

На правах рукописи

Ульянова Марина Ильинична

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

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Провоторов Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ.

Официальные оппоненты:

Прибылов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования.

Афанасьев Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в ____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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).

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., 2014, 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).

В отличие от роста показателя смертности от ХОБЛ среди женщин, показатель смертности по этой же причины среди мужчин за последние 15 лет несколько снизился. Распространенность ХОБЛ у мужчин находится на «плато» с середины 90-х гг., но растет среди женщин (Цветкова О.А., Мустафина М.Х., 2012). Учитывая, что уровень курения среди женщин повышается, при этом возраст курильщиков уменьшается, следует ожидать увеличение темпов роста ХОБЛ в ближайшие десятилетия. Изучение особенностей течения ХОБЛ у женщин позволяет выделить еще один фенотип течения ХОБЛ – “женский пол” (Овчаренко С.И., 2010, 2012). Уровень госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ у женщин в 2015 г. увеличился в 2 раза, как и уровень смертности. Современная концепция хронической обструктивной болезни легких трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов заболевания. (Архипов В.В., 2011, 2013).

Одним из важнейших системных проявлений ХОБЛ является развитие анемического синдрома (Провоторов В.М., 2011; Portillo С. К., 2014). 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). Анемия формирует комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Изменение формы эритроцитов и снижение их подвижности ведет к ухудшению реологических свойств крови и играет ключевую роль в течении ХОБЛ (Цыбжитова Э.Б., 2010; Boutou А.К. et al., 2013).

Литературные сведения, касающиеся эпидемиологии, диагностики и лечения анемии у больных ХОБЛ немногочисленны и противоречивы, гендерные аспекты исследованы недостаточно. (Fidan А. 2010, 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.

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 исследования.

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, выразившаяся в укорочении продолжительности периодов обострения заболевания, что поз-

волило сократить сроки госпитализации в среднем на 3 дня, при отсутствии побочных эффектов комплексной антианемической терапии.

Практическая значимость исследования.

В диссертационной работе показано, что существует высокая распространенность анемии у больных ХОБЛ, по нашим данным 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 и обеспечить персонифицированный вариант терапии.

Разработан и внедрен в клиническую практику способ лечения больных хронической обструктивной болезни 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 группы, 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 результатов исследования. Результаты исследования апробированы и внедрены: в лечебно-диагностический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «ВГКБСМП №1» (главный врач – Чернов А.В.) и учебный процесс на кафедре факультетской терапии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе из них 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение (№ 2014145637 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 исследований 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа была выполнена 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. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Работа основана на результатах обследования 74 пациентов с ХОБЛ II и III стадии с анемией (средний возраст $67,1 \pm 10,9$ лет), соответствующих критериям включения в основную группу наблюдения, из них 44 женщины (59,5%) и 30 мужчин (40,5%) и результатах лечения 49 больных, получавших дополни-

тельно к стандартной терапии ХОБЛ эритропоэтин (международное непатентованное название - эпоэтин бета (ЭПО), Москва), и сорбифер дурулес. Эритропоэтин 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. Сорбифер дурулес назначали только при подтверждении железодефицитного характера анемии, лекарство относится к железосодержащим препаратам для перорального приема с доказанной эффективностью. Курс лечения препаратом железа осуществляли 3 месяца, по 1 т.(100 мг элементарного железа) 1- 3 раза в день. Уровень ферритина, трансферрина, гемоглобина, количество и объем эритроцитов определяли 1 раз в неделю в фазу коррекции и 1 раз в 4 недели на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Для исследования гендерных особенностей больных ХОБЛ и анемией проведено сравнение с результатами наблюдения 55 пациентов контрольной группы (29 мужчин и 26 женщин) с диагнозом ХОБЛ II и III стадии без анемического синдрома. Группы были сопоставимы по основным антропометрическим, клиничко-anamnestическим показателям, получаемой стандартной терапии, данным инструментального обследования.

Критерии исключения больных из исследования: крайне тяжелая степень ХОБЛ, бронхиальная астма, злокачественное или гематологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, цирроз печени, пациенты, которым назначали теофиллин, наличие хронической болезни почек, больные с установленными источниками кровотечения (осложнения язвенной болезни, неспецифический язвенный колит и др.), ранее диагностированные анемии (мегалобластические, апластические, гемолитические), терапия ЭПО или переливание препаратов крови в течение 3 месяцев до рандомизации; введение препаратов железа в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Критерии включения в основную группу исследования:

- наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ХОБЛ II и III стадии, согласно критериям GOLD 2011 г.;
- наличие гематологических критериев анемии (ВОЗ, 2001 г.): уровень гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин;
- 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;
- добровольное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Всем пациентам основной и контрольной групп выполнено клиничко-инструментальное и лабораторное обследование, включавшее сбор анамнеза, подсчет индекса пачка-лет (ИПЛ), исследование жалоб, физикальный осмотр (включая определение индекса массы тела, ИМТ), исследование биохимических параметров воспалительного процесса, проведение спирографии (проба с бронходилататором) и фиброгастродуоденоскопии для исключения эрозивных и язвенных процессов.

Для подтверждения анемии определяли следующие гематологические показатели: количество эритроцитов и их морфологию (RBC), гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), средний объем эритроцита (MCV). Колориметрическим методом при помощи набора производства ООО «Ольвекс диагностика» (Россия) изучали уровень сывороточного железа и общую железосвязывающую способность плазмы (ОЖСС). В динамике наблюдения иммунотурбодиметрическим методом исследовали единственный международно признанный маркер запасов железа – ферритин. Определение уровня трансферрина использовали при дифференциации железодефицитной анемии (ЖДА) от анемии хронических заболеваний (АХЗ).

Клинико-демографическая характеристика основной и контрольной групп больных представлена в табл. 1, очевидны достоверные отличия по исходным параметрам анемического синдрома, физического и функционального статуса пациентов.

Таблица 1

Отдельные клинико-демографические характеристики пациентов групп сравнения

Показатели больных с ХОБЛ II и III стадии	Значения исследованных параметров пациентов групп сравнения	
	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
Hb, г/л	93,2±9,1*	133,1±10,1
Ht, %	32,1±2,1*	42,1±3,7
RBC×10 ¹² /л	2,8±0,2*	3,9±0,3
ИМТ кг/м ²	21,5±2,2*	25,5±2,1
ОФВ1%Д	49±11*	57±12

Примечание. Здесь и в последующих таблицах и рисунках * – $p < 0,05$ – различия достоверны.

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.

Субъективную оценку кашля и одышки проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы Борга. Для изучения динамики толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовали тест ходьбы в течение 6 мин (ТШМХ) до и после лечения.

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась в период ремиссии заболевания во время профилактических амбулаторных осмотров пациентов методом самоанкетирования по опроснику SF-36. На основании результатов анкетиро-

вания осуществлялся расчет показателей, характеризующих физический и ментальный статус больных.

Ежемесячно, в течение 12-и месячного мониторинга, исследовали динамику клинико-лабораторных параметров пациентов групп сравнения. До начала терапии и в конце года наблюдения оценивали количество обострений и качество жизни. При этом уточняли возможные гендерные отличия в эффективности проведенной терапии.

Математическая и статистическая обработка данных

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 χ^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 χ^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).

Результаты собственного исследования и их обсуждение

Среди 277 больных ХОБЛ II и III стадии (130 женщин и 147 мужчин) по данным гемограммы и в полном соответствии с критериями включения в основную группу исследования анемия выявлена у 74 пациентов. Таким образом, распространенность анемии при ХОБЛ по нашим данным составила 26,5%. При этом среди женщин с диагнозом ХОБЛ II и III стадии анемия верифици-

рована у 44 больных (33,7%), то есть у каждой третьей пациентки, анемия у мужчин встречалась достоверно реже - у 30 больных (20,7%) ($p < 0,05$).

В основную группу наблюдения вошли 74 больных с диагнозом ХОБЛ II и III стадии и анемией: 44 женщины (59,5%) и 30 мужчин (40,5%). Для определения гендерных различий проведено сравнение с 55 больными ХОБЛ II и III стадии без анемического синдрома, 29 мужчин (47,3%) и 26 женщин (52,7%) контрольной группы пациентов.

В основной группе женщин в возрасте 40-60 лет было статистически больше, чем мужчин того же возраста: 21 женщина (47,7%) и 7 мужчин (23,3%), при этом в старшей возрастной группе (71-80 лет) мужчин с анемией, было больше, чем женщин: 14 мужчин (46,7%), 12 женщин (27,3%) ($p < 0,001$). 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. Средний возраст мужчин групп сравнения достоверно не отличался: $71,3 \pm 8,5$ лет по сравнению с $73,3 \pm 7,7$ лет. Отличительной особенностью ХОБЛ с анемией у женщин по данным нашего исследования является более ранний дебют анемического синдрома.

Выявлен гендерный диморфизм и при оценке степени тяжести основного заболевания на фоне анемии. В основной группе ХОБЛ тяжелой стадии чаще встречалась у женщин (59,3%), чем у мужчин (40,7%) ($p < 0,05$), в контрольной группе тяжелых больных мужского пола было статистически больше, чем женщин (71,4% против 28,6%, $p < 0,05$).

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, ($p < 0,01$). 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 ($p < 0,05$).

Анализ табакокурения показал, 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. Среди курящих мужчин преобладающее большинство (92,4%) принадлежало к группе «злостных» курильщиков, то есть общее количество пачек/лет составило более 25, в среднем $37,5 \pm 15,5$, у женщин групп исследования «злостных курильщиц» было 68,6%, при этом интенсивность курения была достоверно ниже, чем у мужчин и составила в среднем $15 \pm 7,2$ 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 $17,4 \pm 3,1\%$ - бывшие курильщики (табл.2).

Таблица 2

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±4,7 (68,8±5,9) *	32,6±4,7 (31,2±4,7)
Мужчины, n (30/29)	89,8±2,6 (88,6±4,1) *	10,2±2,1 (11,4±3,1)

В нашем исследовании проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ с анемией. В целом по группе 65 (92%) больных имели сопутствующие заболевания. Половой диморфизм достоверно подтвержден: число коморбидных состояний у женщин было больше, чем у мужчин ($p < 0,01$). Мужчины чаще болеют ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, аритмиями, женщины чаще страдают от сопутствующей артериальной гипертензии, депрессии, бронхиальной астмы, заболеваний щитовидной железы ($p < 0,01$) (табл. 3).

