

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В.М. ПРОВОТОРОВ
М.И. УЛЬЯНОВА

*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко*

e-mail: lyudmilaulyanova@yandex.ru

Рассматривается проблема формирования анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). ХОБЛ традиционно ассоциируется с полицитемией, но системные компоненты могут оказать влияние на эритропоэтин и привести к анемии хронического заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, анемия

Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов болезни [1]. В определении ХОБЛ появились новые положения: 1) заболевание можно предупредить и лечить; 2) заболевание имеет системные проявления.

В развитии экстрапульмональных эффектов при ХОБЛ большое значение уделяется роли системного воспаления [3]. 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 [17].

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 [16]. Системные проявления, усугубляются при прогрессировании заболевания, снижается SaO₂ и возрастает bode-индекс, оценивающий тяжесть одышки по шкале MRS, индекс массы тела, тест с 6-минутной ходьбой [18].

Изменяется питательный статус: повышаются энергозатраты в состоянии покоя, нарушается метаболизм аминокислот, композиция тела больного ХОБЛ становится абнормальной. Возникает дисфункция скелетных мышц: развивается их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности. Причиной 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 [8].

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 [22].

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 [18, 23, 24, 26].

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. В связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения больных ХОБЛ идет поиск новых направлений диагностики и лечения этого тяжелого заболевания и его системных проявлений [9, 12, 15, 21].

В последнее время большое внимание врачей и исследователей привлекли «вторичные» анемии, сопровождающие различные заболевания: опухоли, инфекции, системные васкулиты (системная красная волчанка, ревматоидный артрит). В широком диапазоне заболеваний сопутствующая анемия все более и более признается фактором риска, связанным с увеличенной смертностью. 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) [2, 5].

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. Изменения метаболизма железа характеризуются перераспределительным дефицитом железа (снижение сывороточного железа, трансферрина, и повышение содержания сывороточного ферритина) [25].

В ряде случаев при наличии тех или иных заболеваний наблюдаются микрокровопотери; лечение цитостатиками и радиоактивными методами также нередко сопровождается анемией, имеющей характер панцитопении [28].

Нередко при анемии хронических заболеваний нарушаются процессы усвоения железа; так, 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 незэритроидными клетками и бактериями [14].

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: имеется сочетание двух и более факторов [5]. Эти факторы можно сгруппировать следующим образом:

повышенное потребление железа незэритроидными 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» [10]. Интерлейкин-6 рассматривается как центральный посредник анемии хронической болезни (в диапазоне воспалительных заболеваний), он провоцирует «ретикулоэндотелиальный блок» железа, блокирует транспорт железа из двенадцатиперстной кишки [37].

В патогенезе АХЗ определенная роль принадлежит 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, у малоподвижных людей [35].

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 необходимы уточнение патогенеза анемии и дифференциальная диагностика с истинной анемией [13].

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких может сопровождаться анемией, которая вызывает комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Основной причиной анемии у больных ХОБЛ является системное воспаление. 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 [26].

О важной роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ свидетельствуют данные исследования уровней СРБ и ИЛ6, у больных ХОБЛ эти параметры были значительно выше, чем у больных контрольной группы; кроме того, уровень СРБ был существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными ХОБЛ без анемии. Интересной находкой явился факт, что сывороточный уровень эритропоэтина у больных с анемией в 3 раза превышал таковой у больных без анемии [33]. 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) [33].

Феномен анемии при ХОБЛ практически мало изучен. Известны отдельные зарубежные исследования, в которых анализируются лабораторные параметры анемического синдрома у больных ХОБЛ.

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%) [24].

Изучены когорты больных ХОБЛ (n – 2524), 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 [19]. Stanbrook с соавт. исследовали распространенность анемии в больных хронической обструктивной болезнью легких [36]. 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% [32]. 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% [29].



Следовательно, параметр распространенности анемии при ХОБЛ противоречив и требует дальнейшего уточнения.

В исследовании Attaran D. с соавт. анемия при ХОБЛ диагностирована у 16% пациентов (из 80), доказано, что сокращенное выживания эритроцитов, результат повышения титра цитокинов IL1, IL6, и TNF α . Провоспалительные цитокины уменьшают синтез эритропоэтина, препятствуют усвоению железа и ослабляют ответ костного мозга на действие эритропоэтина [20].

