

Анемии при хронической обструктивной болезни легких

А.В. БУДНЕВСКИЙ, И.Э. ЕСАУЛЕНКО, Е.С. ОВСЯННИКОВ, Ю.Г. ЖУСИНА

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Аннотация

По данным разных исследований анемия встречается у 8—33% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Описываются различные причины развития анемии при ХОБЛ, наиболее значительными из которых являются системное воспаление, а также эндокринные нарушения, применение некоторых лекарственных препаратов (теофиллин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), частые обострения ХОБЛ и длительная кислородная терапия. Снижение уровня гемоглобина у пациентов с ХОБЛ сопровождается усилением одышки, уменьшением толерантности к физической нагрузке, а также низким качеством жизни. Кроме того, некоторые исследования показали, что анемия является независимым предиктором смерти больных ХОБЛ. Несмотря на возможности успешного лечения анемии у этих пациентов, данные, свидетельствующие о важности ее влияния на прогноз ХОБЛ, ограничены.

Ключевые слова: анемия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Anemias in chronic obstructive pulmonary disease

A.V. BUDNEVSKY, I.E. ESAULENKO, E.S. OVSYANNIKOV, YU.G. ZHUSINA

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia

According to different studies, anemia occurs in 8—33% of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The paper describes the most important various causes of anemia in COPD, such as systemic inflammation and endocrine disorders, the use of some medications (theophylline, angiotensin-converting enzyme inhibitors), frequent COPD exacerbations, and long-term oxygen therapy. Lower hemoglobin levels in COPD patients are accompanied by increased shortness of breath, reduced exercise tolerance, and lower quality of life. Furthermore, some investigations have shown that anemia is an independent predictor of death in patients with COPD. In spite of the fact that anemia may be successfully in these patients, the evidence suggesting the importance of its impact on the prognosis of COPD is limited.

Keywords: anemia, chronic obstructive pulmonary disease.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АХЗ — анемия хронических заболеваний
ИЛ — интерлейкин
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СН — сердечная недостаточность

СРБ — С-реактивный белок
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЭПО — эритропоэтин
МСV (mean cell volume) — средний объем эритроцита
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является четвертой по частоте причиной смертности по всему миру, и по прогнозам к 2020 г. может выйти на третье место. Среди известных факторов риска развития ХОБЛ особое значение придается курению (активному и пассивному), общему старению населения, воздействию профессиональных вредных факторов и промышленных поллютантов [1, 2]. Несвоевременное выявление заболевания, недостаточная эффективность терапии значительно повышают риск обострения ХОБЛ [3—7]. В структуре легочных заболеваний экономические затраты, связанные с лечением обострений ХОБЛ, занимают значительное место и уступают лишь раку легких [1—4]. Системные проявления и сопутствующие хронические заболевания, среди которых наиболее изучены сердечно-сосудистые, остеопороз и рак легких, ухудшают состояние пациентов с ХОБЛ и прогноз в целом,

поэтому профилактика ХОБЛ и ее обострений являются социально значимыми и экономическими обоснованными мероприятиями [2]. ХОБЛ на протяжении многих лет ассоциирована с эритроцитозом, однако в последнее время стали появляться сообщения об относительно часто встречающейся анемии, возможно, влияющей на прогноз, качество жизни и выживаемость больных ХОБЛ.

Распространенность анемии при ХОБЛ. Распространенность анемии у больных ХОБЛ колеблется от 10 до 30% и чаще встречается у пациентов с тяжелой формой заболевания и частыми обострениями, при которых требуется госпитализация, в то время как истинная полицитемия (эритроцитоз) наблюдается достаточно редко [7]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует диагностировать анемию при снижении концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [8]. В то же время, используя в качестве диагностического критерия анемии только уровень гемоглобина, следует учитывать следующие аспекты: 1) с увеличением возраста распространенность анемии в

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии; e-mail: budnev@list.ru

Есауленко Игорь Эдуардович — д.м.н., проф., ректор ВГМУ им. Н.Н. Бурденко; e-mail: rector@vsmaburdenko.ru

Жусина Юлия Геннадьевна — интерн каф. факультетской терапии; e-mail: amtidu@mail.ru

Контактная информация:

Овсянников Евгений Сергеевич — к.м.н., доц. каф. факультетской терапии; 394000 Воронеж, ул. Студенческая, 10; тел.: +7(473)263-8130; e-mail: ovses@yandex.ru

популяции увеличивается; 2) пороговый уровень гемоглобина у пожилых женщин в постменопаузе остается спорным [9]; 3) «относительная анемия» у больных ХОБЛ — термин, используемый для описания случаев, в которых нормальный уровень гемоглобина не коррелирует с тяжестью гипоксии. Опубликованы данные о распространенности впервые выявленной анемии у больных со стабильным течением ХОБЛ. Из 100 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁, 37±2% от должного) 13 страдали анемией [10]. Результаты исследования ANTADIR (Association National pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratory) показали сходную распространенность анемии среди 2524 больных ХОБЛ, находившихся на длительной кислородной терапии, у 12,6% мужчин и 8,2% женщин [11]. Среди 683 больных ХОБЛ, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, анемия выявлена у 17%, а полицитемия — у 6%, у госпитализированных больных распространенность анемии оказалась выше — до 33% [9]. М. John и соавт. [12] сравнили распространенность анемии у больных, госпитализированных по поводу ХОБЛ, и у пациентов с другими хроническими заболеваниями (бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность — СН, хроническая почечная недостаточность). Среди 7337 обследованных больных анемия выявлена у 23%. Сходные результаты обнаружались у пациентов с СН. Распространенность анемии у больных ХОБЛ оказалась выше, чем в группе больных бронхиальной астмой, но ниже, чем у пациентов с хронической почечной недостаточностью. В другом исследовании среди 177 больных с обострением ХОБЛ анемия диагностирована у 31%, из них наиболее часто встречалась нормоцитарная нормохромная анемия (у 58%), в то время как полицитемия выявлена только у 8 (4,5%) [13]. Стоит отметить, что частота развития анемии у больных с ХОБЛ остается актуальным вопросом, и до сих пор нет данных о ее истинной распространенности [14, 15].

Патогенез анемии при ХОБЛ. В последнее время все больше данных свидетельствует о системном характере ХОБЛ. У многих пациентов заболевание ассоциировано с внелегочными проявлениями, которые отражают системный воспалительный процесс. Помимо возможной роли воспаления в этиологии анемии при ХОБЛ не следует забывать, что процесс старения увеличивает распространенность анемии в популяции [7].

Так называемая анемия хронических заболеваний (АХЗ), как прежде всего иммунное расстройство, встречается при многих хронических воспалительных состояниях. Воспалительные цитокины с разных сторон влияют на патогенез анемии и в конечном счете нарушают нормальный эритропоэз. Основные механизмы достаточно сложны и включают дисрегуляцию обмена железа и продукции эритропоэтина (ЭПО), нарушение пролиферации эритроидных клеток-предшественников и снижение продолжительности жизни эритроцитов [15]. Кроме того, активация воспалительных медиаторов может стимулировать выработку гепсидина — полипептида, который является главным регулятором внеклеточного гомеостаза железа и, как полагают, играет ключевую роль в развитии АХЗ. Как правило, АХЗ является нормоцитарной нормохромной, однако при прогрессировании болезни может трансформироваться в микроцитарную и гипохромную. Характерные изменения системного распределения железа проявляются снижением концентрации железа в сыворотке крови и насыщения трансферрина, в то время как макрофагальные запасы железа остаются на высоком уровне [16]. В одном из исследований процент воспалительных маркеров в периферической крови и мокроте у больных ХОБЛ в сочетании с анемией оказался значительно выше, чем в контрольной группе [17].

Считается, что наиболее важными медиаторами, участвующими в патогенезе АХЗ, являются С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, некоторые интерлейкины (ИЛ), такие как ИЛ-6, ИЛ-8, а также α -фактор некроза опухоли (α -ФНО). У больных ХОБЛ также обнаружено увеличение выраженности окислительного стресса, особенно во время обострений заболевания [18]. S. Tassiopoulos и соавт. [19] одни из первых оценили связь АХЗ с ХОБЛ. Первоначальная цель состояла в сравнении компенсаторных механизмов эритропоэза у пациентов с идиопатическим фиброзом легких и ХОБЛ. Предполагалось, что гематологические механизмы проявят себя по-разному при этих двух заболеваниях

и что явления вторичного эритроцитоза будут выявлены у больных ХОБЛ с хронической гипоксией. Однако результаты оказались противоречивыми. У пациентов с ХОБЛ уровень гемоглобина был нормальным или сниженным, несмотря на высокие концентрации ЭПО в плазме [19]. Эти данные подтверждены результатами другого исследования, в котором также обнаружены более высокие уровни СРБ и ИЛ-6 у больных ХОБЛ [10]. Уровень СРБ оказался значительно выше в подгруппе больных с анемией, как и уровень ЭПО в сыворотке крови. Кроме того, ученые продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем гемоглобина и ЭПО, что свидетельствует об устойчивости к его влиянию на эритропоэз у этих больных [10]. Таким образом, в отсутствие данных о другом генезе анемии (хронический дефицит железа и др.) можно предположить, что анемия, ассоциированная с ХОБЛ, соответствует критериям АХЗ.

Анемии и обострения ХОБЛ. Считается, что при обострении ХОБЛ усиленная локальная и системная воспалительная реакция усугубляет внелегочные проявления болезни, включая анемию [13, 20]. В двух недавних исследованиях изучены уровни ЭПО и СРБ в плазме в следующих группах пациентов: 1-я госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ ($n=26$; ОФВ₁ 48±15% от должного); 2-я пациенты с клинически стабильным течением ХОБЛ ($n=31$; ОФВ₁ 49±17% от должного); 3-я курильщики с нормальной функцией легких ($n=9$); 4-я здоровые лица, которые никогда не курили ($n=9$). По результатам исследования выяснилось, что уровень ЭПО в плазме во время обострения ХОБЛ значительно ниже, чем в других группах. Во 2-й группе уровень ЭПО зависел от концентрации СРБ ($r=-0,55$; $p<0,0001$) и циркулирующих нейтрофилов ($r=-0,48$; $p<0,0001$). У 8 больных со стабильным течением ХОБЛ уровень ЭПО был значительно выше, чем у представителей других групп ($p<0,0001$). Эти наблюдения демонстрируют подавление выработки ЭПО во время обострения ХОБЛ, что может быть обусловлено выраженностью системного воспаления [21]. В другом исследовании, в котором приняли участие 93 пациента, уровень гемоглобина, ЭПО и сывороточных маркеров системного воспаления (СРБ, α -ФНО, фибриноген и ИЛ-6) оценивались при госпитализации больных с обострением ХОБЛ, после купирования симптомов дыхательной недостаточности и после стабилизации состояния. Уровень гемоглобина при поступлении был значительно ниже, чем на последующих двух этапах ($p=0,002$), в то время как в отношении ЭПО прослеживалась обратная зависимость [22].

Макроцитоз. A. Tsantes и соавт. [23] обнаружили увеличение среднего объема эритроцитов (MCV — mean cell volume) у пациентов с ХОБЛ, однако причины этого явления недостаточно изучены. Данный феномен исследовался у 32 больных ХОБЛ с гипоксемией и 34 здоровых добровольцев. Оценивались общий анализ крови, процент F-клеток (эритроциты, содержащие фетальный гемоглобин), газовый состав артериальной крови, и уровень ЭПО. Макроцитоз (MCV >94 фл) выявлялся у 43,75% больных ХОБЛ, эритроцитоз — у 37%. При этом уровень ЭПО часто не зависел от степени гипоксемии, эритроцитоза или макроцитоза. Процент F-клеток оказался значительно выше у пациентов с ХОБЛ, и этот параметр коррелировал с MCV. Основываясь на полученных результатах, авторы предположили, что эритропоэтин-индуцированный стресс при ХОБЛ является результатом обострения заболевания, ночных или ассоциированных с нагрузкой эпизодов гипоксемии [23]. Следствием роста уровня ЭПО может быть активация компенсаторных механизмов в виде увеличения продукции незрелых клеток в костном мозге с целью оптимизации кислородной емкости крови. Несмотря на выраженную гипоксемию, уровень ЭПО может оставаться в пределах нормы даже при сниженной концентрации гемоглобина [23]. Известно о 17 (29%) случаях макроцитоза у 58 больных ХОБЛ без признаков дыхательной недостаточности. Клинически значимой находкой оказалась корреляция между макроцитозом, степенью выраженности одышки и ОФВ₁ в подгруппе из 9 (36%) больных ХОБЛ, что, по-видимому, доказывает связь макроцитоза с ухудшением клинических показателей [24].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). В нескольких клинических и экспериментальных исследованиях показана роль активации нейрогуморальных механизмов у больных

ХОБЛ, которые предположительно вносят вклад в патогенез системных эффектов заболевания [25]. Увеличение секреции ЭПО наблюдалось у экспериментальных животных после введения ренина или ангиотензина II. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сопровождалось снижением уровня ЭПО. Связь активации РААС с развитием компенсаторного эритроцитоза у лиц с ХОБЛ продемонстрирована в исследовании D. Vlahakos и соавт. [26]. Уровни ренина и альдостерона у пациентов с эритроцитозом оказались в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Таким образом, предполагается, что различная степень активации РААС позволяет частично объяснить разные уровни гемоглобина у больных ХОБЛ с одной и той же степенью гипоксемии.