Таблица 3

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

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. Средняя продолжительность стационарного лечения у больных основной группы (до проведения антианемической терапии) и группы контроля была примерно равной и составила соответственно 16,2±2,9 и 15,4±1,6 дня. Гендерная специфика жалоб характеризовалась тем, что у женщин, больных ХОБЛ и анемией, субъективные ощущения усталости, раздражительности, депрессии возникали достоверно чаще (70,2% против 55,3% у мужчин), в более ранние сроки и были преимущественно характерны для возрастной группы 40-60 лет.

В целом, у пациентов с ХОБЛ и анемией, выраженность одышки была выше, чем в группе больных без анемии ($6,9 \pm 0,7$ и $4,8 \pm 0,9$ баллов, $p < 0,05$). При этом выявлен половой диморфизм: у женщин 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. 1.

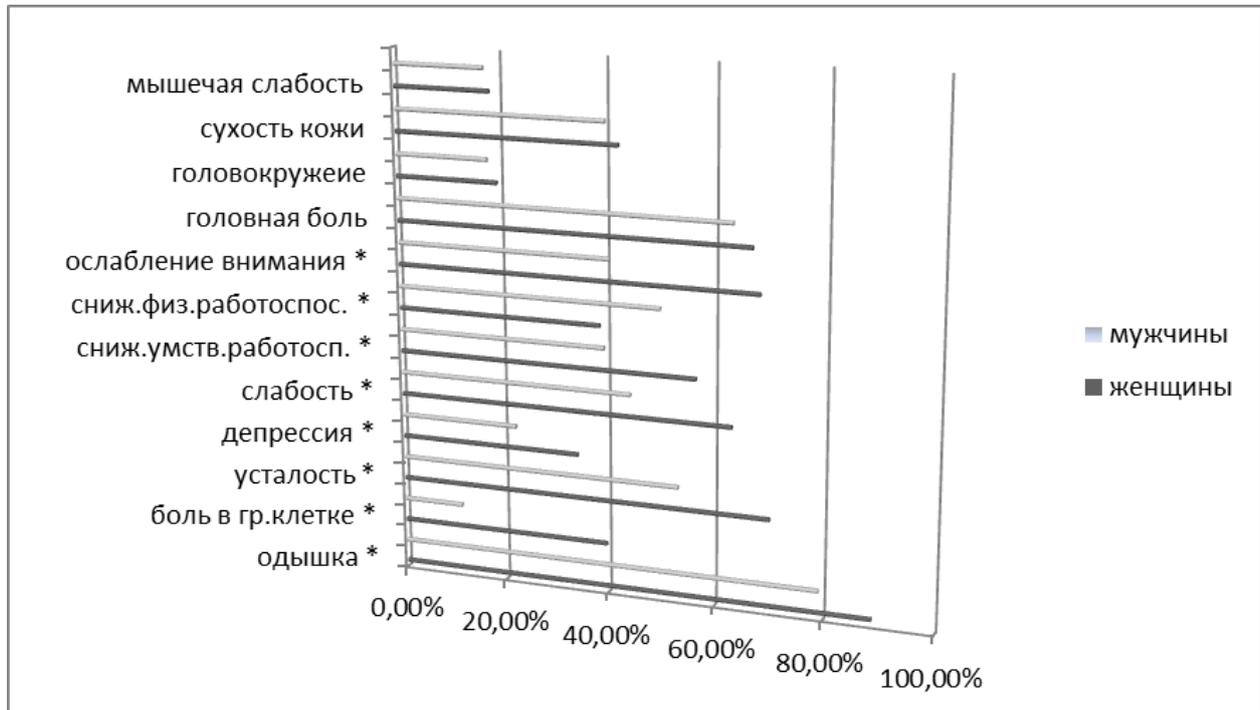


Рис. 1. Гендерные характеристики жалоб пациентов основной группы

Таким образом, получены достоверные гендерные отличия у больных основной группы. Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, чаще страдают нарушением самочувствия и нуждаются в более частых госпитализациях, но в силу субъективных причин (отказ от госпитализации) получают необходимую стационарную помощь реже, чем больные ХОБЛ мужчины.

Женщины имели достоверно более низкие параметры ИМТ, чем мужчины основной группы наблюдения: $21,43 \pm 2,8$ против $24,68 \pm 1,7$, $p < 0,01$.

Нарушение бронхиальной проходимости по обструктивному типу выявлены на уровне центральных, и на уровне периферических отделов дыхательных путей. Женщины имели более низкие значения всех параметров ФВД (табл. 4).

При этом у женщин в значительной степени снижались такие показатели бронхиальной проходимости как $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, что говорит о большей степени нарушений на уровне периферических дыхательных путей, не смотря на меньшую длительность курения в анамнезе.