Возможно негативное влияние анемии на выживаемость больных ХОБЛ. В исследовании ANTADIR была выявлена обратная ассоциация между уровнем гематокрита (Ht) и выживаемостью больных ХОБЛ. У больных с Ht < 35% 3-летняя выживаемость составляла лишь 24%, в то время как у больных с Ht 55% – 70% [34]. В группе курильщиков с ХОБЛ выявлена достоверная корреляция между степенью одышки, увеличением числа тромбоцитов, тромбокритом и агрегации тромбоцитов, а также между снижением показателей спирометрии и укорочением времени сдвига кривой агрегации с АДФ [30].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные фармакотерапии ХОБЛ, остается целый ряд нерешенных вопросов по формированию протоколов лечения больных с сопутствующими заболеваниями и системными проявлениями, включая анемический синдром. Медикаментозная терапия при сочетанном течении анемии и ХОБЛ относится к числу актуальных задач медицины внутренних болезней. В настоящее время отсутствуют сведения о характере течения заболевания на фоне анемии, не разработаны принципы и тактика лечения больных с анемическим синдромом, что не позволяет реализовать все возможности управления этим тяжелым хроническим заболеванием.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. - №2 – С.11-16.
2. 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.
3. Архипов, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.В. Архипов // Пульмонология. – 2010. – №4. – С.99-104.
4. Атлас гематологии / Ш. Андерсон [и др.]. – М.: – М. Логосфера, 2007. – 421 с.
5. Гемореологические нарушения у больных с анемией хронических заболеваний / Л.А. Лукина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 6. – С.17.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / А.Г. Чучалин [и др.]. – М.: Атмосфера, 2007. – 96 с.
7. Дроздова, М.Ф. Заболевания крови / М.Ф. Дроздова. – М.: Медицина, 2010. – 180 с.
8. Ноников, В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение / В.Е. Ноников // Пульмонология. – 2004. – Т.6, №5. – С.12-17.
9. 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.
10. Основы клинической гематологии / В.Г. Радченко [и др.]. – СПб.: Медицина, 2003. – 235 с.
11. 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
12. 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 2011 г.). – М., 2011. – С.113-114.
13. Руководство по внутренним болезням / Ф.И. Комаров [и др.]. – М.: Медицина, 2007. – 375 с.
14. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / А.И. Воробьев [и др.]. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 280 с.
15. 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.



16. Середа, В.П. ХОБЛ и анемия / В.П.Середа, Н.В. Шарова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. Ч. I. – СПб, 2007. – №1 (17). – С. 470-471
17. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей/А.Г. Чучалин [и др.]. – М.: Колор Ит Студио, 2004. – 880 с.
18. 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. – pp. 522-555.
19. Anemia and inflammation in COPD/M. John [et al.] // Chest.– 2005. – Vol. 3. –pp. 825-829.
20. Anemia in COPD Patients and Its Relation to Serum Levels of Erythropoietin/D. Attaran [et al.]// Tanaffos. – 2009. – Vol 8, N 2. – pp. 11-16.
21. 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. – pp. 16-24.
22. 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. -pp. 574-580.
23. Barnes, P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // Pharmacol. Rev. 2004. – Vol. 56, N 4. – pp. 515-548.
24. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention/ M. Decramer [et al.] // COPD. – 2008. – N 5. – pp. 235- 256.
25. Fitzsimons, E.J. The anemia of chronic disease / E.J. Fitzsimons // BMJ. -2001. – Vol. 322, N 7290. – pp. 811-812.
26. Gan ,W.Q. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – pp. 574-580.
27. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis /R.J. Halbert [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – pp. 523-532.
28. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly / S. Denny [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – pp. 327.
29. 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. – pp. 200-207.
30. Markers of Hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers/ P.K. MacCallum [et al.]// Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – N 2. – pp. 34-43.
31. Mortality in COPD: role of comorbidities/ D.D. Sin [et al.]// Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – pp. 1245-1257.
32. Park, M.M. Correlation of severity of anemia with severity of COPD /M.M. Park // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – p. 234.
33. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases /M. John [et al.]// Anker. Int. J. Cardiol. -2005. -October 18. – pp.1234-1236.
34. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy/ Chambellan [et. al.] //Chest. – 2006. -Vol. 129, N 3. -p. 831.
35. Raj,D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease/ D.S. Raj // Semin. Arthritis Rheum-2008. – Mar 11. – p.452.
36. 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.
37. Weiss G. Anemia of chronic disease/ G. Weiss //N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 101. – pp. 1011-1023.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ANEMIC SYNDROM

V.M. PROVOTOROV
M.I. ULYANOVA

*Voronezh State
Medical Academy named
after N.N. Burdenko*

e-mail: tyudmilauljanova@yandex.ru

The problem of formation of anemia at lungs sick of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered. COPD is traditionally associated with polycythemia, its systemic components can interfere with erythropoetin and result in anemia of chronic disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia.