

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Ульянова Марина Ильинична**

**ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АНЕМИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор, Заслуженный деятель науки РФ

**Провоторов Вячеслав Михайлович**

Воронеж - 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких - медицинское и социальное значение проблемы .....	14
1.2. Гендерные особенности хронической обструктивной болезни легких .....	15
1.3. Хроническая обструктивная болезнь легких, как системное заболевание .....	21
1.4. Анемия и системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких: клинико-лабораторные особенности .....	24
1.5. Анемии, обусловленные хроническими заболеваниями, анализ аспектов возникновения и развития .....	25
1.6. Принципы терапии хронической обструктивной болезни легких и анемии .....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1. Общая характеристика обследованных групп .....	39
2.2. Клинико-инструментальная и гендерная характеристика групп исследования .....	40
2.3. Дизайн исследования .....	45
2.4. Методы исследования качества жизни больных .....	48
2.5. Методы статистической обработки информации .....	51
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С АНЕМИЕЙ .....	53
3.1. Распространенность анемии у больных с хронической обструктивной болезнью легких с учетом гендерных различий	53

3.2. Анализ клинико-инструментального и лабораторного статуса больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией . . . . .	53
3.3. Анализ лабораторного статуса больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией, выявление и оценка гендерных особенностей . . . . .	68
<b>ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АНЕМИЕЙ В ДИНАМИКЕ АНТИАНЕМИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ИССЛЕДОВАНИЕМ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ . . . . .</b>	<b>80</b>
4.1. Использование препаратов эритропоэтина и сорбифера в терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией . . . . .	80
4.2. Сравнительный анализ клинико-инструментальных и лабораторных параметров у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и анемией в динамике фармакотерапии . . . . .	88
4.3. Сравнительный анализ качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и анемией в результате комплексной терапии с применением современных антианемических препаратов . . . . .	101
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .</b>	<b>108</b>
<b>ВЫВОДЫ . . . . .</b>	<b>121</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .</b>	<b>123</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .</b>	<b>124</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ . . . . .</b>	<b>148</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АХЗ - анемия хронических заболеваний
- ВАШ - визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ДН - дыхательная недостаточность
- ЖДА- железодефицитная анемия
- ЖЕЛ - жизненная емкость легких
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИМТ - индекс массы тела
- ИТ - индекс Тиффно
- КЖ - качество жизни
- МВЛ - максимальная произвольная вентиляция легких
- МОС<sub>25</sub> - максимальная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ
- МОС<sub>50</sub> - максимальная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ
- МОС<sub>75</sub> - максимальная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ
- ОЖСС - общая железосвязывающая способность плазмы
- ОФВ<sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за первую секунду
- СРБ - С-реактивный белок
- ТШМХ - тест с 6-минутной ходьбой
- ФВД - функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
- ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
- ЧДД - частота дыхательных движений
- ЭПО - эритропоэтин
- Нb (HGB) - гемоглобин
- Нt - гематокрит (доля эритроцитов в общем объеме крови)
- МСН - среднее содержание гемоглобина в эритроците
- МСV - средний объем эритроцита
- RBC - количество эритроцитов

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире, приводит к значительному и постоянно растущему экономическому и социальному ущербу (GOLD, 2014). По заключению академика РАМН А.Г. Чучалина, хроническая обструктивная болезнь легких - одна из важнейших проблем здравоохранения, вносящая свой существенный вклад в рост временной нетрудоспособности, увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности. По данным Государственного Научного Центра Пульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения России составляет 16,0%, а общее число таких больных достигает 3,5 млн., что превышает суммарное число больных туберкулезом и злокачественными опухолями всех локализаций. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, по распространенности среди неинфекционных заболеваний ХОБЛ занимает второе место в мире. ХОБЛ остается единственным заболеванием, смертность от которого не только не снижается, но продолжает расти, что может быть вызвано распространяющейся эпидемией курения. В Российской Федерации в структуре распространенности болезней органов дыхания ХОБЛ занимает лидирующее положение, составляя более 55% патологии респираторной системы (Чучалин А.Г., 2014, Шмелев Е.И., 2013). В связи с широким распространением ХОБЛ, прямые и косвенные расходы из-за нетрудоспособности и преждевременной смертности достаточно высоки и существенно повышают экономическую нагрузку на бюджет государства и органов здравоохранения (Авдеев С.Н., 2012, Овчаренко С.И., 2014, 2015). Адекватное лечение может значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных, страдающих этим заболеванием (Провоторов В.М., 2011, Будневский А.В., 2014). На сегодняшний день в России зарегистрировано больше 2,4 млн. пациентов, страдающих ХОБЛ, но предполагается, что

их реальное число может быть в 10 –11 раз больше. Особая актуальность проблемы связана с ухудшением экологической обстановки, широкой распространенностью табакокурения, влиянием профессиональных вредностей, поздней диагностикой обструктивного синдрома (GOLD, 2014). В отличие от роста показателя смертности от ХОБЛ среди женщин показатель смертности от этой же причины среди мужчин, за последние 15 лет, несколько снизился. Такая тенденция связана с тем, что до недавнего времени курение было очень распространено у мужчин, затем к курению пристрастились и женщины. Это привело к значительному увеличению ХОБЛ у женщин среднего возраста. В виду этого становится обычным наблюдать женщину с диагнозом ХОБЛ в возрасте до 50 лет. Учитывая, что уровень курения среди женщин растет, и возраст курильщиков уменьшается, следует ожидать увеличение темпов роста ХОБЛ в ближайшие десятилетия (Шамаева К. И. 2014). Уровень госпитализаций среди женщин увеличился к 2015г. в 2 раза, как и уровень смертности. Распространенность ХОБЛ среди мужчин находится на «плато» с середины 90-х гг., но растет среди женщин (Овчаренко С.И., 2010, Цветкова О.А., Мустафина М.Х., 2010). Современная концепция хронической обструктивной болезни легких трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов заболевания. Для современного больного ХОБЛ характерна множественность патологических состояний, которые могут оказывать взаимовлияние на клинические проявления, что вызывает трудности в своевременной диагностике и подборе адекватного комплексного лечения заболевания (Архипов В.В., 2010, 2013).

Одним из важнейших системных проявлений ХОБЛ является развитие анемического синдрома (Провоторов В.М., 2011; Portillo С. К., 2014). При обострении заболевания развивается максимальная степень воспалительного процесса, гипоксии, и связанных с ними внелегочных проявлений ХОБЛ (Halpin D., 2013, 2014). ХОБЛ традиционно рассматривается, как одна

из важнейших причин полицитемии, однако, в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия часто встречается у больных ХОБЛ и подчеркивается, что патофизиологическое влияние анемии на течение ХОБЛ недооценено. Провоспалительные цитокины уменьшают синтез эритропоэтина, препятствуют усвоению железа и ослабляют ответ костного мозга на действие эритропоэтина (Дворецкий Л.И., 2012). Сведения о распространенности анемии при ХОБЛ противоречивы и колеблются в диапазоне от 8 до 53% (Silverberg D., 2014). В настоящее время для описания изменений красной крови у больных ХОБЛ используются преимущественно два термина - эритроцитоз и полицитемия. Формирование симптоматического эритроцитоза при ХОБЛ относится к хроническим адаптивным реакциям и является вторичным, что отражает адекватный ответ органов кроветворения на гипоксию. Но с возрастом эритроциты пациентов с ХОБЛ подвергаются модификации морфологических и функциональных параметров, таких как перестройка цитоскелета, ультраструктурные изменения. Измененные эритроциты показывают уменьшенную устойчивость к экзогенному оксидативному стрессу, и эритроцитоз сменяется анемией. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза. Механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, снижение активности всех ключевых ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах крови больных ХОБЛ, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин и, как следствие, нарушение кислородно-транспортной функция крови, в результате чего еще более возрастает гипоксия (Мишина Н.А. 2010). Анемия формирует комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Выявлена тенденция к снижению средней концентрации гемоглобина в эритроците у больных ХОБЛ (Привалова Е.В. и соавт., 2008). По мнению ряда авторов, изменение формы эритроцитов и снижение их подвижности ведет к ухудшению реологических свойств крови

и играет ключевую роль в течение ХОБЛ (Цыбжитова Э.Б., 2010; Boutou A.K. et al., 2013;).

Литературные сведения, касающиеся эпидемиологии, диагностики и лечения анемии у больных ХОБЛ немногочисленны и противоречивы (Fidan A. 2010, Aryal Sh. с соавт., 2014).

Различия между полами влияют на эпидемиологию, манифестацию многих распространенных заболеваний и определяют подход к медицинской помощи при ХОБЛ (Dransfield M.T., 2007). В последнее время все больше внимания уделяют изучению различий в течении заболеваний и лечении пациентов мужского и женского пола. В европейских странах врачам присваиваются квалификации по гендерной медицине (Regitz-Zagrosek V., 2012).

Исследования, посвященные гендерным аспектам ХОБЛ, находятся еще в периоде становления, однако эти начальные шаги уже дают большие надежды ученым и практическим врачам, так как по прогнозам мировых исследователей, заболеваемость ХОБЛ будет продолжать расти, особенно значимо среди женщин (Овчаренко С.И., 2010). Потребление табака приобрело повсеместный характер во всем мире. Отмечается тенденция к незначительному снижению числа курящих мужчин, в то время как среди женщин это число продолжает расти, при этом доказано более значимое негативное воздействие табакокурения на легочную функцию у женщин. В развитых странах распространенность ХОБЛ почти одинакова среди женщин и мужчин, и стереотип представлений о больном ХОБЛ начал меняться. Этот диагноз все чаще ставится женщинам среднего возраста, умеренно курящим или не курящим совсем (Sorheim I.C., 2010). Каждый год число новых случаев ХОБЛ среди лиц женского пола растет приблизительно в 3 раза быстрее, чем среди лиц мужского пола. Изучение особенностей течения ХОБЛ у женщин позволяет выделить еще один фенотип течения ХОБЛ – “женский пол” (Овчаренко С.И., 2012). Учитывая рост количества женщин, больных ХОБЛ, необхо-



димо углубленное изучение особенностей формирования и клинического течения системных проявлений ХОБЛ у женщин в сравнении с мужчинами.

Гендерные аспекты одного из внелегочных системных проявлений при ХОБЛ - анемии, исследованы недостаточно. Необходима разработка принципов и тактики лечения больных ХОБЛ с анемическим синдромом, что дает возможность оптимизировать комплексную медицинскую помощь пациентам и улучшить прогноз заболевания.

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы и позволяет обозначить цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования.** Повысить эффективность лечения больных ХОБЛ с анемией путем применения фармакологических препаратов эритропоэтина и препаратов железа с учетом пола пациентов.

**Задачи исследования.**

1. Изучить встречаемость и степень выраженности анемии у больных ХОБЛ II-III стадии.
2. Исследовать гендерные особенности клиники у больных ХОБЛ и анемией.
3. Оценить ближайшие и отдаленные результаты проведенной терапии с применением эритропоэтина и препаратов железа у больных ХОБЛ и анемией.
4. Изучить гендерные аспекты лечения больных ХОБЛ и анемией.
5. Исследовать качество жизни у больных ХОБЛ и анемией в связи с применением комплексной антианемической терапии.

**Научная новизна.** Исследована встречаемость анемии у больных ХОБЛ II-III стадии. Изучены форма и степень тяжести анемии при ХОБЛ. Установлено, что анемия преимущественно легкая и средней степени тяжести, по морфологии эритроцитов и по степени насыщения железом у большинства пациентов микроцитарная и гипохромная, у трети пациентов - нормохромная, нормоцитарная, то есть имеет классические черты анемии хронических заболеваний.

Впервые установлено, что у женщин анемия развивается достоверно

чаще и в более ранние сроки, чем у мужчин. Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, при той же степени бронхиальной обструкции, что и больные мужского пола и нуждаются в более частых госпитализациях.

Установлены гендерные особенности формирования анемии у больных ХОБЛ в зависимости от возраста, данный синдром формируется достоверно чаще у женщин 40-60 лет, тогда как у мужчин он чаще дебютирует в старшей возрастной группе (старше 70 лет) больных ХОБЛ.

Показано негативное влияние сопутствующей анемии на качество жизни больных ХОБЛ в зависимости от гендерной принадлежности. Установлено в равной степени отрицательное влияние анемии на параметры оценки общего здоровья и физической работоспособности обеих полов, но при этом у лиц женского пола оценка ментального здоровья и жизнеспособности была достоверно ниже, чем у мужчин.

Изучена и установлена клиническая эффективность препаратов эритропоэтина и препаратов железа в терапии больных ХОБЛ и анемией, развившееся в укорочении продолжительности периодов обострения заболевания, что позволило сократить сроки госпитализации в среднем на 3 дня, при отсутствии побочных эффектов комплексной антианемической терапии.

**Практическая значимость.** В диссертационной работе показано, что существует высокая распространенность анемии у больных ХОБЛ, по нашим данным частота анемия встречается у 26,5% пациентов. Доказано, что существуют гендерные различия у больных ХОБЛ и анемией, учет этих различий позволит в ранние сроки диагностировать синдром анемии у женщин, своевременно установить его наличие у мужчин больных ХОБЛ II-III стадии.

Разработан и внедрен в клиническую практику способ лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с анемией путем применения эритропоэтина и сорбифера в дополнение к комплексной терапии, который

оказывает выраженное положительное влияние на качество жизни больных, сокращает длительность обострения и сроки госпитализаций.

Полученные данные могут существенно повысить возможности оптимизации диагностического и лечебного процесса при хронической обструктивной болезни легких.

**Достоверность и обоснованность результатов** исследования обеспечена представительностью выборки, количественным и качественным анализом обширного первичного материала, последовательностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки данных.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Наличие ассоциированной с ХОБЛ анемии ухудшает клиническое течение заболевания, в большей степени влияет на клиническую картину ХОБЛ у женщин, приводит к ухудшению качества жизни, сопровождается повышением индекса коморбидности.
2. Для клинической картины ХОБЛ с анемией у женщин характерен более ранний дебют анемического синдрома, оценка ментального здоровья и жизнеспособности достоверно ниже, чем у мужчин, при этом женщины нуждаются в более частых госпитализациях по поводу обострений основного заболевания.
3. Применение эритропоэтина и сорбифера в дополнении к стандартной терапии у пациентов с ХОБЛ и анемией сокращает длительность обострения и сроки госпитализации, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни.

**Личный вклад автора.** Автору работы принадлежит ведущая роль в реализации диссертационного исследования. Автором проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, самостоятельно проведен набор больных, распределение их на рандомизированные груп-

пы, анализ клинической информации и ее статистическая обработка, разработан дизайн исследования, В публикациях, выполненных в соавторстве, представлены результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

**Апробация работы.** Основные положения и научные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: XXII национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2012), XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (Казань, 2013), XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2013), I Международная научно-практическая конференция «Медицина: актуальные вопросы и тенденции» (Краснодар, 2013), Международная научно-практическая конференция «Научная дискуссия: вопросы медицины» (Москва, 2013), Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки — к практике» (С-Пб, 2013 г.), III Международная научно-практическая конференция "Наука и образование" (Мюнхен, 2013), XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2014), Международная научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины XXI века» (Уфа, 2014), V Европейская конференция по биологическим и медицинским наукам Австрия, г. Вена, 2015).

**Внедрение.** Результаты работы применяются в практической деятельности БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа (главный врач Чернов А.В.), и учебном процессе кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение (№20145637 от 13.11.2014 г.).

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных ис-

следований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка научной литературы, приложения.

Работа проиллюстрирована 27 таблицами и 30 рисунками. Список литературы включает 240 источников, в том числе 108 отечественных и 132 зарубежных издания.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких - медицинское и социальное значение проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для здравоохранения из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни больных. ХОБЛ - заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов [1,4]. По данным Государственного Научного Центра Пульмонологии министерства здравоохранения Российской Федерации, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения России составляет 16,0%, а общее число таких больных достигает 3,5 млн., что превышает суммарное число больных туберкулезом и злокачественными опухолями всех локализаций [41,71,84].

Ранее некоторые распространенные заболевания (истощение, ИБС, остеопороз, анемия и др.) рассматривались как косвенное следствие ХОБЛ, возникая, независимо, но при наличии ХОБЛ с большей вероятностью. В настоящее время они считаются системными проявлениями ХОБЛ. Несмотря на то, что понятие ХОБЛ сравнительно недавно вошло в лексикон ученых и практикующих врачей всего мира, оно уже заняло прочную позицию по количеству проводимых исследований, что отражает высокую как социальную и экономическую, так и медицинскую значимость данной патологии дыхательных путей. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается порядка 210 млн. больных с ХОБЛ. Достоверной информации о распространённости ХОБЛ на территории РФ или сопредельных с ней государств на сегодняшний день не имеется, серьёзные эпидемиологические исследования, посвящённые изучению распространён-

ности ХОБЛ, проведены лишь в отдельных регионах [4,17]. По официальным данным Минздрава России в стране зарегистрировано около 1 млн. больных ХОБЛ, тогда как с учётом данных эпидемиологических исследований их должно быть, по экспертной оценке А.Г. Чучалина, более 11 млн. [102,104].

ХОБЛ остается единственным заболеванием, смертность от которого не только не снижается, но продолжает расти, что может быть вызвано распространяющейся эпидемией курения и изменяющейся демографией в большинстве стран, связанной с увеличением продолжительности жизни. От табака каждые 6 сек. умирает 1 человек [9,46,48]. Если потребление табака останется прежним, то число курящих к 2025 г. возрастет до 1,7 млрд [10,63,82], а к 2030 г. смертность от заболевания, ассоциированного с табакокурением, достигнет 8 млн. человек в год. В общей сложности в XXI веке от табака умрут 1 млрд. человек (по сравнению со 100 млн. за XX столетие) [11,14,27].

## **1.2. Гендерные особенности хронической обструктивной болезни легких**

Распространенность хронической обструктивной болезни легких у женщин увеличивается. Повсеместный рост табакокурения среди женщин привел к росту заболеваемости ХОБЛ и формированию особого «женского» фенотипа заболевания [6,45,56]. ХОБЛ болезнь системного воспаления, возможно, что половой диморфизм иммунного ответа может быть ответственен за гендерные различия в клинической характеристике болезни и ее системных проявлений [58,130]. Клинические проявления ХОБЛ, сопутствующих заболеваний и других факторов варьируют между полами и могут повлиять на результаты лечения. Важность исследования гендерных различий подчеркивает интересный и парадоксальный факт: 30% всех больных ХОБЛ никогда не курили, из этой группы, почти 80% составляют женщины [60,61].

По данным ВОЗ, смертность при ХОБЛ в Российской Федерации составляет 16,2 случая на 100 тыс. человек в год, что сопоставимо с большинством европейских стран [26]. Особенно выраженный рост смертности от

ХОБЛ отмечается среди женщин. По данным статистики, во всем мире от ХОБЛ умирает женщин больше, чем от рака молочной железы и рака легких вместе взятых [62]. Количество женщин, умирающих от ХОБЛ в Соединенных Штатах в настоящее время превосходит количество мужчин [168].

При этом знания о гендерных различиях пульмональных и экстрапульмональных проявлений ХОБЛ, ответа на стандартные фармакологические методы лечения ограничены и существует необходимость увеличения масштаба гендерных анализов терапевтических исследований [72,78].

В определении ХОБЛ появились новые положения: 1) заболевание можно предупредить и лечить; 2) заболевание имеет системные проявления [83,88,90]. Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов болезни [2,15,24]. Исследования, посвященные гендерным аспектам ХОБЛ, находятся еще в периоде становления, при этом мужчины и женщины в разной степени подвержены влиянию факторов риска, и для заболеваний органов дыхания характерен половой диморфизм. Распространенность ХОБЛ во всех возрастных группах составляет в среднем 934 на 100 тыс. человек в год среди мужчин и 733 на 100 тыс. человек в год среди женщин [234]. Однако влияние гендера в этой области изучено недостаточно. Установлено, что ХОБЛ более часто страдают мужчины (56%), по сравнению с женщинами (44%) и этому есть ряд объяснений. Указанные различия по полу, связаны с тем, что мужчины более часто курят и более часто, по сравнению с женщинами, подвергаются влиянию этиологически значимых производственных вредностей.

Известно, что ведущими факторами риска ХОБЛ являются мужской пол, табакокурение и неблагоприятные экологические условия [214,227,228]. Действительно, несколько лет назад этому заболеванию мужское население было подвержено больше. Но с ростом табакокурения женщин, повышением уровня загрязнения воздуха и увеличением числа женщин на производстве, в настоящее время болезнь поражает оба пола почти равномерно [237].



В большинстве случаев вред, наносимый здоровью в результате потребления табака, проявляется лишь спустя много лет или даже десятилетий после начала курения. По статистике, предоставляемой экспертами ВОЗ, в мире насчитывается порядка 1,3 млрд. ежедневно курящих людей. В Великобритании с 1990 по 1997 г. распространенность ХОБЛ возросла на 25% среди мужчин и на 69% среди женщин [223]. Каждый год число новых случаев ХОБЛ среди лиц женского пола растет приблизительно в 3 раза быстрее, чем среди лиц мужского пола. По прогнозам специалистов, распространенность ХОБЛ за 20 лет к 2015 г. увеличится среди мужчин на 43%, а среди женщин на 142% [125]. Исследования, проведенные в западных странах, показывают, что при курении одинакового количества сигарет женщины в большей степени предрасположены к развитию ХОБЛ по сравнению с мужчинами. Различиям у женщин и мужчин при ХОБЛ дается множество объяснений. Так, у женщин дыхательные пути физиологически меньшего диаметра и, например, с каждой сигареты они получают пропорционально больший объем отравляющих веществ («дозозависимый эффект»), снижение функций легких происходит в большей степени [202]. Эмфизема у женщин развивается в более раннем возрасте и сопровождается более выраженными повреждениями легких. Кроме этого, при одинаковом уровне курения женщины предъявляют жалобы на более выраженные респираторные симптомы, чем мужчины и имеют худшие показатели самооценки здоровья. С повышением кумулятивной дозы курения у женщин в большей степени проявляются нарушения функции дыхания. В нескольких независимых популяционных исследованиях (13897 человек с продолжительностью наблюдения 7-16 лет) подтвердилось, что у курящих женщин ежегодное снижение  $ОФВ_1$  превышало таковое у мужчин (10,5 и 8,4 мл соответственно) [128].

Согласно мировой статистике (ВОЗ) Российская Федерация находится на 4-м месте по количеству выкуриваемых сигарет (после Китая, США и Японии) [160]. Курение было больше распространено среди мужчин. Однако стала отмечаться тенденция к незначительному снижению числа курящих

мужчин, в то время как среди женщин это число продолжает расти. Как ожидается, к 2025 г. более 500 млн. женщин будут курить, что составит порядка 20% женского населения планеты [158,164].

Распространенность табакокурения среди нашего населения достаточно высока, а в последние 15 лет стал отмечаться рост этого показателя. Если в середине 1980-х годов доля курящих составляла 3–5%, то в начале 2000-х годов – уже 20–30%. В различных регионах процент курящих женщин составляет от 10 до 50% [6]. В исследовании, проведенном в Китае и посвященном падению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на фоне курения в зависимости от пола больного, в котором принимали участие более чем 4500 человек, наблюдавшихся в течение 24 лет, показано более значимое негативное воздействие табакокурения на легочную функцию у женщин [159]. В отдельных исследованиях доказано, что женщины более чувствительны к воздействию табачного дыма, чем мужчины. Так, в Пекинском респираторном исследовании здоровья, в котором сравнивали 1 618 мужчин и 1 669 женщин среднего и пожилого возраста, доля курящих была выше среди мужчин (78% и 35% соответственно), но показатели лёгочной функции среди женщин оказались ниже, чем среди мужчин [168,224].

В Копенгагенском городском исследовании сердца (ССНS), включавшем 13 897 участников, и национальных исследованиях ГЛОСТРАП (GPS), наблюдавших 4816 человек, уровень избыточного падения легочной функции у больного на каждую выкуренную за год пачку сигарет составил 7,4 мл у женщин и 6,3 мл у мужчин.

Полагают, что лица женского пола по сравнению с лицами мужского пола больше подвержены развитию ХОБЛ вследствие различий в метаболизме сигаретного дыма в их организме. В основе этого может лежать несколько механизмов: увеличение осаждения токсичных веществ в легочной ткани у женщин, ухудшение клиренса и усиление ответной реакции на токсичные вещества. Кроме того, особую роль играют половые гормоны: стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани приводит к усиленному метабо-

лизму сигаретного дыма за счет выработки определенных ферментов (цитохром Р-450), в ходе чего синтезируются оксиданты и окислители. Отмечено, что оксидативный стресс, приводящий к повреждениям легочной ткани, больше выражен у курящих женщин, чем у курящих мужчин [166,219]. Более того, в связи с циклической гормональной активностью у женщин исходно определяется более высокая концентрация провоспалительного интерлейкина-8 (IL-8) по сравнению с мужчинами [137]. Данный цитокин привлекает нейтрофилы в легочную ткань и рассматривается в качестве специфического биологического маркера ХОБЛ. Курение способствует нарастанию уровня IL-8, что приводит к еще большему увеличению содержания нейтрофилов в дыхательных путях [96,222,235].

ХОБЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний и развивается у 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин, в возрасте старше 40 лет этот процент увеличивается и достигает 11,8 % у мужчин и 8,5 % у женщин. Изучение особенностей течения ХОБЛ у женщин позволяет выделить еще один фенотип течения ХОБЛ – “женский пол” [62,134]. В Канаде смертность от ХОБЛ среди женщин выросла наиболее заметно, начиная с 1990 г., и по прогнозам скоро превысит тот же показатель среди мужчин [142]. В США рост летальности от ХОБЛ среди женщин зафиксирован после 1970 г., и к 2000 г. смертность от данного заболевания среди женщин в этой стране впервые превысила таковую среди мужчин [156]. По данным J. Vestbo и соавт. [238], за 10 лет летальность среди мужчин выросла на 17,1% (с 96,3 до 112,8 на 100 тыс. человек), а среди женщин – на 126,1% (с 24,5 до 55,4 на 100 тыс. человек).

По прогнозам многих мировых исследователей, отмеченный в последние десятилетия повсеместный рост смертности от ХОБЛ среди лиц женского пола в ближайшее время, вероятно, будет продолжать расти и опережать тот же показатель среди лиц мужского пола.

Описаны две основные формы ХОБЛ: эмфизематозная и бронхитическая [88]. Опираясь на данные исследования Национального испытания по

лечению эмфиземы (NETT), собравшего более 1,5 тыс. больных, направленных на хирургическую операцию резекции объема легких, F. Martinez и соавт. [223] пришли к выводу, что среди женщин преобладает вторая фенотипическая форма ХОБЛ.

Если судить о тяжести ХОБЛ по частоте госпитализаций, обусловленных основным заболеванием, можно говорить, что у лиц женского пола болезнь протекает тяжелее. Так, риск госпитализации по поводу ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин: в 1,5 раза (относительный риск 1,5–2,1), по данным исследования CCHS, и в 3,6 раза (относительный риск 1,4–9,0), по данным GPS [191]. Более тяжелое течение заболевания у женщин согласуется с данными о большей предрасположенности женщин к развитию ХОБЛ.

Были изучены 702 больные ХОБЛ в отношении факторов риска, ведущих к ХОБЛ, связанных с гендерными различиями в клинической картине и сопутствующими заболеваниями. Кахексия, депрессия более часто встречались у женщин, кроме того женщины были моложе и ХОБЛ сопровождалась большей степенью бронхиальной обструкции. Женщины имели более низкий индекс массы тела, более выраженную обструкцию дыхательных путей и более низкую толерантность к физической нагрузке по сравнению с мужчинами [216,226].

Национальное проспективное исследование пациентов с ХОБЛ в возрасте 50 лет и старше в Швеции анализирует параметр выживаемости и гендерные приоритеты сопутствующих заболеваний по результатам десятилетнего мониторинга 8712 пациентов, 3929 мужчин и 4783 (54,9%) женщин. Коморбидная патология у женщин и мужчин с ХОБЛ имела существенные отличия. Женщины достоверно чаще страдали гипертонией, психическими расстройствами, остеопорозом и ревматоидным артритом, у мужчин преимущественно диагностировали аритмии, ИБС, почечную недостаточность, рак. Такие сопутствующие состояния, как сахарный диабет, церебро-вазкулярные и гастроэнтерологические заболевания, анемии одинаково часто встречались у пациентов с ХОБЛ и не имели гендерных приоритетов. Но при этом установ-

лены различия по поводу других клинических характеристик ХОБЛ: по сравнению с мужчинами, женщины были моложе, имели более низкий средний абсолютный параметр  $ОФВ_1\%$  от должного, большую длительность госпитализаций по поводу обострений [191].

Гендерные аспекты анемии при ХОБЛ практически не исследованы, опубликованы результаты единичных исследований, посвященных этой проблеме.

### **1.3. Хроническая обструктивная болезнь легких, как системное заболевание**

В развитии экстрапульмональных эффектов при ХОБЛ большое значение уделяется роли системного воспаления [1,13,23]. На основании многочисленных фактов выдвинута гипотеза о том, что ХОБЛ можно рассматривать как системное заболевание с аутоиммунным компонентом. Не вызывает сомнений наибольшая выраженность воспалительного процесса, гипоксии, и связанных с ними внелегочных проявлений ХОБЛ при обострении заболевания [18,21,149].

Системные эффекты при ХОБЛ затрагивают организм в целом. Поскольку хроническая обструктивная болезнь легких обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем возрасте, такие пациенты часто страдают другими заболеваниями, связанными или с курением, или с возрастом. Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется повышенным риском развития инфаркта миокарда, стенокардии, остеопороза, переломов костей, инфекций дыхательных путей, депрессии, сахарного диабета, нарушений сна, анемии и глаукомы, рака легких [5,28,59]. Системные проявления усугубляются при прогрессировании заболевания, снижается  $SaO_2$  и изменяется *body*-индекс, оценивающий тяжесть одышки по шкале MRS, индекс массы тела, тест с 6-минутной ходьбой [53,54,57].

Изменяется питательный статус: повышаются энергозатраты в состоянии покоя, нарушается метаболизм аминокислот, формируется комплекс трофологических нарушений. Возникает дисфункция скелетных мышц: раз-

вивается их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности. Причинами возникновения системных реакций у больных ХОБЛ являются воспалительная активность клеток легочной ткани, тканевая гипоксия, влияния одышки на метаболизм, а также табакокурение, промышленные поллютанты, генетические факторы [31,103,144].

Выделяют четыре основных компонента патофизиологии ХОБЛ: воспаление дыхательных путей (депонирование в них нейтрофилов), нарушения мукоцилиарного транспорта (МЦТ), обструкция дыхательных путей, структурные изменения в них (ремоделирование) с поражением паренхимы легких и системные эффекты — эндокринная дисфункция и дисфункция скелетных мышц (с их атрофией), снижение физической активности и массы тела, анемия, остеопороз [37,39,95].

Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока изучены недостаточно. Несмотря на большое число публикаций, остается множество нерешенных вопросов, касающихся расшифровки патогенетических основ заболевания, тактики комплексной терапии его системных проявлений [42,44,55,132].

Thomsen M., Jucalzi A., Decramer M., [143,154,233] исследуют эпидемиологию и клиническое влияние основных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ и утверждают, что эти сопутствующие состояния лишь отражают ХОБЛ как системную патологию.

Данные о приоритетах коморбидности при ХОБЛ неоднозначны [3,32,106]. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания при ХОБЛ включают следующие состояния: беспокойство (депрессия), сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, остеопороз и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [231]. В литературе есть указания и на другой перечень коморбидных состояний ХОБЛ: рак легких, легочный фиброз и хронические заболевания почек, но клиническое значение перечисленных заболеваний с

точки зрения гендерных особенностей, их распространенность в работах не уточняются [33,141].

Большое внимание в качестве сопутствующей ХОБЛ патологии привлекают такие состояния как тревога и депрессия, они обозначаются как наиболее распространенные при ХОБЛ, и доказано, что параметр  $ОФВ_1\%$  коррелирует с повышенным риском формирования этих состояний [65,154].

Но при этом указывается значительный разброс данных о распространенности коморбидных заболеваний в зависимости от изучаемой популяции и методов оценки (самооценка, анкетирование, или клинический анализ) [66,107]. Так распространенность «тревоги» колеблется от 6% до 74% распространенность депрессии варьирует от 8% до 80%, что требует уточнения, включая и гендерные приоритеты.

Факторы риска для формирования сопутствующей патологии включают: инвалидность, кислородозависимость, респираторные симптомы (в основном одышка), курение, низкий социально-экономический класс, семейное положение, и как следствие полиморбидности - низкое качество жизни [108,162,163].

Существуют убедительные доказательства, что сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, сердечная недостаточность, и фибрилляция предсердий), рак легких, легочный фиброз, сахарный диабет, особенности гормонального статуса, язвенная болезнь желудка и ХБП являются неблагоприятными прогностическими факторами при ХОБЛ [30,192,194,208].

Сопутствующая патология широко распространена, является важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ [28,40,198-200].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять отношения между ХОБЛ и множеством сопутствующих заболеваний [145,148]. Кроме того, необходимы исследования, чтобы определить, оптимальное лечение коморбидной патологии. Очевидно, что врачи специалисты по ХОБЛ должны сосредоточить свое внимание не только на управлении самим заболеванием, но также на изучении и управлении сопутствующей патологией,

поскольку она непосредственно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов [92,93,94].

В практической деятельности врачи в основном сталкиваются с больными ХОБЛ уже отягощенными системными воспалительными процессами, т. е. большинство из них являются инвалидами из-за резкого снижения толерантности к физической нагрузке и одышки [80,81,86].

В связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения больных ХОБЛ идет поиск новых направлений диагностики и лечения этого тяжелого заболевания и его системных проявлений [7,50,51]. Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение. Признание экстрапульмональных проявлений ХОБЛ является клинически значимым и может приводить к лучшему пониманию течения заболевания. Наличие внелегочных эффектов позволяет определять ХОБЛ как системное заболевание и изучать его системные проявления [76,87,91].

#### **1.4. Анемия и системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких: клинико-лабораторные особенности**

Анемия является одним из важных сопутствующих заболеваний ХОБЛ. Низкий уровень гемоглобина сильно и независимо связан с повышением функциональной одышки и, следовательно, является важным фактором, определяющим функциональные возможности и низкое качество жизни [22,34,43,110]. Анемия настолько распространенный клинический факт, что часто недооценивается его физиологическое значение при ХОБЛ [49,161,197].

В последнее время большое внимание врачей и исследователей привлекли «вторичные» анемии, сопровождающие различные заболевания: опухоли, инфекции, системные васкулиты, ревматоидный артрит. В широком диапазоне заболеваний сопутствующая анемия все более и более признается фактором риска, связанным с увеличенной смертностью. Хронические заболевания влияют на кроветворение, в результате происходит укорочение про-



должительности жизни эритроцитов и усиление поглощения железа макрофагами [210]. Сокращение продолжительности жизни эритроцитов, как полагают, происходит в результате повышения уровня цитокинов интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухолей (ФНО). Эти цитокины ограничивают ответ на физиологические стимулы синтеза эритропоэтина (ЭПО), в свою очередь, снижение доступности ЭПО приводит к «neocytolysis» или селективному гемолизу предшественников эритроцитов [220]. Эритропоэз также ингибируется подавлением цитокинами ФНО и ИЛ-1 рецепторов трансферрина, что нарушает мобилизацию железа или его использование [221]. Нарушение эритропоэтической функции костного мозга может быть результатом ингибирования IL-1, ФНО производства EPO в почках [215]. Цитокины и хемокины агрессивно влияют на различные уровни кроветворения и, таким образом, играют ключевую роль в формировании анемий хронических заболеваний [213].

Системная воспалительная реакция при ХОБЛ в настоящее время - доказанная концепция Пациенты с ХОБЛ часто демонстрируют повышенные уровни маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный белок, фибриноген, провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 или ФНО), что служит убедительным доказательством возможности формирования анемии, как результата системного воспаления [67,79,85,155].

Приведены научные обоснования следующих фактов: процесс курения и обострения ХОБЛ значительно увеличивают системный воспалительный ответ [99,212,233]. Табакокурение реализует свое влияние на формирование анемии, вероятно, через усиление окислительного стресса, связанного с препятствием производству эритроцитов [68,69].

### **1.5. Анемии, обусловленные хроническими заболеваниями, анализ аспектов возникновения и развития**

Анемии больных с хроническими инфекционными воспалительными процессами не имеют клинических или инструментально-лабораторных симптомов, которые могли бы характеризовать их как самостоятельный вид.

Подобные анемии возможны при различных заболеваниях, в связи с чем их называют вторичными, симптоматическими, подчеркивая роль основного заболевания в их патогенезе. В последнее время обычно употребляют термин «анемии хронических заболеваний», по морфологии эритроцитов они, как правило, носят нормоцитарный характер (АХЗ) [20,29,64,210].

Вторичные анемии встречаются при различных заболеваниях внутренних органов. Перечень заболеваний, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике нормоцитарных анемий, достаточно велик.

Анемии, сопровождающие инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания носят нормохромный, реже умеренно гипохромный характер. Количество ретикулоцитов нормальное или уменьшено. Костный мозг характеризуется нормальным или сниженным количеством эритрокариоцитов, нормальным или повышенным содержанием сидеробластов.

Нередко при анемии хронических заболеваний нарушаются процессы усвоения железа. Например, всасывание железа снижается при лихорадке, может быть заблокирован переход железа из ретикулоэндотелиальных клеток в эритробласты костного мозга или повышено потребление железа при активации ПОЛ бактериями [8,181,190]. Изменения метаболизма железа характеризуются перераспределительным дефицитом железа (снижение сывороточного железа, трансферрина, и повышение содержания сывороточного ферритина) [115,125].

Обсуждались различные патогенетические механизмы развития АХЗ: перераспределение железа, снижение уровня эритропоэтина, «токсические» влияния, иммунный и неиммунный, гемолитический компонент и т.д. Однако стало очевидно, что патогенез этих анемий выглядит гораздо более сложным. Поэтому иногда эту группу анемий называют анемиями со смешанным патогенезом, когда имеется сочетание двух и более факторов [12,70]. Эти факторы можно сгруппировать следующим образом:

- повышенное потребление железа незритроидными клетками, в том числе бактериями,

- активация ингибиторов эритропоэза,
- внутрисосудистый гемолиз, обусловленный ДВС-синдромом,
- кровопотери.

Существует две теории возникновения анемий хронических заболеваний. Одна теория состоит в том, что анемия развивается в связи с отсутствием возможности адекватного ответа на эритропоэтин, альтернативная теория состоит в том, что воспаление вызывает изменение в рециркуляции железа – «reticuloendothelial блок». Интерлейкин-6 рассматривается как центральный посредник анемии хронической болезни (в диапазоне воспалительных заболеваний), он провоцирует «ретикулоэндотелиальный блок» железа, блокирует транспорт железа из двенадцатиперстной кишки [73].

В патогенезе АХЗ определенная роль принадлежит и активации ингибиторов эритропоэза. Ингибиторы эритропоэза - это большое число разнообразных веществ, общим свойством которых является торможение созревания эритроцитов. Выделяют ингибиторы эритропоэза, действующие на уровне межклеточного взаимодействия, например туморонекротический фактор, цитокины и воздействующие на макроуровне среднемолекулярные токсины. Подобный механизм развития анемии хорошо известен у больных с хронической почечной недостаточностью [74,75].

Диагностика АХЗ проводится в два этапа:

- выявление анемического синдрома;
- определение основных патогенетических механизмов его развития у каждого больного.

Решение этой задачи является достаточно сложным процессом и на фоне хронических заболеваний органов дыхания требующим не только стандартных подходов, но и применения дедуктивных методов. В каждом конкретном случае заболевания необходима дифференциальная диагностика с истинной анемией [105].

ХОБЛ традиционно рассматривается, как одна из важнейших причин полицитемии, однако в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ [14].

Первые сообщения о наличии анемии у больных ХОБЛ появились относительно недавно, около 10 лет назад [109], что оказалось несколько неожиданным для исследователей, ожидавших обнаружить у пациентов с дыхательной недостаточностью эритроцитоз.

Впоследствии было показано, что анемия является более частым изменением со стороны эритроидного ростка у больных ХОБЛ, по сравнению с эритроцитозом, и регистрируется у 8–30 % больных [89,111,112].

Одной из первых работ, в которой анализировались возможные механизмы развития анемии при ХОБЛ, можно считать исследование А. Tsantes et al.[109]. Первоначальной целью исследователей было изучение частоты анемии и компенсаторной реакции эритропоэза у клинически стабильных больных ИЛФ и ХОБЛ при наличии у них дыхательной недостаточности. Авторы предположили, что реакция эритроидного ростка костного мозга при каждом из заболеваний будет различна и что у больных ХОБЛ при наличии гипоксемии будет сохраняться вторичный эритроцитоз. Однако, вопреки ожиданию, эритроцитоз при ХОБЛ выявлялся непостоянно, а у ряда больных показатели гемоглобина были даже ниже нормы, несмотря на высокий уровень эритропоэтина в крови. Так, впервые было указано на недостаточный ответ на эритропоэтин у больных ХОБЛ, что авторы объяснили наличием активного воспаления в бронхолегочной системе.

Cote С. и соавторы оценили распространенность анемии на 17% по сравнению с 6% случаев полицитемии среди 683 больных ХОБЛ [173]. В другом исследовании, у 177 больных ХОБЛ распространенность анемии достигала 31%, при этом нормоцитарная нормохромная анемия диагностирована у 58% больных, полицитемия зарегистрирована только у 4,5% пациентов [174,236].

Хроническая обструктивная болезнь легких может сопровождаться анемией, которая вызывает комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания [185,186]. Основной причиной анемии у больных ХОБЛ является системное воспаление. Существует растущий интерес в научной литературе по этому вопросу, но данных все еще недостаточно. Доказано, что сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин [116].

О важной роли системного воспаления в развитии анемии свидетельствуют данные исследования уровней СРБ и ИЛ-6, у больных ХОБЛ эти параметры были значительно выше, чем у больных контрольной группы, не страдавших анемией. Кроме того, активация этих воспалительных посредников может служить регулятором внеклеточного гомеостаза железа и, как полагают, они играют ключевую роль в развитии железодефицитных анемий (ЖДА), поэтому нормоцитарная, нормохромная анемия может стать микроцитарной и гипохромной при прогрессировании заболевания [117,129,131].

Была выявлена обратная корреляция между уровнями гемоглобина и эритропоэтина, что свидетельствует о наличии резистентности к эритропоэтину, т.е. налицо характерная черта анемий хронических заболеваний. Кроме воспаления, свой вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ могут вносить сопутствующие заболевания (эрозии и язвы желудка), курение, прием некоторых лекарственных препаратов (теофиллин может снижать пролиферацию эритроцитов) [118,122].

Феномен анемии при ХОБЛ практически мало изучен. Известны отдельные зарубежные исследования, в которых анализируются лабораторные параметры анемического синдрома у больных ХОБЛ. Недавние исследования показали, что анемия у пациентов с ХОБЛ встречается чаще, чем ожидалось

с преобладанием в диапазоне от 10% до 33% и является независимым предиктором смертности [120,121,123].

Проведено ретроспективное исследование распространенности анемии у больных ХОБЛ в сравнении с больными хронической почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой и онкологическими заболеваниями. Распространенность анемии у больных ХОБЛ составляла 23,1 %, что было сопоставимо с распространенностью анемии, которую выявили у пациентов с ХСН (23,3 %)[124].

Изучены когорты больных ХОБЛ (п - 2524) [220], получавших длительную кислородотерапию в домашних условиях, доля пациентов с анемией составила 12,6%, среди мужчин и 8,2% среди женщин, а доля больных с полицитемией — лишь 8,4%. В исследовании включавшем 101 больного ХОБЛ анемия была выявлена у 13% больных. Stanbrook с соавт. исследовали распространенность анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких [225]. Анемия была определена при параметре гемоглобина <14 g/dl для мужчин и <12 g/dl для женщин. Распространенность анемии при ХОБЛ по данным этого исследования составляла 36 %. По сведениям Park M. и соавт. у 58 больных хронической обструктивной болезнью легких анемия диагностирована в 48 % случаев [205].

Представлены доказательства отрицательной ассоциации между качеством жизни и уровнями гемоглобина у больных ХОБЛ. При этом установлена отличная от других исследований распространенность анемии: у 2704 больных ХОБЛ, она составила 7,3% [137]. Эти данные противоречивы и не являются достаточными для установления распространенности анемии при ХОБЛ. Тем не менее, они дают основание предположить, что анемия у больных ХОБЛ феномен нередкий и должна стать объектом интенсивных исследований, параметр распространенности анемии требует дальнейшего уточнения.

В исследовании Mascitelli L. с соавт. анемия при ХОБЛ диагностирована у 16% пациентов (из 80), доказано, что сокращение выживания эритроци-

тов результат повышения титра цитокинов IL1, IL6, и TNF $\alpha$ . Провоспалительные цитокины уменьшают синтез эритропоэтина, препятствуют усвоению железа и ослабляют ответ костного мозга на действие эритропоэтина [152,153,195].

Один из неотъемлемых характеристик ХОБЛ - возникновение обострений, когда происходит амплификация воспалительной реакции, как локально, так и системно. Существование такого повышенного системного воспаления может ухудшить некоторые внелегочные проявления ХОБЛ, включая анемию [133]. Эти наблюдения показывают, что ЭПО подавляется во время обострения ХОБЛ, что связано с резким усилением системного воспаления и доказательством служит значительное увеличение уровня IL-6 [213].

Клиническое значение анемии у больных ХОБЛ можно оценить на основании продолжительности и качества жизни у этой категории пациентов. В одном из исследований было впервые показано, что наличие анемии при ХОБЛ может быть независимым фактором выраженности диспноэ, снижения толерантности к нагрузке и выживаемости пациентов [165]. При наличии анемии одышка была более выраженной, уменьшалось расстояние в 6-минутном шаговом тесте, сокращалась выживаемость (49 месяцев против 74) по сравнению с пациентами без анемии.

Установлено, что уровень гемоглобина тесно связан с выраженностью диспноэ и снижением толерантности к нагрузке у больных ХОБЛ, следовательно, он является важным вкладом в функциональную активность и качество жизни пациентов с ХОБЛ. По некоторым данным анемия – независимый предиктор летальности [176,187,232].

Было доказано, что анемия, коррелирует с наличием и тяжестью сердечной недостаточности у больных ХОБЛ. Анемия была связана с повышенным сроком госпитализации, уменьшением способности к физической нагрузке и служила независимым неблагоприятным прогностическим фактором смертности [157]. Rhodes C.J. и его коллеги проанализировали последствия анемии у больных в критическом состоянии ХОБЛ, требующем инва-

живной механической вентиляции, было установлено, что низкий уровень гемоглобина был связан с существенно повышенной смертностью в течение первых 90 дней после поступления [217].

Возможно негативное влияние анемии на выживаемость больных ХОБЛ. В исследовании ANTADIR у 2524 пациентов ХОБЛ была выявлена обратная ассоциация между уровнем гематокрита и выживаемостью больных [229], его участниками стали больные, получавшие длительную кислородотерапию под эгидой французской национальной ассоциации лечения хронической дыхательной недостаточности на дому (ANTADIR). В исследовании ANTADIR было показано, что показатель гематокрита у больных ХОБЛ снижался с возрастом и при нарастании выраженности бронхиальной обструкции. В то же время была выявлена тенденция к повышению гематокрита по мере увеличения индекса массы тела больных и положительная корреляция между гематокритом и напряжением  $CO_2$  в артериальной крови. С помощью множественного регрессионного анализа было установлено, что показатель гематокрита оказался независимым и основным фактором выживаемости больных ХОБЛ. Так, 33-летняя выживаемость пациентов была меньше при более низких показателях гематокрита, в то время как полицитемия ассоциировалась с большей выживаемостью больных (24 % пациентов с 33-летней выживаемостью при гематокрите  $< 35$  % против 70 % больных при гематокрите  $> 55$  %). Кроме того, в исследовании ANTADIR была выявлена обратная зависимость между показателем гематокрита, с одной стороны, и частотой госпитализаций и длительностью пребывания в стационаре – с другой. Однако, окончательно не выяснены причинно-следственные связи: способствует ли низкий гематокрит более частым госпитализациям больных или сами по себе частые госпитализации вносят свой вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ? Примечательно, что в более раннем исследовании [169] показатели гематокрита также были достоверно выше у выживших больных (182 пациентов, гематокрит –  $42 \pm 5$  %) по сравнению с умершими (25 человек, гематокрит –  $39 \pm 5$  %).



В когорте стабильной ХОБЛ, используя индекс BODE, множественный регрессионный анализ показано, что основными факторами риска смертности после трех лет наблюдения больных ХОБЛ с анемией были мужской пол, более низкие значения гемоглобина и гематокрита. Пороговые значения гемоглобина, связанные с более высокой смертностью в этом исследовании были: гемоглобин  $\leq 11$  г /дл и гематокрит  $\leq 33\%$  [136].

В исследовании M.John представлены результаты мониторинга 132 424 пациентов с ХОБЛ, анемия установлена у 21% больных, анемия достоверно чаще сопровождалась тяжелым вариантом ХОБЛ и ассоциировалась с повышенной смертностью [109].

В работе иранских ученых (2012 г.) было показано, что распространенность анемии у пациентов с ХОБЛ (27%) выше, чем было установлено в других исследованиях, при этом взаимосвязи между анемией и тяжестью ХОБЛ не установлено [220].

Результаты изучения синдрома анемии у больных ХОБЛ, на фоне коморбидной патологии представлены в работе Провоторова В.М., Авдеевой С.А.(2013 г.). Частота анемии у больных ХОБЛ и ИБС с ХСН II А, Б стадии составила 31,8%, подтвержден преимущественно железодефицитный вариант анемии (94,3%).

В медицине существуют заболевания, которые больше всего снижают уровень общественного здоровья, работоспособности, а так же продолжительности жизни населения. Вокруг таких заболеваний всегда концентрировалась исследовательская работа и практическая деятельность врачей. В кардиологии это инфаркт миокарда, в пульмонологии, кроме рака легкого, хроническая обструктивная болезнь легких. ВОЗ уделяет большое значение развитию науки о качестве жизни (КЖ), как важного инструмента при принятии решений относительно методов лечения, профилактики, научных исследований и подготовки медицинского персонала. ВОЗ рекомендует определять «качество жизни» как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества с учетом культуры и систем цен-

ностей этого общества, с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства. По данным НИИ пульмонологии МЗ РФ КЖ – это степень комфортности человека внутри себя и в рамках общества, в котором он живёт [77,100,178].

Прогрессирование ХОБЛ на фоне анемического синдрома приводит к появлению и нарастанию одышки, кашля, увеличению количества отделяемой мокроты. Утяжеление данных симптомов во многом ограничивает возможность пациентов жить полноценной жизнью [140,201,203,204]. Дыхательный дискомфорт и, как высшая форма его проявления, удушье, сопровождающееся страхом смерти, постоянное ожидание приступа, привязанность к определенным лекарствам с одной стороны и страх перед этими лекарствами с другой, — все это и многое другое делает жизнь больного ХОБЛ, в значительной степени, отличающейся от жизни окружающих и существенно влияет на качество жизни [16,19,35,183]. Результаты многих исследований свидетельствуют, что тревога и депрессия обусловлены не только выраженной одышкой, но и быстрой утомляемостью, нарушением сна, а также курением. Показано, что тревога более выражена у больных ХОБЛ, являющихся активными курильщиками, по сравнению с бывшими курильщиками [36,47,52].

Связь между анемией и качеством жизни в популяционной выборке у 2704 лиц с ХОБЛ подтверждается большим влиянием на физические параметры жизнедеятельности. Представлены доказательства отрицательной связи между параметрами качества жизни и уровнем гемоглобина у пациентов с тяжелой и средне-тяжелой ХОБЛ [106,138,139,207]. Результаты имеют ограничения к интерпретации в связи с отсутствием оценки динамики респираторных симптомов и данных функционального исследования на фоне терапии анемического синдрома [180,182].

В ограниченном числе исследований отмечена прямая коррелятивная связь между симптомами депрессии и одышкой, женским полом, обратная связь с индексом массы тела [127,177,239].

## **1.6. Принципы терапии хронической обструктивной болезни легких и анемии**

Возникает необходимость получения информации о влиянии комплексного оптимизированного лечения не только на показатели функции внешнего дыхания, но и на способность больного адаптироваться к проявлениям болезни, то есть на качество жизни пациентов. Особенно важно оценить влияние гендера на параметры как психологического, так и физического здоровья для формирования индивидуальных протоколов лечения пациентов [184,196].

Основными направлениями в лечении пациентов с ХОБЛ являются снижение влияния факторов риска, проведение образовательных программ, медикаментозное и немедикаментозное лечение. Одна из основных задач лечения – предотвращение дальнейшего ухудшения легочной функции.

В настоящее время значительно изменилось отношение к ХОБЛ как к неизлечимому и быстро прогрессирующему заболеванию. Важным дополнением к современной формулировке заболевания стало положение о том, «ХОБЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить» [97]. Этим подчеркиваются позитивные перспективы для больных и врачей в отношении успеха проводимой терапии.

В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями по ХОБЛ [98,135,171] медикаментозное лечение определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями [172,179].

Спектр лекарственных средств (ЛС), рекомендованных для базисной и реабилитационной терапии больных с ХОБЛ, состоит из ингаляционных длительно действующих бронходилататоров, ингаляционных ГКС, комбинированных препаратов ( $\beta$ 2-агонистов длительного действия и ингаляционных ГКС), антиоксидантов и муколитиков (N-ацетилцистеин) [113,150,170].

Сообщения о результатах терапии анемического синдрома при ХОБЛ единичны. Высокая эффективность антианемической терапии у больных ХОБЛ подтверждена (улучшение качества жизни у обследуемых больных на 40%) в работе Провоторова В.М., Авдеевой С.А. (2011 г.) [69].

Е. Sala (2014 г.) исследовал распространенность и последствия коррекции анемии с применением ЭПО и внутривенного железа у больных ХОБЛ. Анемия встречалась у 43,9% пациентов с ХОБЛ, при этом у 100% анемия была железодефицитной, но амбулаторно не исследовалась и не диагностировалась, при постановке диагноза, как правило, не регистрировалась [188]. Коррекция железодефицита у пациентов с ХОБЛ и ИБС с сердечной недостаточностью, осложнившейся анемией, внутривенным введением препарата железа (Феррум Лек) и п/к введением эритропоэтина привела к достоверному уменьшению ФК ХСН, улучшению качества жизни и увеличению переносимости физических нагрузок, уменьшению одышки, усталости, сердцебиения.

Два исследования показывают, что коррекция анемии у больных ХОБЛ может улучшить физиологические функции и клиническое состояние. Проведен анализ результатов переливания эритроцитарной массы у больных анемией и ХОБЛ, было показано, что коррекция анемического синдрома привела к значительному улучшению скоростных параметров дыхания [211]. В другом исследовании изложены результаты переливания цельной крови у больных ХОБЛ, находившихся на неинвазивной вентиляции с параметрами  $\text{Hb}$  в среднем 87 г/л. Антианемическая терапия позволила повысить уровень гемоглобина до 120 г/л, и всем пациентам удалось успешно завершить процесс вентиляции на 1-4 день после переливания. Изучение влияние уровня гемоглобина на клиническое течение ХОБЛ требует дальнейшего исследования, но в литературе имеются аргументы, которые поддерживают идею, что повышение гемоглобина у больных анемией и ХОБЛ может уменьшить одышку и повысить толерантность к физической нагрузке [230].

В одном из исследований сравнивались показатели минутной вентиляции легких (МВЛ) и работы дыхания после трансфузии эритроцитов 10 больным ХОБЛ и 10 пациентам без легочных заболеваний. У больных ХОБЛ после трансфузии отмечалось улучшение показателей ФВД, в то время как среди больных без легочной патологии изменений в работе дыхания и показателей газообмена не наблюдалось. В то же время улучшение вентиляции легких на фоне трансфузии эритроцитов позволяет предположить, что при повышении уровня гемоглобина происходит снижение динамической гиперинфляции, т. е. имеет место эффект, аналогичный влиянию оксигенотерапии на повышение толерантности к нагрузке у больных тяжелой ХОБЛ [240].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные фармакотерапии ХОБЛ, остается целый ряд нерешенных вопросов по терапии больных с анемическим синдромом, что не позволяет реализовать все возможности управления этим тяжелым хроническим заболеванием. Аспекты терапии анемии с учетом гендерных особенностей оценки эффективности практически не разработаны.

**Таким образом,** в настоящее время, данные о влиянии анемии на течение ХОБЛ, с учетом гендерных особенностей заболевания очень фрагментированы и носят предварительный характер. Реальная распространенность анемии при этом заболевании требует уточнения. Клиническое воздействие анемии на симптомы и эволюцию ХОБЛ, воздействие уровня гемоглобина на физиологические параметры больных и на течение заболевания еще предстоит установить. Анемия – характерная черта клиники ХОБЛ, хотя ее реальная распространенность не определена. Механизмы, участвующие в возникновении анемии при ХОБЛ, изучены недостаточно, можно уверенно говорить о дисбалансе уровня гемоглобина, потому что есть факторы, которые стимулируют эритропоэз, и факторы, которые ограничивают этот процесс. Последние данные подтверждают, что низкие концентрации гемоглобина и гематокрита могут иметь пагубное воздействие на функцию дыхания при ХОБЛ, выживаемость и смертность. Анемия у больных ХОБЛ, как и при

хронической сердечной недостаточности, может иметь негативное прогностическое значение, связанное с повышенной летальностью, снижением выживаемости. Анемия может усугублять диспноэ и ограничение физической активности.

Лечение анемии приведет к улучшению функционального результата, однако, стратегия антианемической терапии требует дальнейшей разработки.

По этим причинам является перспективным изучение анемии при хронической обструктивной болезни легких и определение места антианемической терапии в арсенале средств лечения этого заболевания. Научное сообщество исследователей болезней органов дыхания в последнее время все больше внимания уделяет изучению влияния пола больного на диагностику, течение и лечение ХОБЛ и его системных проявлений. Исследования, посвященные данным вопросам, находятся еще в периоде становления, однако эти начальные шаги уже дают большие надежды ученым и практическим врачам, ведь по прогнозам мировых исследователей, заболеваемость ХОБЛ будет продолжать расти, особенно значимо среди женщин.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных групп

Исследование было проведено с 2012 по 2015 гг. на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, в пульмонологическом отделении БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие.

На начальном этапе был проведен анализ 277 историй болезни пациентов с диагнозом ХОБЛ II и III стадии в периоде обострения, из них 130 женщин, и 147 мужчин, в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст  $67,1 \pm 10,9$  лет), находившихся на лечении в пульмонологическом отделении с 2011 по 2014 год, для выявления сопутствующего анемического синдрома и дальнейшего формирования групп наблюдения. Разделение больных по стадиям ХОБЛ осуществлялось в соответствии с классификацией, приведенной в международной программе GOLD, пересмотр 2007 г.

Анемию диагностировали согласно критериям ВОЗ при уровне гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин (ВОЗ, 2001).

Критериями исключения больных из исследования были:

- крайне тяжелое течение ХОБЛ,
- бронхиальная астма,
- онкологическое заболевание
- гематологическое заболевание,
- аутоиммунное заболевание,
- цирроз печени,
- пациенты, которым назначали теофиллин,

- наличие хронической болезни почек (СКФ  $<60$  мл / мин /  $1.73\text{m}^2$ ),
- больные с установленными источниками кровотечения (осложнения язвенной болезни, неспецифический язвенный колит и др.),
- ранее диагностированные анемии (мегалобластические, апластические, гемолитические),
- терапия ЭПО или переливание крови в течение 3 месяцев до рандомизации,
- введение препаратов железа в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Критериями включения в исследование были:

- наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ХОБЛ (хронический кашель, отделение мокроты, прогрессирующая одышка) (GOLD, 2011);
- ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ меньше 70% от должных величин после пробы с бронходилататором;
- информированное согласие пациента;
- ХОБЛ II и III стадии: ХОБЛ средней тяжести  $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$  от должного; тяжелая ХОБЛ  $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$  от должного;
- наличие абсолютного железодефицита, при этом уровень снижения ферритина менее 15 мкг/л у женщин и менее 20 мкг/л у мужчин, повышение трансферрина более 3,8 г/л.

## **2.2. Клинико-инструментальная и гендерная характеристика групп исследования**

Больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование согласно протоколу стационарного исследования больных ХОБЛ.

Для подтверждения анемического синдрома определяли следующие гематологические показатели на гемоанализаторе («NIHON KONDEN», Япония):

RBC - количество эритроцитов и их морфологию, анемия регистрируется при показателе менее  $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$  у женщин и  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$  у мужчин;



Hb- гемоглобин, при этом легкой степени анемии соответствовали значения Hb от 90 до 119 г/л у женщин и от 90 до 129 г/л у мужчин, средней степени тяжести Hb 70–90 г/л; тяжелой - Hb менее 70 г/л;

Ht -гематокрит, отражает долю эритроцитов в общем объеме крови, анемия подтверждалась при уровне менее 39% у мужчин и менее 35% у женщин;

MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците (снижение регистрировали при MCH менее 24 пикограмм, пг);

MCV -средний объем эритроцита (норма 80-95 фл), снижение объема менее 80 фемтолитров указывало на железодефицитную анемию;

сывороточное железо, определяли колориметрическим методом (норма 6,6-26 мкмоль/л у женщин и 11-28 мкмоль/л у мужчин);

трансферрин - транспортный белок (норма у взрослых до 60 лет 2–4 г/л, старше 60 лет 1,8–3,8 г/л), его концентрация повышается при железодефиците. Показатель использовали при дифференциации железодефицитной анемии от анемии хронических заболеваний (когда этот параметр остается в норме);

ферритин - сывороточный белок, в котором содержится запас железа, необходимый для эффективного эритропоэза, уровень ферритина в сыворотке является наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком дефицита железа, на сегодняшний день ферритин – единственный международно признанный маркер запасов железа. Норма его составляет 10–120 мкг/л- у женщин и 20-250 мкг/л у мужчин.

ОЖСС - общая железосвязывающая способность плазмы (параметр выше 75 мкмоль/л подтверждал железодефицитный характер анемии), показатель отражает общее количество железа, которое может связаться с транспортным белком трансферрином, определяли колориметрическим методом при помощи набора производства ООО «Ольвекс диагностика», Россия.

Железодефицитную анемию диагностировали при снижении сывороточного железа менее 6,95 мкмоль/л у женщин и менее 11,64 мкмоль/л у мужчин, снижении ферритина менее 15 мкг/л у женщин и менее 20 мкг/л у

мужчин, повышении трансферрина более 3,8 г/л. Забор крови для исследования проводили в утренние часы, натощак, для биохимического исследования использовали наборы реагентов «Железо-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), определение ферритина и трансферрина производилось иммунотурбодиметрическим методом.

У всех больных была проведена фиброгастродуоденоскопия, при которой эрозивные и язвенные процессы не были выявлены. При верификации диагноза анемии у всех пациентов исследовался онкомаркер РЭА (раково-эмбриональный антиген) для исключения онкологической патологии. Выбор исследуемого онкомаркера был обусловлен возможностью исключить злокачественные заболевания желудка, толстой кишки, прямой кишки, легких, молочных желез, яичников, матки, простаты. Женщин с подтвержденным диагнозом анемия консультировал гинеколог для исключения гинекологического заболевания.

В дальнейшее исследование вошли 74 пациента с анемией (26,5 %, обследованных пациентов ХОБЛ), соответствующие критериям включения в основную группу наблюдения, из них 44 женщины (59,5%) и 30 мужчин (40,5%), то есть у женщин, страдающих ХОБЛ II и III стадии, анемия выявлена достоверно чаще (33,7%), чем у мужчин (20,4%) (рис.1). 49 больных основной группы получали дополнительно к стандартной терапии ХОБЛ эритропоэтин (ЭПО) и сорбифер дурулес (при подтверждении железодефицитного характера анемии).

Следует подчеркнуть тот факт, что диагноз анемии был установлен у всех пациентов основной группы только в стационаре (100% больных), и ни в одном случае в направлении из поликлиник не указывался. В анамнезе не получено сведений о предшествующей терапии анемии в периоде амбулаторной реабилитации пациентов.

Для определения гендерных различий пациентов с ХОБЛ и анемией и без анемического синдрома проведено сравнение с контрольной группой пациентов ХОБЛ II и III стадии -55 больных, 29 мужчин и 26 женщин, у которых анемия не подтверждалась.

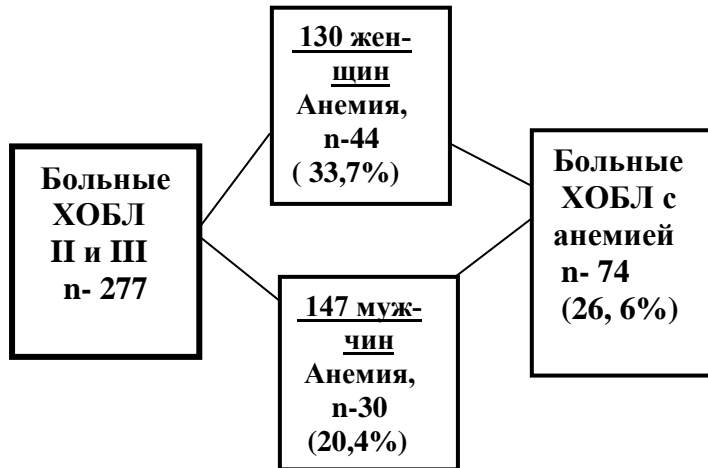


Рис.1. Формирование основной группы исследования.

Группы были сопоставимы по основным антропометрическим, клинико-anamнестическим показателям, получаемой стандартной терапии, данным инструментального обследования.

Данные распределения больных по группам, возрасту и полу с учетом пола представлены на рис.2.



Рис.2. Распределение обследованных больных по группам.

Стандартная терапия ХОБЛ назначалась в соответствии с рекомендациями GOLD (2011 г), больные получали пролонгированные ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (формотерол) в сочетании с холинолитиками длительного действия (Спирива), ИГКС (будесонид), отхаркивающие препараты (лазолван, флуимуцил).

Пациентам с ХОБЛ и анемией дополнительно назначали антианемическую терапию препаратом эритропоэтина, международное непатентованное название - эпоэтин бета (Москва), который вводили подкожно, из расчета 50 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения нормальных показателей гемоглобина, затем еженедельно на протяжении 3 месяцев назначали поддерживающую индивидуальную дозу ЭПО. Рекомбинантный эритропоэтин человека (очищенный гликопротеин), являющийся гематopoэтическим фактором роста, получен методом генной инженерии, увеличивает число эритроцитов, действует на поздние предшественники эритроцитов и является фактором терминальной дифференцировки эритроидных клеток, стимулирует синтез гемоглобина в клетках, не оказывает влияния на лейкопоз. Рекомбинантный эритропоэтин не отличается от природного гликопротеинового гормона эритропоэтина человека, как по биологической активности, так и иммунологически. Опыт клинического применения эритропоэтина до настоящего времени не выявил фактов фармакологической несовместимости с другими лекарственными препаратами. В период лечения постоянно контролировали уровень артериального давления (АД), так как возможным побочным эффектом может быть кратковременное повышение артериального давления.

Сорбифер дурулес назначали только при подтверждении железодефицитного характера анемии. Железосодержащий препарат должен обладать минимальным количеством побочных эффектов, иметь простую схему применения, наилучшее соотношение эффективность/цена, оптимальное содержание железа, наличие факторов, усиливающих всасывание и стимулирующих гемопоэз. Этим качествам сорбифер соответствует в полной мере и поэтому был избран для комплексной антианемической терапии. Кроме того,

лекарство относится к железосодержащим препаратам для перорального приема с доказанной эффективностью. Показания к парентеральному введению препаратов железа возникают при непереносимости пероральных препаратов, нарушении всасывания (неспецифический язвенный колит, энтерит), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения, при тяжелой анемии. Таковых показаний у наших пациентов не было. Сорбифер обеспечивает поэтапное высвобождение активного ингредиента (ионов железа) в течение длительного времени. Пластиковый матрикс таблеток сорбифер дурулес полностью инертен в пищеварительном соке, но распадается под действием кишечной перистальтики, когда и высвобождается активный ингредиент. Аскорбиновая кислота способствует улучшению всасывания железа. Курс лечения препаратом железа осуществляли 3 месяца, от 100 мг до 300 мг двухвалентного железа в сутки в зависимости от степени тяжести анемии.

Состав препарата:

железа сульфат (II)	320 мг,
что эквивалентно содержанию Fe <sup>2+</sup>	100 мг
аскорбиновая кислота	60 мг

Для предотвращения перегрузки железом (уровень ферритина более 500 мкг/л, насыщенность трансферрина более 50% или гемоглобин более 160 г/л), показатели определяли 1 раз в неделю в фазу коррекции и 1 раз в 4 недели в фазу стабилизации (3 мес.).

### **2.3. Дизайн исследования**

Дизайн исследования иллюстрирует рис. 3.

Всем больным было выполнено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, проведен сбор анамнеза, анализ жалоб, физикальный осмотр с определением ИМТ, исследование спирографии и проба с бронходилататором. Субъективную оценку кашля проводили с помощью визуальной

аналоговой шкалы (ВАШ). На линейке длиной 10 см. пациент обозначал степень тяжести кашля: 0 - соответствует отсутствию кашля, 10 см – самому сильному кашлю. Один сантиметр оценивался 1баллом.

Для оценки динамики толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовали тест ходьбы в течение 6 мин (ТШМХ) до и после лечения. При проведении 6-минутной шаговой пробы больному ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин (по измеренному [30 м] и размеченному через 1 м коридору в своем собственном темпе), после чего пройденное расстояние регистрируется. Пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста, они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Перед началом и в конце теста оценивали одышку по шкале Борга.



Рис.3. Дизайн исследования

Для субъективной оценки одышки использовали шкалу Борга. Пациент выбирал одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывал после выполнения теста 6-минутного ходьбы.

- 0 - Отсутствует / очень, очень слабая (едва заметная)
- 1 - Очень слабая
- 2 - Слабая
- 3 - Умеренная
- 4 - Более тяжелая
- 5 - Тяжелая
- 6 - Очень тяжелая
- 7 - Очень, очень тяжелая
- 8 - Максимальная

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на спирографе MasterScreen (Erich Jaeger, Германия) с пробой на обратимость бронхообструкции и включало определение: постбронхолитического объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), жизненной емкости легкого (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>. Для оценки степени тяжести ХОБЛ и обратимости обструкции бронхиального дерева использовали пробу с ингаляционным бронходилататором - бета2-агонистом короткого действия (беротек 200 мкг) с измерением ОФВ<sub>1</sub> через 15 минут после ингалирования препарата.

Уровень СРБ определяли количественным методом на иммуноферментном ридере Ц-01 (Россия) с использованием реактивов «СРБ ИФА» («Olvexdiagnosticum», Санкт-Петербург). Норма СРБ составляет по данной методике менее 6 мг/л.

Выраженность респираторных симптомов: кашель, продукция мокроты, одышка, оценивались с использованием формализованных балльных шкал.

Всем пациентам подсчитывали индекс пачка-лет (ИПЛ), который отражает длительность и интенсивность курения:

$$\text{ИПЛ} = \frac{(\text{число выкуриваемых сигарет в день}) \times (\text{стаж курения})}{20}$$

#### 2.4. Методы исследования качества жизни больных

Качество жизни исследовали с помощью опросника SF-36. Оценка КЖ проводилась в период ремиссии заболеваний во время профилактических амбулаторных осмотров пациентов, не ранее 1 месяца после выписки из стационара методом самоанкетирования по опроснику SF-36. На основании результатов анкетирования осуществлялся расчет 5 показателей, характеризующих физический статус пациентов:

- a) PF физическая активность.
- b) RP физические факторы в ограничении жизнедеятельности.
- c) BP боль.
- d) GH общее здоровье.
- e) V жизнеспособность.

и 5 параметров, характеризующих психо-социальный статус пациентов:

- a) RE эмоциональные проблемы в ограничении жизнедеятельности.
- b) SF социальная активность.
- c) MH психическое здоровье.
- d) GH общее здоровье.
- e) V жизнеспособность.

Два последних показателя определяются как физическим, так и психическим статусом больного. Параметры общего КЖ оценивались по 100-балльной шкале, при этом такие показатели КЖ как PF, GH, V, SF, MH оценивались как «прямые», то есть, чем выше оценка, тем лучше КЖ пациента, а RP, BP, RE как «обратные» критерии, то есть, чем выше значение параметра, тем более низкие параметры качества жизни.

Все пациенты были ознакомлены со структурой проводимого исследования, его целями и задачами, проинформированы о проведении необходимых диагностических и лечебных процедур, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.



Клинико-демографические характеристика основной и контрольной групп больных представлены в таблице 1, очевидны достоверные отличия по параметрам анемического синдрома.

Таблица 1

Отдельные клинико-демографические характеристики пациентов групп сравнения с ХОБЛ II и III стадии

Показатели ХОБЛ II и III	Параметры	
	Основная группа (n – 74)	Контрольная группа (n – 55)
Пол, м/ж (%)	40,5/59,5	52,7/47,3
Возраст, лет	68,1 ± 10,6	69,1 ± 8,9
Нв, г/л	93,2±9,1*	133,1±10,1
Нт, %	32,1±2,1*	42,1±3,7
RBCx10 <sup>12</sup> /л	2,8±0,2*	3,9±0,3
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	21,5±2,2*	25,5±2,1
ОФВ1%Д	49±11*	57±12

\* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Всем больным, принявшим участие в исследовании, проводили физикальный осмотр, клинико-инструментальные и лабораторные исследования в динамике наблюдения, в течение 12 недель антианемической терапии, по завершении 3-х и 12-и месячного мониторинга исследовали динамику клинико-лабораторных параметров пациентов групп сравнения. Клинико-инструментальное исследование больных ХОБЛ проводилось в период относительной ремиссии и отсутствия признаков обострения воспалительного процесса. До начала терапии и в конце года наблюдения оценивали количество обострений и качество жизни по данным опросника SF-36.

Целью контрольных осмотров являлась оценка эффективности проведенного курса медикаментозной антианемической терапии в основной груп-

пе по сравнению с группой пациентов, не получавших коррекцию анемии. Важным критерием эффективности антианемической терапии являлась регистрация ответа на терапию по строго фиксированным критериям (рекомендации ВОЗ, 2001, WHO/NHD. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control: A guide for programme managers, 2001): Hb должен увеличиться на 10 г/л, а гематокрит – на 3% в конце 4-й недели лечения, дальнейшую терапию продолжали в течение 3 месяцев под контролем клинико-лабораторных параметров.

Для сравнения анализировали следующие параметры:

1. Клинические симптомы ХОБЛ и сопутствующей анемии: субъективные ощущения (слабость, утомляемость, возможно ослабление внимания, ухудшение памяти, снижение умственной работоспособности, снижение эмоционального тонуса, головокружение, мышечная слабость). Объективные симптомы сидеропенического синдрома: сухость кожи, ломкость волос и ногтей, трещины в углах рта, глоссит.
2. Оценку эффективности комплексной терапии у больных основной группы в сравнении с группой контроля проводили через 3 месяца, по завершении курса антианемической терапии с учетом следующих критериев:
  - динамика ИМТ, показателей спирограммы
  - исследование теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ), для оценки толерантности к физической нагрузке.
  - динамика кашля по ВАШ, одышки по Borg,
  - динамика гематологических параметров,
  - динамика параметра СРБ для оценки степени активности воспалительного процесса.

При этом уточняли возможные гендерные отличия в эффективности проведенной терапии.

Отдаленные результаты лечения исследовали через 12 месяцев наблюдения с учетом следующих критериев:

- динамика ИМТ, показателей спирограммы
- исследование теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ),
- кашель по ВАШ, одышка по шкале Borg,
- частоты и длительности обострений и связанных с этим госпитализаций у мужчин и женщин;
- качество жизни по данным опросника SF-36 у мужчин и женщин.

## **2.5. Методы статистической обработки информации**

Для оценки результатов осуществлялось сравнение анализируемых параметров с помощью статистических методов исследования. При наличии исходных численных данных сравнение выполнено с использованием t-критерия Стьюдента, при наличии частотных таблиц – с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона. При использовании t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различия параметров в сравниваемых группах, по каждому показателю рассчитывалось выборочное среднее и производилось сравнение выборочных средних для групп сравнения.

Для оценки различия двух групп по ряду характеристик, представленных в виде частотной таблицы, использовался критерий Пирсона  $\chi^2$  с последующим применением точного критерия Фишера. Таким образом, предложенные критерии использовались для сравнения эффективности различных схем лечения, когда исходные данные в сравниваемых группах представлены как в качественном, так и в количественном виде.

Для определения степени статистической связи между показателями больных ХОБЛ использовали корреляционный анализ. Для данных имеющих распределение, близкое к нормальному, для оценки взаимосвязи показателей рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона, в остальных случаях – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для моделирования

наиболее значимых взаимосвязей строились регрессионные модели, при этом осуществлялось построение 27 различных видов моделей и выбиралась наиболее эффективная, на основе анализа значений коэффициента детерминации ( $R^2$ ), характеризующего качество регрессионной модели (коэффициент детерминации показывает, какая доля общей вариации выходной переменной  $y$  обусловлена зависимостью её от входной переменной  $x$ ).

Все расчеты выполнены с использованием программ MS Excel 2010, Statistica 8.0 и Statgraphics Centurion XVI (Version 16.2.04).

### **ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЯВЛЕНИЙ ХОБЛ С АНЕМИЕЙ**

#### **3.1. Распространенность анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом гендерных различий**

Проведен анализ 277 историй болезни пациентов с диагнозом ХОБЛ II и III стадии в периоде обострения, из них 130 женщин, и 147 мужчин, в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст  $67,1 \pm 10,9$  лет), находившихся на лечении в пульмонологическом отделении с 2012 по 2014 год, для выявления сопутствующего анемического синдрома и дальнейшего формирования групп наблюдения. Разделение больных по стадиям ХОБЛ осуществлялось в соответствии с классификацией, приведенной в международной программе GOLD, пересмотр 2007 г.

Среди 277 больных ХОБЛ II и III стадии в периоде обострения по данным гемограммы и в полном соответствии с критериями включения в основную группу исследования анемия выявлена у 74 пациентов (Hb менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин). Таким образом, распространенность сопутствующей анемии при ХОБЛ по нашим данным составила 26,5%. При этом среди женщин с диагнозом ХОБЛ II и III стадии анемия верифицирована у 44 больных (33,7%), то есть у каждой третьей пациентки, анемия у мужчин подтверждена достоверно реже - у 30 больных (20,7%) ( $p < 0,05$ ).

В основную группу наблюдения вошли 44 пациентки (59,5%) и 30 пациентов (40,5%) с диагнозом ХОБЛ II и III стадии и анемией.

#### **3.2. Анализ клинико-инструментального и лабораторного статуса больных ХОБЛ с анемией**

Для определения гендерных различий проведено сравнение клинико-лабораторных и функциональных параметров 74 больных основной группы с

данными 55 больными ХОБЛ II и III стадии без анемического синдрома, 29 мужчин (47,3%) и 26 женщин (52,7%), контрольной группой пациентов.

Сравнительная характеристика возрастного состава больных ХОБЛ с анемией мужчин и женщин представлена в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных ХОБЛ с анемией мужчин и женщин по возрасту

Возраст, лет	Больные ХОБЛ II и III с анемией, n-74	
	Женщины, (%) n – 44 (59,5%)	Мужчины, (%) n - 30 (40,5%)
40-60	19(43,1)	7 (23,3)*
61-70	12 (27,2)	9 (30)
71-80	13 (29,7)	14(46,7)*

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Установлено, что среди больных ХОБЛ с анемией, как у женщин, так и у мужчин преобладают лица пожилого возраста. Анемия в возрастной группе пациентов старше 60 лет у женщин подтверждена в 56,9% случаев и в 76,7% у мужчин. Но при этом женщины в возрасте от 40 до 60 лет среди больных ХОБЛ с анемией встречаются достоверно чаще (43,1%), чем мужчины (23,3%) ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание, тот факт, что у мужчин старшей возрастной подгруппы (старше 71 года) анемия подтверждена значительно чаще, чем у женщин того же возраста (46,7%, по сравнению с 29,7%,  $p < 0,05$ ). Средний возраст женщин, больных ХОБЛ и анемией, был меньше -  $59,1 \pm 7,8$  лет, против  $71,3 \pm 8,5$  лет у мужчин основной группы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, женщины более склонны к более раннему дебюту анемического синдрома при ХОБЛ, чем мужчины.

Сравнительная характеристика гендерного возрастного состава больных основной и контрольной групп представлена в таблице 3.

Распределение больных основной (n -74, с анемией)  
и контрольной групп (n -55, без анемии) по возрасту и полу

Возраст, лет	Женщины основной и кон- трольной групп, n -70		Мужчины основной и кон- трольной групп, n -59	
	ХОБЛ с ане- мией (%) n - 44	ХОБЛ без анемии (%) n - 26	ХОБЛ с ане- мией (%) n - 30	ХОБЛ без анемии (%) n - 29
40-60	21(47,7)*	9(34,6)	7 (23,3)*	5(17,2)
61-70	11 (25)	10 (38,4)	9 (30)	11(37,3)
71-80	12 (27,3)*	7 (27)	14(46,7)*	13(45,5)

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

При анализе возрастных характеристик установлено, что ХОБЛ как с анемией, так и без анемического синдрома преобладает в старшей возрастной группе (61-80 лет): 52,3% и 65,4% (женщины); 76,7% и 82,8% (мужчины). Но важно отметить тот факт, что в основной группе женщин в возрасте 40-60 лет было статистически больше, чем мужчин того же возраста, при этом в возрастной группе 71-80 лет мужчин с анемией, было достоверно больше, чем женщин ( $p < 0,05$ ).

Средний возраст женщин, больных ХОБЛ и анемией, был меньше по сравнению с пациентками контрольной группы:  $59,1 \pm 7,8$  лет и  $65,7 \pm 6,7$  лет ( $p < 0,05$ ). Средний возраст мужчин, больных ХОБЛ и анемией и пациентов контрольной группы достоверно не отличался:  $71,3 \pm 8,5$  лет по сравнению с  $73,3 \pm 7,7$  лет.

Структура хронической обструктивной болезни легких по степени тяжести имела следующие различия в основной и контрольной группах.

Как в основной, так и в контрольной группе преобладали пациенты средней тяжести ХОБЛ: основная группа ХОБЛ II - 42 пациента из

74(56,7%), ХОБЛ III -32 пациента (43,3%); контрольная группа ХОБЛ II – 41 больных из 55(74,5%), ХОБЛ III -14 больных (25,5%), при этом тяжелых больных ХОБЛ с анемией было достоверно больше по сравнению с контрольной (43,3% против 25,5 %), ( $p<0,01$ ).

Таблица 4

Структура ХОБЛ по степени тяжести у мужчин и женщин групп сравнения

Стадия ХОБЛ	Больные ХОБЛ с анемией, n -74		Больные ХОБЛ без анемии, n -55	
	Женщины n - 44 (%)	Мужчины n - 30 (%)	Женщины n -26(%)	Мужчины n - 29 (%)
II стадия (среднетяжелая ХОБЛ)	25(56,3±2,1) *	17(43,7±1,9) *	22(53,6±1,1) *	19(46,4±0,8) *
III стадия (тяжелая ХОБЛ)	19(59,3 ±1,8) **	13(40,7±2,5) *	4 (28,6±0,7) **	10 (71,4±1,3)*

*Примечание: \*\* - достоверность различий  $p<0,01$ ; \* - достоверность различий  $p<0,001$*

Подтвержден и гендерный диморфизм по степени тяжести ХОБЛ групп сравнения. В основной группе ХОБЛ тяжелой стадии чаще встречалась у женщин (59,3% против 40,7% у мужчин,  $p<0,05$ ), в контрольной группе тяжелых больных мужского пола было статистически больше, чем женщин (71,4% против 28,6%,  $p<0,05$ ).

Обращает на себя внимание, тот факт, что женщин, больных ХОБЛ с анемией, больше, чем мужчин независимо от степени тяжести основного заболевания. При этом динамики количества женщин и мужчин при повышении степени тяжести ХОБЛ в основной группе не установлено ( $p>0,05$ ), в контрольной группе очевидно увеличение количества мужчин с ростом степени тяжести ХОБЛ ( $p<0,05$ ) (таблица 4).



При анализе анамнестических данных, женщины основной группы в среднем считали себя больными в течение  $14,5 \pm 2,1$  лет, тогда как в группе мужчин этот показатель был значительно больше -  $24,7 \pm 2,6$  лет, ( $p < 0,01$ ). Длительность ХОБЛ у больных основной группы с разными стадиями заболевания в зависимости от пола представлена в таблице 5.

Таблица 5

Длительность ХОБЛ с анемией в зависимости от стадии заболевания

Больные ХОБЛ и анемией	Длительность ХОБЛ, годы	
	2 стадия, лет	3 стадия, лет
Женщины, n - 44	$10,1 \pm 1,7^*$	$21 \pm 2,7^{**}$
Мужчины, n - 30	$19 \pm 2,1$	$32,3 \pm 3,1$

*Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$ , \*\* - достоверность различий  $p < 0,01$  по сравнению с группой мужчин, больных ХОБЛ*

Таким образом, ХОБЛ с анемией в группе женщин на момент исследования характеризовалась достоверно меньшей продолжительностью, чем в группе мужчин.

При анализе данных анамнеза у пациентов основной группы длительность заболевания с момента появления первых симптомов, (кашель по утрам, отделение мокроты) до возникновения симптомов затруднения дыхания в среднем составила у женщин -  $6,5 \pm 2,9$  лет, у мужчин -  $22,4 \pm 8,9$  лет ( $p < 0,05$ ) (рис.4).

Таким образом, распространенность сопутствующей анемии при ХОБЛ по нашим данным составила 26,5%. При этом среди женщин с диагнозом ХОБЛ II и III стадии анемия верифицирована у 44 больных (33,7%), то есть у каждой третьей пациентки, анемия у мужчин подтверждена достоверно реже - у 30 больных (20,7%) ( $p < 0,05$ ). Установлено, что среди больных ХОБЛ с анемией, как у женщин, так и у мужчин преобладают лица пожилого возраста. Число больных ХОБЛ с анемией старше 60 лет составило 56,9% в группе

женщин, и 76,7% в группе мужчин. Но при этом женщины в возрасте от 40 до 60 лет среди больных ХОБЛ с анемией встречаются достоверно чаще (43,1%), чем мужчины (23,3%), ( $p < 0,05$ ), женщины более склонны к раннему дебюту анемического синдрома при ХОБЛ. Подтвержден и гендерный диморфизм по тяжести течения ХОБЛ групп сравнения. В основной группе ХОБЛ тяжелой стадии чаще встречалась у женщин (59,3% против 40,7% у мужчин,  $p < 0,05$ ).

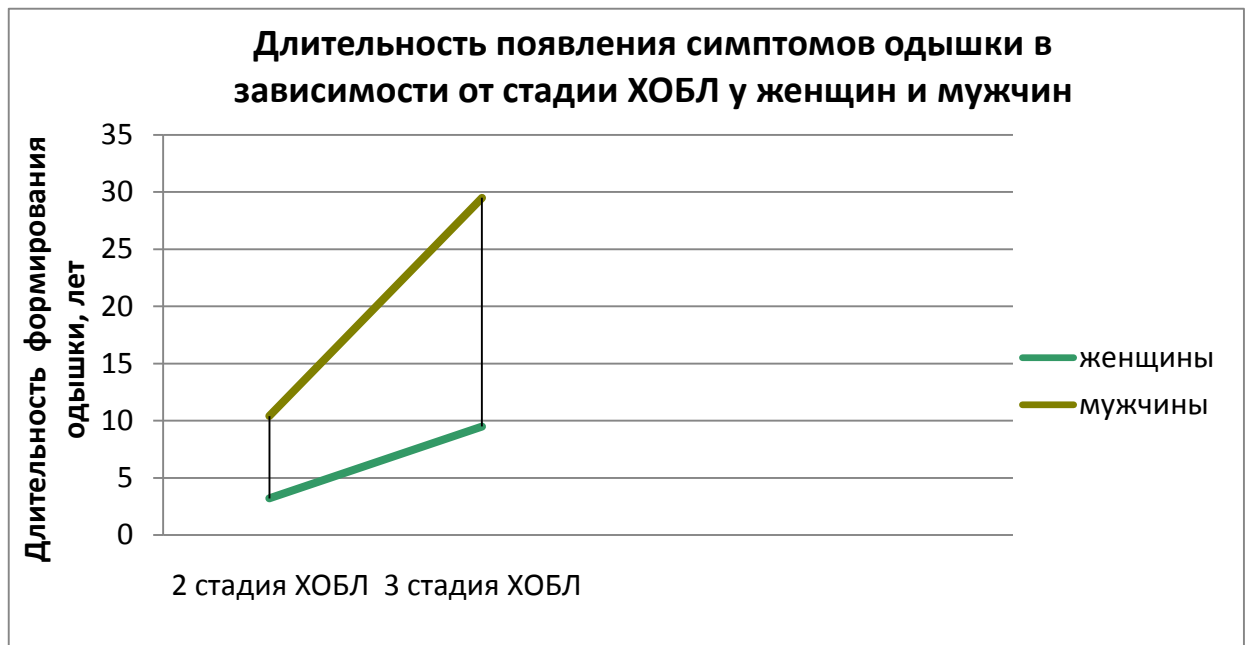
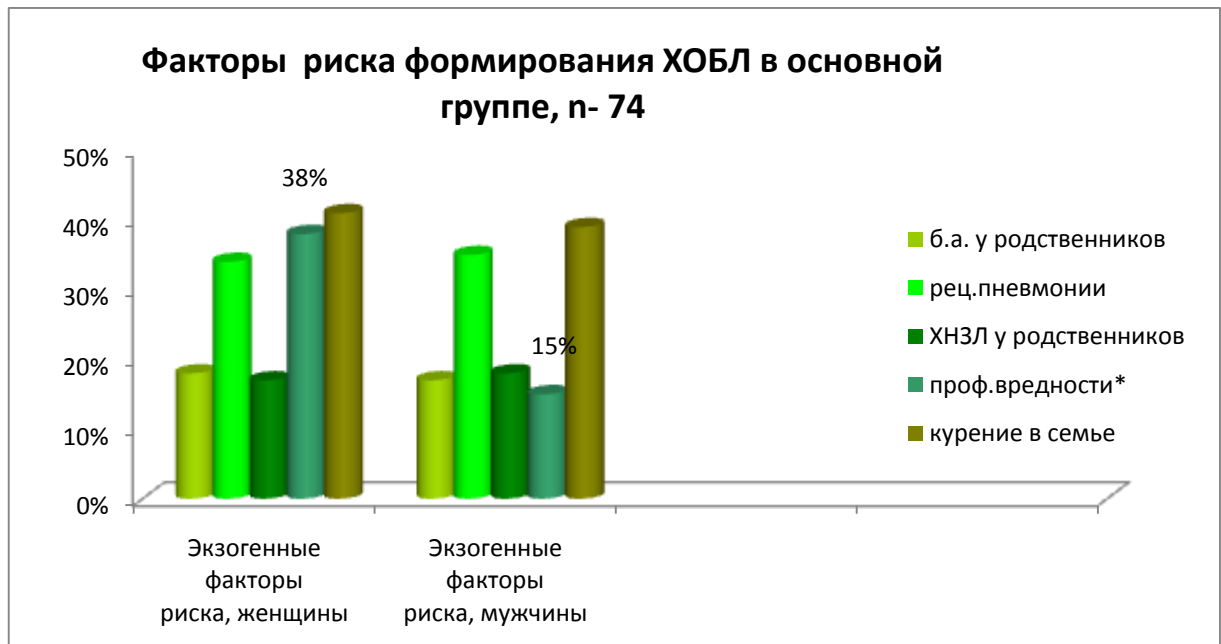


Рис. 4. Длительность симптомов до возникновения затруднения дыхания на разных стадиях ХОБЛ в группах женщин и мужчин основной группы.

Отличительной особенностью ХОБЛ с анемией у женщин по данным нашего исследования является меньшая продолжительность по времени с момента появления первых симптомов заболевания (кашель в утренние часы, отделение мокроты) до появления субъективных признаков обструкции.

При сборе анамнеза у больных ХОБЛ основной и контрольной групп активно выявлялись экзогенные факторы риска. Мужчины, больные ХОБЛ, чаще отмечали наличие таких неблагоприятных производственных факторов как работа в условиях низких температур, контакт с ароматическими углево-

дородами (работа водителя, маляра). Среди женщин, достоверно чаще, чем у мужчин встречались работницы профессий, не имеющих производственных вредностей, в том числе и домохозяйки. Образовательный ценз был выше у женщин, чем у мужчин. Частота встречаемости факторов риска формирования бронхообструктивной патологии у обследованных больных основной группы с учетом гендерного диморфизма приведена на рис.5.



*Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,01$ .*

Рис.5. Факторы риска формирования ХОБЛ у пациентов основной группы по гендерному признаку

Перечисленные гендерные особенности анамнеза характерны в равной степени, как для больных с анемическим синдромом, так и без него.

Проведено сравнительное исследование такого фактора риска, как табакокурение у пациентов групп наблюдения (таблица 6).

Исследование показало, что курящие женщины среди больных ХОБЛ с анемией и без анемии встречались одинаково часто (67% и 68%), но достоверно реже, чем курящие мужчины основной и контрольной групп (89% и 88%),  $p < 0,05$ . Среди курящих мужчин преобладающее большинство (92,4%) принадлежало к группе «злостных» курильщиков, то есть общее количество

пачек/лет составило более 25, в среднем  $37,5 \pm 10,5$ , у женщин групп исследования «злостных курильщиц» выявилось 68,6%, при этом интенсивность курения была достоверно ниже, чем у мужчин и составила в среднем  $15,3 \pm 7,2$  пачек/лет,  $p < 0,05$ . Средний возраст начала курения у женщин и мужчин в обеих группах достоверно не отличался и составил  $25,6 \pm 5,6$  и  $23,5 \pm 4,7$  лет соответственно. Среди некурящих женщин 22,7 $\pm$ 4,2% отмечали наличие такого фактора, как многолетнее пассивное курение (более 15 лет). Среди женщин «бывших» курильщиц не зарегистрировано, среди мужчин 17,4 $\pm$ 3,1 были бывшие курильщики.

Таблица 6

Наличие в анамнезе табакокурения в группах мужчин и женщин основной и контрольной групп

Больные ХОБЛ с анемией /без анемии, n	Табакокурение в анамнезе	
	Да(%)	Нет (%)
Женщины, n (44/26)	67,4 $\pm$ 4,7 (68,8 $\pm$ 5,9) * 32,6 $\pm$ 4,7	32,6 $\pm$ 4,7(31,2 $\pm$ 4,7)
Мужчины, n (30/29)	89,8 $\pm$ 2,6(88,6 $\pm$ 4,1) *	10,2 $\pm$ 2,1(11,4 $\pm$ 3,1)

*Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$*

Таким образом, по данным исследований, установлено, что женщины, больные ХОБЛ с анемией начинали курить в том же возрасте, что и мужчины, но злоупотребляли табакокурением реже, чем мужчины, характеризовались меньшим количеством пачек/лет, выкуривали меньше сигарет в день, однако при этом не желали отказываться от пагубной привычки.

В нашем исследовании проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ с анемией. В целом по группе 65 (92%) больных имели сопутствующие заболевания, в среднем  $3,9 \pm 2,1$  хронических заболеваний на пациента. Половой диморфизм достоверно подтвержден: число коморбидных состояний у женщин было больше, чем у мужчин ( $p < 0,01$ ) и увеличивалось с возрастом (таблица 7). Более половины

пациентов имели 3 и более сопутствующих хронических заболевания. Определены гендерные отличия по частоте нозологий коморбидной патологии. Мужчины чаще болеют ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, аритмиями, женщины чаще страдают от сопутствующей артериальной гипертензии, депрессии, бронхиальной астмы, заболеваний щитовидной железы ( $p < 0,01$ ) (таблица 8).

Таблица 7

Частота сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ и анемией (n-74)  
в зависимости от возраста и пола

Возраст (лет)	Мужчины, n -30	Женщины, n -44	Всего, n -74
40-60	2, 42± 0,61	2,48± 1,23*	2,44± 1,36
61-70	3, 24± 1,12	3,98± 1,72*	3,49± 1,14
71-80	4,17± 2,19	4,60± 1,82*	4,34± 2,07

*Примечание:*\* - достоверность различий  $p < 0,01$

Сравнение коморбидной патологии у больных основной и контрольной групп позволило установить, что у больных без анемии чаще встречаются неврологические и эндокринные заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые заболевания в группах по частоте достоверных отличий не имели (таблица 9).

Таким образом, с возрастом происходит увеличение ассоциированной патологии, при этом у женщин, больных ХОБЛ и анемией в отличие от мужчин, отягощенность полиморбидным фоном более значительная. У женщин чаще возникает ассоциация с артериальной гипертензией и депрессией, в то время как у мужчин преобладает сочетание с ишемической болезнью сердца и аритмиями,  $p < 0,05$ .

При сравнительном анализе анамнестических данных выявлено, что у 20,59± 3,56% женщин основной группы возникали частые обострения хронической обструктивной болезни (3 и более раз в год), этот параметр регистрировался только у 10,46±1,34% мужчин, т.е. для пациенток «частые обострения» были характерны в большей степени.

Распространенность коморбидной патологии у больных с ХОБЛ  
и анемией (n-74) в зависимости от пола

Сопутствующие заболевания (%)	Мужчины, n -30	Женщины, n -44
Артериальная гипертензия	32,14	47,32*
Депрессия	9,31	26,42*
Аритмия	27,34*	18,11
Заболевания щитовидной железы	9,67	21,38*
ИБС	21, 54*	8,92
Атеросклероз	10,56*	5, 77
Астма	3,64	13,31*
ХСН	7,83	8,26
Цереброваскулярные нарушения	6,91	7,80
ГЭР	2, 81	3,14

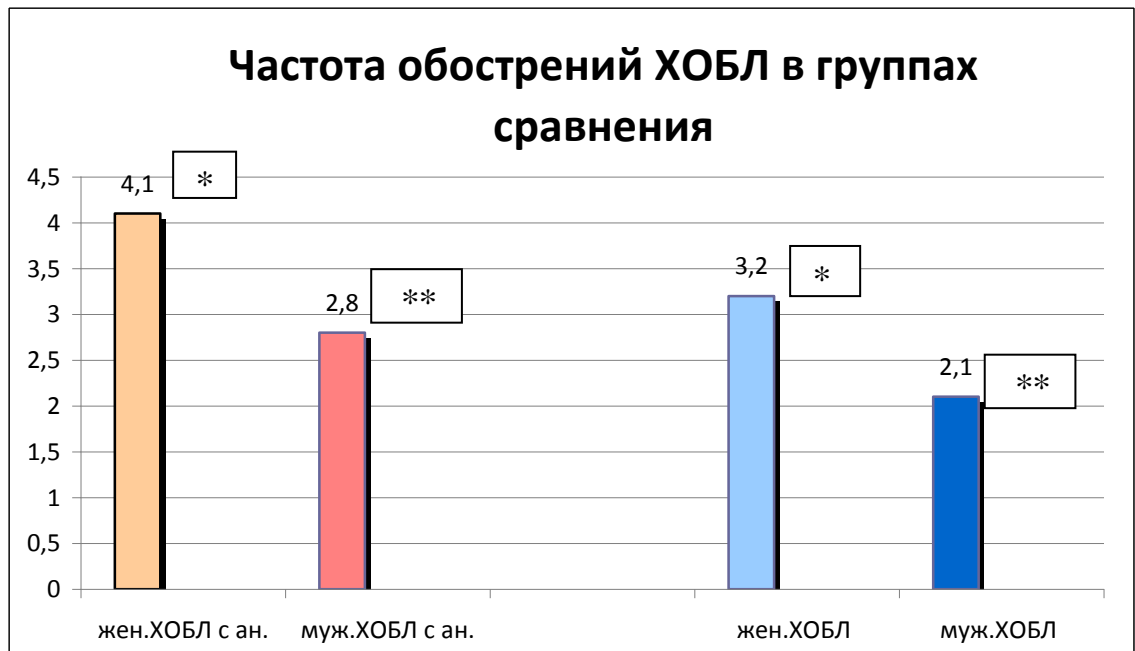
Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,01$

Таблица 9

Распространенность коморбидной патологии у больных с ХОБЛ и анемией  
и контрольной группы

Сопутствующие заболевания (%)	ХОБЛ с анемией, (n-74)	ХОБЛ без анемии, (n-55)	Достоверность различий, p
Кардиоваскулярные заболевания	39,51	38,67	
Неврологические заболевания	4,43	6,72	$p < 0,05$
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5,41	7, 68	$p < 0,05$

Аналогичный гендерный диморфизм частоты рецидивов отмечается и в контрольной группе, но подтверждается большая частота обострений ХОБЛ в год в основной группе больных как женщин, так и мужчин:  $4,21 \pm 0,92$  и  $3,2 \pm 0,84$  обострения в год у пациенток;  $2,83 \pm 0,89$  и  $2,4 \pm 0,31$  обострения в год у мужчин в группах исследования ( $p < 0,05$ ). (рис. 6).



*Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$*

Рис.6. Гендерный диморфизм частоты обострений в группах наблюдения

При этом обращает на себя внимание следующий факт: в анамнезе (год до включения в исследование) 26 (35,7%) пациентов основной группы имели обострения, которые не сопровождались госпитализацией из-за отказа больного (и таких обострений было 1-2 в течение года), из них было больше женщин - 17 пациенток (65,7%), и только 9 мужчин отказывались от госпитализаций (34,3%),  $p < 0,05$ .

Средняя продолжительность стационарного лечения у больных основной группы (до проведения антианемической терапии) и группы контроля была примерно равной и составила соответственно  $13,42 \pm 1,15$  и  $14,4 \pm 1,52$  дня.

Анализ жалоб позволил установить приоритетные субъективные ощущения пациентов основной группы и контрольной групп в периоде обострения: одышка (100%), кашель (100% больных), усталость и ограничение физической работоспособности (72%), с различной частотой больные сообщали жалобы на сердцебиение (65,4%), лихорадку (35,3%), отеки нижних конечностей (13,3%), боли в грудной клетке (5,2%), боли в животе (5,8%), миалгии (4,1%). Мужчины и женщины групп наблюдения предъявляли жалобы на влажный и сухой кашель, постоянный в течение дня, возникновение приступов навязчивого болезненного кашля. Гендерного диморфизма по симптому «кашель» в основной и контрольной группах не установлено (таблица 10).

Таблица 10

Характеристика кашля больных ХОБЛ женщин и мужчин  
в группах сравнения

Характер кашля	Основная группа, n-74		Контрольная группа, n-55	
	Женщины, % n-44	Мужчины, % n-30	Женщины, % n-26	Мужчины, % n-29
Сухой	4,57±3,23	7,06±3,56	6,77±3,13	7,26±3,25
Влажный	95,43±3,19	92,94±3,44	93,23±3,23	92,74±3,18
Постоянный, в течение дня	100	100	100	100
ВАШ кашля, баллы	4,9±2,4	5,1±2,1	5,3±2,6	4,8±2,5

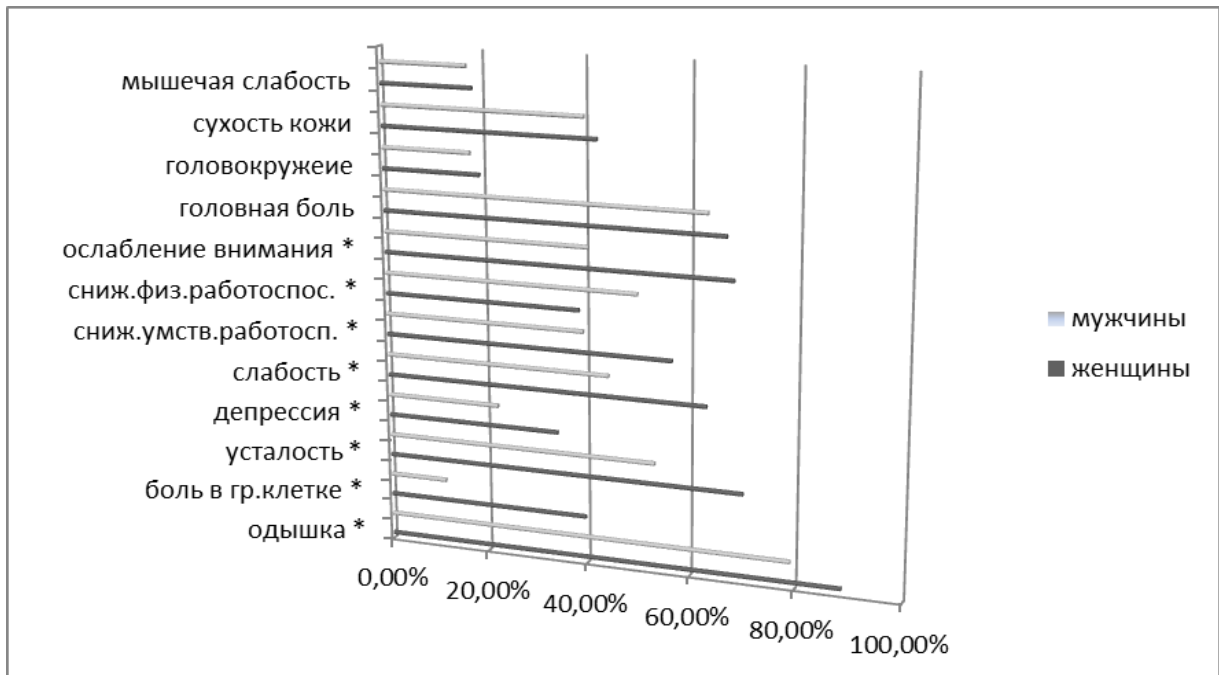
Болевые ощущения при кашле возникали чаще у женщин больных ХОБЛ (19,3±3,7%) по сравнению с мужчинами (11,3±2,5%). В отличие от группы контроля при осмотре больных ХОБЛ с анемией у 96% были выявлены характерные жалобы: ослабление внимания и ухудшение памяти (68,3%), слабость и утомляемость (65,2%); снижение умственной работоспособности и раздражительность (56,1%); головокружение (23,4%); потемнение в глазах при быстром вставании и головная боль (25,8%), что свидетельствова-



ло о наличии анемического синдрома. Большая часть пациентов (65, 4%) предъявляли жалобы на сухость кожи, ломкость и выпадение волос, трещины в углах рта, на кончиках пальцев, подошвах; мышечную слабость, что указывало на возможность сидеропении. Отмечается приоритет жалоб по ослаблению внимания, слабости, утомляемости и депрессии и тревожности у женщин основной группы, физическая работоспособность снижалась в большей степени у мужчин ( $p < 0,05$ ). Гендерная специфика жалоб характеризовалась тем, что у женщин, больных ХОБЛ и анемией, эти субъективные ощущения возникали в более ранние сроки и были характерны для возрастной группы 40-60 лет у 68,5% женщин и только у 18,3 % мужчин ( $p < 0,05$ ). Симптомы усталости, раздражительности, депрессии у женщин возникали достоверно чаще (70, 2% против 55,3% у мужчин) в данной возрастной группе. У пожилых пациентов, в возрастной группе 71-80 лет, эти жалобы встречались в равной мере. Клинические симптомы анемии: слабость, ограничение физической работоспособности, нарушение настроения, когнитивных функций у пациентов с хроническими заболеваниями маскируются основными симптомами болезни, что затрудняет своевременную диагностику анемического синдрома.

В связи с этим мы поставили задачу выяснить взаимосвязь классического симптома ХОБЛ — одышки (степени ее выраженности) и анемии с учетом гендерных различий. Для оценки степени выраженности одышки использовали метод шкалы Борга. Оценка результатов исследования больных ХОБЛ по шкале Борга позволила выявить значимые различия степени выраженности одышки у мужчин и женщин с синдромом анемии и без него. В целом, у пациентов с ХОБЛ и анемией, выраженность одышки была выше, чем в группе больных без анемии ( $6,9 \pm 0,7$  и  $4,8 \pm 0,9$ ,  $p < 0,05$ ). При этом выявлен и половой диморфизм выраженности одышки: у женщин, больных ХОБЛ, в среднем параметр одышки оценивался достоверно выше, чем у мужчин и составил  $6,8 \pm 0,7$  баллов (у мужчин  $4,9 \pm 0,5$  баллов,  $p < 0,05$ ).

Сравнение по гендерному признаку наиболее характерных жалоб больных основной группы представлено на рис. 7.



*Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,01$*

Рис.7. Гендерные характеристики жалоб пациентов основной группы

**Таким образом,** получены достоверные гендерные отличия по сроку формирования анемии, выраженности одышки, характеру кашля. Женщины предъявляли большее количество жалоб, которые имели более эмоциональную окраску, отмечали худшие показатели субъективного состояния. Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, чаще страдают нарушением самочувствия, быстро устают и нуждаются в более частых госпитализациях, но в силу субъективных причин получают необходимую стационарную помощь реже, чем больные ХОБЛ мужчины.

При проведении объективного обследования выявлены характерные для ХОБЛ изменения органов и систем, как у мужчин, так и у женщин. При сравнительном анализе результатов объективного обследования достоверных различий среди мужчин и женщин основной и контрольной групп не выявле-

но. За исключением убедительной разницы по индексу массы тела (ИМТ): женщины имели достоверно более низкие параметры ИМТ, чем мужчины основной группы наблюдения:  $21,43 \pm 2,8$  против  $24,68 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ .

Для объективной оценки нарушений бронхиальной проводимости, постановки диагноза и документирования тяжести патологических изменений всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания.

Таблица 11

Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ  
с анемией женщин и мужчин

Параметры ФВД, %Д	Больные ХОБЛ с анемией, n- 74	
	Женщины, n- 44	Мужчины, n- 30
ЖЕЛ	$53,1 \pm 12,8$ $71,93 \pm 18,8$	$54,4 \pm 13,9^*$
ФЖЕЛ	$54,1 \pm 12,8$	$56,4 \pm 13,4^*$
ОФВ <sub>1</sub>	$50,3 \pm 13,2$ $56,43 \pm 19,7$	$52,4 \pm 14,5^*$
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	$52,3 \pm 17,2$	$56,8 \pm 14,2^*$
МОС <sub>25</sub>	$45,3 \pm 12,4$	$50,61 \pm 13,5^*$
МОС <sub>50</sub>	$44,6 \pm 13,5$	$52,52 \pm 12,6^*$
МОС <sub>75</sub>	$42,6 \pm 11,7$	$50,4 \pm 13,1^*$

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,01$

Показатели ФВД, полученные при проведении спирографии, у мужчин, так и у женщин, регистрировали сниженные показатели, характеризующие бронхиальную проводимость - ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> ОФВ/ ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub> МОС<sub>50</sub> МОС<sub>75</sub>. Нарушение бронхиальной проводимости по обструктивному типу выявлены на уровне центральных, и на уровне периферических отделов дыхательных путей. Женщины имели более низкие значения всех параметров ФВД (таблица 11). При этом у женщин в значительной степени снижались такие показатели бронхиальной проводимости как МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>,

что говорит о большей степени нарушений бронхиальной проводимости на уровне периферических дыхательных путей, не смотря на меньшую длительность курения в анамнезе. При проведении спирографии мы оценивали также результат пробы с бронходилататорами. У женщин процент прироста ОФВ1 в ответ на действие бронхолитика оказался несколько более низким (5,2%) по сравнению с мужчинами (5,4%).

### 3.3. Анализ лабораторного статуса больных ХОБЛ с анемией, выявление и оценка гендерных особенностей

На основании лабораторного обследования, по данным гемограммы пациенты основной и контрольной групп статистически достоверно отличались.

По данным обследования среди пациентов ХОБЛ с анемией желездефицитная (ЖДА) анемия гипохромная, микроцитарная встречалась статистически достоверно чаще - 63 пациента (85,1%), и преимущественно у женщин (39 - 61,9%, мужчин 24 - 38,1%),  $p < 0,05$ . (таблица 13). У 11 больных (14,9%) при незначительном преобладании лиц мужского пола (6 мужчин - 54,5% и 5 женщин - 45,5%) верифицирована нормохромная нормоцитарная анемия, имеющая параметры анемии хронических заболеваний (АХЗ) (рис.8).

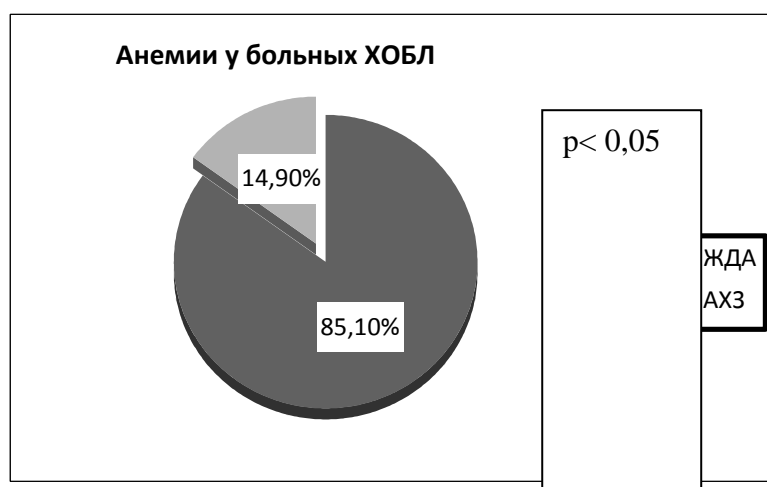


Рис.8. Анемии у больных ХОБЛ

Мы учитывали, что значение показателей нормы гемограммы отличаются в зависимости от пола и возраста. Верхняя граница нормы СОЭ у мужчин старше 60 лет ниже, чем норма у женщин и составляет 15 мм/ч, у женщин - 18 мм/ч., оценивали гендерные особенности СОЭ при значении более 18 мм/ч. Норма лейкоцитов в крови у мужчин и женщин составляет  $4.0-8,8 \times 10^9$  /л. [75]. Проводили оценку различий при показателе лейкоцитов  $> 9,0 \times 10^9$  /л.

Частота лейкоцитоза и частота палочкоядерного сдвига нарастали по мере утяжеления заболевания, как у мужчин, так и у женщин, но не имели гендерзависимой характеристики и достоверно не отличались у пациентов групп сравнения. Выявлен достоверный рост частоты гиперфибриногенемии и частоты ускорения СОЭ при увеличении степени тяжести ХОБЛ, достигая максимальной при ХОБЛ III с анемией у женщин (частота высоких значений фибриногена 59,3%, частота высокой СОЭ 43,9%) по сравнению с мужчинами основной группы и пациентами обоих полов группы контроля ( $p < 0,05$ ), (таблица 12). По остальным параметрам гендерных различий не установлено.

Таким образом, выявленные особенности лабораторных проявлений ХОБЛ подтверждают статистически более высокую степень системного воспаления при наличии анемии, в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ и в достоверно более высокой степени у женщин, что свидетельствует о половом диморфизме воспалительного ответа.

При этом установлен факт зависимости ЖДА от пола, возраста и степени тяжести ХОБЛ, подтверждена связь с параметрами системного воспалительного ответа и в частности с показателем СРБ.

Показатель СРБ для оценки активности воспалительного процесса доступный (в отличие от определения уровней других медиаторов воспаления - IL-8,10 и TNF) и высокочувствительный тест. Доказано, что его значения коррелируют со степенью тяжести и активностью системного воспаления при ХОБЛ. Поэтому мы исследовали показатели СРБ у наших пациентов основной группы в сравнении с группой больных ХОБЛ без анемии. Норма СРБ в исследовании - до 6 мг/л.

Сравнительная частота лабораторных показателей воспалительного синдрома  
у больных основной и контрольной групп с учетом пола  
и степени тяжести ХОБЛ, %

Параметр		Основная группа ХОБЛ с анемией, n -74		Контрольная группа ХОБЛ, n -55	
		ХОБЛ II с анемией n-42	ХОБЛ III с анемией n-32	ХОБЛ II без анемии n-41	ХОБЛ III без анемии n- 14
Лейкоци- тоз > 9,0x10 <sup>9</sup> /л	ж, %	24,5*	48,9*	23,8	48,6
	м, %	23,1*	48,6*	23,3	47,7
п/я сдвиг влево > 6%	ж, %	1,7*	18,2*	1,8	11,3
	м, %	1,8*	11,7*	1,9	11,6
СОЭ > 18 мм/ч	ж, %	39,7**	43,9*	35,8**	36,1*
	м, %	36,9**	39,7*	34,2**	35,7*
Фибрино- ген > 4 г/л	ж, %	41,2**	59,3*	36,4**	52,4*
	м, %	39,1**	56,4*	35,8**	51,5*

Примечание: \*\* - достоверность различий  $p < 0,01$ ; \* - достоверность различий  $p < 0,05$

Как показано на рис.9, с использованием указанного порога нормы, установлено, что 70,8% больных ЖДА (47 больных из 63, из них большинство женщин 31- 65,9%), имели высокие значения СРБ (более 8 мг/л). В группе контроля с аналогичными значениями СРБ был 21 пациент (38,3%), из них так же больше женщин- 12 (57,4%) , но тем не менее в основной группе достоверно преобладали пациенты женского пола с высокими значениями С-протеина ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ЖДА 16 больных (29,2%), имели средние значения СРБ (от 6 до 8 мг/л), и статистически отличались от аналогичных параметров СРБ группы контроля (61,7%), ( $p < 0,05$ ).

Исходные гематологические характеристики железодефицитной  
анемии пациентов основной и контрольной групп

Параметр	Больные ХОБЛ и ЖДА анемией, n- 63	Больные ХОБЛ, n- 55
Нв, г/л	106 ±17,1 **	142±14,2
Нт,%	32,5±4,1 **	42,8±4,6
RBCx10 <sup>12</sup> /л	3,2±0,4 **	4,7±0,5
MCV, фл	67,4±3,6 **	86,8±4,5
MCH, пг	27,6±2,2 **	31,3±0,2
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,1±0,8 *	16,1±2,2
Ферритин, мкг/л	7,6±1,2*	110,3±12,2
Трансферрин, г/л	3,7±0,4*	3,0±0,6
ОЖСС, мкмоль/л	81,3±4,3*	61,6±5,2

Примечание. \*\* - достоверность различий  $p < 0,001$ ; \* - достоверность различий,  $p < 0,01$ .

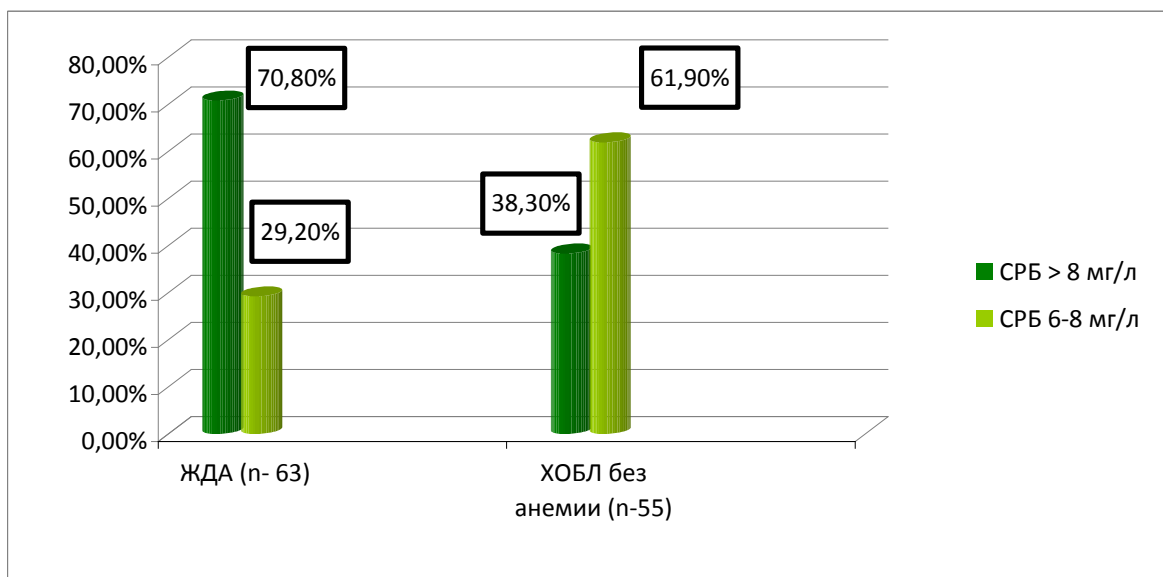


Рис.9. Результаты СРБ у больных ХОБЛ с ЖДА и группы контроля

Получена прямая корреляционная связь с концентрацией С - реактивного белка и степени тяжести анемии при ЖДА, то есть активность воспалительного ответа тесно связана с повышением степени тяжести анемии (таблица 14).

Таблица 14

Концентрация СРБ у больных с ЖДА (n-63),  
в зависимости от степени тяжести анемии

Степень тяжести анемии Показатель	легкая анемия	анемия средней тяжести	Критерий Фишера, F	Достоверность различий, p
СРБ, мг/л	7,84±1,12	9,25±0,45	6,52	0,0011

Найдена обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и уровнем гемоглобина и гематокрита ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, степень активности системного воспалительного процесса у больных основной группы с ЖДА выше, чем у больных без сопутствующей анемии, при этом у женщин регистрируется чаще более высокая степень активности, чем у мужчин.

Частота ЖДА у обеих полов коррелировала с возрастом, была преимущественно средне-тяжелой - 34 больных (54%) (рис.10), при этом средняя степень тяжести статистически чаще подтверждалась у женщин (24 из 39 пациенток - 61,5%), у мужчин преобладал легкий вариант железодефицита (14 из 24 больных, 58,3%),  $p < 0,01$ .

В таблице 15 представлены данные гендерных особенностей ЖДА при ХОБЛ в зависимости от возраста пациентов. Заслуживают внимания полученные сведения об особенностях этого распределения.

Общая тенденция динамики частоты анемий (АХЗ и ЖДА) определена, как увеличение этого параметра с возрастом пациентов, как у мужчин, так и у женщин. Однако, ЖДА у женщин в возрасте 40-60 лет встречалась статисти-



чески чаще (53,8%), чем в старшей возрастной группе 61-80 лет (46,2%),  $p < 0,05$ . У мужчин ЖДА формировалась достоверно чаще, по сравнению с женщинами, в старшем возрасте -79,1%,  $p < 0,01$ .

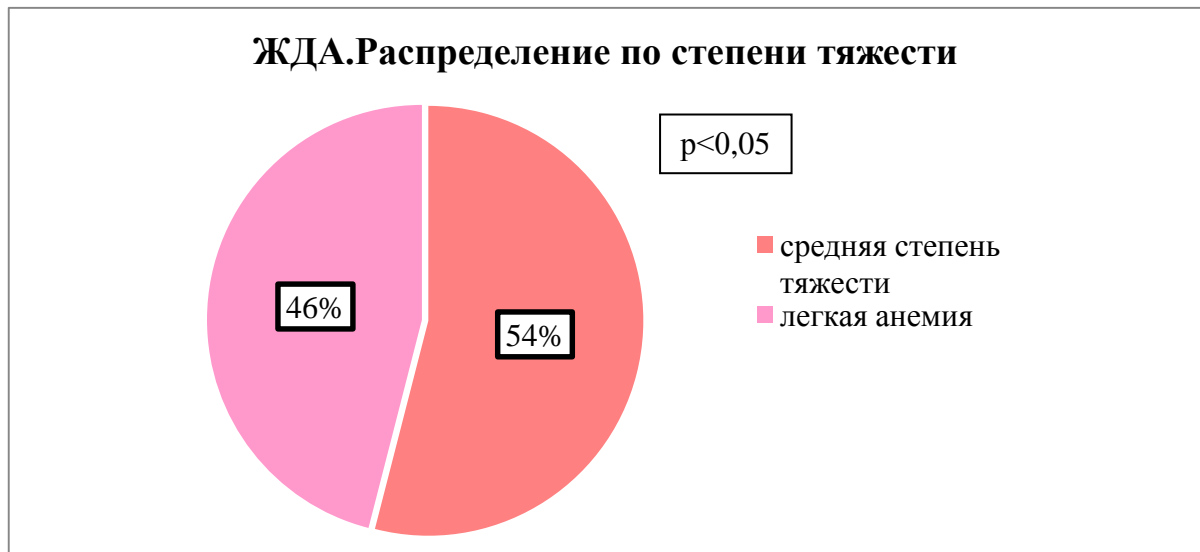


Рис. 10. Распределение ЖДА по степени тяжести

Таблица 15

Распределение пациентов ЖДА по возрасту, полу и степени тяжести

Возраст пациентов ХОБЛ с анемией, лет (женщины/мужчины)	Женщины, n-39 степень тяжести анемии		Мужчины, n-24 степень тяжести анемии	
	легкая, n (%)	средней тяжести, n (%)	легкая, n (%)	средней тяжести, n (%)
40-60 (21/5)	9 (42,8)**	12(57,2)*	4 (80)**	1(20)*
61-80 (18/19)	6 (33,3)**	12 (66,7)*	10 (52,6)**	9 (47,4)*

Примечание: \*\* - достоверность различий  $p < 0,001$ ; \* - достоверность различий  $p < 0,01$ .

Показатели гемограммы ЖДА имеют наряду с типичными характеристиками гендерный диморфизм, который заключается в том, что параметр гемоглобина ( $120,4 \pm 5,1$  г/л) и гематокрита ( $35,5 \pm 1,4\%$ ), при легкой анемии у мужчин был значительно выше чем у женщин (Hb  $100,7 \pm 10,2$  г/л; Ht

29,3±2,3%) ( $p < 0,05$ ). При средней степени тяжести эти показатели не имели достоверных отличий: гемоглобин 87,2±2,5 г/л у мужчин и 86,2±3,4 г/л у женщин; гематокрит соответственно 31,2±2,1% и 28,2±1,1% (рис.11, 12). Параметры трансферрина, ферритина, сывороточного железа соответствовали степени тяжести анемии и не имели гендерных приоритетов (таблица 16).



Рис.11. Параметры гемоглобина при ЖДА различной степени тяжести

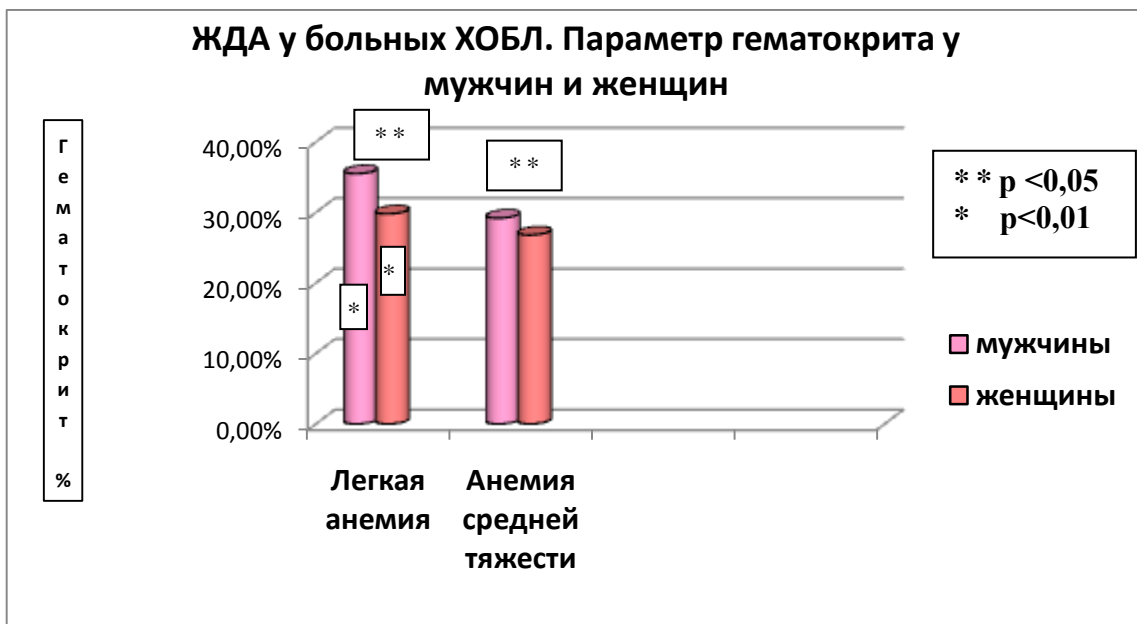


Рис.12. Параметры гематокрита у мужчин и женщин при ЖДА

Исходные гендерные гематологические характеристики  
железодефицитной анемии легкой и средней степени тяжести

Параметр	Больные ХОБЛ и ЖДА анемией, женщины, n- 39	Больные ХОБЛ и ЖДА анемией, мужчины, n- 24
Нб, г/л	97 ±17,1 * *	107±18,2 **
Нт,%	26,5±3,1 * *	33,8±4,6 * *
RBCx10 <sup>12</sup> /л	3,2±0,4	3,3±0,5
MCV, фл	67,4±3,6	69,8±3,5
MCH, пг	20,6±2,2	21,3±1,2
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,1±0,8	5,9±2,2
Ферритин, мкг/л	7,6±1,6	8,3±1,2
Трансферрин, г/л	3,7±0,4	3,5 ±0,6
ОЖСС, мкмоль/л	81,3±4,3	84,6±5,2

Примечание. \*\* - достоверность различий  $p < 0,01$ .

При АХЗ не выявлено железодефицита, анемия встречалась у 54,5% мужчин (6 больных) и у 45,5 % женщин (5 пациенток), гендерных отличий по гематологическим показателям не установлено, характерным для данного вида анемии было снижение параметра гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, но размеры и форма эритроцитов оставались в пределах нормы, содержание сывороточного железа, трансферрина, ферритина оставалось нормальным, результаты сравнительного анализа параметров АХЗ и гемограмм контрольной группы больных представлена в таблице 17.

Гематологические параметры анемии хронического заболевания (АХЗ)  
у больных ХОБЛ с анемией (n- 11),  
в сравнении с параметрами гемограммы группы контроля

Параметры АХЗ у больных ХОБЛ	Женщины		Мужчины	
	ХОБЛ с анемией (АХЗ) n- 5	ХОБЛ, без анемии n- 26	ХОБЛ с анемией (АХЗ) n- 6	ХОБЛ, без анемии n- 29
Нв, г/л	104 ±18,1 **	152±15,2	102±17,6**	148±13,1
Нт,%	30,5±3,1 **	42,8±4,5	32,8±4,3 **	45,8±3,6
RBCx10 <sup>12</sup> /л	3,1±0,5**	4,8±0,9	3,2±0,6 **	4,7±0,8
MCV, фл	87,3±2,8	89,4±3,5	85,7±3,4	88,8±2,5
MCH, пг	32,6±1,4	29,1±0,2	33,5±1,2	30,3±0,2
Сывороточное железо, мкмоль/л	16,1±0,9	18,1±1,2	17,1±1,6	19,1±2,7
Ферритин, мкг/л	121,6±15,2	119,3±11,2	118,3±14,3	123,3±13,4
Трансферрин, г/л	2,9±0,3	2,8±0,4	3,1±0,6	3,0±0,5
ОЖСС, мкмоль/л	61,3±2,5	63,6±3,3	64,7±4,2	65,6±4,4

Примечание: \*\* - достоверность различий  $p < 0,01$ ;

Частота АХЗ у обоих полов коррелировала с возрастом, статистически чаще встречалась у больных старше 60 лет (9 пациентов-81,8%), и была преимущественно легкой по степени тяжести (7 больных (63,7%),  $p < 0,05$ , (рис.13).

**Таким образом,** по степени тяжести в целом по группе больных ХОБЛ с анемией получено минимальное - 51% (38 больных из 74 всех пациентов с анемией), статистически недостоверное преобладание среднетяжелой

анемии. Можно сделать вывод о том, что у больных ХОБЛ в равной мере встречается как легкая, так и среднетяжелая анемия.

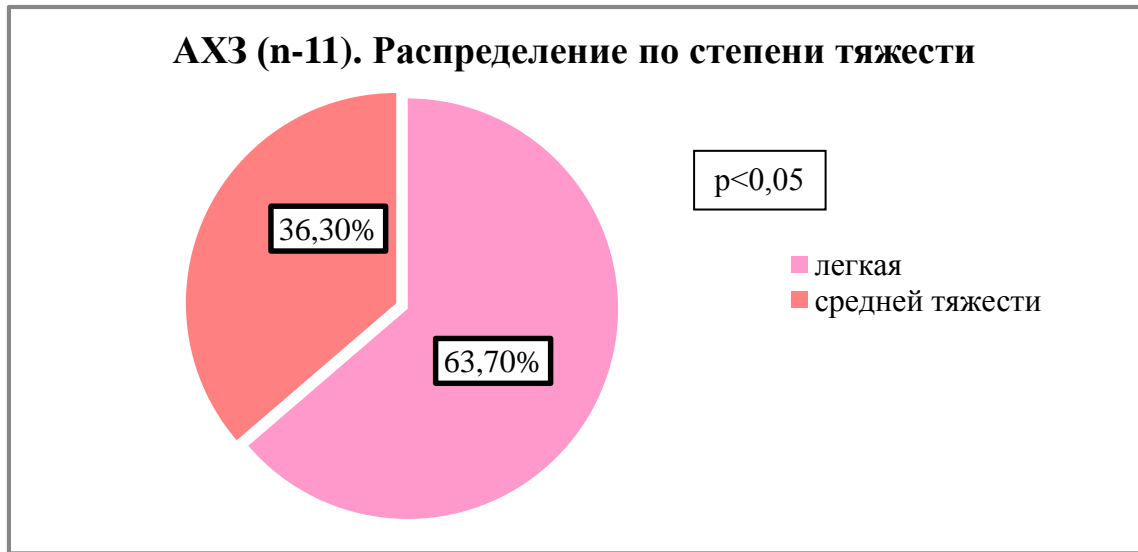


Рис.13. Распределение больных АХЗ по степени тяжести.

Анемия характеризовалась, как нормоцитарная и нормохромая, при этом получена прямая корреляционная связь концентрации СРБ и степени тяжести анемии (таблица 18). Доказано, что механизм формирования АХЗ при ХОБЛ связан с тем, что при этом заболевании значительно повышены факторы системного воспаления, которые активируют ингибиторы эритропоэтина [118,119].

В таблице 18 приведены данные дисперсионного анализа связи параметра СРБ со степенью тяжести анемии ЖДА и АХЗ, как следует из данных таблицы повышение уровня СРБ связано с повышением степени тяжести анемии.

Выявлена прямая корреляционная связь между параметрами ОФВ<sub>1</sub> и гемоглобина, гематокрита как легкой, так и средней степени тяжести анемии без гендерзависимых различий: ОФВ<sub>1</sub> (Hb –  $r = 0,37-0,75$ ; ОФВ<sub>1</sub> –  $r = 0,45-0,77$  – легкая анемия; Hb –  $r = 0,35 - 0,78$ ; ОФВ<sub>1</sub> –  $r = 0,45 - 0,79$  – анемия средней тяжести,  $p < 0,01$ )

Коэффициент корреляции представлен в таблицах 19, 20.

Таблица 18

Концентрация СРБ у больных основной группы (n-74),  
в зависимости от степени тяжести анемии

Степень тяжести анемии Показатель	легкая анемия	анемия средней тяжести	Критерий Фишера, F	Достоверность различий, p
СРБ, мг/л	6,21±1,04	8,56±0,55	5,64	0,0013

Таблица 19

Взаимосвязь (коэффициент корреляции) показателей Hb, Ht, ОФВ<sub>1</sub>  
у больных легкой анемией

	Hb	Ht	ОФВ <sub>1</sub>
Hb	1,00	0,41	0,48
Ht	0,41	1,00	0,81
ОФВ <sub>1</sub>	0,46	0,81	1,00

Таблица 20

Взаимосвязь (коэффициент корреляции) показателей Hb, Ht, ОФВ<sub>1</sub>  
у больных среднетяжелой анемией

	Hb	Ht	ОФВ <sub>1</sub>
Hb	1,00	0,37	0,46
Ht	0,37	1,00	0,94
ОФВ <sub>1</sub>	0,46	0,94	1,00

Таким образом, по данным лабораторного исследования у больных ХОБЛ подтверждается наличие анемий двух видов: железодефицитной гипохромной, микроцитарной анемии – ЖДА (85,1%), преимущественно у женщин (61,9%), и нормохромной, нормоцитарной анемии хронического заболевания (14,9%) при незначительном преобладании лиц мужского пола (54,5%).

Оба варианта анемий характеризовались преимущественно средней и легкой степенью тяжести. Общая тенденция динамики частоты анемий (АХЗ и ЖДА) определена, как увеличение этого параметра с возрастом пациентов с ХОБЛ, как у мужчин, так и у женщин. Установлен факт зависимости ЖДА от пола, возраста и степени тяжести ХОБЛ, подтверждена связь с параметрами системного воспалительного ответа и в частности с показателем СРБ. ЖДА у женщин встречалась статистически чаще в возрасте 40-60 лет (53,8%), в старшей возрастной группе ЖДА формировалась достоверно чаще у мужчин (79,1%). У женщин в отличие от мужчин диагностирована ЖДА преимущественно средней степени тяжести (61,5% против 41,7%). ХОБЛ III стадии у женщин, больных анемией, встречалась чаще (59,3%), чем у мужчин (40,7%).

**Таким образом.** Особенности лабораторных проявлений ХОБЛ с анемией подтверждают статистически более высокую степень системного воспаления при наличии анемии, в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ и статистически в более высокой степени у женщин, что свидетельствует о половом диморфизме воспалительного ответа, сопутствующего анемии. Показатели гемограммы ЖДА имеют гендерный диморфизм, который заключается в том, что параметры гемоглобина ( $120,4 \pm 5,1$  г/л) и гематокрита ( $35,5 \pm 1,4\%$ ), при легкой анемии у мужчин был значительно выше чем у женщин (Hb  $100,7 \pm 10,2$  г/л, Ht  $29,3 \pm 2,3\%$ ) ( $p < 0,05$ ). При АХЗ не выявлено железодефицита, анемия встречалась у 54,5% мужчин (6 больных) и у 45,5% женщин (5 пациенток), гендерных отличий по гематологическим показателям не установлено. Частота АХЗ у обоих полов коррелировала с возрастом, статистически чаще встречалась у больных старше 60 лет (9 пациентов - 81,8%), и была преимущественно легкой по степени тяжести (7 больных (63,7%). Выявлена прямая корреляционная связь между параметрами ОФВ<sub>1</sub> и гемоглобина, гематокрита как легкой, так и средней степени тяжести анемии без гендерзависимых различий. Подтверждена прямая связь степени тяжести анемий обоих вариантов с параметрами системного воспалительного ответа, в частности с показателями СРБ и фибриногена.

## **ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И АНЕМИЕЙ В ДИНАМИКЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ИССЛЕДОВАНИЕМ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ**

### **4.1. Использование препаратов эритропоэтина и сорбифера в терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией**

Всем 74 больным основной группы, принявшим участие в исследовании, кроме базисного лечения ХОБЛ, назначали курс антианемической терапии, с еженедельным, в стадию коррекции, и ежемесячным, в стадию стабилизации, контролем данных объективного осмотра, параметров инструментального и лабораторного исследования, оценкой частоты обострений и длительности госпитализаций в течение 12 месяцев, с анализом возможных гендерных особенностей эффективности комплексной терапии.

Критерием эффективности антианемической терапии являлась регистрация ответа на терапию по строго фиксированным критериям: Hb должен увеличиться на 10 г/л, а Ht – на 3% в конце 4 недели лечения, терапию продолжили в течение 3 месяцев под контролем клинико-лабораторных показателей.

Пациентам с ЖДА (n-63) и АХЗ (n-11) в стадию коррекции назначали антианемическую терапию препаратом эритропоэтина (ЭПО), (эпоэтин бета, ампулы по 1,0 мл, с активностью 2000 МЕ), который вводили подкожно, начальная доза 50 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения целевых показателей гемоглобина и гематокрита. Целевыми значениями гематокрита были 35% у женщин и 39% у мужчин, гемоглобина 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. В ходе лечения еженедельно контролировали темпы прироста гема-



токрита и гемоглобина. Средняя доза ЭПО в период коррекции составила  $13500 \pm 2500$  МЕ/нед. Дозы эритропоэтина и сорбифера регулировались индивидуально с учетом массы тела, темпов изменения параметров гемоглобина и гематокрита.

При этом мы учитывали гендерный диморфизм клинических проявлений анемии, большее влияние системных эффектов и преимущественно среднетяжелый вариант анемии у женщин, что вызывало необходимость увеличения средней дозы эпоэтина и сорбифера, по сравнению с больными мужского пола (таблица 21).

Таблица 21

Средние дозы эритропоэтина и сорбифера у больных ХОБЛ и анемией, гендерные различия

Препараты	Больные ХОБЛ и анемией мужчины, n- 30		Больные ХОБЛ и анемией женщины, n- 44	
	анемия легкая (n-20)	анемия сред- ней тяжести (n-10)	анемия легкая (n-16)	анемия сред- ней тяжести (n- 28)
эритропоэтин, МЕ/нед	$9500^{**} \pm$ 1000	$12500 \pm 500^*$	$14500^{**} \pm$ 1000	$15500 \pm 1500^*$
сорбифер, мг/с	100*	200*	200*	300*

Примечание: \*\* - достоверность различий  $p < 0,01$ ; \* - достоверность различий  $p < 0,05$ .

Начиная с 9-10 дня терапии, повысилось содержание гемоглобина, в среднем на  $7,1 \pm 0,3$  г/л, и гематокрита на  $2,1 \pm 0,4$  % у 85% больных, через 3-4 регистрировали целевые значения ферритина, трансферрина, гемоглобина и гематокрита у 100% больных.

В дальнейшем (в периоде стабилизации), эритропоэтин назначали 1 раз в неделю в течение 3 месяцев, в индивидуальной дозе для поддержания

целевых параметров гематокрита и гемоглобина. Подкожные инъекции эритропоэтина у женщин осуществляли в дозе  $150 \pm 10,1$  МЕ/кг при среднем значении исходного уровня Hb  $96 \pm 12$  г/л. У больных мужского пола при средних исходных значениях гемоглобина, выше, чем у женщин, Hb  $108 \pm 10$  г/л, для сохранения целевых значений гемоглобина требовались более низкие дозы эритропоэтина:  $130 \pm 9,0$  МЕ/кг/нед. ( $p < 0,05$ ).

Исследовалась взаимосвязь уровня гемоглобина и дозы эритропоэтина. Для расчетов использовался статистический пакет Statgraphics Centurion XVI (Version 16.2.04).

Учитывая, что анализируемые данные имеют распределение, близкое к нормальному, для оценки взаимосвязи показателей рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона. Результаты расчетов подтвердили наличие достоверной (при  $p < 0,001$ ) обратной связи между уровнем гемоглобина и дозой эритропоэтина, как у мужчин, так и у женщин: соответственно,  $r = -0,8309$  и  $r = -0,9049$ .

На следующем этапе осуществлялось построение регрессионных моделей, описывающих выявленные взаимосвязи. С использованием статистического пакета Statgraphics для каждой анализируемой пары показателей строились 27 различных моделей (табл. 22) и выбиралась наилучшая, на основе сравнения коэффициента детерминации ( $R^2$ ), характеризующего качество регрессионной модели.

Графическое изображение моделей с 95%-ми доверительными интервалами и сами модели, описывающие зависимость уровня гемоглобина от дозы эритропоэтина представлены на рис. 14 и 15.

Для модели, описывающей взаимосвязь уровня гемоглобина с дозой эритропоэтина у женщин, коэффициент детерминации  $R^2 = 85,66$  %, средняя абсолютная ошибка (Mean absolute error) равна 0,000307394, что говорит о высокой ее точности. Для мужчин –  $R^2 = 69,27$  %, Mean absolute error = 0,000515263. На основе построенных моделей возможно прогнозирование

уровня гемоглобина при изменении дозы эритропоэтина с учетом гендерных особенностей антианемической фармакотерапии.

Таблица 22

Сравнение альтернативных моделей, описывающих зависимость уровня гемоглобина от дозы эритропоэтина (для женщин)

<i>№</i>	<i>Название модели</i>	<i>Коэффициент корреляции</i>	<i>Коэффициент детерминации (R<sup>2</sup>)</i>
1	Reciprocal-Y square root-X	0,9255	<b>85,66%</b>
2	Reciprocal-Y	0,9242	85,42%
3	Logarithmic-Y square root-X	-0,9211	84,84%
4	Double square root	-0,9182	84,31%
5	Exponential	-0,9155	83,81%
6	Multiplicative	-0,9152	83,77%
7	Square root-X	-0,9149	83,71%
8	Square root-Y logarithmic-X	-0,9149	83,70%
9	Reciprocal-Y logarithmic-X	0,9148	83,69%
10	Logarithmic-X	-0,9141	83,56%
11	Squared-Y logarithmic-X	-0,9116	83,10%
12	Square root-Y	-0,9104	82,89%
13	Squared-Y square root-X	-0,9073	82,32%
14	Linear	-0,9049	81,89%
15	Reciprocal-Y squared-X	0,9019	81,34%
16	Squared-Y	-0,8928	79,72%
17	Logarithmic-Y squared-X	-0,8861	78,52%
18	Square root-Y squared-X	-0,8776	77,02%
19	Squared-Y reciprocal-X	0,8702	75,72%
20	Squared-X	-0,8687	75,46%
21	Reciprocal-X	0,8614	74,21%
22	Square root-Y reciprocal-X	0,8567	73,39%
23	S-curve model	0,8517	72,54%
24	Double squared	-0,8497	72,21%
25	Double reciprocal	-0,8411	70,75%

На рис. 16 и 17 представлено графическое и аналитическое описание моделей, на основе которых возможно прогнозировать дозу эритропоэтина в зависимости от уровня гемоглобина с учетом гендерных различий.

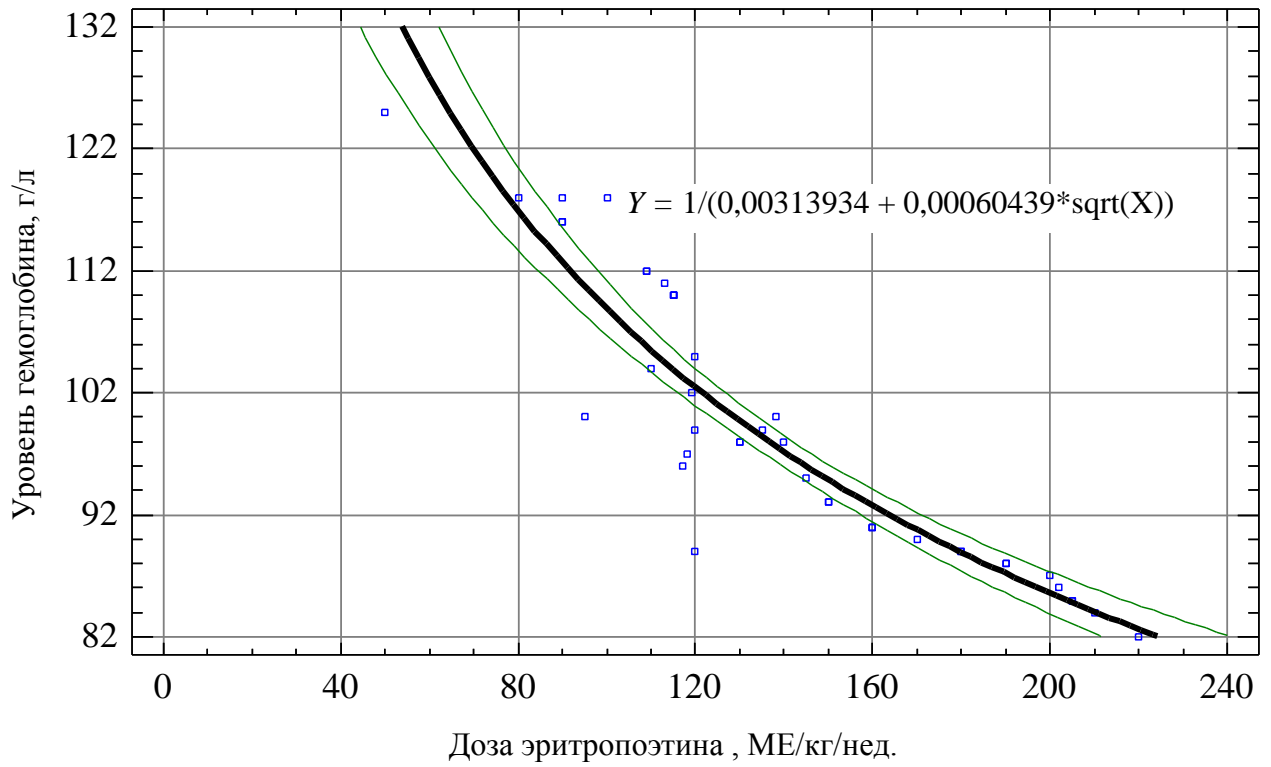


Рис. 14. Зависимость уровня гемоглобина (Y) от дозы эритропоэтина (X) у женщин больных ХОБЛ и анемией

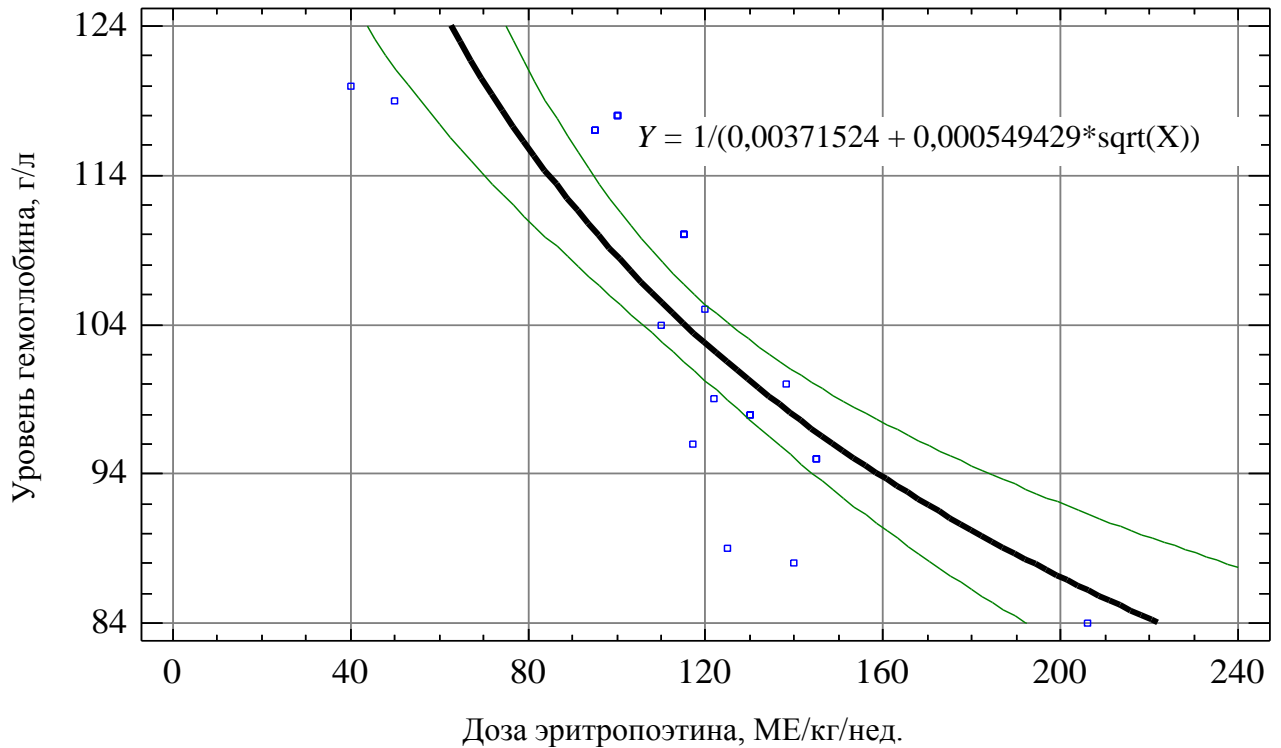


Рис. 15. Зависимость уровня гемоглобина (Y) от дозы эритропоэтина (X) у мужчин больных ХОБЛ и анемией

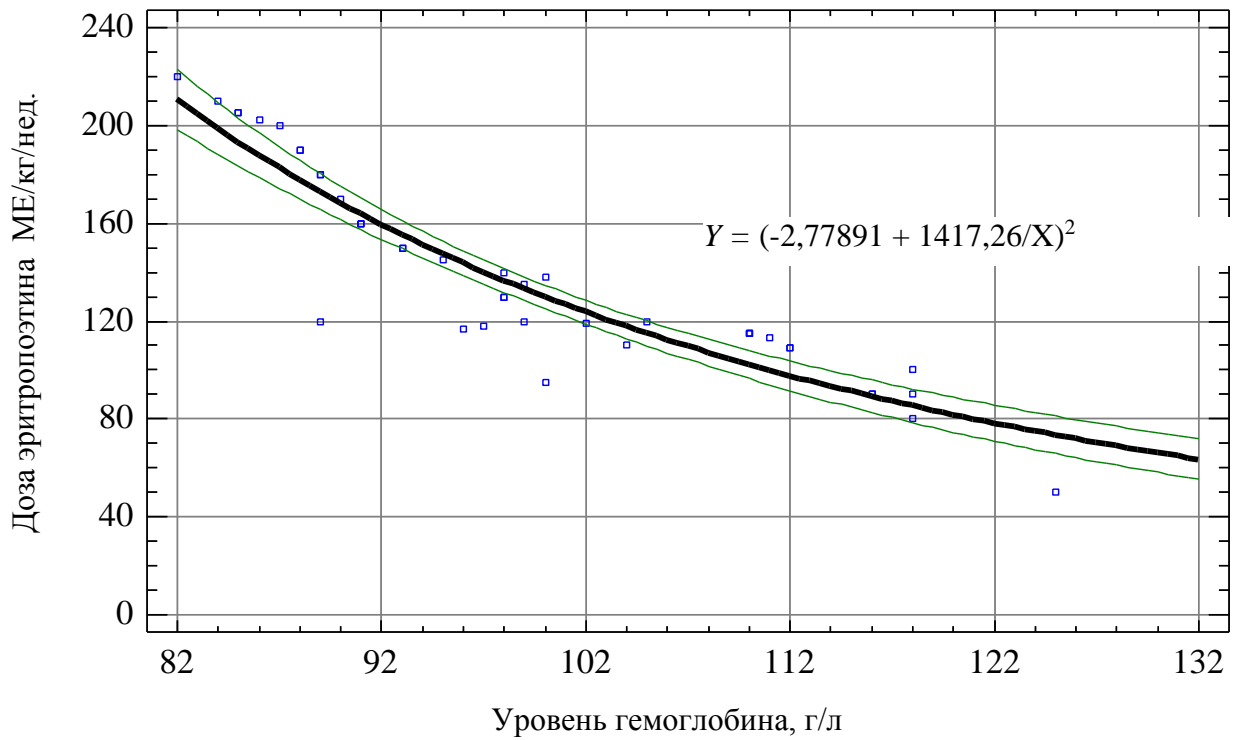


Рис. 16. Зависимость дозы эритропоэтина от уровня гемоглобина у женщин больных ХОБЛ и анемией

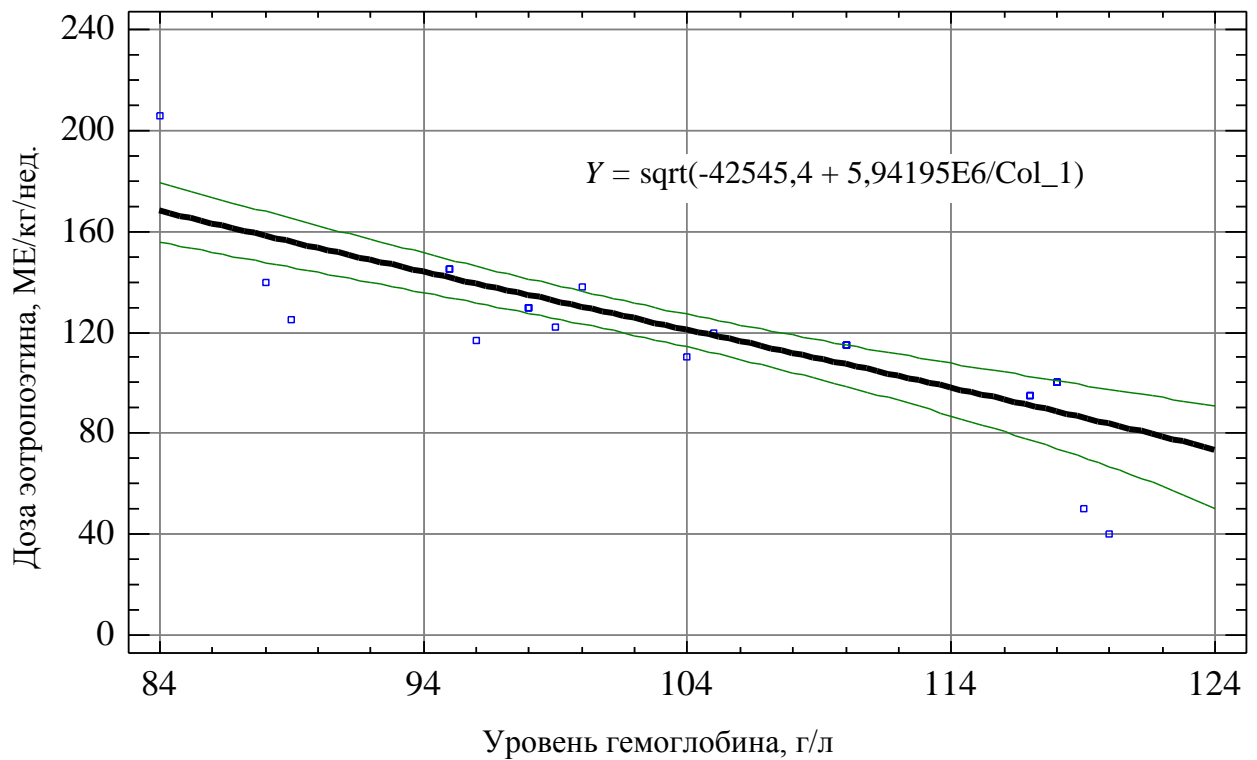


Рис. 17. Зависимость дозы эритропоэтина от уровня гемоглобина у мужчин больных ХОБЛ и анемией.

В группе пациентов с ЖДА (n=63), помимо эритропоэтина использовали поддерживающую дозу сорбифера (100-200 мг/с). В течение 3 месяцев, среднее значение ферритина в сыворотке было стабильно нормальным –  $33,5 \pm 12,3$  мкг/л. и соответствовало норме на протяжении всего периода наблюдения.

Для поддержания целевых параметров гемоглобина у женщин, больных ХОБЛ и анемией требовались достоверно большие дозы эритропоэтина, по сравнению с мужчинами ( $p < 0,001$ ), что объясняется более низкими параметрами гемоглобина и более высокой степенью системного воспалительного ответа у больных женского пола.

Низкие дозы эритропоэтина и терапия сорбифером на протяжении 3 месяцев, позволили сохранить стабильно нормальные параметры гемоглобина в течение года наблюдения у всех 74 больных основной группы. Но 10 больным (13,5%) для поддержания целевых значений гемоглобина было необходимо введение больших доз ЭПО от 270 до 300 МЕ/кг/нед., они были признаны резистентными к эритропоэтину (8 женщин – 18,1% и 2 мужчин 6,6%). Объяснить индивидуальную чувствительность к препарату мы можем наличием у этих пациентов сопутствующей коморбидной патологии: гипертонии (4) и сердечно-сосудистой недостаточности (6).

**Таким образом,** оптимальный контроль анемии у больных ХОБЛ и анемией достигнут подкожным введением низких доз эритропоэтина и терапией сорбифером (100-300 мг двухвалентного железа в сутки) в течение 3 месяцев. При этом, для поддержания целевых значений гемоглобина и гематокрита больным женского пола были необходимы более высокие дозы эритропоэтина ( $150 \pm 10,1$  МЕ/кг/нед.) по сравнению с мужчинами ( $130 \pm 9,0$  МЕ/кг/нед. ( $p < 0,05$ ).

Поддерживающая доза ЭПО была более низкой дозы по сравнению с той, которая была необходима на стадии коррекции и в среднем составила  $6000 \pm 3500$  МЕ/нед. для мужчин и  $7000 \pm 4500$  МЕ/нед. женщин. При этом удавалось надежно поддерживать стабильные параметры гемоглобина и гематокрита.

В лечении обязательным компонентом была диетотерапия. При назначении пищевого рациона рекомендовали: употреблять больше пищи с высоким содержанием белка (творог, мясо, рыба, яичный белок); ограничить употребление молока и крепкого чая, так как они препятствуют всасыванию железа в кишечнике; количество углеводов не ограничивалось, рекомендовали блюда из различных круп (гречневая, овсяная, ячневая, пшено) и употребление достаточного количества железосодержащих продуктов (печень, говяжий язык, мясо кролика и индейки).

Компенсация дефицита железа и коррекция ЖДА с помощью только «пищевого» железа не может быть достигнута, о чем обязательно информировали пациентов, и для адекватной коррекции анемии необходимым условием было назначение препаратов железа.

Субъективное улучшение состояния 74% больных (55 пациентов) отмечали уже через 6-7 дней после назначения антианемических препаратов. Улучшилось самочувствие, повысился эмоциональный тонус, уменьшилась слабость, утомляемость, исчезло головокружение.

При этом пациенты отмечали улучшение умственной и физической работоспособности, которые сохранялись на протяжении всех 12 месяцев наблюдения, то есть повышалось качество жизни.

Объективные симптомы купирования сидеропенического синдрома: уменьшение сухости кожи, ломкости волос и ногтей, исчезновение трещин в углах рта отмечали при осмотре через 4-5 недель терапии у 94% больных ЖДА (n-59).

Побочные действия при назначении ЭПО были зарегистрированы у 3 пациентов (4%) в форме кратковременного повышения артериального давления, снижение дозы эпоэтина позволило ликвидировать нежелательные следствия терапии без назначения гипотензивных препаратов. Побочные эффекты на фоне применения сорбифера у наблюдаемых пациентов не отмечались.

#### 4.2. Сравнительный анализ клинико-инструментальных и лабораторных параметров у пациентов с ХОБЛ и анемией в динамике фармакотерапии

Гемоглобин гематокрит, среднее количество эритроцитов, ферритин, трансферрин, сывороточное железо, от начальных средних параметров достигали достоверно более высоких значений через 3 месяца терапии  $p < 0,01$ . При этом в целом в подгруппе больных с анемией получены достоверные отличия по объему эритроцитов. Получено достоверное уменьшение параметров ОЖЖС, трансферрина, С-реактивного протеина  $p < 0,05$ . Изменений лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов не установлено. Определяли повышение ферментов печени АЛАТ, АСАТ, но в пределах референсного интервала (7-40),  $p < 0,01$ . В связи с наличием достоверной разницы по исходным данным ИМТ у женщин и мужчин основной группы, мы оценили динамику данного параметра по результатам лечения пациентов.

Через 3 месяца и через 12 месяцев по завершению терапии ЭПО и сорбифером. ИМТ у женщин и мужчин имел тенденцию к повышению, но статистически недостоверную,  $p = 0,08$ . При этом значения ИМТ у женщин остаются ниже, чем у мужчин на протяжении всего периода наблюдений (таблица 23).

Таблица 23

Динамика ИМТ у пациентов ХОБЛ с анемией (n-74)

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	До лечения	После 3-х мес. лечения	Через 12 мес. наблюдения	p
женщины, n-44	21,43±2,8	22,35±1,3	22,11±1,8	0,08
мужчины, n-30	24,68±1,7	25,71±1,4	25,41±1,9	0,1



Таким образом, женщины, страдающие ХОБЛ и анемией, имеют достоверные данные о снижении массы тела, что следует оценить как неблагоприятный прогностический факт и свидетельство более тяжелого течения основного заболевания.

В таблице 24 представлены объективные, гематологические и биохимические параметры пациентов основной группы в целом до и после лечения.

Таблица 24

Объективные, гематологические и биохимические параметры пациентов основной группы до и после лечения ЭПО и сорбифером, n-74

Параметр	Исходные данные	После 12 недель терапии	p
Вес, кг	78,1 (66,4-89,5)	78,4(67, 2-88,3)	0,29
Нб,г/л	94,3 (89,2- 112,5)	123,4 (116,5-132,5)	0,0005
Нт, %	29, 5(28, 3-31,4)	37,1 (35,2-39,4)	0,0005
RBC*10 <sup>12</sup>	3,2 (3,1-3,5)	3, 6 (3,5-4,1)	0,01
MCH, пг	30,6 (28, 3-31,9)	31,3(32,1 -33,6)	0,89
MCV, фл	79,4(73,6 -84,1)	82,8(80,6 -86,1)	0,16
Сывороточное железо, мкмоль/л	10,3 (9,3-11,2)	17, 9 (19,5-24,2)	0,01
Ферритин, мкг/л	75,4 (67, 6 -91,2)	127,2 (119,3-135,6)	0,005
Трансферрин, г/л	3,6 г/л (3,4- 3,7)	3, 2 (3,1-3,4)	0,01
ОЖСС, мкмоль/л	78,7 (74,5- 80,7)	65,6(62,4 -57,6)	0,005
WBC*10 <sup>9</sup>	8,2 (6,1-9,3)	7,3 (5,9-8,1)	0,31
Лимфоциты %	18,2(17,8-22,4)	21,7(18,2-23,4)	0,6
Тромбоциты*10 <sup>9</sup>	237(189-321)	223(178-282)	0,5
АСАТ,у/L	17(12-40)	22(11-39)	0,04
АЛАТ, у/L	19(17-36)	25(15-39)	0,04
CRP	8,2 (7,6-9,6)	5,7 (5,1-6,1)	0,005

В таблице представлены сравнительные сведения о динамике гематологических параметров двух вариантов анемий при ХОБЛ ЖДА и АХЗ, где подтверждается достоверная положительная динамика параметров анемии, устранение сидеропении и восстановление нормального объема эритроцитов по результатам лечения.

На фоне лечения эритропоезином и сорбифером статистически достоверно повысился уровень гемоглобина на 18% ( $p < 0,05$ ), гематокрита на 6,8% ( $p < 0,05$ ), эритроцитов на 18% ( $p < 0,05$ ), железа на 56% ( $p < 0,05$ ), ферритина на 10,8% ( $p < 0,05$ ), снизился уровень трансферрина на 21% ( $p < 0,05$ ), ОЖСС на 22% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в результате проводимой терапии препаратами железа и эритропоезином в исследованной группе к концу трехмесячного курса лечения отмечено достоверное увеличение гемоглобина, объема эритроцитов, гематокрита, эритроцитов, сывороточного железа, ферритина, процента насыщения трансферрина железом, снижение трансферрина и ОЖСС в группе больных с ЖДА. В группе больных с АХЗ удалось достоверно повысить параметры эритроцитов, гемоглобина и гематокрита (таблица 25).

Оценку эффективности комплексной терапии у больных основной группы в сравнении с группой контроля проводили через 3 месяца, по завершении курса антианемической терапии с учетом следующих критериев: динамика ИМТ, показателей спирограммы, оценка теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ), для оценки динамики толерантности к физической нагрузке, динамика кашля по ВАШ, одышки по Borg.

Оценку отдаленных результатов лечения проводили через 12 месяцев после завершения курса антианемической терапии с учетом следующих критериев: ИМТ, оценка кашля по ВАШ, одышки по Borg, оценка теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ), частоты и длительности обострений и связанных с этим госпитализаций у мужчин и женщин, качества жизни по опроснику SF-36.

Гематологические параметры больных ХОБЛ с анемией (ЖДА и АХЗ),  
до и после лечения ЭПО и сорбифером, (n-74)

Параметр	Больные ХОБЛ ЖДА (n-63)		Больные ХОБЛ АХЗ (n-11)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нб, г/л	99 ±15,1 **	107±18,2	103±14,6**	138±13,1
Нт, %	27,5±2,1 **	32,8±4,6	32,6±4,2 **	42,8±3,5
RBCx10 <sup>12</sup> /л	3,1±0,3 **	3,8±0,5	3,3±0,5 **	4,2±0,8
MCV, фл	68,4±4,6 **	85,8±3,4	87,7±3,3	88,8±1,5
MCH, пг	28,6±1,2 **	32,3±1,1	32,5±1,1	31,3±0,1
Сывороточное железо, мкмоль/л	9,3±0,9**	17, 9±2,1	18,1±1,5	19,1±2,8
Ферритин, мкг/л	77,6±17,2**	128,3±12,2	121,3±13,3	122,3±12,4
Трансферрин, г/л	3,6±0,4**	3,2 ±0,5	3,0±0,5	3,1±0,6
ОЖСС, мкмоль/л	83,3±5,3**	64,6±5,4	65,6±3,9	64,5±4,4

Примечание: \*\* - достоверность различий  $p < 0,05$ ;

Оценка результатов исследования одышки по шкале Борга после завершения антианемической терапии позволила выявить достоверное уменьшение этого параметра, как у мужчин, так и у женщин основной и контрольной групп ( $p < 0,05$ ). При этом у женщин этот параметр достоверно отличался от динамики позитивных изменений у мужчин (уменьшение одышки с 7,5 до 5 баллов у женщин основной группы в результате лечения, у мужчин динамика одышки- 5,4 против 4,2). Через 12 месяцев наблюдения отмеченная закономерность положительной динамики подтверждалась, и показатели одышки оставались на уровне более низком, чем исходные, как у женщин,

так и мужчин основной группы, у пациентов контрольной группы параметры достоверно не отличались от исходных, (рис.18).



Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$

Рис. 18. Динамика уровня одышки по Боргу (баллы) в основной и контрольной группах с учетом гендера

Гендерного диморфизма по исходной характеристике кашля в основной группе наблюдения не установлено, но через 3 месяца терапии по шкале ВАШ кашель уменьшился с 8 (8;9) до 5 (5;6) баллов. В контрольной группе больных кашель имел различие баллов статистически недостоверное 8 (6,8) и 7(6;7) . Кашель по ВАШ через 12 месяцев наблюдения в основной группе по сравнению с исходными данными сохранился на более низком уровне с 8 (8;9) до 6 (7;8), в группе контроля кашель достоверно не отличался от исходных параметров 8(8;9) (рис. 19).

Получена прямая корреляция между изменениями параметра одышки по Боргу ( $\Delta Borg$ ) и изменениями параметра ( $\Delta Hb$ ) гемоглобина и гематокрита ( $\Delta Ht$ ) в динамике лечения:  $r \Delta Borg$  и  $\Delta Hb = 0,71$ , ( $p = 0,009$ ), (рис.19);  $r \Delta Borg$  и  $\Delta Ht = 0,8$ , ( $p = 0,0014$ ), (рис.20).

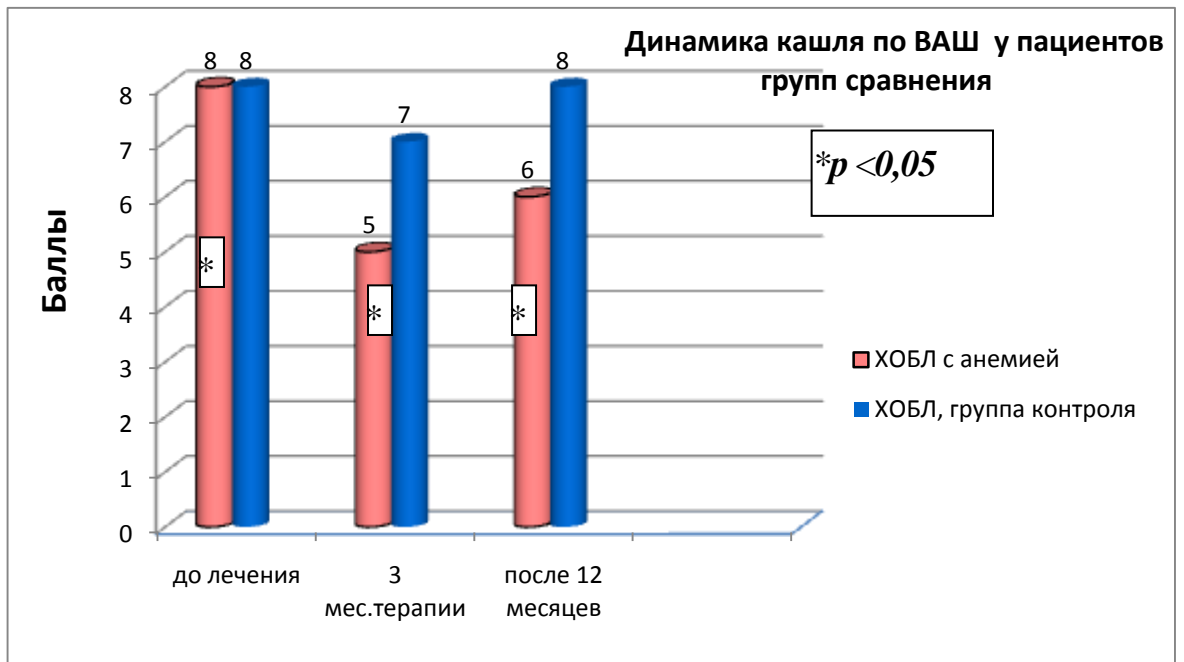


Рис.19. Динамика уровня кашля по ВАШ (баллы) в основной и контрольной группах после лечения и 12 месяцев наблюдения.