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±12,8	54,4±13,9
ФЖЕЛ	54,1±12,8	56,4±13,4*
ОФВ ₁	50,3 ± 13,2	52,4 ± 14,5*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	52,3±17,2	56,8±14,2*
МОС ₂₅	45,3 ± 12,4	50,61±13,5*
МОС ₅₀	44,6±13,5	52,52±12,6*
МОС ₇₅	42,6±11,7	50,4±13,1*

По данным обследования среди пациентов ХОБЛ железodefицитная анемия (ЖДА) гипохромная, микроцитарная встречалась статистически достоверно чаще - 63 пациента (85,1%), и преимущественно у женщин (39 - 61,9%, мужчин 24- 38,1%), $p < 0,05$. У 11 больных (14,9%) при незначительном преобладании лиц мужского пола (6 мужчин-54,5% и 5 женщин - 45,5%) верифицирована нормохромная нормоцитарная анемия (АХЗ) (рис.2). Частота ЖДА у обоих полов коррелировала с возрастом, была преимущественно средне-тяжелой - 34 больных (54%), при этом средняя степень тяжести статистически чаще подтверждалась у женщин (24 из 39 пациенток - 61,5%), у мужчин преобладал легкий вариант железodefицита (14 из 24 больных, 58,3%), $p < 0,01$.



Рис.2. Варианты анемий у больных ХОБЛ

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

Показатели гемограммы ЖДА имеют наряду с типичными характеристиками гендерный диморфизм, который заключается в том, что параметр гемо-

глобина ($120,4 \pm 5,1$ 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 средней степени тяжести эти показатели не имели достоверных отличий: гемоглобин $87,2 \pm 2,5$ г/л у мужчин и $86,2 \pm 3,4$ г/л у женщин; гематокрит соответственно $31,2 \pm 2,1$ и $28,2 \pm 1,1$ (табл. 5).

Таблица 5

Исходные гендерные гематологические характеристики железодефицитной анемии легкой и средней степени тяжести

Параметр	Больные ХОБЛ и ЖДА женщины, n- 39	Больные ХОБЛ и ЖДА мужчины, n- 24
Hb, г/л	$97,0 \pm 17,1^*$	$107,0 \pm 18,2^*$
Ht, %	$26,5 \pm 3,1^*$	$33,8 \pm 4,6^*$
RBC $\times 10^{12}$ /л	$3,2 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$
MCV, фл	$67,4 \pm 3,6$	$69,8 \pm 3,5$
MCH, пг	$27,6 \pm 2,2$	$26,3 \pm 1,2$
Сывороточное железо, мкмоль/л	$6,1 \pm 0,8$	$5,9 \pm 2,2$
Ферритин, мкг/л	$7,6 \pm 1,6$	$8,3 \pm 1,2$
Трансферрин, г/л	$3,7 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,6$
ОЖСС, мкмоль/л	$81,3 \pm 4,3$	$84,6 \pm 5,2$

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 (табл. 6).

Таблица 6

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
Hb, г/л	$104 \pm 18,1^*$	$152 \pm 15,2^*$	$102 \pm 17,6^*$	$148 \pm 13,1^*$
Ht, %	$30,5 \pm 3,1^*$	$42,8 \pm 4,5^*$	$32,8 \pm 4,3^*$	$45,8 \pm 3,6^*$
RBC $\times 10^{12}$ /л	$3,1 \pm 0,5^*$	$4,8 \pm 0,9^*$	$3,2 \pm 0,6^*$	$4,7 \pm 0,8^*$
MCV, фл	$87,3 \pm 2,8$	$89,4 \pm 3,5$	$85,7 \pm 3,4$	$88,8 \pm 2,5$
MCH, пг	$32,6 \pm 1,4$	$29,1 \pm 0,2$	$33,5 \pm 1,2$	$30,3 \pm 0,2$
Сывороточное железо, мкмоль/л	$16,1 \pm 0,9$	$18,1 \pm 1,2$	$17,1 \pm 1,6$	$19,1 \pm 2,7$
Ферритин, мкг/л	$121,6 \pm 15,2$	$119,3 \pm 11,2$	$118,3 \pm 14,3$	$123,3 \pm 13,4$
Трансферрин, г/л	$2,9 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,5$
ОЖСС, мкмоль/л	$61,3 \pm 2,5$	$63,6 \pm 3,3$	$64,7 \pm 4,2$	$65,6 \pm 4,4$

Частота АХЗ у обеих 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%), $p < 0,05$).

По степени тяжести анемии в целом по группе получено минимальное - 51% (38 больных из 74 всех пациентов с анемией) преобладание среднетяжелой анемии.

Выявлена прямая корреляционная связь между параметрами ОФВ₁ и гемоглобина, гематокрита как легкой, так и средней степени тяжести анемии без гендер-зависимых различий: ОФВ₁ (Hb – $r = 0,37-0,75$; ОФВ₁ – $r = 0,45-0,77$ – легкая анемия; Hb – $r = 0,35-0,78$; ОФВ₁ – $r = 0,45-0,79$ – анемия средней тяжести, $p < 0,01$).

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- $29,3 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

При средней степени тяжести эти показатели не имели достоверных отличий: гемоглобин $87,2 \pm 2,5$ г/л у мужчин и $86,2 \pm 3,4$ г/л у женщин; гематокрит соответственно $31,2 \pm 2,1$ и $28,2 \pm 1,1$.

Сравнительный анализ клинико-инструментальных, лабораторных параметров и качества жизни у больных ХОБЛ и анемией в динамике фармакотерапии

Пациентам с ЖДА (n-63) и АХЗ (n-11) в стадию коррекции назначали антианемическую терапию препаратом эритропоэтина. 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 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 (табл. 7).

