

СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ ЭРИТРОЦИТОЗ И АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н. Кузубова, доктор медицинских наук,
Е. Привалова, кандидат медицинских наук,
О. Титова, доктор медицинских наук,
Н. Егорова
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П. Павлова
E-mail: doc.priv.2@rambler.ru

Целью исследования были оценка эритроцитарных параметров у больных со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сравнении с показателями в контрольной группе (здоровые) и референсными значениями. Для больных ХОБЛ наиболее характерны изменения красной крови в виде эритроцитоза и усиления гемоглобинообразования, что отражает адекватный ответ органов кровотока на гипоксию. Анемия при этом заболевании встречается значительно реже.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эритроцитоз, анемия.

Известно, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) формируются системные проявления, в том числе изменения красной крови [1, 2]. В настоящее время для описания изменений красной крови у больных ХОБЛ используются преимущественно 2 термина – эритроцитоз и полицитемия [3]. Под термином «полицитемия» подразумевается чрезмерная продукция красных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов, в то время как эритроцитоз характеризуется увеличением числа только красных клеток. Таким образом, правильнее использовать термин «эритроцитоз» [4]. Последний может развиваться при любой бронхолегочной патологии, сопровождающейся гипоксемией, и классифицируется как относительный (без повышения гематокрита), так и абсолютный (с повышением гематокрита) [3, 4]. Формирование симптоматического эритроцитоза при ХОБЛ относится к хроническим адаптивным реакциям и является вторичным [4, 5].

С целью оценки показателей красной крови сотрудниками НИИ пульмонологии были проанализированы лабораторные показатели у 84 пациентов, обследованных в 2007–2010 гг. Референсные значения исследуемых параметров представлены в табл. 1.

Для оценки эритроцитарных показателей были отобраны 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Основную группу составили мужчины (n=64), у которых был установлен диагноз ХОБЛ. В группе сравнения (контрольная) были здоровые обследованные (n=20). Измерение эритроцитарных и лейкоцитарных показателей проводилось с использованием гематологического анализатора Sismex XT-2000i.

У больных ХОБЛ были достоверно более высокие эритроцитарные показатели, чем у здоровых. Ряд эритроцитарных показателей в основной группе превышал референс-

ные значения (см. табл. 1). В основной группе среднее число эритроцитов составило $4,8 \pm 0,06 \cdot 10^{12}/л$. У 42% пациентов с ХОБЛ число эритроцитов крови было выше, а у 5% – ниже референсных значений (табл. 2). Число эритроцитов у здоровых в среднем составило $4,50 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$ и у 90% обследованных контрольной группы соответствовало референсному интервалу, что было достоверно ниже показателей при ХОБЛ.

У больных ХОБЛ концентрация гемоглобина в крови составила $149,3 \pm 1,8$ г/л и соответствовала референсным значениям в 69% случаев, а в 23% случаев была повышена. Более низкая концентрация гемоглобина отмечалась у здоровых ($132,0 \pm 2,1$ г/л). Показатель гематокрита при ХОБЛ составил в среднем $43,7 \pm 0,5\%$ и соответствовал нормальным значениям в 74% случаев, в 12% он был ниже и в 14% – выше референсных значений. Средний объем эритроцита у пациентов с ХОБЛ составил $90,0 \pm 0,8$ фл и в 94% случаев соответствовал норме. Значения среднего объема эритроцита пациентов с ХОБЛ превышали показатели у здоровых (см. табл. 2).

В основной группе среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) составило $30,7 \pm 0,3$ пг; в 61% случаев

Таблица 1
Референсные интервалы эритроцитарных показателей

Эритроцитарный показатель	Референсный интервал
RBC, $\cdot 10^{12}/л$:	
мужчины	4,0–5,0
женщины	3,9–4,7
HGB, г/л:	
мужчины	130–160
женщины	120–140
HCT, %	40–48
MCV, фл	80–100
MCH, пг	27–31
MCHC, г/дл	30,0–38,0
RDW-SD, фл	37–47

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW-SD – ширина распределения эритроцитов.

Таблица 2
Эритроцитарные показатели у обследованных (M \pm m)

Показатель	Больные ХОБЛ	Здоровые
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	$4,8 \pm 0,06^*$	$4,5 \pm 0,09$
HGB, г/л	$149,3 \pm 1,8^{**}$	$132 \pm 2,1$
HCT, %	$43,7 \pm 0,5^{**}$	$38,9 \pm 0,7$
MCV, фл	$90,0 \pm 0,8^{**}$	$85,2 \pm 0,9$
MCH, пг	$30,7 \pm 0,3^{**}$	$28,7 \pm 0,3$
MCHC, г/дл	$34,2 \pm 0,1$	$33,7 \pm 0,2$
RDW-SD, фл	$46,0 \pm 0,6^{**}$	$41,7 \pm 0,9$

Примечание. Здесь и в табл. 3: * $p < 0,01$; ** $p < 0,0001$ – при сравнении с некурящими здоровыми (тест Манна–Уитни).

оно соответствовало норме, в 34% было выше и в 5% – ниже нормы. У здоровых этот показатель составил $28,7 \pm 0,3$ пг и в 90% соответствовал референсному интервалу. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) у больных ХОБЛ находилась в пределах референсных значений в 99% случаев и составила $34,2 \pm 0,1$ г/дл. Среднее значение ширины распределения эритроцитов (RDW-SD) при ХОБЛ составило $46,0 \pm 0,6$ фл. В основной группе нормальные значения данного показателя выявлялись у 62% больных, у 37% обследованных отмечено повышение анизозитоза эритроцитов. Показатели анизозитоза при ХОБЛ были достоверно выше, чем у здоровых ($p < 0,0001$). Таким образом, у больных ХОБЛ в отличие от здоровых обследованных выявлены изменения ряда эритроцитарных параметров и интенсивности гемоглобинообразования (RBC, HCT, RDW-SD) с тенденцией к эритроцитозу (см. табл. 2).

ХОБЛ традиционно рассматривается как причина эритроцитоза, высокого уровня гематокрита и гемоглобина, однако результаты исследований последних лет свидетель-

ствуют о частоте встречаемости анемии у пациентов данной группы [6, 7]. Эта проблема стала привлекать внимание ученых после публикации данных исследования ANTADIR, в котором была выявлена обратная взаимосвязь между уровнем гематокрита и выживаемостью при ХОБЛ [8]. Так, у пациентов с гематокритом $< 35\%$ 3-летняя выживаемость составляла лишь 24%, в то время как при гематокрите $> 55\% - 70\%$. Таким образом, повышение показателя гематокрита отражает усиление эритропоэза в ответ на гипоксию и является более благоприятным прогностическим признаком при ХОБЛ.

Анемия, как и эритроцитоз, при ХОБЛ является вторичной [4, 9]. Литературные данные свидетельствуют о более высокой распространенности анемии среди пациентов с обострением ХОБЛ – до 23% [7], в то время как при стабильном течении анемия встречается реже. У обследованных нами пациентов со стабильным течением ХОБЛ анемия встречалась в 5% случаев.

По генезу анемия у больных ХОБЛ относится к так называемой анемии хронических заболеваний (АХЗ), ведущую роль в ее развитии играет системное воспаление [7, 10]. С увеличением уровня воспалительных цитокинов связывают сокращение выживаемости красных клеток, резистентность клеток костного мозга к эритропоэтину и нарушение мобилизации ретикулоэндотелиальных запасов железа [7, 11].

Тяжесть анемии находится в прямой зависимости от продолжительности и степени выраженности воспаления, что обусловлено снижением массы железа (Fe), доступной для эритропоэза [12]. При хроническом воспалении повышенная способность мононуклеаров поглощать Fe сочетается с высокой концентрацией в циркулирующей крови интерлейкина (ИЛ), под действием которого нейтрофилы интенсивно синтезируют лактоферрин [13, 14]. Этот протеин связывает свободное железо, высвобождаемое при деструкции отмирающих красных кровяных клеток, и в повышенных количествах транспортирует его к мононуклеарам, которые захватывают и удерживают данный микроэлемент [13, 15]. Кроме того, дефициту Fe способствует повышенный уровень ИЛ6, при воспалении вызывая индукцию гепсидина гепатоцитами, уменьшение абсорбции Fe в кишечнике и увеличение его секвестрации в макрофагах, что приводит к снижению продукции гемоглобина зрелыми эритроцитами [6, 15]. Повышение уровня гепсидина напрямую связано с сокращением жизни красных клеток и снижением чувствительности эритроидных клеток костного мозга к эритропоэтину [4, 15]. Таким образом, хроническое воспаление способствует уменьшению содержания Fe в эритроцитах, способствуя гипохромии и микроцитозу эритроцитов [12].

Проведенное нами исследование также подтверждает общую тенденцию к формированию анемии при неблагоприятном течении ХОБЛ. Согласно полученным результатам, у пациентов с ХОБЛ IV стадии выявляются достоверно более низкие значения среднего содержания гемоглобина в эритроците по сравнению с таковыми у больных при легком и среднетяжелом течении заболевания ($p < 0,01$). Этот показатель у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ составил в среднем $32,1 \pm 0,5$ пг, при поздних стадиях – $30,5 \pm 0,5$ пг.

Умеренное повышение числа лейкоцитов ($p < 0,01$) и моноцитов ($p < 0,0001$) служит проявлением хронического воспалительного процесса при ХОБЛ, существующего даже в период стабильного течения заболевания. Наиболее вы-

Таблица 3

Содержание гранулоцитов и моноцитов периферической крови у обследованных, $\cdot 10^9/\text{л}$ ($M \pm m$)

Показатель, $10^9/\text{л}$	Больные ХОБЛ	Здоровые
Лейкоциты	$8,0 \pm 0,2^*$	$6,7 \pm 0,3$
Моноциты	$0,7 \pm 0,02^{**}$	$0,5 \pm 0,05$
Лимфоциты	$2,5 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,1$
Эозинофилы	$0,2 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,04$
Нейтрофилы	$4,6 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,2$

Таблица 4

Лабораторные признаки дефицита железа [16]

Латентный дефицит железа	Железодефицитная анемия
HGB $> 120 - 130$ г/л	HGB $< 120 - 130$ г/л
RBC, MCHC, RET% – норма	RBC – норма или понижение
MCH, MCV – норма или незначительное понижение	RET% – норма или понижение
RDW – повышение	MCV, MCH, MCHC – понижение RDW – повышение
Концентрация ферритина < 22 нг/мл	Концентрация ферритина < 22 нг/мл

Таблица 5

Дифференциальная диагностика АХЗ и ЖДА [17]

Показатель	АХЗ	ЖДА и латентный дефицит Fe	ЖДА + АХЗ
HGB	$> N$	$< N$ или N	$< N$ или N
Сывороточное железо	\downarrow или N	\downarrow	\downarrow
sTfR	\downarrow или N	\uparrow	N
Ферритин	\uparrow или N	\downarrow	N
Сывороточный гепсидин	\uparrow	\downarrow	N

Примечание. sTfR – растворимые рецепторы к трансферрину.

сокое число нейтрофилов отмечалось у пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ. Взаимосвязь уменьшения среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней его концентрации с повышением числа нейтрофилов периферической крови ($p < 0,01$) отражает угнетающее воздействие воспаления на процессы гемоглобинообразования по мере прогрессирования ХОБЛ (табл. 3).

Использование современных гематологических анализаторов открывает широкие возможности для скрининговой диагностики железодефицитной анемии (ЖДА), которая встречается у больных ХОБЛ наряду с АХЗ. В табл. 4 представлены наиболее информативные критерии дифференциальной диагностики ЖДА при ХОБЛ [16]. Так, о ЖДА или латентном дефиците Fe свидетельствуют анизоцитоз эритроцитов (RDW) и снижение концентрации ферритина [13, 17]. Анализ литературных и собственных данных позволяет выделить наиболее информативные лабораторные параметры анемии при ХОБЛ (табл. 5). Этот диагностический алгоритм более приемлем для крупных стационаров, однако при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания высока частота госпитализаций, что делает реальным проведение квалифицированной диагностики. Лабораторные признаки дефицита Fe в сочетании с подавлением эритропоэза у больных ХОБЛ являются показанием для назначения препаратов Fe совместно с активной противовоспалительной терапией.

Таким образом, эритроцитоз является более благоприятным прогностическим признаком для больных ХОБЛ и носит компенсаторный характер. Анемия свидетельствует о декомпенсации основного заболевания и связана как с нарушением метаболизма Fe, так и с угнетением эритропоэза на поздних стадиях ХОБЛ. Выявление анемии у больного ХОБЛ следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак, требующий уточнения ее генеза и проведения адекватной патогенетической терапии.

Литература

1. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. <http://www.gdckopd.org/GOLD Report 2011 Feb 21.pdb>.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Рус. мед. журн. – 2008; 16 (2): 58–65.
3. Golde D., Adamson G. Polycythemia: Mechanisms and Management American College of Physicians // Ann. Int. Med. J. – 1981; 95: 72–3.
4. Hodges V., Rainey S., Lappin T. et al. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis // Critical Rev. Oncol. Hematol. – 2007; 64: 139–58.
5. Чучалин А.Г. Респираторная медицина Т. I, II / М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007; 797: 813.
6. Raj D. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease j. semarthrit // Hematologic. – 2008; 1: 382–88.
7. Carroz K. Anemia in COPD: Should It Be Taken Into consideration? // Arch. Bronconeumol. – 2007; 43 (7): 392–400.
8. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007; 2: 104–12.
9. Гринфельд Е.С. Анемия у лиц пожилого возраста // Рус. мед. журн. – 2008; 29: 1944–8.
10. Rehu M., Ahonen S., Punnonen K. The diagnostic accuracy of the percentage of hypochromic red blood cells (%HYPOM) and cellular hemoglobin in reticulocytes (CHR) in differentiating iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases // Clin. Chim. Acta. – 2011; 412: 1809–13.
11. Розанова О.Е., Бубнова Л.Н. Цитокинопосредованные аспекты иммунопатогенеза апластической анемии // Цитокины и воспаление. – 2005; 4 (4): 34–8.
12. Cavill I., Auerbach M., Bailie G. et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations // Curr. Med. Res. Opin. – 2006; 22: 731–9.
13. Davis S., Littlewood T. The investigation and treatment of secondary anaemia // Blood Rev. – 2012; 26: 65–71.
14. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе // Трудный пациент. – 2011; 11: 4–14.
15. Singh B., Arora S., Agrawal P. et al. Hcpidin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism // Clin. Chim. Acta. – 2011; 412: 823–30.
16. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Длогов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. Метод. рекомендации / Триада. – 2007: 110.
17. Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике терапевта // Рус. мед. журн. – 2009; 23: 1517–33.
18. Sarah L. Davis, T.J. Littlewood The investigation and treatment of secondary anaemia // Blood Rev. – 2012; 26: 65–71.

SYMPTOMATIC ERYTHROCYTOSIS AND ANEMIA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N. Kuzubova, MD; E. Privalova, Candidate of Medical Sciences;

O. Titova, MD; N. Egorova, Candidate of Medical Sciences

Pulmonology Research Institute, I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

The purpose of the investigation was to estimate erythrocytic parameters in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) versus those in the control group (healthy individuals) and reference values. The patients with COPD most commonly showed changes in red blood cells as erythrocytosis and enhanced hemoglobin formation, which reflects an adequate response of hemopoietic organs to hypoxia. Anemia occurs considerably rarely in this disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, erythrocytosis, anemia.