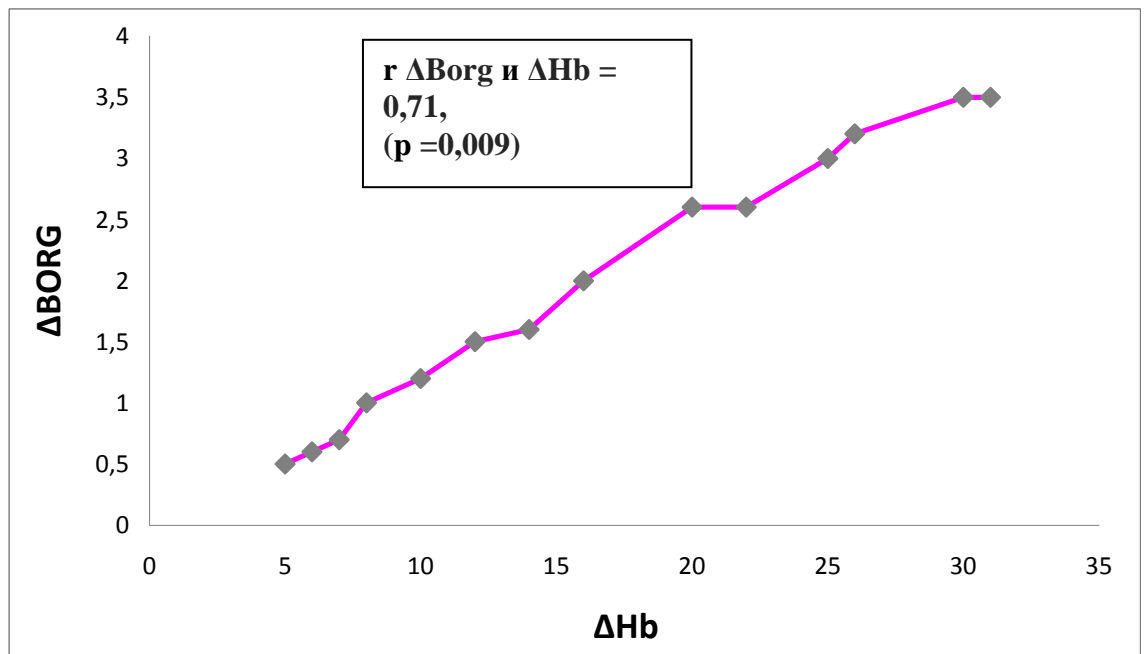


Рис. 20. Корреляция между изменениями параметра гемоглобина ( $\Delta \text{Hb}$ ) и изменениями параметра одышки ( $\Delta \text{Borg}$ ) в процессе 3 месяцев антианемической терапии у пациентов основной группы (n-74).

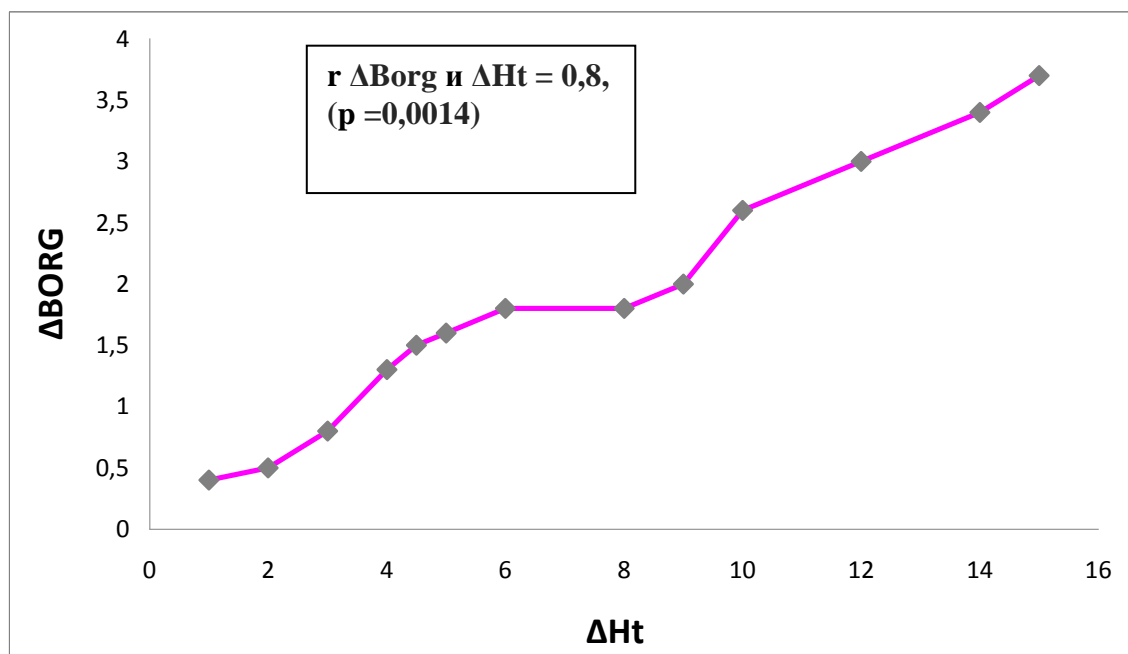


Рис. 20. Корреляция между изменениями параметра гематокрита ( $\Delta Ht$ ) и изменениями параметра одышки ( $\Delta Borg$ ) в процессе 3 месяцев антианемической терапии у пациентов основной группы (n-74).

При анализе теста с 6-ти минутной ходьбой обращает на себя внимание тот факт, что исходно наименьшее расстояние было преодолено женщинами основной группы наблюдения  $227,5 \pm 21,6$  м, но статистической разницы с женщинами в группе контроля не получено (ТШМХ-  $242 \pm 13,7$  м,  $p > 0,05$ ). Далее следовали мужчины основной группы с достоверной разницей толерантности к физической нагрузке по сравнению с женщинами, как основной, так и контрольной групп ТШМХ-  $342 \pm 16,7$  м ( $p = 0,01$ ), физическая выносливость мужчин контрольной группы была выше, чем мужчин основной, но не достигала достоверных различий (ТШМХ-  $369 \pm 20,4$  м.).

Сравнительная оценка результатов теста с 6-минутной ходьбой показала, что через 3 месяца в основной группе толерантность к физической нагрузке увеличилась на 15,5%, в контрольной на - 4,1%.

Исследование ТШМХ через 12 месяцев установило, что по сравнению с исходными данными у пациентов основной группы толерантность к физической нагрузке увеличилась на 6,7%, в контрольной группе достоверных отличий от исходных значений не получено. Гендерных особенностей динамики ТШМХ не выявлено (таблица 26).

Сравнительные результаты показателя ТШМХ в группах исследования  
в процессе терапии и мониторинга пациентов

Параметр	Основная группа, n- 74 (ж-44, м-30)				Контрольная группа, n- 55 (ж-26, м-29)			
	До ле- чения	После 12 недель лечения	Через 12 месяцев наблюде- ния	р	До ле- чения	После 12 недель лечения	Через 12 месяцев наблюде- ния	р
ТШМХ, м женщины	227,5± 11,6	262±12,4	245±9,9	0,01	242± 13,7	252±14,5	256±18,3	0,61
ТШМХ, м мужчины	342± 13,7	392±18,6	370±10,5	0,01	369± 20,4	384±24,3	360±18,5	0,47

**Таким образом,** сочетание патологии ХОБЛ и анемии предопределило худшую переносимость физической нагрузки у женщин больных ХОБЛ и анемией. При этом полученные данные свидетельствует о более низкой толерантности к физическим нагрузкам у женщин, больных ХОБЛ в целом, по сравнению с больными ХОБЛ мужчинами. Коррекция анемии у больных ХОБЛ позволяет повысить физическую выносливость пациентов, уменьшить интенсивность кашля, одышку и сохранить положительную динамику физической толерантности в течение длительного времени после завершения курса антианемической терапии.

Исходные показатели ФВД у пациентов основной группы, полученные при проведении спирографии, у мужчин, так и у женщин, регистрировали сниженные показатели, характеризующие бронхиальную проводимость - ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> ОФВ/ ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub> МОС<sub>50</sub> МОС<sub>75</sub>. При этом у женщин в значительной степени снижались такие показатели бронхиальной проводимости как МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, процент прироста ОФВ<sub>1</sub> в ответ на дей-

ствии бронхолитика оказался несколько более низким (5,2%) по сравнению с мужчинами (5,4%).

Проведено исследование показателей спирограммы в группах сравнения по результатам лечения.

Получена положительная динамика показателей ФВД после 3 месяцев терапии. Статистически достоверно улучшились параметры ОФВ<sub>1</sub> с 50,3%Д (49,3; 52,6%) до 55,3%Д(52,2; 58,2) у женщин, в группе контроля с 62,1% Д (57,5;66,4) до 64,3% Д(56,87; 67,78) и мужчин от 52,4 (50,2; 56,7) до 58,9 (54,3;62,7), в группе контроля с 63,2% Д(58,5;67,4) до 65,1% Д(60,87; 66,38),  $p < 0,05$  (рис. 21).

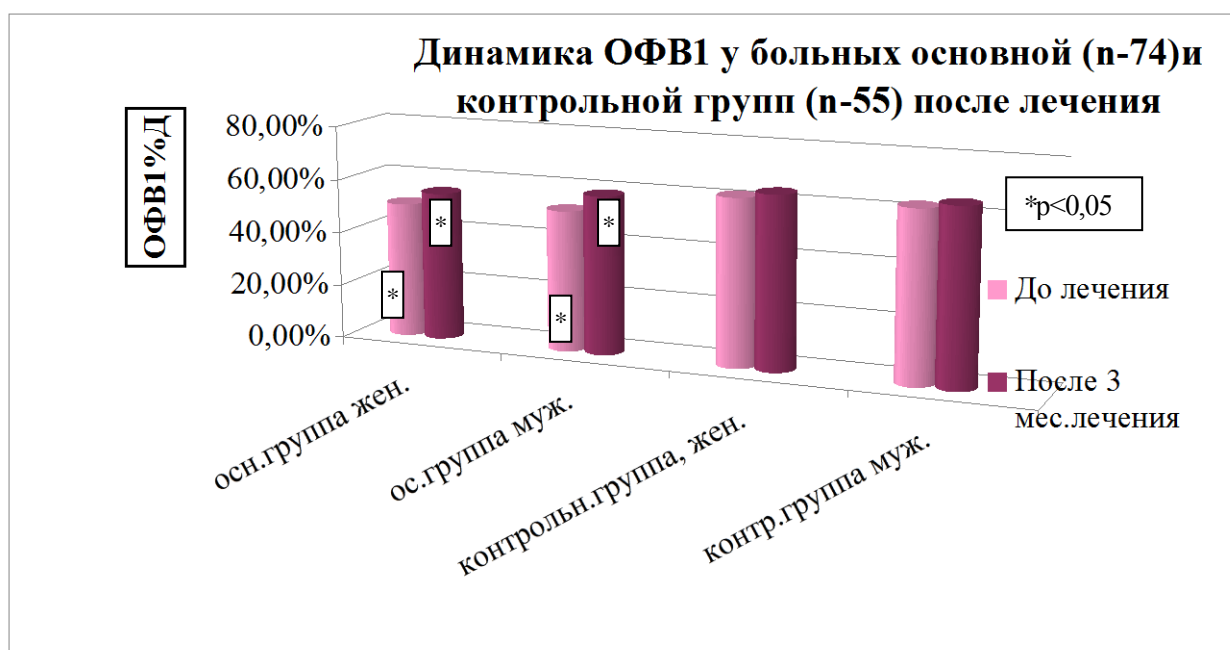


Рис. 21. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных групп сравнения после 3 месяцев терапии.

Параметр ФЖЕЛ после 12 недель лечения у женщин основной группы повысился с 54,1%Д (51,3; 57,8) до 59,9%Д (57,2; 63,8), в группе контроля с 63,7%Д(59,5; 66,2) до 66,7%Д (62,6; 69, 1) и мужчин с 56,4%Д ( 55,3; 60, 4) до 63,2(61,5; 67,8), в группе контроля с 64,9%Д (60,7; 70,21) до 68,1%Д (64,9; 71,5)  $p < 0,05$  (рис. 22).



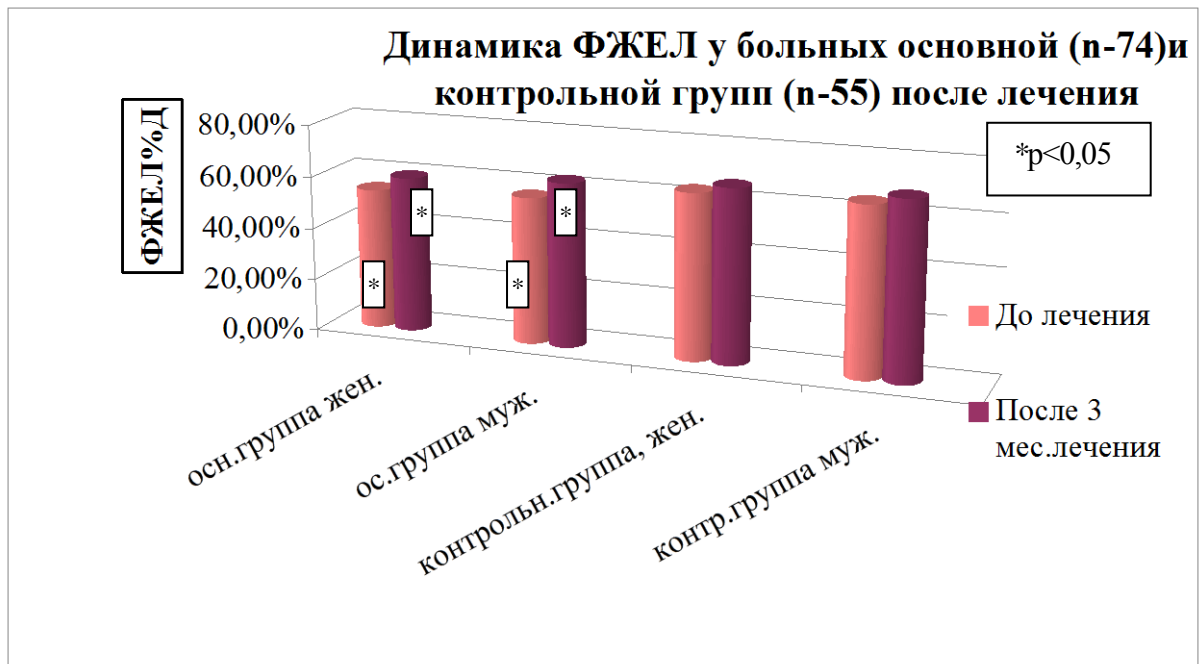


Рис.22. Динамика ФЖЕЛ у больных групп сравнения после 3 месяцев терапии.

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) после 12 недель терапии в основной группе статистически значимо повысился у женщин основной группы повысился с 52,3%Д (50,3; 55,8) до 57,8%Д (53,2; 58,8), в группе контроля с 58,7%Д(64,5; 69,2) до 59,5%Д (67,6; 74, 3) и мужчин с 56,9%Д (52,3; 60,9) до 62,2(60,5; 68,9), в группе контроля с 66,9%Д (65,7; 71,3) до 67,5%Д (68,7; 75,6)  $p < 0,05$ . (рис.23).

Важно отметить достоверное повышение у женщин параметров в результате лечения на уровне периферических бронхов: МОС<sub>75</sub> с 45,3% Д (42,1; 47,8) до 47,7%Д (45,8; 49,5), в группе контроля с 48,2%Д (46,4; 52,3) до 49,4(47,3; 51,4),  $p < 0,05$ . У мужчин параметры имели аналогичную динамику: МОС<sub>75</sub> с 50,4%Д (48,3;54,7) до 53,9%Д (51,2;54,9) в группе контроля с 53,3%Д (50,6;56,1),  $p < 0,05$ .

Средняя частота обострений ХОБЛ в течение года у больных основной группы уменьшилась у женщин с  $4,23 \pm 0$ , до 2,21 в год, у мужчин с 2,81 до 1,54  $p < 0,01$  (рис. 24). Более того, на момент завершения исследования в основной группе была больше доля пациентов без обострений по сравнению с группой контроля (54,6% против 34,1%), различия уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ) (рис. 25).

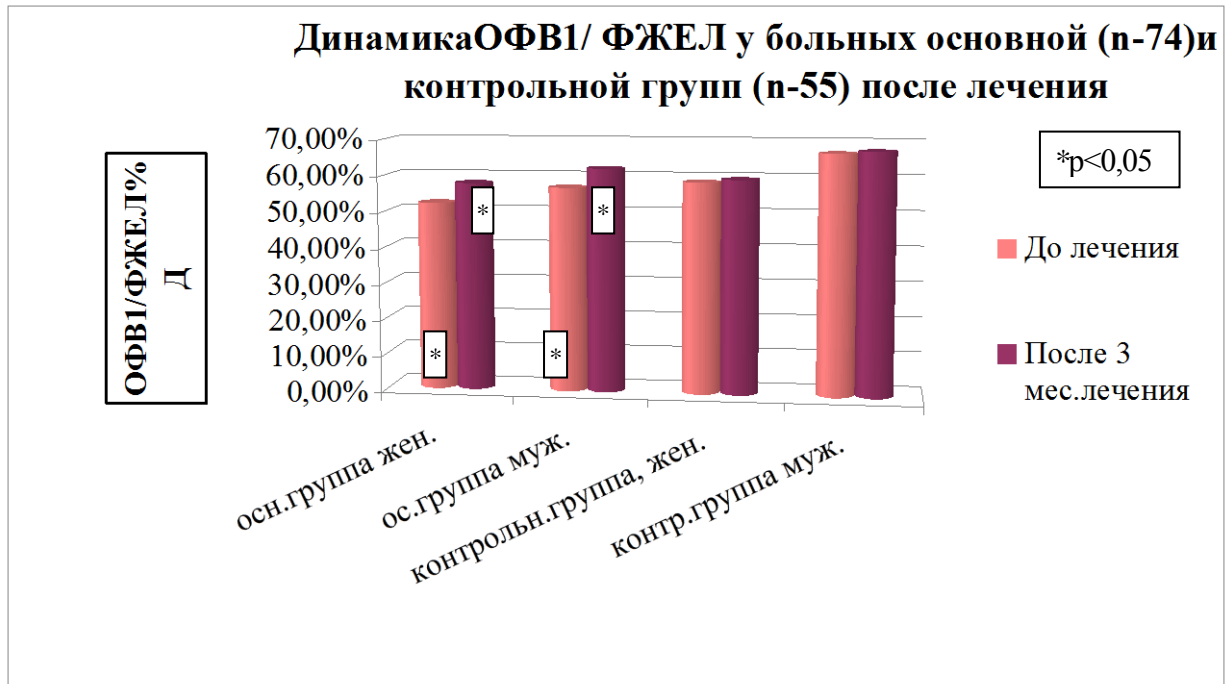


Рис.23. Динамика ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у больных групп сравнения после 3 месяцев терапии

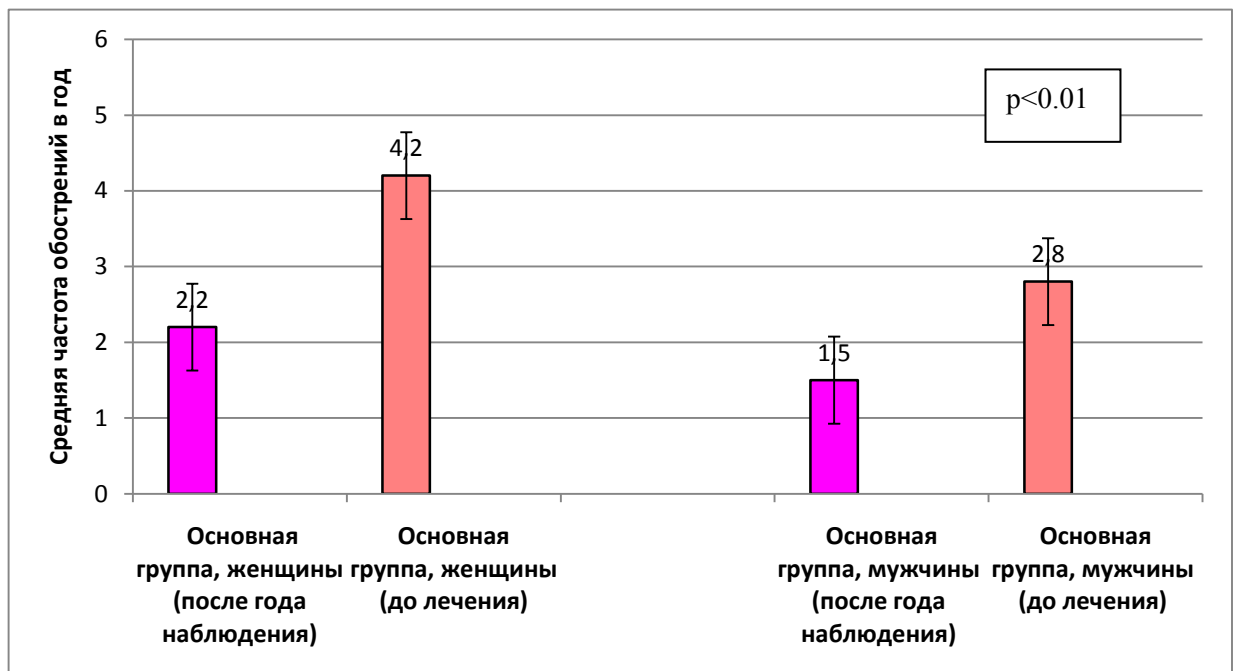


Рис.24. Частота обострений ХОБЛ в основной группе за год наблюдения у мужчин и женщин

Аналогичные результаты были получены и для частоты госпитализаций вследствие обострений ХОБЛ во время исследуемого периода. Среднее число госпитализаций было меньше в основной группе ( $1,5 \pm 0,3$  год против

2,3±0,4 год;  $p<0,05$ ), в основной группе уменьшилась длительность госпитализаций ( $11,31 \pm 1,14$  дней против  $13,42 \pm 1,15$  дней,  $p<0,05$ ). (рис. 26 и 27).

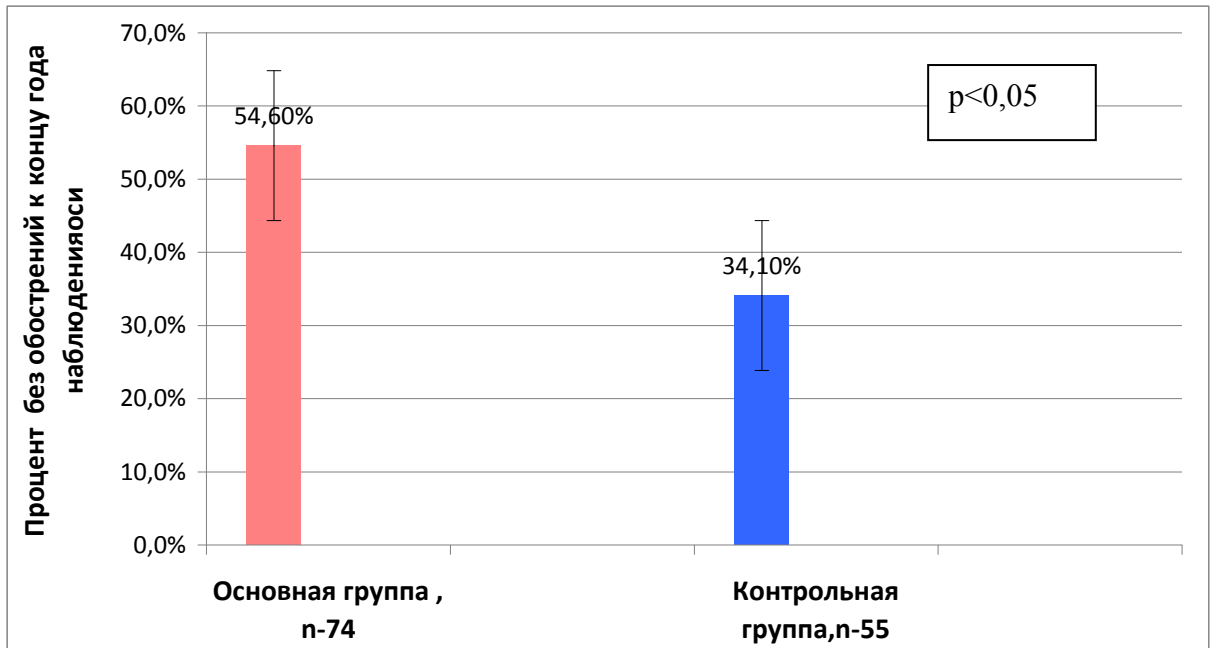


Рис. 25. Доля пациентов без обострений ХОБЛ на момент окончания исследования.

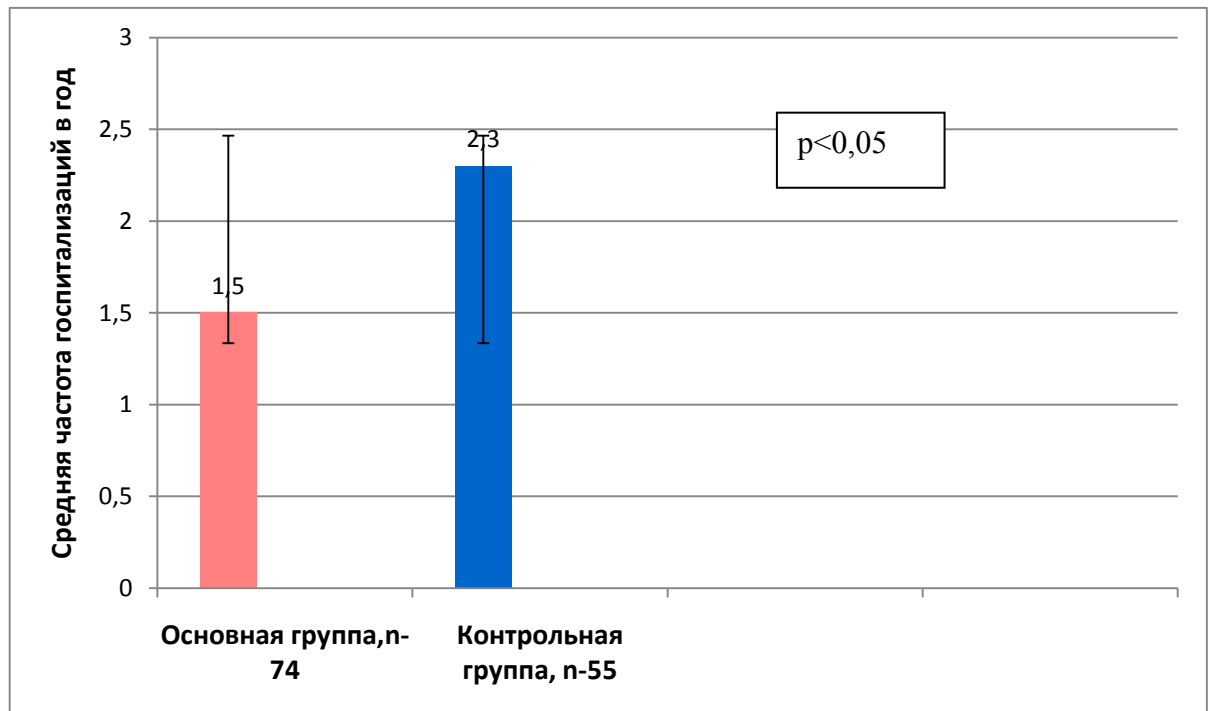


Рис.26. Сравнение частоты госпитализаций в связи с обострениями ХОБЛ

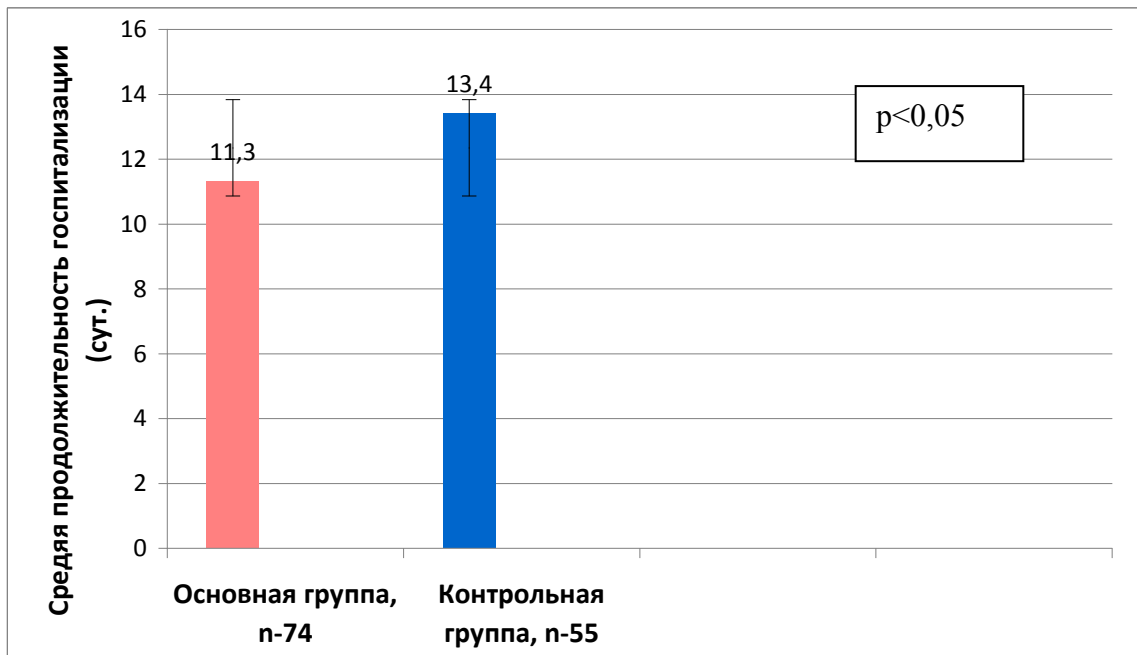


Рис. 27. Сравнение продолжительности госпитализации в связи с обострениями ХОБЛ

**Таким образом,** результаты исследования показывают, что у больных ХОБЛ с анемией возможен оптимальный и устойчивый контроль анемического синдрома, улучшения состояния, за счет уменьшения одышки, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшение параметров ФВД, сокращение частоты и длительности обострений и связанных с этим госпитализаций в течение 12 месяцев. Такой контроль достигнут путем комплексной антианемической терапии: 12-недельным курсом подкожного введения низких доз эритропоэтина и на фоне длительного приема энтерального препарата железа. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение комплексной антианемической терапии для стандартной практики при ХОБЛ.

### **4.3. Сравнительный анализ качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и анемией в результате комплексной терапии с применением современных антианемических препаратов**

Для оценки параметров качества жизни до и после завершения курса лечения проводили анализ ответов на вопросы анкеты SF-36. Оценка КЖ проводилась в период ремиссии заболеваний во время профилактических амбулаторных осмотров пациентов, не ранее 1 месяца после выписки из стационара методом самоанкетирования по опроснику SF-36. На основании результатов анкетирования осуществлялся расчет 5 показателей, характеризующих физический статус пациентов:

- f) PF физическая активность.
- g) RP физические факторы в ограничении жизнедеятельности.
- h) BP боль.
- i) GH общее здоровье.
- j) V жизнеспособность.

и 5 параметров, характеризующих психо-социальный статус пациентов:

- f) RE эмоциональные проблемы в ограничении жизнедеятельности.
- g) SF социальная активность.
- h) MH психическое здоровье.
- i) GH общее здоровье.
- j) V жизнеспособность.

Два последних показателя определяются как физическим, так и психическим статусом больного. Параметры общего КЖ оценивались по 100-балльной шкале, при этом такие показатели КЖ как PF, GH, V, SF, MH оценивались как «прямые», то есть, чем выше оценка, тем лучше КЖ пациента, а RP, BP, RE как «обратные» критерии, то есть, чем выше значение параметра, тем хуже качество жизни больного. Опросник SF-36 имеет высокую доказанную в многочисленных исследованиях валидность и надежность (Gokul K.

et.al, 2006; Naan R., 2010). SF-36 является наиболее широко используемым универсальным опросником для оценки КЖ. Для изучения качества жизни мы использовали анализ всех доменов, с выделением оценки параметра физическое функционирование (PF), и сводные параметры качества жизни по двум итоговым оценкам: сводное заключение по физическому компоненту здоровья (FНс) и сводный вывод психического компонента здоровья (MНс).

### **Оценка качества жизни по данным опросника SF-36.**

При анализе показателей качества жизни по опроснику SF-36 до начала терапии в основной группе больных отмечена тенденция снижения большинства показателей по сравнению с пациентами группы контроля.

Эта закономерность распространялась на общее состояние здоровья, физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим и эмоциональным состояниями, социальное функционирование, (рис. 28). Больные основной группы с анемией (74) имели более низкие оценки по физическому функционированию -  $46,3 \pm 10,8$  против  $49,5 \pm 8,9$ , у больных группы контроля (55),  $p < 0,001$ . Среди пациентов с ХОБЛ и анемией баллы физической активности (PF-домен) были статистически достоверно ниже, чем у больных ХОБЛ без анемии ( $39,9$  против  $54,3$ ),  $p < 0,001$ . В целом итоговое заключение по физическому компоненту здоровья (FНс) в основной группе значительно ниже, чем в контрольной группе ( $40,6$  против  $54,9$ ),  $p < 0,001$ , при этом итоговая оценка психического компонента здоровья (MНс) не имела достоверных различий у пациентов групп сравнения ( $49,6$  против  $52,8$ ) (таблица 27).

Взаимозависимость между параметрами гемоглобина и доменом общее здоровье (GH) была значительной и отрицательной (коэффициент регрессии,  $r = -0,03$ ,  $p = 0,003$ ).

Исследовали данные после стратификации по признаку пола и обнаружили, что PF, FНс, MНс оценки значительно отличаются между двумя группами только для женщин, и особенно значимый результат получен по сводной оценке психического здоровья ( $35,4$  против  $46,2$  для PF и  $38,2$  про-

тив 47,5 для FHc; 30,1 против 45,4 для MHc),  $p < 0,005$ , для мужчин установлена разница, по оценке физического здоровья,  $p < 0,05$  (таблица 28).

Таблица 27

Исходные показатели (баллы) сводных результатов  
по оценке физического и психического компонентов здоровья  
у пациентов групп сравнения

Параметры оценки здоровья, по SF-36, баллы	Больные ХОБЛ II и III с анемией, n-74	Больные ХОБЛ II и III без анемии, n-55	p*
PF (физическая активность)	39,9	54,3	$p < 0,001$
FHc (физическое здоровье)	40,6	54,9	$p < 0,001$
MHc (психическое здоровье)	49,6	52,8	$p = 0,44$

Примечание:  $p^*$  - достоверность различий

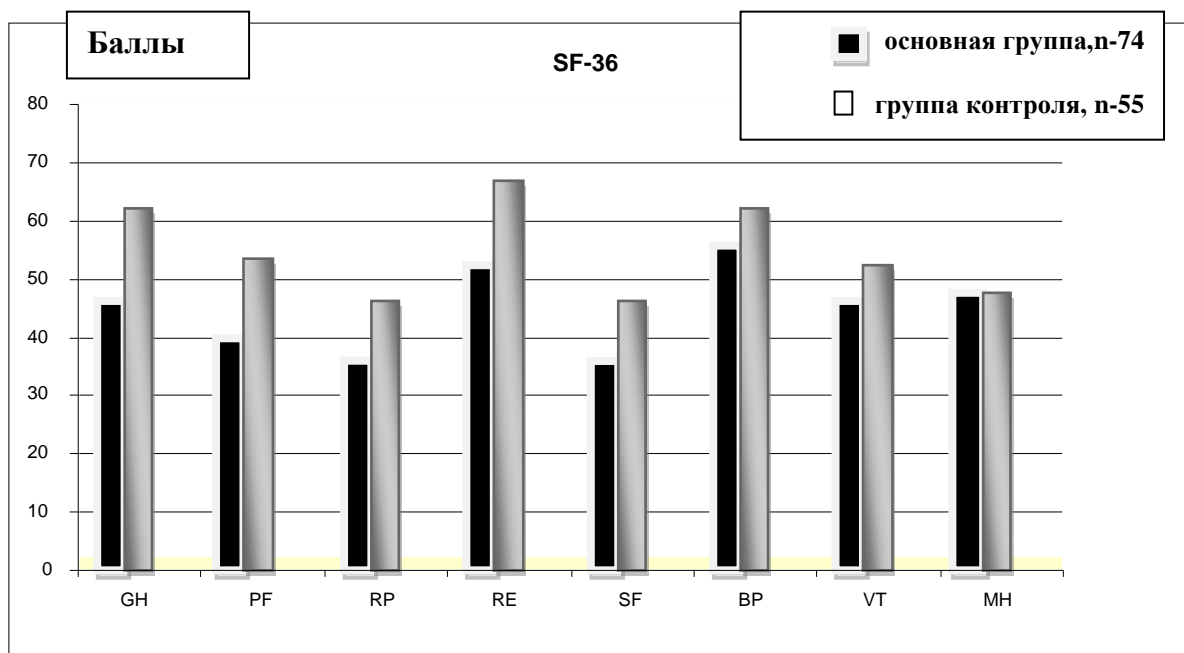


Рис. 28. Показатели опросника SF-36 у больных основной и контрольной групп до начала терапии (баллы).

Исходные показатели (баллы) сводных результатов по оценке физического и психического компонентов здоровья у пациентов групп сравнения с учетом гендерных различий

Параметры оценки здоровья, по SF-36, баллы	Больные ХОБЛ II и III с анемией, n-74		Больные ХОБЛ II и III без анемии, n-55	
	Женщины n-44	Мужчины n-30	Женщины n-26	Мужчины n-29
PF(физическая активность)	35,4 *	51,8**	46,2 *	58,6**
FNc (физическое здоровье)	38,2 *	54,5**	47,5 *	60,8**
MNc (психическое здоровье)	30,1 *	62,2	45,4 *	65,7

Примечание:  $p^*$  - достоверность различий  $<0,005$ ;  $p^{**}$  - достоверность различий  $<0,05$ ;

При этом подтверждается гендерный диморфизм и основных доменов. По сравнению с мужчинами женщины имели достоверно более низкую категорию психического здоровья, связанную с угнетенным эмоциональным фоном и тревожностью. Кроме стандартных вопросов анкеты мы поинтересовались источниками информации по ХОБЛ у наших пациентов и выяснили, что женщины реже, чем мужчины получали информацию о своем здоровье в беседе с лечащим врачом.

Женщины чаще опирались на сведения, полученные от других пациентов и онлайн групп поддержки в социальных сетях, это касалось пациенток в возрасте 40-60 лет (43,1%).



Таким образом, анализ связи между анемией и КЖ у лиц с ХОБЛ на основе данных опросника SF-36 установил негативное воздействие анемии и ее конкретных параметров (гемоглобина) в основном на физическое здоровье пациентов. У больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией в целом, больше страдает физический, чем психологический компонент здоровья.

Выявлен гендерный диморфизм влияния сопутствующей анемии на качество жизни больных средне-тяжелой и тяжелой ХОБЛ. По сравнению с мужчинами женщины имели достоверно более низкую оценку не только физического, но и психического здоровья, связанную с угнетенным эмоциональным фоном и тревожностью. Однако, следует учесть, что мы не рассматривали возможное сопутствующее влияние других коморбидных состояний у больных основной группы (ИБС, гипертоническая болезнь) на качество жизни больных ХОБЛ. Необходимы дополнительные исследования влияния полиморбидного фона ХОБЛ на качество жизни больных.

Отрицательная связь между анемией и качеством жизни больных ХОБЛ установлена, и в связи с этим мы решили сравнить результаты самооценки здоровья до (рис.29) и после завершения курса терапии эритропоэтином и сорбифером (рис.30). По опроснику SF-36 достоверно более низкие показатели качества жизни выявлены в доменах общего здоровья, физического и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования и психического здоровья у больных с анемией, по сравнению с больными группы контроля ( $p < 0,05$ ).

В целом больные группы контроля оценивали влияние различных факторов на КЖ меньше, чем больные основной группы, но и в этой группе наблюдения параметры качества жизни были существенно снижены по всем параметрам.

В результате проведения комплексной терапии произошли положительные статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) следующих доменов: повысилась физическая активность, снизилось влияние физических факторов на

ограничение жизнедеятельности, уменьшились эмоциональные проблемы, улучшилось психическое здоровье и общее здоровье в целом на 25% .

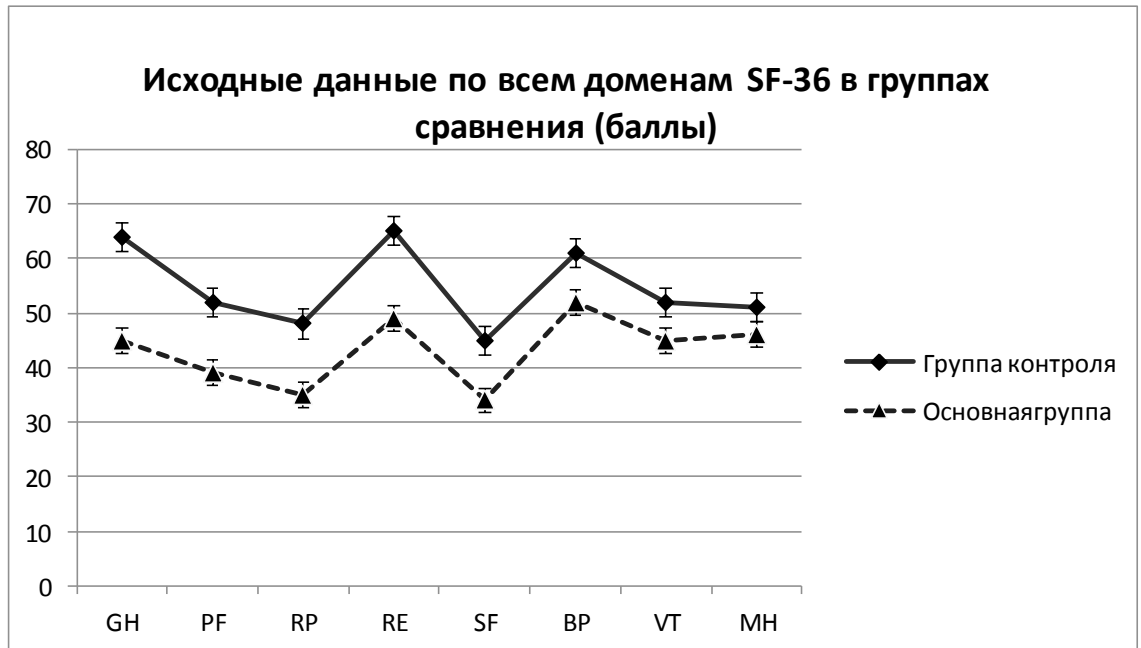


Рис. 29. Данные опросника SF-36 у больных основной и контрольной групп до начала терапии.

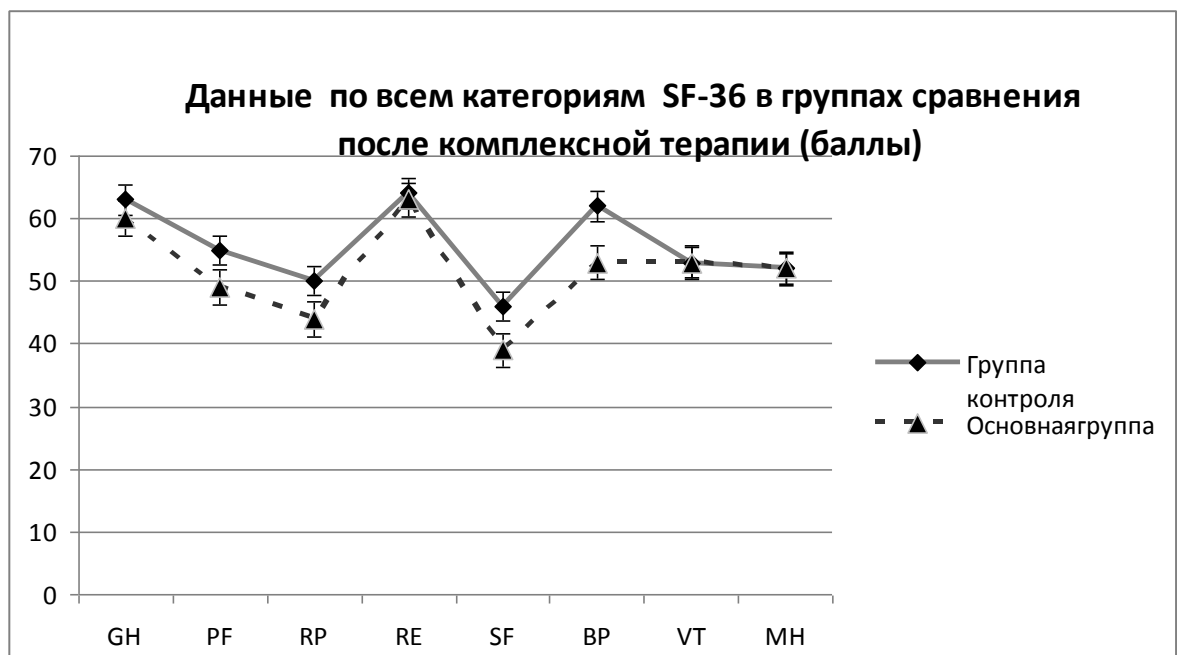


Рис. 30. Данные опросника SF-36 у больных основной и контрольной групп после окончания лечения

**Таким образом,** антианемическая терапия эритропоэтином и сорбифе-ром на фоне стандартной терапии ХОБЛ привела к повышению физической активности, уменьшила влияние негативных эмоций (тревожности, депрес-сии), улучшила психическое здоровье и качество жизни пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации в структуре распространенности болезней органов дыхания ХОБЛ занимает лидирующее положение, составляя более 55% патологии респираторной системы (Чучалин А.Г. 2014, Шмелев Е.И., 2013). В связи с широким распространением ХОБЛ прямые и косвенные расходы из-за нетрудоспособности и преждевременной смертности достаточно высоки и существенно повышают экономическую нагрузку на бюджет государства и органы здравоохранения (Авдеев С.Н., 2010, Провоторов В.М., 2011, Будневский А.В., 2014). Особая актуальность проблемы связана с ухудшением экологической обстановки, широкой распространенностью табакокурения, влиянием профессиональных вредностей, поздней диагностикой обструктивного синдрома (GOLD, 2014). Рост показателя смертности от ХОБЛ среди женщин за последние 15 лет существенно повысился. Учитывая, что уровень курения среди женщин растет, и возраст курильщиц уменьшается, следует ожидать увеличение темпов роста ХОБЛ в ближайшие десятилетия среди лиц женского пола. Исследования, посвященные гендерным аспектам ХОБЛ, находятся еще в периоде становления, однако эти начальные шаги уже дают большие надежды ученым и практическим врачам, ведь по прогнозам мировых исследователей, заболеваемость ХОБЛ будет продолжать расти, особенно значимо среди женщин. Изучение особенностей течения ХОБЛ у женщин позволяет выделить еще один фенотип течения ХОБЛ – “женский пол” (Овчаренко С.И., 2010, 2012).

Для современного больного ХОБЛ характерна множественность патологических состояний, которые могут оказывать взаимовлияние на клинические проявления, что вызывает трудности в своевременной диагностике и подборе адекватного комплексного лечения заболевания (Архипов В.В., 2010). Одним из важнейших системных проявлений ХОБЛ является развитие анемического синдрома (Провоторов В.М., 2011). Сведения о распространенности анемии при ХОБЛ противоречивы, и колеблются в диапазоне от 8

до 53% (Silverberg D., 2014). Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоеза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин и, как следствие, нарушается кислородно-транспортная функция крови, в результате чего еще более возрастает гипоксия (Цыбжитова Э.Б. 2010). Анемия формирует комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Литературные сведения, касающиеся эпидемиологии, диагностики и лечения анемии у больных ХОБЛ немногочисленны и противоречивы. Различия между полами влияют на эпидемиологию, манифестацию многих распространенных заболеваний и определяют подход к медицинской помощи (Foreman M.G., 2011). По прогнозам мировых исследований, заболеваемость ХОБЛ будет продолжать расти, особенно значимо среди женщин, в связи с этим изучение гендерных аспектов одного из системных проявлений заболевания – анемии, имеют большое научно-практическое значение (Aryal Sh. с соавт., 2014).

Необходима разработка принципов и тактики лечения больных ХОБЛ с анемическим синдромом, что дает возможность оптимизировать комплексную медицинскую помощь пациентам и улучшить прогноз заболевания.

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы и позволяет обозначить цель и задачи настоящего исследования.

С целью повышения эффективности терапии больных ХОБЛ с анемией путем применения фармакологических препаратов эритропоэтина и препаратов железа с учетом пола пациентов, проведен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 74 больных (44 женщин и 30 мужчин), страдающих ХОБЛ II и III стадии и анемией. Контрольная группа представлена больными ХОБЛ II и III стадии без анемии в количестве 55 человек (26 женщин и 29 мужчин).

Анемию диагностировали согласно критериям ВОЗ при уровне гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин (ВОЗ, 2001).

Критериями исключения больных из исследования были: крайне тяжелая степень ХОБЛ, бронхиальная астма, злокачественное или гематологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, заболевания щитовидной железы, цирроз печени, пациенты, которым назначали теофиллин, наличие хронической болезни почек (СКФ  $<60$  мл / мин /  $1.73\text{m}^2$ ), больные с установленными источниками кровотечения (осложнения язвенной болезни, неспецифический язвенный колит и др.) и ранее диагностированные анемии (мегалобластические, апластические, гемолитические), гинекологическая патология, терапия ЭПО или переливание крови в течение 3 месяцев до рандомизации; введение препаратов железа в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Критериями включения в исследование были:

- наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ХОБЛ (хронический кашель, отделение мокроты, прогрессирующая одышка) (GOLD, 2011);
  - $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  меньше 70% от должных величин после пробы с бронходилататором;
  - ХОБЛ II и III стадии: ХОБЛ средней тяжести  $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$  от должного; тяжелая ХОБЛ  $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$  от должного;
  - наличие абсолютного железодефицита, при этом уровень ферритина ниже 15 мкг/л. у женщин и менее 20 мкг/л у мужчин;
- информированное согласие пациента.

Стандартная терапия ХОБЛ назначалась в соответствии с рекомендациями GOLD (2011 г), больные получали ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (формотерол) в сочетании с холинолитиками длительного действия (спирива), ИГКС (будесонид), отхаркивающие препараты (лазолван, флуимуцил).

Пациентам с ХОБЛ и анемией дополнительно назначали антианемическую терапию препаратом эритропоэтина, международное непатентованное название - эпоэтин бета (Москва), вводили подкожно, из расчета 50 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения нормальных показателей гемоглобина и

гематокрита, затем еженедельно на протяжении 3 месяцев назначали поддерживающую индивидуальную дозу ЭПО. Сорбифер назначали только при подтверждении железодефицитного характера анемии на протяжении 3 месяцев от 100 до 300 мг/с.

Анемия выявлена у 74 пациентов из 277 больных ХОБЛ II и III стадии.

Таким образом, встречаемость анемии при ХОБЛ по нашим данным составила 26,5%. При этом среди женщин с диагнозом ХОБЛ II и III стадии анемия верифицирована у 44 больных (33,7%), то есть у каждой третьей пациентки, анемия у мужчин подтверждена достоверно реже - у 30 больных (20,7%) ( $p < 0,05$ ). Установлено, что среди больных ХОБЛ с анемией, как у женщин, так и у мужчин преобладают лица пожилого возраста. Доля больных ХОБЛ с анемией старше 60 лет составила 56,9% в группе женщин, и 76,7% в группе мужчин. Средний возраст женщин, больных ХОБЛ и анемией, был меньше -  $59,1 \pm 7,8$  лет, против  $71,3 \pm 8,5$  лет у мужчин основной группы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, женщины более склонны к более раннему дебюту анемического синдрома при ХОБЛ, чем мужчины.

Отличительной особенностью ХОБЛ с анемией у женщин по данным нашего исследования является меньшая продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов (кашель в утренние часы, отделение мокроты) до появления признаков бронхообструкции.

Установлено, что женщины, больные ХОБЛ с анемией начинали курить в том же возрасте, что и мужчины, но злоупотребляли табакокурением реже, чем мужчины, характеризовались меньшим количеством пачек/лет и выкуривали меньше сигарет в день.

В нашем исследовании проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ с анемией. С возрастом происходит увеличение ассоциированной патологии, при этом у женщин, больных ХОБЛ и анемией в отличие от мужчин, отягощенность полиморбидным фоном более значительная. У женщин чаще возникает ассоциация с артериальной ги-

пертензией и депрессией, в то время как у мужчин преобладает сочетание с ишемической болезнью сердца и аритмиями,  $p < 0,05$ .

При сравнительном анализе анамнестических данных выявлено, что у  $20,6 \pm 3,5\%$  женщин возникали частые обострения хронической обструктивной болезни (3 и более раз в год), этот параметр регистрировался только у  $10,46 \pm 1,34\%$  мужчин, т.е. для пациенток с анемией «частые обострения» были характерны в большей степени. При этом обращает на себя внимание следующий факт: в анамнезе (год до включения в исследование) 26 (35,7%) пациентов основной группы имели обострения, которые не сопровождались госпитализацией из-за отказа больного (и таких обострений было 1-2 в течение года), из них было больше женщин - 17 (65,7%), и только 9 мужчин (34,3%),  $p < 0,05$ . Подтвержден и гендерный диморфизм по степени тяжести ХОБЛ групп сравнения. В основной группе ХОБЛ тяжелой стадии чаще встречалась у женщин (59,3% против 40,7% у мужчин,  $p < 0,05$ ), в контрольной группе тяжелых больных мужского пола было статистически больше, чем женщин (71,4% против 28,6%,  $p < 0,05$ ).

В отличие от группы контроля при осмотре больных ХОБЛ с анемией у 96% были выявлены характерные жалобы: ослабление внимания и ухудшение памяти (68, 3%), слабость и утомляемость (65,2%); снижение умственной работоспособности и раздражительность (56,1%); головокружение (23,4%); потемнение в глазах при быстром вставании и головная боль (25,8%), что свидетельствовало о наличии анемического синдрома. Большая часть пациентов (65, 4%) предъявляли жалобы на сухость кожи, ломкость и выпадение волос, трещины в углах рта, на кончиках пальцев, подошвах; мышечную слабость, что указывало на возможность сидеропении. Гендерная возрастная специфика жалоб характеризовалась тем, что у женщин, больных ХОБЛ и анемией, эти субъективные ощущения возникали в возрастной группе 40-60 лет у 68,5% женщин и только у 18,3 % мужчин ( $p < 0,05$ ). Симптомы усталости, раздражительности, тревожности у женщин возникали достоверно чаще (70, 2% против 55,3% у мужчин) в данной возрастной группе.



У пожилых пациентов, в возрастной группе 71-80 лет, эти жалобы встречались в равной мере. Получены достоверные гендерные отличия по сроку формирования анемии, выраженности одышки, характеру кашля.

Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола. Женщины чаще жалуются на одышку, чаще страдают нарушением самочувствия, и нуждаются в более частых госпитализациях, но в силу субъективных причин получают необходимую стационарную помощь реже, чем больные ХОБЛ мужчины.

При сравнительном анализе результатов объективного обследования достоверных различий среди мужчин и женщин основной и контрольной групп не выявлено. За исключением убедительной разницы по индексу массы тела (ИМТ) и параметру одышки: женщины имели достоверно более низкие параметры ИМТ, чем мужчины основной группы наблюдения:  $21,43 \pm 2,8$  против  $24,68 \pm 1,7$ ,  $p < 0,01$ . При этом выявлен и половой диморфизм выраженности одышки: у женщин, параметр одышки оценивался достоверно выше, чем у мужчин и составил  $6,8 \pm 0,7$  баллов (у мужчин  $4,9 \pm 0,5$  баллов,  $p < 0,05$ ). Женщины, страдающие ХОБЛ и анемией, имели достоверные данные о снижении массы тела, что следует оценить как неблагоприятный прогностический факт и свидетельство более тяжелого течения основного заболевания.

Женщины основной группы имели более низкие значения всех параметров ФВД. При этом в значительной степени снижались такие показатели бронхиальной проводимости как  $MOC_{75}$ , что говорит о большей степени нарушений бронхиальной проводимости на уровне периферических дыхательных путей, не смотря на меньшую длительность курения в анамнезе.

На основании лабораторного обследования, по данным гемограммы пациенты основной и контрольной групп статистически достоверно отличались.

Железодефицитная (ЖДА) анемия гипохромная, микроцитарная встречалась достоверно чаще – у 63 пациентов (85,1%), и преимущественно у

женщин (39 - 61,9%),  $p < 0,05$ . У 11 больных (14,9%) при незначительном преобладании лиц мужского пола (6 мужчин - 54,5% и 5 женщин - 45,5%) верифицирована нормохромная нормоцитарная анемия, то есть анемия с типичными параметрами анемии хронических заболеваний (АХЗ).

Показатели гемограммы ЖДА имеют гендерный диморфизм, который заключается в том, что параметры гемоглобина ( $120,4 \pm 5,1$ ) и гематокрита ( $35,5 \pm 1,4$ ), при легкой анемии у мужчин был значительно выше чем у женщин ( $Hb 100,7 \pm 10,2$   $Ht - 29,3 \pm 2,3$ ) ( $p < 0,05$ ).

При АХЗ не выявлено железодефицита, гендерных отличий по гематологическим показателям не установлено. Частота АХЗ у обоих полов коррелировала с возрастом, статистически чаще встречалась у больных старше 60 лет (9 пациентов - 81,8%), и была преимущественно легкой по степени тяжести (7 больных (63,7%).

Выявлена прямая корреляционная связь между параметрами  $ОФВ_1$  и гемоглобина, гематокрита как легкой, так и средней степени тяжести анемии без гендерзависимых различий.

Подтверждена прямая связь степени тяжести анемий обоих вариантов с параметрами системного воспалительного ответа, в частности с показателями СРБ и фибриногена. Особенности лабораторных проявлений ХОБЛ с анемией подтверждают статистически более высокую степень системного воспаления при наличии анемии, в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ и статистически в более высокой степени у женщин, что свидетельствует о половом диморфизме воспалительного ответа, сопутствующего анемии. Показатели гемограммы ЖДА имеют гендерный диморфизм, который заключается в том, что параметры гемоглобина ( $120,4 \pm 5,1$ ) и гематокрита ( $35,5 \pm 1,4$ ), при легкой анемии у мужчин был значительно выше чем у женщин ( $Hb 100,7 \pm 10,2$   $Ht - 29,3 \pm 2,3$ ) ( $p < 0,05$ ). При АХЗ не выявлено железодефицита, анемия встречалась у 54,5% мужчин (6 больных) и у 45,5% женщин (5 пациенток), гендерных отличий по гематологическим показателям не установлено. Частота АХЗ у обоих полов коррелировала с возрастом, стати-

стически чаще встречалась у больных старше 60 лет (9 пациентов - 81,8%), и была преимущественно легкой по степени тяжести (7 больных (63,7%). Выявлена прямая корреляционная связь между параметрами ОФВ<sub>1</sub> и гемоглобина, гематокрита как легкой, так и средней степени тяжести анемии без гендерзависимых различий. Особенности лабораторных проявлений ХОБЛ с анемией подтверждают статистически более высокую степень системного воспаления при наличии анемии, в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ и в более высокой степени у женщин, что свидетельствует о половом диморфизме воспалительного ответа, сопутствующего анемии.

Всем 74 больным основной группы, принявшим участие в исследовании, кроме базисного лечения ХОБЛ, назначали 3 месячный курс антианемической терапии, с еженедельным и ежемесячным контролем данных объективного осмотра, параметров инструментального и лабораторного исследования, оценкой частоты обострений и длительности госпитализаций в течение 12 месяцев, с анализом возможных гендерных особенностей эффективности комплексной терапии.

Пациентам с ЖДА (n-63) и АХЗ (n-11) в стадию коррекции назначали антианемическую терапию препаратом эритропоэтина (ЭПО), (эпоэтин бета ампулы по 1,0 мл, с активностью 2000 МЕ), который вводили подкожно, начальная доза 50 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения целевых показателей гемоглобина и гематокрита. Пациентам с ЖДА для коррекции сидеропении назначали сорбифер дурулес в дозе от 100 до 300 мг/сут. Целевыми значениями гематокрита были 35% у женщин и 39% у мужчин, гемоглобина 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. В ходе лечения еженедельно контролировали темпы прироста гематокрита и гемоглобина. Средняя доза ЭПО в период коррекции составила 13500±2500 МЕ/нед. Дозы эритропоэтина и сорбифера регулировались индивидуально с учетом массы тела, темпов изменения параметров гемоглобина и гематокрита.

При этом мы учитывали гендерный диморфизм клинических проявлений анемии, большее влияние системных эффектов и преимущественно

среднетяжелый вариант анемии у женщин, что вызывало необходимость увеличения средней дозы эритропоэтина и сорбифера, по сравнению с больными мужского пола.

Начиная с 9-10 дня терапии, повысилось содержание гемоглобина, в среднем на  $7,1 \pm 0,3$  г/л, и гематокрита на  $2,1 \pm 0,4\%$  у 85% больных, через 3-4 недели регистрировали целевые значения ферритина, трансферрина, гемоглобина и гематокрита, нормализовался объем эритроцитов у 100% больных.

В дальнейшем (в периоде стабилизации), эритропоэтин назначали 1 раз в неделю в течение 3 месяцев в индивидуальной дозе для поддержания целевых параметров гематокрита и гемоглобина. При ЖДА рекомендовали прием сорбифера ежедневно в средней дозе  $150 \pm 50$  мг/сут.

Подкожные инъекции эритропоэтина у женщин осуществляли в дозе  $150 \pm 101$  МЕ/кг при среднем значении исходного уровня Hb  $96 \pm 12$  г/л. У больных мужского пола при средних исходных значениях гемоглобина, выше, чем у женщин, Hb  $108 \pm 10$  г/л, для сохранения целевых значений гемоглобина требовались более низкие дозы ЭПО:  $130 \pm 90$  МЕ/кг/нед. ( $p < 0,05$ ). При этом удавалось надежно поддерживать достаточно стабильные параметры гемоглобина и гематокрита.

Субъективное улучшение состояния 74% больных (55 пациентов) отмечали уже через 6 -7 дней после назначения антианемических препаратов. Улучшилось самочувствие, повысился эмоциональный тонус, уменьшилась слабость, утомляемость, исчезло головокружение.

При этом пациенты отмечали улучшение умственной и физической работоспособности, которые сохранялись на протяжении всех 12 месяцев наблюдения, то есть повышалось качество жизни.

Объективные симптомы купирования сидеропенического синдрома: уменьшение сухости кожи, ломкости волос и ногтей, исчезновение трещин в углах рта отмечали при осмотре через 4-5 недель терапии у 94% больных ЖДА (n-59).

Побочные действия при назначении ЭПО были зарегистрированы у 3 пациентов (4%) в форме кратковременного повышения артериального давления, снижение дозы эпоэтина позволило ликвидировать нежелательные следствия терапии без назначения гипотензивных препаратов.

На фоне лечения эритропоэтином и сорбифером статистически значительно повысился уровень гемоглобина на 18% ( $p < 0,05$ ), гематокрита на 6,8% ( $p < 0,05$ ), эритроцитов на 18% ( $p < 0,05$ ), железа на 56% ( $p < 0,05$ ), ферритина на 10,8% ( $p < 0,05$ ), снизился уровень трансферрина на 21% ( $p < 0,05$ ) и ОЖСС на 22% ( $p < 0,05$ ).

Оценку эффективности комплексной терапии у больных основной группы в сравнении с группой контроля проводили через 3 месяца с учетом следующих критериев: динамика ИМТ, показателей спирограммы, оценка теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) для исследования динамики толерантности к физической нагрузке, динамика кашля по ВАШ, одышки по Borg.

Оценку отдаленных результатов лечения проводили через 12 месяцев после завершения курса антианемической терапии с учетом следующих критериев: ИМТ, оценка кашля по ВАШ, одышки по Borg, оценка теста с 6-минутной ходьбой (ТШМХ), частоты и длительности обострений и связанных с этим госпитализаций у мужчин и женщин, качества жизни по опроснику SF-36.

ИМТ у женщин и мужчин имел тенденцию к повышению, но статистически недостоверную,  $p = 0,08$ .

Гендерного диморфизма по исходной характеристике кашля в основной группе наблюдения не установлено. После 3 месяцев терапии по шкале ВАШ кашель уменьшился с 8,1 до 5,3 баллов, через 12 месяцев наблюдения кашель сохранялся на более низком уровне – 6,2 баллов ( $p < 0,05$ ), в группе контроля кашель достоверно не отличался от исходных параметров 8,2 против 7,9.

Оценка результатов исследования одышки по шкале Борга после завершения антианемической терапии позволила выявить достоверное умень-

шение этого параметра, как у мужчин, так и у женщин ( $p < 0,05$ ). При этом у женщин этот параметр достоверно отличался (уменьшение одышки с 7,5 до 5,1 баллов) от динамики позитивных изменений у мужчин (5,4 против 4,2).

Получена прямая корреляция между изменениями параметра одышки по Боргу ( $\Delta\text{Borg}$ ) и изменениями параметра ( $\Delta\text{Hb}$ ) гемоглобина и гематокрита ( $\Delta\text{Ht}$ ) в динамике лечения:  $r \Delta\text{Borg}$  и  $\Delta\text{Hb} = 0,71$ , ( $p = 0,009$ );  $r \Delta\text{Borg}$  и  $\Delta\text{Ht} = 0,8$ , ( $p = 0,001$ ).

Сравнительная оценка результатов теста с 6-минутной ходьбой показала, что через 3 месяца в основной группе толерантность к физической нагрузке увеличилась на 15,5%, в контрольной на - 4,1% ( $p = 0,000$ ). Исследование ТШМХ через 12 месяцев установило, что по сравнению с исходными данными у пациентов основной группы толерантность к физической нагрузке увеличилась на 6,7%, в контрольной группе достоверных отличий от исходных значений не получено.

Коррекция анемии у больных ХОБЛ позволяет повысить физическую выносливость пациентов, уменьшить интенсивность кашля, одышку и сохранить положительную динамику физической толерантности в течение длительного времени после завершения курса антианемической терапии.

Получена положительная динамика показателей ФВД после 3 месяцев терапии, статистически достоверно улучшились параметры  $\text{ОФВ}_1$ , ФЖЕЛ, ИТ, Важно отметить достоверное повышение у женщин параметров  $\text{МОС}_{25}$ ,  $\text{МОС}_{50}$  и  $\text{МОС}_{75}$  в среднем с 42,6%Д до 50,8%Д (47,3;52,7) в группе контроля с 45,4%Д (43,5;51,3),  $p < 0,05$ .

Средняя частота обострений ХОБЛ в течение года у больных основной группы уменьшилась у женщин с  $4,21 \pm 0,92$  до  $2,2 \pm 0,78$  в год, у мужчин с  $2,83 \pm 0,89$  до  $2,1 \pm 0,29$   $p < 0,01$ .

На момент завершения исследования в основной группе была статистически больше доля пациентов без обострений по сравнению с группой контроля (54,6% против 34,1%), ( $p < 0,05$ ). Среднее число госпитализаций было меньше в основной группе (1,5/год против 2,3/год;  $p < 0,05$ ), в основной

группе уменьшилась длительность госпитализаций ( $11,3 \pm 2,1$  дней против  $13,4 \pm 1,1$  дней,  $p < 0,05$ ).

Исходя из вышесказанного, у больных ХОБЛ с анемией возможен оптимальный и устойчивый контроль анемического синдрома, улучшение состояния, за счет уменьшения одышки, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшение параметров ФВД, сокращение частоты и длительности обострений и связанных с этим госпитализаций в течение 12 месяцев. Такой контроль достигнут путем комплексной антианемической терапии: 12-недельным курсом подкожного введения низких доз эритропоэтина и на фоне длительного приема (3 месяца) энтерального препарата железа. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение комплексной антианемической терапии для стандартной практики при ХОБЛ.

При анализе показателей качества жизни по опроснику SF-36 до начала терапии в основной группе больных отмечена тенденция снижения большинства показателей по сравнению с пациентами группы контроля.

Эта закономерность распространялась на общее состояние здоровья, физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим и эмоциональным состояниями, социальное функционирование.

Взаимозависимость между параметрами гемоглобина и доменом общее здоровье (GH) была значительной и отрицательной (коэффициент регрессии,  $r = 0,03$ ,  $p = 0,003$ ).

Выявлен гендерный диморфизм влияния сопутствующей анемии на качество жизни больных средне-тяжелой и тяжелой ХОБЛ. Исследовали данные после стратификации по признаку пола и установили, что оценка «физического здоровья» (FHC) и «психического здоровья» (MHC) значительно отличаются между основной и контрольной группами и особенно значимый результат получен по сводной оценке психического здоровья у женщин ( $30,1$  против  $45,4$  баллов,  $p < 0,005$ ), для мужчин установлена достоверная разница по оценке физического здоровья,  $p < 0,05$ .

**Таким образом.** По сравнению с мужчинами женщины имели достоверно более низкую оценку не только физического, но и психического здоровья, связанную с угнетенным эмоциональным фоном и тревожностью. В результате проведения комплексной терапии произошли положительные статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ) следующих доменов: повысилась физическая активность, снизилось влияние физических факторов на ограничение жизнедеятельности, уменьшились эмоциональные проблемы, улучшилось психическое здоровье и общее здоровье в целом на 25%.

Антианемическая терапия эритропоэтином и сорбифером привела к повышению физической активности, уменьшила влияние негативных эмоций (тревожности, депрессии), улучшила психическое здоровье и качество жизни пациентов.

Проведенное исследование позволило выявить наличие гендерных особенностей клиники больных хронической обструктивной болезнью легких и анемией. Доказана необходимость и эффективность комплексной антианемической терапии, которая улучшила клинико-функциональные параметры и качество жизни пациентов.



## ВЫВОДЫ

1. Распространенность анемии при хронической обструктивной болезни легких по нашим данным составила 26,5%. При этом среди женщин с диагнозом ХОБЛ II и III стадии анемия верифицирована у 33,7% больных, то есть у каждой третьей пациентки, анемия у мужчин подтверждена достоверно реже - у 20,7% больных ( $p < 0,001$ ).