Таблица 7

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 средней тяжести (n-10)	анемия легкая (n-16)	анемия средней 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*

Подкожные инъекции эритропоэтина у женщин осуществляли в дозе $150 \pm 10,1$ МЕ/кг при среднем значении исходного уровня НЬ 96 ± 12 г/л. У больных мужского пола при средних исходных значениях гемоглобина, выше, чем у женщин, НЬ 108 ± 10 г/л, для сохранения целевых значений гемоглобина требовались более низкие дозы ЭПО: $120 \pm 9,0$ МЕ/кг/нед. ($p < 0,05$).

Исследовалась взаимосвязь уровня гемоглобина и дозы эритропоэтина. 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 прогнозировать дозу эритропоэтина в зависимости от уровня гемоглобина с учетом гендерных различий (рис.3,рис.4).

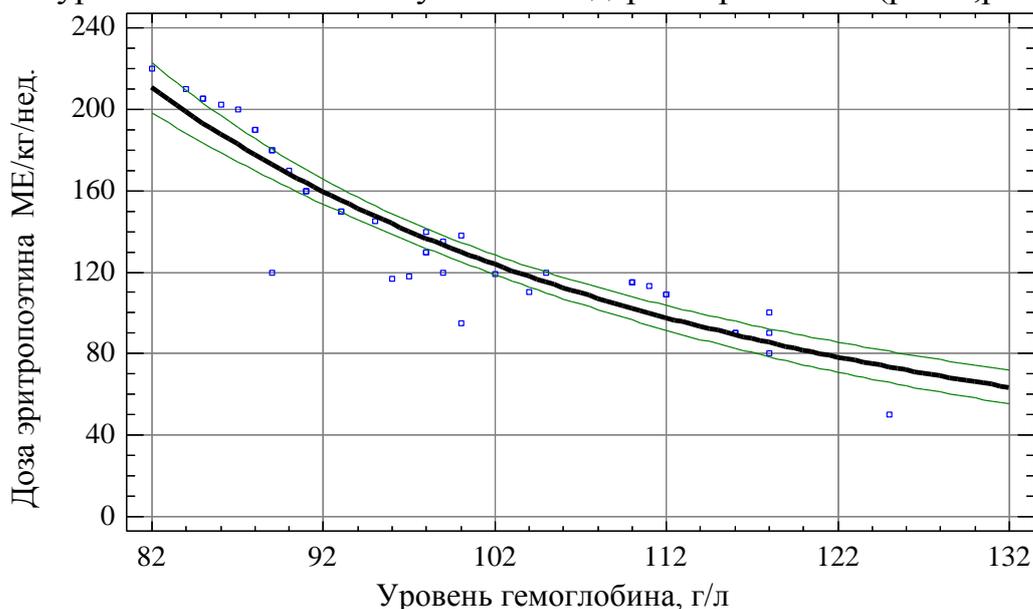


Рис. 3. Зависимость дозы эритропоэтина от уровня гемоглобина у женщин больных ХОБЛ и анемией

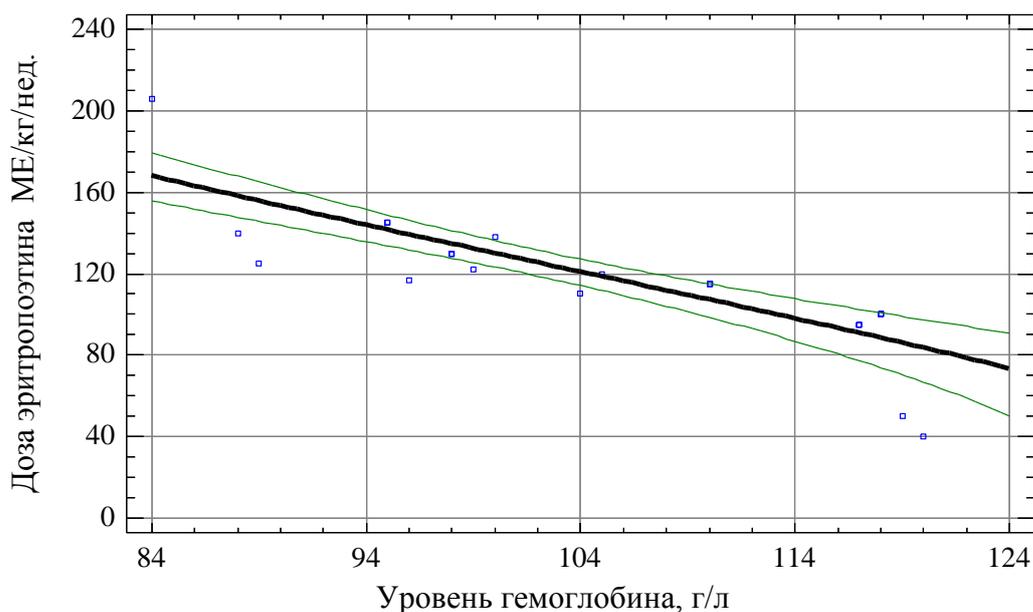


Рис. 4. Зависимость дозы эритропоэтина от уровня гемоглобина у мужчин больных ХОБЛ и анемией

Низкие дозы эритропоэтина и терапия сорбифером на протяжении 3 месяцев, позволили сохранить стабильно нормальные параметры гемоглобина в течение всего 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 возможно наличием у этих пациентов сопутствующей коморбидной патологии: гипертонии (4) и сердечно-сосудистой недостаточности (6).

На фоне лечения эритропоэтином и сорбифером статистически значимо 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% ($p < 0,05$). В таблице 8 представлены гематологические и биохимические параметры пациентов основной группы ЖДА до и после лечения. В таблице 9 представлены сравнительные сведения о динамике гематологических параметров двух вариантов анемий при ХОБЛ ЖДА и АХЗ, где подтверждается достоверная положительная динамика параметров анемии, устранение сидеропении по результатам лечения.

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, (рис.5).

Таблица 8

Гематологические и биохимические параметры пациентов ЖДА основной группы до и после лечения ЭПО и сорбифером, n-63

Параметр	Исходные данные	После 12 недель терапии	p
Нв, 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 ¹²	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 (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 ⁹	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 ⁹	237 (189 – 321)	223 (178 – 282)	0,5
АСАТ, у/л	17 (12 – 40)	22 (11 – 39)	0,04
АЛАТ, у/л	19 (17 – 36)	25 (15 – 39)	0,04
CRB	8,2 (7,6 – 9,6)	5,7 (5,1 – 6,1)	0,005

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

Параметр	Больные ХОБЛ ЖДА (n-63), эпо и сорбифер		Больные ХОБЛ АХЗ (n-11), эпо	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нб, г/л	99,0±15,1*	107,0±18,2*	103,0±14,6*	138,0±13,1*
Нt, %	27,5±2,1*	32,8±4,6*	32,6±4,2*	42,8±3,5*
RBCx10 ¹² /л	3,1±0,3*	3,8±0,5*	3,3±0,5*	4,2±0,8*
MCV, фл	68,4±4,6*	84,8±3,8*	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

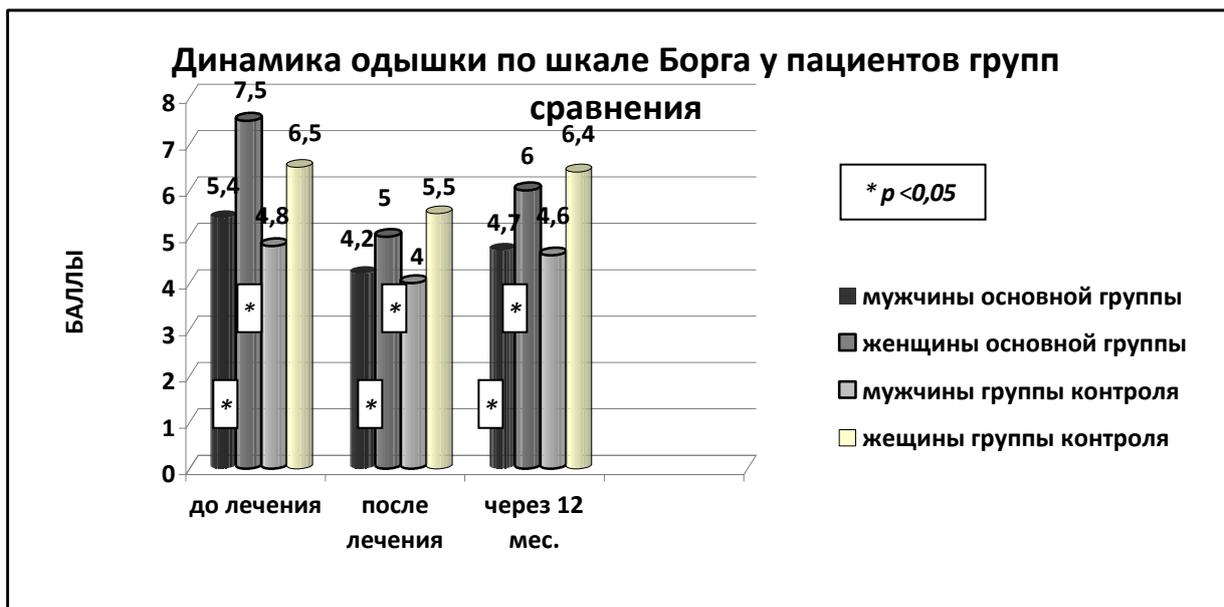


Рис. 5. Динамика уровня одышки по шкале Борга (баллы) с учетом гендера

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

Сравнительная оценка результатов ТШМХ 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 толерант-

ность к физической нагрузке увеличилась на 6,7%, в контрольной группе достоверных отличий от исходных значений не получено (табл.10) .

Таблица 10

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 лечения	После 12 недель лечения	Через 12 месяцев наблюдения	<i>p</i>	До лечения	После 12 недель лечения	Через 12 месяцев наблюдения	<i>p</i>
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

Средняя частота обострений ХОБЛ в течение года у больных основной группы уменьшилась у женщин с 4,2 до 2,2 в год, у мужчин с 2,8 до 1,5, $p < 0,01$. На момент завершения исследования в основной группе доля пациентов без обострений была больше по сравнению с группой контроля (54,6% против 34,1%), различия уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Среднее число госпитализаций было меньше в основной группе (1,5/год против 2,3/год; $p < 0,05$), при этом уменьшилась длительность госпитализаций ($11,3 \pm 2,1$ дней против $13,4 \pm 1,1$ дней, $p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$), (рис.6). 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 на фоне стандартной терапии ХОБЛ привела к повышению физической активности, уменьшила влияние негативных эмоций (тревожности, депрессии), улучшила психическое здоровье и качество жизни пациентов (рис.7), в течение длительного времени после завершения курса антианемической терапии. 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 у больных ХОБЛ и анемией.

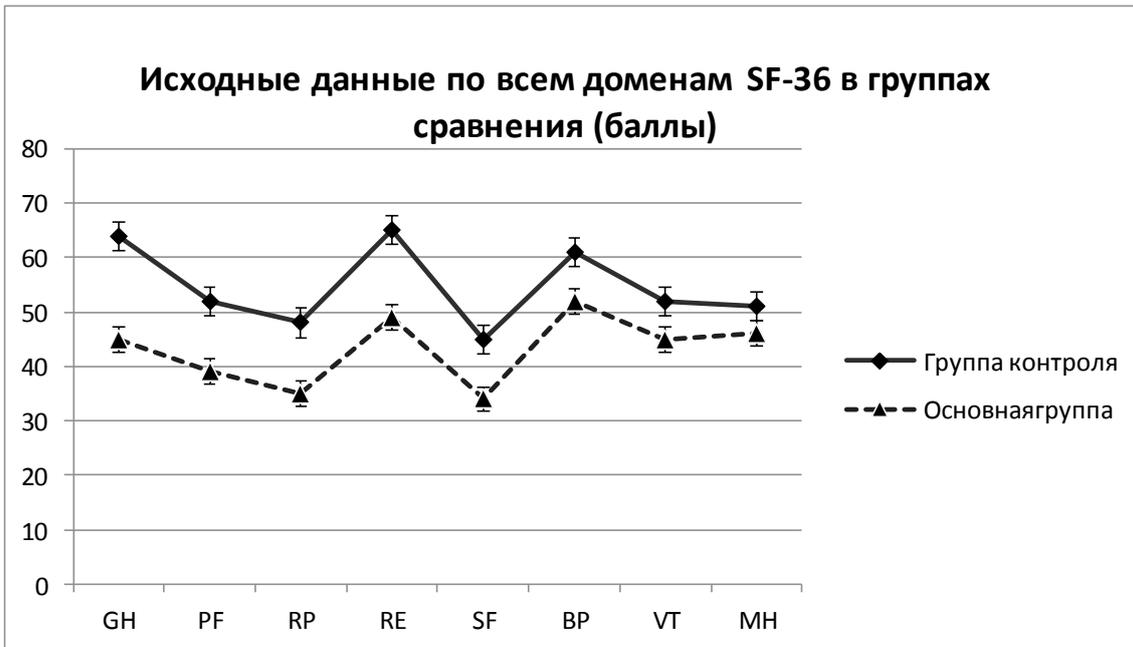


Рис. 6. Исходные данные опросника SF-36 у больных основной и контрольной групп.

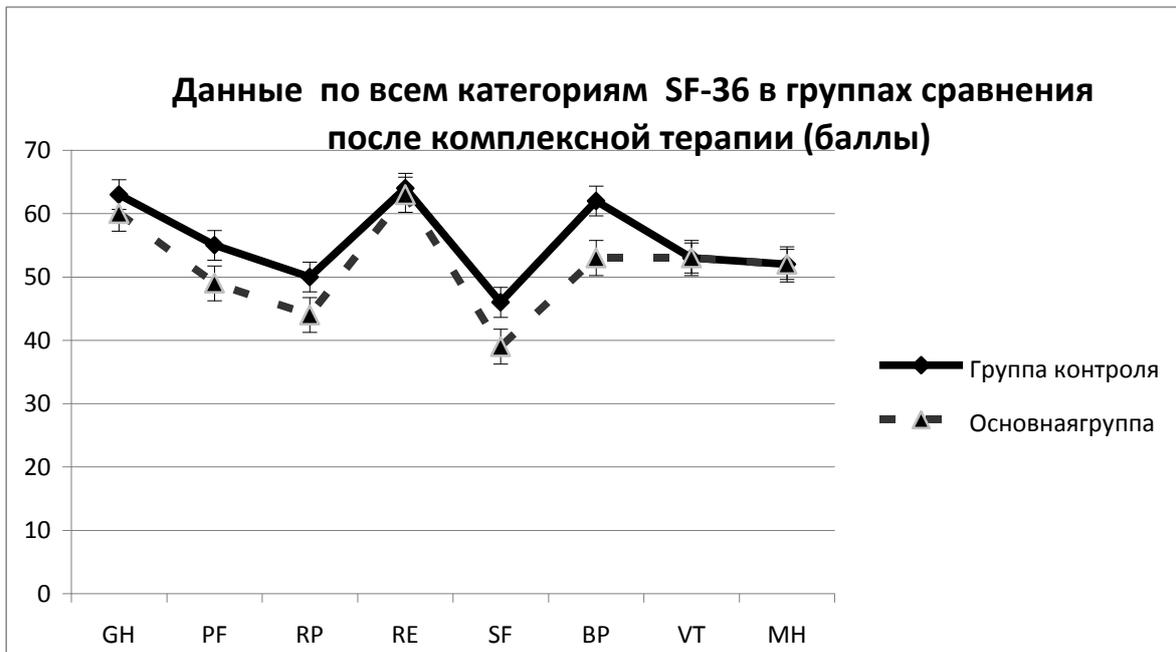


Рис. 7. Данные опросника SF-36 у больных основной и контрольной групп после окончания лечения

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 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. 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 обоих 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.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Провоторов В.М. Хроническая обструктивная болезнь легких и анемический синдром /В.М. Провоторов, М.И. Ульянова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия.- Медицина, Фармация.- 2011.- №16(111).-вып.15.- С.13-18.