Другие аспекты анемии при ХОБЛ. ЭПО синтезируется прежде всего в почках и любое ухудшение гемодинамики, сопутствующее ХОБЛ, часто приводит к снижению почечного кровотока, вызывая дисбаланс в потребности и доставке кислорода, что влияет на синтез ЭПО [27].

Андрогены также могут стимулировать эритропоэз, оказывая непосредственное стимулирующее влияние на предшественники эритроцитов, или косвенно, путем активации РААС. Анемия нередко встречается у мужчин с гипогонадизмом или у лиц, получающих препараты, которые подавляют синтез андрогенов. Существуют доказательства, что у мужчин с ХОБЛ концентрация тестостерона ниже нормы; кроме того, его уровень снижается с возрастом [28]. Предполагается, что снижению уровня андрогенов в плазме крови способствуют хроническая гипоксия и лечение глюкокортикостероидами. В исследовании с участием 905 мужчин старше 65 лет показан высокий риск развития анемии у пациентов с низким уровнем тестостерона [29].

Считается, что ингибиторы АПФ снижают гематокрит. Теофиллин угнетает синтез эритроцитов, причем механизм этого является сложным и может быть результатом прямого ингибирования эритропоэза путем апоптоза, индуцированного данным препаратом, а не какого-либо эффекта, связанного с ЭПО [30].

Хорошо известно, что анемия сама служит причиной одышки и способствует ограничению функциональных возможностей. Повышенная утомляемость также частое явление как у больных ХОБЛ, так и у пациентов с анемией. Существует мнение, что анемия служит одной из наиболее легко устранимых причин усталости в целом. В исследовании с использованием шкалы для оценки выраженности одышки (Medical Research Council — MRC) выявлено, что у больных ХОБЛ с анемией одышка значительно более выражена и снижена переносимость физической нагрузки, оцененная с применением теста с 6-минутной ходьбой [9].

Существуют доказательства снижения продолжительности жизни больных ХОБЛ с анемией. Длительное наблюдение за

больными со стабильным течением ХОБЛ показало, что у пациентов с меньшей продолжительностью жизни уровни гематокрита значительно ниже, чем в отсутствие анемии [31]. Результаты исследования ANTADIR свидетельствуют, что гематокрит является важным предиктором выживаемости больных ХОБЛ, получавших длительную кислородную терапию. Трехлетняя выживаемость составила 24% у пациентов с гематокритом менее 35% и 70% у пациентов с гематокритом более 55% [11]. Множественный регрессионный анализ показал, что основными факторами риска смерти больных после 3 лет наблюдения были мужской пол, низкие уровни гемоглобина, гематокрита, гипоксемия и одышка. Высокая летальность характерна для больных с уровнем гемоглобина ≤ 110 г/л (чувствительность 95%, специфичность 85%) и гематокритом $\leq 33\%$ (чувствительность 97%, специфичность 89%) [32].

Лечение анемии при ХОБЛ. В предыдущих разделах мы попытались объяснить некоторые клинические и патофизиологические аспекты, которые могли бы повысить значение анемии у больных ХОБЛ, соответственно, обосновать необходимость ее коррекции у пациентов этого контингента. Тем не менее доказательства в пользу улучшения выживаемости больных с ХОБЛ после лечения анемии недостаточно [33]. Опубликованы результаты двух противоречивых исследований о пользе лечения анемии у больных ХОБЛ. Снижение минутного дыхательного объема зафиксировано практически у всех пациентов с тяжелым течением ХОБЛ после релаксации крови с целью лечения анемии [33]. Ранее исследование, проведенное этой же группой ученых, показало невозможность перевода с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание без коррекции анемии [34]. Варианты лечения анемии (препараты железа, комбинированная терапия), используемые при других хронических заболеваниях, таких как застойная СН, хроническая болезнь почек, еще недостаточно изучены у больных ХОБЛ. Неизвестно также, может ли лечение самой ХОБЛ, а именно коррекция хронического воспаления, оказать положительное влияние на показатели крови.

Заключение

Учитывая изложенное, можно прийти к выводу, что анемия нередко встречается у больных ХОБЛ, однако ее реальная распространенность у этого контингента пациентов остается неопределенной, а механизмы, способствующие ее возникновению, плохо изучены. Для решения этих вопросов, а также для определения тактики лечения больных ХОБЛ с анемией требуется проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15-54.
2. Белевский А.С. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.)*. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология*. 2013;3:5-19.
4. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2014;92(9):16-21.
5. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014;5(64):125-128.
6. Провоторов В.М., Первеева И.М., Перфильева М.В., Овсянников Е.С. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких и приобретенным андрогенодефицитом. *Журнал теоретической и практической медицины*. 2010;8(3):489.
7. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008.
8. World Health Organization. Nutritional anemias: report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series 405. Geneva: World Health Organization; 1968:1-37.

9. Cote C, Zilberberg M, Mody S, Dordelly L, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923-929. doi:10.1183/09031936.00137106.
10. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-829.
11. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128(3):1201-1208. doi:10.1378/chest.128.3.1201.
12. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker S. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):365-370. doi:10.1016/j.ijcard.2005.07.043.
13. Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital. *Rev Clin Esp*. 2007;207:383-387.
14. Halpern M, Zilberberg M, Schmier J, Lau E, Shorr A. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff. Resour Alloc*. 2006;16(4):17.
15. Shorr A, Doyle J, Stern L, Dolgitsier M, Zilberberg M. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Cur Med Res Opin*. 2008;24(4):1123-1130. doi:10.1185/030079908x280699.
16. Roy C. Anemia of Inflammation. *Hematology*. 2010;2010(1):276-280. doi:10.1182/asheducation-2010.1.276.
17. Gan W. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-580. doi:10.1136/thx.2003.019588.
18. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceed Am Thor Soci*. 2005;2(1):50-60. doi:10.1513/pats.200411-056sf.
19. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K, Hadzistavrou C, Vaiopoulos G, Aessopos A, Tassiopoulos T. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95(6):471-475. doi:10.1053/rmed.2001.1070.
20. Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Serra P. Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología*. 2010;46:12-19. doi:10.1016/s0300-2896(10)70057-0.
21. Sala E, Balaguer C, Villena C et al. Low Erythropoietin Plasma Levels during Exacerbations of COPD. *Respiration*. 2010;80(3):190-197. doi:10.1159/000264604.
22. Markoulaki D, Kostikas K, Papatheodorou G et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Int Med*. 2011;22(1):103-107. doi:10.1016/j.ejim.2010.07.010.
23. Tsantes A, Papadimitriou S, Tassiopoulos S et al. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2004;98(11):1117-1123. doi:10.1016/j.rmed.2004.04.002.
24. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: A brief report. *Respir Med*. 2007;101(2):349-352. doi:10.1016/j.rmed.2006.05.003.
25. Andreas S. Neurohumoral Activation as a Link to Systemic Manifestations of Chronic Lung Disease. *Chest*. 2005;128(5):3618-3624. doi:10.1378/chest.128.5.3618.
26. Vlahakos D, Kosmas E, Dimopoulou I et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1999;106(2):158-164. doi:10.1016/s0002-9343(98)00390-8.
27. Pham I, Andrivet P, Sediame S et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(2):103-109. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00774.x.
28. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L et al. Effects of Testosterone and Resistance Training in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):870-878. doi:10.1164/rccm.200305-617oc.
29. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S et al. Low Testosterone Levels and the Risk of Anemia in Older Men and Women. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1380. doi:10.1001/archinte.166.13.1380.
30. Tsantes A, Tassiopoulos S, Papadimitriou S et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(5-6):379-383. doi:10.1007/s00228-003-0640-0.
31. Celli B, Cote C, Marin J et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012. doi:10.1056/nejmoa021322.
32. Lima D, Coleta K, Tanni S, Silveira L, Godoy I, Godoy I. Potentially modifiable predictors of mortality in patients treated with long-term oxygen therapy. *Respir Med*. 2011;105(3):470-476. doi:10.1016/j.rmed.2010.08.012.
33. Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D. Importance of blood transfusion in anemic patients with COPD and unsuccessful weaning from respirator. *Med Klin*. 1999;Suppl 1:108-110.
34. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1824-1828. doi:10.1097/00003246-199811000-00022.

Поступила 02.03.2015