2. Среди больных с хронической обструктивной болезнью легких и анемией, как у женщин, так и у мужчин преобладают лица пожилого возраста. Доля больных ХОБЛ с анемией старше 60 лет составила 56,9% в группе женщин, и 76,7% в группе мужчин. Но при этом в возрастной группе от 40 до 60 лет больных ХОБЛ, анемия у женщин верифицирована достоверно чаще (43,1%), чем у мужчин (23,3%), ( $p < 0,001$ ).

3. Женщины, больные с хронической обструктивной болезнью легких и анемией, начинали курить в том же возрасте, что и мужчины, но злоупотребляли табакокурением реже, чем мужчины, характеризовались меньшим количеством пачек/лет ( $15,3 \pm 7,2$  по сравнению с  $37,5 \pm 10,5$ ,  $p < 0,001$ ), при этом более склонны к раннему дебюту анемического синдрома.

4. Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, чаще страдают нарушением самочувствия, быстро устают и нуждаются в более частых госпитализациях, но в силу субъективных причин получают необходимую стационарную помощь реже, чем больные с хронической обструктивной болезнью легких мужчины.

5. Среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и анемией, доля больных с железодефицитной анемией составила 85,1% у 14,9% верифицирована нормохромная нормоцитарная анемия ( $p < 0,001$ ). При этом у больных ХОБЛ женщин чаще встречалась железодефицитная анемия (61,9% всех больных анемией женщин), у мужчин преобладала нормохромная анемия (54,5% всех больных анемией мужчин), ( $p < 0,001$ ).

6. В результате трехмесячного курса лечения сорбифером и эритропоезином достигнуты стабильно нормальные уровни гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, сывороточного железа, ферритина, процента насыщения трансферрина железом и снижение трансферрина в группе больных с железодефицитной анемией. В группе больных с «анемией хронических заболеваний» удалось достоверно повысить количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита.

7. Выявлен гендерный диморфизм влияния сопутствующей анемии на качество жизни больных ХОБЛ. У женщин получено достоверно большее нарушение параметров психического здоровья, чем у мужчин (МНс - 30,1 против 45,4,  $p < 0,001$ ), физические параметры здоровья нарушались у пациентов обеих полов в равной степени.

8. Оптимальный контроль анемии у больных ХОБЛ достигнут подкожным введением низких доз эритропоезина и терапией сорбифером (100-300 мг двухвалентного железа в сутки) в течение 3 месяцев. Для поддержания целевых значений гемоглобина и гематокрита больным женского пола были необходимы более высокие дозы эритропоезина по сравнению с больными мужского пола.

9. Антианемическая терапия эритропоезином и сорбифером на фоне стандартной терапии хронической обструктивной болезни легких привела к повышению физической активности, уменьшила влияние негативных эмоций, улучшила психическое здоровье и качество жизни пациентов на 25%. При этом повысилась физическая выносливость, уменьшилась интенсивность кашля, одышка. Положительная динамика физической толерантности сохранялась в течение года, после завершения курса антианемической терапии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и анемией необходимо проводить активное выявление анемии, с применением мониторинга традиционных параметров гемограммы и железодефицита, с диагностикой возможного раннего дебюта у женщин в возрасте от 40 лет.

2. Предпочтительным вариантом терапии анемии при хронической обструктивной болезни легких является комбинация подкожного введения эритропоэтина и препаратов железа для приема внутрь. Курс лечения не менее 3 месяцев. Прием сорбифера и подкожный вариант назначений эритропоэтина позволяет длительно сохранять нормальные параметры гемоглобина и гематокрита при использовании низких доз и отсутствии побочных эффектов терапии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Атмосфера, 2003. – С. 69-93.
2. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. – 2007. – №10. – С. 23-37.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание/ С.Н.Авдеев // Пульмонология.– 2007. –№2.- С.11-16.
4. Авдеев С.Н. Могут ли современные лекарственные средства модифицировать течение ХОБЛ? / С.Н. Авдеев // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 80-86.
5. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 11. – С. 27-31.
6. Авраменко Т.В. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / Т.В. Авраменко // Тюменский медицинский журнал. –2013. –Т. 15, № 2. – С.3-5.
7. Айсанов З.Р. Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 88-93.
8. Анемия является одним из серьезных осложнений хронической почечной недостаточности (ХПН), влияющих на качество жизни и общую выживаемость больных/Ю. С. Милованов [и др.] // Лечащий врач. – 2005. – №7. –С.45-50.
9. Антонов Н.С. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни / Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С.82-84.

10. Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России / Н.С. Антонов // Пульмонология. – 2006. – №4. – С. 83-88.
11. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.В. Архипов // Пульмонология. – 2010. – №4. – С.99-104.
12. Атлас гематологии / под ред. Ш. Андерсон. – Москва: Логосфера, 2007. – 245 с.
13. Афанасьев Ю.И. Критерии риска развития бронхитической формы хронической обструктивной болезни легких / Ю. И. Афанасьев, О. А. Кузьмина, С. Ю. Григорова // Научные ведомости БелГУ. – 2013 – вып. 23. – С. 89 -94.
14. Белевский А.С. Формулировка диагноза. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.С. Белевский / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Атмосфера, 2003. – С. 58-60.
15. Биомаркеры, как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / А. В. Будневский [и др.] // Молодой ученый. — 2014. — №5. — С. 125-128.
16. Бурлачук В.Т. Исследование качества жизни и психологического статуса больных среднетяжелой и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких / В.Т. Бурлачук, Ю.В. Есипенко // Журнал теоретической и практической медицины. –2010. – Т. 8, №1. – С. 54-62.
17. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез / А.А. Визель // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Атмосфера, 2008. – С. 480-485.
18. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены, как повод для обсуждения / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. –2015.– вып. №1, т.8. –С.62-69.

19. Влияние темпов реабилитации на психологический статус и качество жизни больных инфарктом миокарда / А.Б. Хадзегова [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. – № 11. – С. 62-65.
20. Гемореологические нарушения у больных с анемией хронических заболеваний / Л.А. Лукина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 6. – С.17.
21. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ./ под ред. А.С. Белевского. – Москва: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
22. Дворецкий Л.И. Анемия у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 5-11.
23. Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 100-104.
24. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – № 9. – С. 16-21.
25. Дроздова М.Ф. Заболевания крови / М.Ф. Дроздова. – Москва, 2010. – 180 с.
26. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / И.А. Зарембо // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 39-43.
27. Илькович М.М. ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний? / М.М. Илькович, В.А. Игнатъев // Атмосфера (пульмонология и аллергология). — 2002. — № 1 (4). — С.27—28.
28. Исследование распространённости ИБС у больных ХОБЛ / В. М. Провоторов [и др.] // Молодой ученый. — 2011. — №12. Т.2. — С. 168-171.

29. Исследование физико-химических свойств мембран эритроцитов больных с хронической обструктивной болезнью легких / Т. Е. Муравлева [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 16-17.
30. Исследование чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК) у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / А. А. Зуйкова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 613-618.
31. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких / Г. Г. Прозорова [и др.] // Молодой ученый. — 2015. — №13. — С. 308-310.
32. Карманова, Т.Т. Основы поликлинической пульмонологии / Т.Т. Карманова, В.Г. Лычев. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 362 с.
33. Кароли И.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) / И.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2007. – №3. – С. 77-80.
34. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.И.Ермаков [и др.].– Ижевск, 2010.– 140 с.
35. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы / А.А. Некрасов [и др.] // Пульмонология. -2011.-№ 5. –С. 48-52.
36. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / под ред. А.Г. Чучалина.– Москва, 2004. – 98 с.
37. Кокосов А.Н. Эволюция представлений о хроническом поражении бронхов и классификация патологии / А.Н. Кокосов // Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: Лань, 2002. – С. 11-19.
38. Контроль за качеством жизни больных тяжелой формой бронхиальной астмой / Т.В. Сметаненко [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – №1. – С. 28-30.

39. Косарев В.В. ХОБЛ: факторы риска, профилактика и лечение / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Вестник семейной медицины. – 2010. – № 1. – С. 10-13.
40. Кочеткова И. В. Влияние ивабрадина на гемодинамические показатели у больных сочетанной патологией / И. В. Кочеткова, Т. М. Черных // Молодой ученый. — 2015. — №21. — С. 286-288.
41. Краснова Ю.Н. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких / Ю.Н. Краснова, Е.В. Дзизинский, Е.В. Гримайлова // Атмосфера. – 2006. – №1. – С. 54-56.
42. Куимова Ж.В. Патогенетические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких у больных пожилого возраста /Ж.В.Куимова, Е.С. Баранникова, Т.В. Болотнова // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 3. – С. 17-18.
43. Кытикова О. Ю. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных разных возрастных групп / О.Ю. Кытикова, Т.А.Гвоздикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. –Т. 55. – С. 35-38.
44. Лещенко И.В. Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко //Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 73-82.
45. Лещенко И.В. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко // Русский мед. журн. – 2013. – Т. 11, №4. – С. 160-163.
46. Медико-социальное значение хронической обструктивной болезни легких на Кубани / С.А. Палищук [и др.] // Пульмонология. – 2003. – №1. – С. 71-75.
47. Межидов С.А. Качество жизни / С.А. Межидов // Медицина. – 2010. – № 1. – С. 40.



48. Методические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / под ред. А.Л. Ракова. – Москва: Изд-во ГИУВ, 2007. – 58 с.

49. Мишина Н.А. Оксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни лёгких / Н.А. Мишина, И.Л. Давыдкин, В.И. Купаев // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2010. – № 4. – С. 354-357.

50. Никитин А.В. Комплексная гендерно-гормонопродуцирующая терапия у мужчин хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Никитин, Л.В.Васильева, Л.А. Титова // Вестник новых медицинских технологий. –2014. –Т.21, №2. – С.77-79.

51. Никитин А.В. Применение хромо- и лазеротерапии в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / А.В.Никитин, С.И. Маркс // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. –2014. – № 4. – С.3-6.

52. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова / под. ред. Ю.Л.Шевченко.– Москва: РАЕН, 2012. –528 с.

53. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.Е. Ноников // Качество жизни. – 2004. – №1. – С. 36-40.

54. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение / В.Е. Ноников //Пульмонология.- 2004.- Т.6, №5. -С.12-17.

55. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология: приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012г. № 916н [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70190540/> (дата обращения 22.04.2014)

56. Овчаренко С.И. Обострение хронической обструктивной болезни легких: алгоритм лечения на амбулаторном этапе / С.И. Овчаренко // Consilium Medicum. Участковый терапевт. – 2008. – №5. – С. 72.

57. Овчаренко С.И. Новые достижения в лечении хронической обструктивной болезни лёгких (результаты исследования UPLIFT) / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // Фарматека. – 2009. – №5. – С. 33-38.

58. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты/ С.И.Овчаренко // Пульмонология. – 2011. –№ 3.– С. 113-117.

59. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология / С.И.Овчаренко // Подходы к ведению больных. Болезни органов дыхания. –2015. –№ 1. – С. 10-13.

60. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // Пульмонология. –2009. –№ 2. – С.102–112.

61. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления / С.И. Овчаренко // Пульмонология. –2011. – № 6. – С. 69-72.

62. Овчаренко С.И. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / С. И. Овчаренко, В.А. Капустина // Consilium Medicum. –2010. –№ 6. – С. 5-13.

63. Оказание медицинской помощи взрослому населению по профилактике и отказу от курения: методические рекомендации.– Москва: МЗ и СР РФ ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздравсоцразвития России., 2012. – 39 с.

64. Основы клинической гематологии/ под ред. В.Г Радченко. – Санкт- Петербург, 2003. – 197 с.

65. Отчёт о видеоконференции «Хроническая обструктивная болезнь лёгких в современном мире: новые возможности ведения пациентов» // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 112-118.

66. Прибылов С.А. Дисфункция эндотелия и ее коррекция алтиаземом РР, диротеном и моночинкве у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС / С.А. Прибылов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5, № 2. – С.270-274.

67. Привалова Е.В. Морфологические характеристики эритроцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Привалова, Т.В. Вавилова, Н.А. Кузубова // Пульмонология. – 2008. – № 6. – С. 48-52.

68. Провоторов В. М. Роль и место эритроцитов в системе направленного транспорта различных фармакологических средств/ В. М. Провоторов, Г. А. Иванова // Клиническая медицина. –2009. – №9. – С.54-56.

69. Провоторов В.М. Особенности лечения больных ХСН с анемическим синдромом / В.М. Провоторов, С.А. Авдеева // Сб. материалов конгресса : тезисы докладов XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 11-15 апреля 2011г. – Москва, 2011. – С.113-114.

70. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови: Руководство для практикующих врачей/ под ред. А.И. Воробьева. – Москва: Литтера, 2009. – 688 с.

71. Респираторная медицина: 1 т.: руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с.

72. Роль половых различий для факторов риска возникновения хронической обструктивной болезни легких / Ж.В. Руимова [и др.] // Материалы I Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2006. – С. 116-117.

73. Рукавицын О.А. Гематология / О.А.Рукавицын.– Санкт-Петербург: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.

74. Руководство по внутренним болезням / под ред. Ф.И. Комарова. – 2007.– 279 с.
75. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1./ под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и допол. – Москва: Ньюдиамед, 2002. – 280с.
76. Семенкова Г.Г. Отдалённые результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Г.Г. Семенкова, О.Н. Стасюк //Вестник молодёжного инновационного центра. Вып. II. – Воронеж, 2009. – С. 135-139.
77. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии: по материалам Международного конгресса ИНТЕРАСТМА-98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания) / Н.Ю. Сенкевич // Терапевтический архив. – 2000.– Т. 72, № 3.– С. 36-41.
78. Сергеева Е.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.В. Сергеева, Н.А. Черкасова/ под ред. Л.И. Дворецкого. – Москва: ГЭОТАР– Медиа, 2009. – 66 с.
79. Середа В.П. ХОБЛ и анемия / В.П.Середа, Н.В. Шарова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. Ч. I. – Санкт-Петербург, 2007. – №1 (17). – С. 470-471.
80. Синопальников А. И. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: глюкокортикостероиды / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 3. – С12-17.
81. Синопальников А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – №6. – С. 78-86.
82. Синцова С.В. Табакокурение – эпидемия XXI века / С.В. Синцова, Е.Н. Чичерена // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 23-26.

83. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии /О.Н. Бачинский [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1 – С.26-30.
84. Справочник по пульмонологии / под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
85. Структурно - функциональные свойства эритроцитов периферической крови / И.Л. Давыдкин [и др.] // Основы клинической гемостазиологии: монография. – Самара: ООО Офорт, 2009. – С. 77-96.
86. Ступаков Г.П. Новый принцип лечения хронических болезней / Г.П. Ступаков // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 61-64.
87. Судаков О. В. Комплексный подход к лечению хронической обструктивной болезни легких: монография / О. В. Судаков, Э. В. Минаков, Е. А. Фурсова. – Воронеж: Изд-во ВГТУ, 2010. –195 с.
88. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2014. //Пульмонология. – 2014. – № 3. –С. 15-61.
89. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких / Т.Е. Муравлёва [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.– С. 35-38.
90. Хроническая обструктивная болезнь лёгких – новые успехи в лечении: информационное письмо Российского респираторного общества: по материалам Совета экспертов 14-15 февраля 2009 г., Германия, Берлин, Международный конгресс-центр) // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 107-110.
91. Хроническая обструктивная болезнь легких / В. Н. Абросимов [и др.]; науч. ред. С. И. Овчаренко. - 2-е изд., - Москва: Атмосфера, 2011. - 567 с.

92. Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых и детей: руководство / под ред. А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2004. – 303 с.

93. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / А.В. Будневский [и др.]. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2014.-182 с.

94. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа / под ред. акад. РАМН, проф. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва, 2004. — 61 с.

95. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва: Колорит Студио, 2004. - 880 с.

96. Цветкова О.А. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин / О.А. Цветкова, М.Х. Мустафина // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 111-118.

97. Цой А.Н. Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких / А.Н. Цой, Н.Б. Лазарева // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 110-114.

98. Цой А.Н. Фармакотерапия ХОБЛ: новые данные, лучший прогноз заболевания / А.Н. Цой // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – №4. – С. 20-24.

99. Цыбжитова Э.Б. Морфофункциональная характеристика периферического звена эритрона больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в динамике лечения: автореф.дис. ...канд.мед.наук./ Э.Б. Цыбжитова.- Москва, 2010.-25 с.

100. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – №1. – С. 7-34.

101. Чучалин А.Г. Пульмонология. Клинические рекомендации / А.Г. Чучалин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 240 с.

102. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.
103. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. – Москва: Атмосфера, 2008. – 568 с.
104. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких – 2009: итоги первой декады нового тысячелетия / А.Г. Чучалин // Consilium medicum. – 2009. – Экстра выпуск. – С. 3.
105. Шамаева К. И. Анемия: руководство для практических врачей/ К.И. Шамаева, А.Л. Верткин, Е.Д. Ларюшкина. – Москва, 2014 -71 с.
106. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5-9.
107. Шмелев Е.И. Свежий взгляд на ХОБЛ / Е.И. Шмелев // Практическая пульмонология. –2011. – вып.№4. – С.51-54.
108. Шмелев Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Шмелев// Пульмонология. – 2013. –N 6. – С.79-84.
109. A comparative study of the role of erythropoietin in the pathogenesis of deficient erythropoiesis in idiopathic pulmonary fibrosis as opposed to chronic obstructive pulmonary disease/ A. Tsantes [et al.] // Med. Sci. Monit. –2005. – Vol. 11. –P. 177–181.
110. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease / G.H. Guyatt [et al.] // Thorax. – 1987. – Vol. 42. – P. 773-778.
111. Advancements in anemias related to chronic conditions. / G.C. Guidi [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. –2010. –Vol. 48. –P. 1217-1226.
112. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we dint know (but should) / A. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. –Vol. 4, N 7. – P. 522-555.

113. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease // M.D. Eisner [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* –2010. –Vol. 182. –P. 693–718.

114. Anaemia in chronic respiratory failure/ F. Kollert [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* –2011. –Vol. 65. –P. 479 – 486.

115. Anand .S .Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology / I.S. Anand // *Heart.* – 2008. – N 13. –P. 379–386.

116. Anechino C. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of comorbidities in a general population/ C. Anechino // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* –2007. –Vol., N 4. –P. 567–574.

117. Anemia and inflammation in COPD / M. John [et al.] // *Chest.* – 2005. –Vol. 127. – P. 825-829.

118. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. BMC / D.S. Silverberg [et al.] // *Pulmonary Medicine.* – 2014. –P. 14-24.

119. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor/ A.K. Boutou [et al.] // *Respiration.* – 2013. –Vol. 85. –P. 126–131.

120. Anemia in chronic pulmonary disease: epidemiology and economic implications/ A.F. Shorr [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24. –P. 1123–1130.

121. Anemia in COPD and related factors / A. Fidan et al.] // *Chest.* – 2010. –Vol. 138. –P. 457A.

122. Anemia in COPD Patients and Its Relation to Serum Levels of Erythropoietin / D. Attaran [et al.]// *Tanaffus.* – 2009. – Vol 8, N 2. –P. 11-16.

123. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation / C. Martinez-Rivera [et al.] // *COPD.* – 2012.-N 9. –P. 243–250.

124. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease /M.T. Halpern [et al.] // *Cost Effectiv. Resource Allocat.* –2006. –N 4. – P. 17.



125. Anthonisen N. R. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial / N.R. Anthonisen // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 233–239.

126. Antonelli M. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study / M. Antonelli // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100. – P. 16-24.

127. Anxiety and depression in end-stage COPD / K. Hill [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 667-677.

128. Aryal Sh. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes/ Sh. Aryal // *International Journal of COPD.* – 2014. – N 9. – P. 1145–1154.

129. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574-580.

130. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33 , N 5. – P. 1165–1185.

131. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56, N 4. – P. 515-548.

132. Bhome A.B. COPD in India: iceberg or volcano? / A.B. Bhome // *J. Thorac. Dis.* – 2012. – N 4. – P. 298–309.

133. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD/ C.L. Chang [et al.] // *Thorax.* – 2011. – Vol. 66, N 9. – P. 764–768.

134. Camp P.G. Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease/P.G. Camp, S.M. Goring // *Proc. Am .Thorac. Soc.* – 2007. – N 4. – P. 686–691.

135. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT(R) COPD trial: findings and recommendations / L.P. McGarvey [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106, N 4.–P. 515–521.

136. Celli B.R. Change in the BODE Index Reflects Disease Modification in COPD: Lessons From Lung Volume Reduction Surgery / B.R. Celli // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, N 4. – P.835-836.

137. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease / F. Pitta [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – N 171. – P. 972-977.

138. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort / A. Agusti [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. –Vol. 42, N3. – P. 636–46.

139. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study)/ P. de Lucas-Ramos // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* –2012. –N 7. –P. 679–686.

140. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD/ M.K. Han [et al.]// *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. –Vol. 182, N 5. – P. 598–604.

141. Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities / N.J. Sinden [et al.] // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2010. – Vol. 1, N 2. –P. 43–57.

142. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? / N.K. Jain [et al.] // *Lung India.* – 2011. – Vol. 28, N 4. –P. 258–262.

143. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD/R.A. Incalzi [et al.] // *Chest*. – 2010. –Vol. 137, N 4. – P. 831– 837.

144. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ L.E. Vanfleteren [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. –Vol. 187, N 7. – P. 728–735.

145. Comorbid diabetes and COPD: impact of corticosteroid use on diabetes complications / G.E. Caughey [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. –Vol. 36, N 10. –P. 3009–3014.

146. Comorbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations/ C.M. Roberts [et al.] // COPD. – 2011. – Vol., N 5. – P. 354–361.

147. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD /R.G. Barr [et al.] // Am. J. Med. –2009. – Vol. 122, N 4. –P. 348–355.

148. Comorbidity systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort/ J. Miller [et al.] // Respir. Med. – 2013. –Vol. 107, N 9. – P. 1376–1384.

149. COPD and the percent of predicted FEV (1), BODE index, and health-related quality of life / A. Iguchi [et al.] // Respir. Care. –2013. – Vol.58, N 2. P.334–339.

150. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention / M. Decramer [et al.] // COPD. – - 2008. – N 5. –P. 235- 256.

151. COPD: a multifactorial systemic disease/ A. Huertas [et al.] // Ther. Adv. Respir. Dis. -2011.-Vol. 5, N 3. – P. 217–224.

152. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / S.F.P. Man [et al.] // Thorax. – 2006. – N 61. – P. 849-853.

153. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease/ M. Dahl [et al.] // Am. J. Respir. Crit .Care. Med.–2007. –Vol. 175. –P. 250–255.

154. Decramer M. Chronic obstructive pulmonary disease/ M. Decramer, W. Janssens, M. Miravitlles // Lancet. – 2012. –P. 1341-1351.

155. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / P. Eickhoff [et al.]Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. –Vol. 178, N 12. –P. 1211–1218.

156. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study/ M.G. Foreman [et al.] // Am. J. Respir. Crit .Care Med. –2011. –Vol. 184, N 4. –P. 414–420.

157. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure/ D.M. Mancini [et al.] // *Circulation*. – 2003. –Vol. 107. –P. 294–299.
158. Ekstro Magnus P. Comorbidity and Sex-Related Differences in Mortality in Oxygen-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ P. Magnus Ekstro // *PLoS ONE*.–2012. – Vol. 7, Issue 4.–P. 1-4.
159. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease/ K. R. Chapman [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 27, N 6. – P. 188-207.
160. Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Female Sex, Maternal Factors, and African American Race in the COPD Gene Study / M. G. Foreman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2011. – Vol. 184, N 4. – P. 414–420.
161. Erythropoiesis-stimulating agents: time for a revaluation / E.F. Unger [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 362. – P. 189–192.
162. Exacerbations of COPD and symptoms of gastroesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis / T.M. Sakae [et al.] *J. Bras. Pneumol*. –2013. – Vol. 39, N 3. – P. 259–271.
163. Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: a prospective study in primary care /M. Monteagudo [et al.]// *Respir. Med*. –2013. – Vol.107, N10. –P.1589–1597.
164. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis/ W. Q. Gan [et al.] // *Respir. Res*. –2006. –N 7. –P. 52.
165. Fitzsimons E.J. The anemia of chronic disease / E.J. Fitzsimons // *BMJ*. –2001. –Vol. 322, N 7290. –P. 811-812.
166. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. –2007. – Vol. 176. –P. 1179–1184.
167. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? / I.C. Sorheim [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 480–485.

168. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD / M.T. Dransfield [et al.] // *Chest*. –2007. –Vol. 132. –P. 464–70.
169. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis / R.J. Halbert [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 523-532.
170. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD, 2014. – Режим доступа: <http://www.goldcopd.org>. (дата обращ. 10.02.2014).
171. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated, 2008. – Режим доступа: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). (дата обращения 15.03.2014).
172. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.–2013.–Режим доступа: <http://www.goldcopd.org>. (дата обращения 18.03.2014).
173. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD/ C. Cote [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. –Vol. 29. –P. 923–929.
174. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease/ D. Markoulaki [et al.]//*Intern. Med.* – 2011. – Vol. 22. – P. 103-107.
175. High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital (Spanish) / K. Portillo [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* – 2007. – Vol. 207, N 8. – P. 383–387.
176. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly / S. Denny [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 327.
177. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk/ C. Laurin [et al.] // *Am .J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. –Vol. 185, N 9. –P. 918–923.
178. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life / P.R. Burgel [et al.] // *Respir. Med.* –2013. –Vol. 107, N 2. –P. 233–241.
179. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / A.S. Buist [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol.370, N 9589. – P. 741-750.

180. Interpretation of quality of life scores from the St. George's Respiratory Questionnaire / M. Ferrer [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19, N 3. – P. 405-413.

181. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure/ E.A. Jankowska [et al.] // *Eur. Heart J.* –2010. –Vol. 31, N 15. –P. 1872—1880.

182. Jenkins C. Quality of life, stage severity and COPD / C. Jenkins, R. Rodriguez-Roisin // *Eur. Respir J.* –2009. –Vol. 33, N 5. – P.953–955.

183. Jones P.W. St George's Respiratory Questionnaire: development, interpretation and use / P.W. Jones // *Eur. Respir. Rev.* – 2002. – Vol. 12, N 83. – P. 63-64.

184. King T. Bronchiolitis obliterans / T. King // *Lung.* – 2009. – Vol. 154. – P. 71-82.

185. Krishnan G. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease / G. Krishnan // *BMC Pulm. Med.* – 2006. –N 6. – P. 23.

186. Kuhl K. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses/ K. Kuhl, W. Schurmann, W. Rief // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2008. –Vol. 3, N 4. – P. 727–736.

187. Lima D.F. Potentially modifiable predictors of mortality in patients treated with long-term oxygen therapy/D.F. Lima // *Respir Med.* – 2011. –Vol. 105. –P. 470-476.

188. Low erythropoietin plasma levels during exacerbations of COPD / E. Sala [et al.] // *Respiration.* – -2010. – Vol. 80. – P. 190-197.

189. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.J. Stevenson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172, N 12. – P. 1510-1516.

190. Macdougall I.C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management / I.C. Macdougall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* –2008. –Vol. 3, N 1. –P. 200-207.

191. Mackay J. Women and tobacco/ J. Mackay, A.Amos // *Respirology*. - 2003. –N 8. – P. 123–130.
192. Managing comorbidity in COPD: a difficult task/ I.G. Tsiligianni [et al.] // *Curr. Drug Targets*. –2013. –Vol. 14, N 2. –P. 158–176.
193. Markers of Hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers / P.K. Mac Callum [et al.]// *Proc. Am. Thorac. Soc.* – -2005. – N 2. – P. 34-43.
194. Mascarenhas J. Coexisting Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: Implications for Treatment, Course and Mortality / J. Mascarenhas // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. –Vol. 16, N 2. – P. 106 –111.
195. Mascitelli L. Anemia and COPD/ L. Mascitelli, P.Francesca // *Chest*. –2005. –Vol. 128, N 4. –P. 3084.
196. Matera M.G. Treatment of COPD: moving beyond the lungs / M.G. Matera // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2012. Vol. 12, N 3. –P. 315–322.
197. Melnikova I. Anaemia therapies / I. Melnikova // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – N 5. – P. 627– 628.
198. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention / C.E. Berry [et al.] // *COPD*. –2010. –Vol. 7, N 5. –P. 375–382.
199. Mortality in COPD: role of comorbidities/ D.D. Sin [et al.] // *Eur. Respir. J.* –2006. – Vol. 28, N 6. – P. 1245–1257.
200. Mortality in COPD: role of comorbidities/ D.D. Sin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. –P. 1245–1257.
201. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. – London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010. – 2 p.
202. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. – London (UK): National Institute for Health and Clinical

Excellence (NICE), 2008. – 87 p.– Available from <http://publications.nice.org.uk>  
(дата обращения 8 сентября 2015 г.)

203. NICE Quality Standards & Annual Review 2011. – Available from:  
<http://www.copdeducation.org.uk> (дата обращения 10 апреля 2015 г.)

204. Osterweil N. COPD: clinicians miss myriad chances to spot it early. /  
N. Osterweil. – Medscape, 2014. – February 13. – Режим доступа:  
[www.medscape.com/viewarticle/820597](http://www.medscape.com/viewarticle/820597) (дата обращения 12 июня 2015 г.).

205. Park Han. Correlation of severity of anemia with severity of COPD /  
M.K. Park Han // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167– P. 234.

206. Portillo Carroz K. Anemia in Chronic Obstructive Pulmonary  
Disease.–2012/ К. Carroz Portillo. – Available at: [http:// www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)  
(дата обращения 9 сентября 2015 г.).

207. Portillo Carroz K. Anemia in COPD: should it be taken into  
consideration? /К. Carroz Portillo // Arch. Bronconeumol. – 2007. – Vol. 43, N 7.  
–P. 392–398.

208. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular  
disease in COPD/ D.M. Mannino [et al.] // Eur. Respir. J. –2008. –Vol. 32. –P.  
962–969.

209. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease:  
comparison to other chronic diseases/ M. John [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2006. –  
Vol. 111. –P. 365–370.

210. Prevalence and incidence and types of mild anemia in the elderly: the  
“Health and Anemia ”population-based study / M. Tettamanti [et al.] // Hae-  
matologica. –2010. –Vol. 95. – P. 1849-1856.

211. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD  
receiving long-term oxygen therapy / Chambellan A. [et. al.] // Chest. – 2006. –  
Vol. 129, N 3. – P. 831.

212. Putcha N. Impact of comorbidities on self-rated health in  
self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008 / N. Putcha // COPD. –  
2013. –Vol. 10, N 3. – P. 324–332.



213. Raj D. S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease / D.S. Raj // *Semin. Arthritis Rheum.* –2008. –Mar 11.
214. Real-world clinical data identifies gender-related profiles in chronic obstructive pulmonary disease. COPD / T. Laitinen [et al.] // *J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* –2009. –N 6. –P. 256–262.
215. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Jr. MeANS [et al.] // *Curr. Hematol. Rep.* –2003. –N 2. – P. 116–121.
216. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cases V. Regitz-Zagrosek // *EMBO reports.* –2012. –vol.13– P.596-603.
217. Rhodes C.J. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target/ C.J. Rhodes // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1453–1460.
218. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis/ G. Hu [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. –P. 20–31.
219. Rivera R.M. Comparison of lung morphology in COPD secondary to cigarette and biomass smoke / R.M. Rivera // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 972–977.
220. Roshanak Zavarreh. Association between Anemia and COPD in Iranian population / Z. Roshanak, Mohammad-mehdi Zahmatkesh // *International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research.*– 2013. – Vol. 7, N 2. – P. 312.
221. Saravana S. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis-use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels / S. Saravana, A. Rai // *J Rheumatol.* – 2007. – N 34. – P. 446.
222. Sevenoaks M. J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and common inflammatory phenotype? / M.J. Sevenoaks, R.A. Stockley // *Respir. Res.* – 2006. – N 10. – P. 126 -146.
223. Sex Differences in Severe Pulmonary Emphysema / F.J. Martinez et al.] *Am J Respir Crit Care Med.* –2007. –176. – P. 243–252.

224. Smoking, and airflow obstruction: A cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study / K.B. Lam [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 137. – P. 593– 600.

225. Stanbrook M. B. The prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease/ M.B. Stanbrook // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2003. – Vol. 167. –P. 235.

226. Stanford R.H. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals / R.H. Stanford, Y. Shen, T. McLaughlin // *Treat. Respir. Med*. – 2006. – N 5. – P. 343-349.

227. Stavem K. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males/ K. Stavem // *Eur. Respir. J*. –2005. – Vol. 25, N 4. – P. 618 – 625.

228. The ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy/ A. Chambellan // *Chest* . –2005. –Vol. 128. –P. 1201–1208.

229. The levels of oxidant and antioxidant in patients with COPD / E. Altunta [et. al.] // *Tuberk. Toraks*.–2003. –Vol. 51, N 4. – P. P. 373-379.

230. The potential impact of anaemia disease in COPD / T. Similowski [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2006. – N 27. – P. 390-396.

231. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study / N.R. Jorgensen [et al.] // *Respir. Med*. – 2007. – N 101. – P. 177-185.

232. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol/ J. Vestbo [et al.]// *Eur. Respir. J*. –2013. –Vol. 41, N 5. –P. 1017–1022.

233. Thomsen M, Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease/ M. Thomsen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2012. – Vol. 186, N 10. – P. 982–988.

234. Understanding the Biological Differences in Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease between Men and Women/ D.D. Sin [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. –2007. – Vol. 4. – P. 671– 674.

235. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General – Executive Summary. Rockville (MD): HHS, 2014.–Режим доступа: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of> (дата обращения 18 мая 2015 г.).

236. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test/ C.G. Cote [et al.]// Eur. Respir. J. –2008. –Vol. 31, N 3. –P. 571–578.

237. Varkey A.B. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences/ A.B. Varkey // Curr. Opin. Pulm Med. –2004. – Vol. 10. – P. 98–103.

238. Vestbo J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary/ J. Vestbo // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013–. Vol. 187, N 4. – P. 347–365.

239. Vogele C. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/ C. Vogele, A. von Leupoldt // Respir. Med. –2008. – Vol. 102,N 5. – P. 764–773.

240. Weiss G. Anemia of chronic disease/ G. Weiss //N. Engl. J. Med. – 2005. –Vol. 352, N 101. – P. 1011–1023.

## Приложение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2576837

**СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И  
УВЕЛИЧЕНИЕ ПЕРИОДА РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им.Н.Н. Бурденко Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014145637

Приоритет изобретения **13 ноября 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **10 февраля 2016 г.**

Срок действия патента истекает **13 ноября 2034 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Г.П. Ивлиев*



Автор(ы):  
**Ульянова Марина Ильинична (RU),**  
**Будневский Андрей Валерьевич (RU),**  
**Провоторов Вячеслав Михайлович (RU)**