2. Ульянова М.И. Синдром анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких/ М.И. Ульянова // Врач-аспирант.-2011.-№4.1(47).-С.200-204.

3. Провоторов В.М. Гендерные аспекты ХОБЛ с синдромом анемии/ В.М. Провоторов, М.И. Ульянова // Вестник новых медицинских технологий-2012.- т.ХІХ,№2.-С.196-197.

4. Будневский А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и анемия: клинические проявления и тактика лечения /А.В. Будневский, В.М. Провоторов, М.И.Ульянова // Клиническая медицина-2016.-т.94, №9.-С.677-683.

5. Провоторов В.М. Изучение гендерных особенностей хронической обструктивной болезни легких с анемическим синдромом/ В.М. Провоторов, М.И. Ульянова// Сб. трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания.-М.,2012.-С. 390.

6. Провоторов В.М. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: особенности клинического течения/ В.М. Провоторов., Б.Б.Ромашов, Т.И. Зайцева, М.И. Ульянова// Материалы ІХ Международной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины» (29 января 2013г.), Москва.- 2013 г.-С.57-62.

7. Провоторов В.М. Влияние анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких на сократительную функцию миокарда / В.М. Провоторов., Б.Б.Ромашов, Т.И. Зайцева, М.И. Ульянова// Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология от науки – к практике» (25-27 сентября 2013г.),С-Пб.- 2013 г.- С. 445 .

8. Провоторов В.М. ХОБЛ с синдромом анемии у мужчин и женщин: насколько существенны различия? / В.М. Провоторов., Б.Б.Ромашов, Т.И. Зайцева, М.И. Ульянова// Материалы І Международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции» (26 февраля 2013 г.), Краснодар.- 2013 г.-С.87-90.

9. Провоторов В.М. Применение препарата эритроestim в комплексной терапии больных ХОБЛ/ В.М. Провоторов., М.И. Ульянова // Сб. материалов XX Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва 15-19 апреля 2013 г.). - М.- С.132.

10. Провоторов В.М., Ромашов Б.Б. Особенности сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ с синдромом анемии / В.М. Провоторов., Б.Б.Ромашов, М.И. Ульянова// Сб. трудов XXIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Казань, 2013.- С.411.

11. Provotorov V.M., Ulyanova M.I., Romashov V.B. Gender aspects and the experience of erythropoietin in patients with chronic obstructive pulmonary disease /Provotorov V.M., Ulyanova M.I., Romashov V.B.//III Международная научно-практическая конференция "Наука и образование" 30-31 октября 2013 г., Мюнхен, 2013-С. 391-395.

12. Провоторов В.М., Будневский А.В., Ульянова М.И., Ромашов Б.Б. Характеристика синдрома анемии у больных ХОБЛ/ В.М. Провоторов., А.В.Будневский, Б.Б.Ромашов, М.И. Ульянова//Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания 14 – 17 октября 2014 года – Москва -2014г.- С.243.

13. Провоторов В.М., Будневский А.В., Ульянова М.И. Особенности клинико-лабораторного статуса больных ХОБЛ с анемией / Провоторов В.М., Будневский А.В., Ульянова М.И. // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины XXI века» 28 апреля 2014г.- Уфа.-2014.- С. 81-85.

14. Provotorov V.M., Ulyanova M.I. Chronic obstructive pulmonary disease and anemia/ Provotorov V.M., Ulyanova M.I. // Collection of the 5th European Conference on Biology and Medical Sciences (March 28 2015).- GmbH, Vienna-2015.-P.101-105.

15. Будневский А.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких и анемией / А.В. Будневский, В.М. Провоторов, М.И. Ульянова, Ю.В. Шегидя//Научно-медицинский вестник Центрального черноземья.-2015, III квартал.- №61.- С.24-29.

16. Будневский А.В. Клиника хронической обструктивной болезни легких и анемии: гендерные различия / А.В. Будневский, В.М. Провоторов, М.И. Ульянова, Ю.В. Шегидя//Научно-медицинский вестник Центрального черноземья.-2015, IV квартал.-№62.- С.16-23.

17. Провоторов В.М., Ульянова М.И. Исследование качества жизни больных ХОБЛ и анемией / В.М. Провоторов, М.И. Ульянова//Сборник трудов XXV Национального Конгресса по болезням органов дыхания 13 – 16 октября 2015 года – Москва -2015г.- С.310-311.

18. **Патент №2576837 Российская Федерация. Способ улучшения качества жизни и увеличение периода ремиссии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение /М.И. Ульянова, А.В. Будневский, В.М. Провоторов; правообладатель ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Заявл. 13.11.2014;опубл.10.03.2016//Бюл.-№7.**

Подписано в печать 27.06.2016 г.

Гарнитура Times New Roman. Формат 60x84/16

Бумага для множительной техники.

Усл.-печ.л. 1.0. Тираж 100 экз. Заказ № 81

«Издательство ВГМУ им.Н.Н. Бурденко»

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

