1012.
13. Chambellan A. ANTADIR Observatory Group: Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy / A. Chambellan, E. Chailleux, T. Similowski // *Chest.* – 2005. – Vol. 185. – P. 1201-1208.
14. Cote C. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD / C. Cote, M. D. Zilberberg, S. H. Mody, L.J. Dordelly, B. Celli // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 923-929.
15. Eisenstein R. S. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis / R. S. Eisenstein, K. P. Blaming // *J. Nutr.* – 1996. – Vol. 128. – P. 2295–2298.
16. Emtner M. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients / M. Emtner, J. Porszasz, M. Burns [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 1034–1042.
17. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // *Journal Chronic Disease.* – 1970. – Vol. 23, №7. – P. 455–468.
18. Fidan A. Anemia in COPD and related factors / A. Fidan, M. Tokmak, N. Kiral [et al.] // *Chest* – 2010. – Vol. 138. – P. 457.

19. Fleming R. E. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis / R. E. Fleming, R.S. Britton, A. Waheed [et al.] // *Semin. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 25, №4, – P. 411–419.
20. Franciosi L. G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L. G. Franciosi, C. P. Page, B. R. Celli // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 19. – P. 189–199.
21. Gan W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
22. Garcha-Pachyn E. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: a brief report / E. Garcha-Pachyn // *Padilla-Navas I. Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 349–352.
23. Gaston R. S. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation / R. S. Gaston, B. A. Julian, A. G. Diethelm, J. J. Ann. Curtis // *Intern. Med.* – 1991. – Vol. 115. – P. 954–955.
24. 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 2010. Available at: www.goldcopd.com.
25. Griffing G. T. Enalapril (MK-421) and the white cell count and haematocrit / G. T. Griffing, J. C. Melby // *Lancet* – 1982. – Vol. 1. – P. 1361.
26. Halpern M. T. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / M. T. Halpern, M. D. Zilberberg, J. K. Schmier [et al.] // *Cost Effectiv. Resource Allocat.* – 2006. – Vol. 4. – P. 17.
27. Huertas A. COPD: a multifactorial systemic disease / A. Huertas, P. Palange // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2011. – Vol. 5, №3. – P. 217–224.
28. Hunt J. R. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability / J. R. Hunt, Z. K. Roughead // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71. – P. 94–102.

29. Hunter H. N. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis / H. N. Hunter, D. B. Fulton, T. Ganz, H. J. Vogel // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 40, – P. 597–603.
30. Ishani A. 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 / A. Ishani, E. Weinhandl, Z. Zhao [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 391–399.
31. John M. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoernig, W. Doehner [et al.] // *Chest* – 2005. – Vol. 127. – P. 825–829.
32. John M. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases / M. John, A. Lange, S. Hoernig [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 111. – P. 365–370.
33. Krishnan G. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease / G. Krishnan, B. J. Grant, P.C. Muti [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2006. Vol. 6. – P. 23.
34. Laurell C. B. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency / C. B. Laurell, S. Eriksson // *Scand J Clin Lab Invest* – 1963. – Vol. 15, №2. – P. 132–140.
35. Mancini D. M. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / D. M. Mancini, S. D. Katz, C. C. Lang [et al.] // *Circulation* – 2003, Vol. 107. – P. 294–299.
36. Marathias K. P. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers / K. P. Marathias, B. Agroyannis, T. Mavromoustakos [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 4. – P. 483–486.
37. Moldawer L. Interleukin 1, tumour necrosis factor-alpha (cachectin) and the pathogenesis of cancer cachexia / L. Moldawer, M. Georgieff, K. Lundholm // *Clin Physiol.* – 1987. – Vol. 7, №4. – P. 263–274.

38. Nemeth E. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabajan [et al.] // *J. Clin. Inv.* – 2004. – Vol. 113, № 9. – P. 1271–1276.
39. Nemeth E. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute phase protein / E. Nemeth, E. V. Valore, M. Territo [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2461–2463.
40. Nicolas G. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing Proc Natl Acad Sci USA. Hepcidin // G. Nicolas, M. Bennoun, A. Porteu [et al.] // *Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 4596–4601.
41. Park C. H. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. J. Ganz // *Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 806–810.
42. Pinto-Plata V. M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V. M. Pinto-Plata, H. Mullerova, J. F. Toso // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 23–28.
43. Plata R. Angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial / R. Plata, A. Cornejo, C. Arratia [et al.] // *Lancet* – 2002. – Vol. 359. – P. 663–666.
44. Portillo K. Anemia in COPD: should it be taken into consideration? / K. Portillo // *Arch Bronconeumol.* – 2007. – Vol. 43. – P. 392–398.
45. Roy C. N. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood.* / C. N. Roy, C. A. Enns 2000. – Vol. 96, №13. – P. 4020–4027.
46. Schonhfer B. Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. / B. Schonhfer, H. Bohrer, D. Kohler // *Anaesthesia* – 1998. – Vol. 53. – P. 181–184.
47. Schonhfer B. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease / B. Schonhfer, M. Wenzel, M. Geibel, D. Kohler // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1824–1828.

48. Silverberg D. S. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron / D. S. Silverberg, R. Mor, M. T. Weu, D. Schwartz, I. F. Schwartz, G. Chernin // *BMC Pulmonary Medicine* – 2014. – P. 210 – 216.
49. Similowski T. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD / T. Similowski, A. Agusti, W. MacNee, B. Schonhofer // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 390–396.
50. Somfay A. Dose response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients / A. Somfay, J. Porszasz, S. M. Lee, R. Casaburi // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18. – P. 77–84.
51. Stoller J. K. A review of α 1-antitrypsin deficiency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2012. – Vol. 185, №3. – P. 246-259.
52. Tassiopoulos S. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease / S. Tassiopoulos, A. Kontos, K. Konstantopoulos [et al.] // *Respir. Med.* – 2001. – Vol. 95. – P. 471–475.
53. Tillet W. S. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein fraction from pneumococcus / W. S. Tillet, Jr. T. Francis // *J Exp Med* – 1930. – Vol. 52. – P. 561–571.
54. Tsantes A. E. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. E. Tsantes, S. I. Papadimitriou, S. T. Tassiopoulos [et al.] // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98. – P. 1117–1123.
55. Tsantes A. E. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production / A. E. Tsantes, S. T. Tassiopoulos, S. I. Papadimitriou [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. Vol. – 59. – P. 379–383.
56. Vlahakos D. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive

pulmonary disease / D. Vlahakos, E. Kosmas, I. Dimopoulou [et al.] // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 106. – P. 158–164.

57. Weinstein D. A. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease / D. A. Weinstein, C. N. Roy, M. D. Fleming [et al.] // *Blood* – 2002. – Vol. 100. – P. 3776–3781.

58. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.

59. World Health Report. Geneva: World Health Organization 2000. Available at: www.who.int