

О.М. Радченко, О.В. Федик

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА АНЕМІЯ (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме

Частота розвитку анемії в пацієнтів із ХОЗЛ дотепер остаточно невідома, дані щодо поширеності значно різняться (6,6-50%). Анемія у хворих на ХОЗЛ зумовлена множинними причинами (тривале запалення, гіпоксія, ендогенна інтоксикація, порушення обміну заліза, пригнічення продукції еритропоєтину та реакції на нього, гормональний і вітамінний дисбаланс). Наявність анемії спотворює клініку ХОЗЛ, маскуючи основні клінічні прояви. Анемія зумовлює частішу потребу в госпіталізації та погіршує перебіг ХОЗЛ. Існує потреба подальшого вивчення механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ, зв'язків анемії з важкістю захворювання, дихальною недостатністю, клінічним перебігом і шляхів оптимізації тактики ведення пацієнтів із ХОЗЛ та анемією.

Ключові слова

ХОЗЛ, анемія, частота, механізми, перебіг хвороби.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності і смертності в усьому світі та становить значну економічно-соціальну проблему. За прогнозами, до 2030 року ХОЗЛ посяде третє місце серед причин смертності у світі [10]. Незважаючи на встановлені патогенетичні шляхи розвитку ХОЗЛ, ефективність його лікування є невисокою і не задовольняє ні практичних лікарів, ні науковців. Причинами цього є поліфенотипність хвороби, що може визначатись супутніми станами — анемічним синдромом, ожирінням, цукровим діабетом тощо. Особливості перебігу ХОЗЛ за умов анемії не визначені, та не розроблені рекомендації щодо ведення таких пацієнтів, що зумовило доцільність такого огляду.

Мета дослідження — вивчення сучасних поглядів на особливості впливу анемії на перебіг ХОЗЛ на тлі проведеного огляду літератури в базі PubMed (близько 500 посилань) та вітчизняних джерел за ключовими словами «ХОЗЛ + анемія (анемічний синдром)».

Результати та обговорення

За даними літератури, анемія у хворих на ХОЗЛ вважається незалежним прогностичним фактором передчасної смертності та госпіталізації, негативно впливає на ефективність

лікування, клінічний перебіг ХОЗЛ і прогноз [12, 21, 24, 41, 45]. За умов анемії виявлено на 25% вищу частоту госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ [14]. Рівень смертності був у 2 рази вищий за умов анемії [11, 13]. Трирічна смертність становила 36% у пацієнтів з анемією проти 7% без анемії [32]. За одними даними, анемія була фактором ризику внутрішньолікарняної смертності у важких хворих на ХОЗЛ, які потребували штучної вентиляції легень [24], але за іншими, вона підвищувала смертність у всіх пацієнтів із ХОЗЛ [18, 23, 29]. Особливо значним вплив анемії був серед пацієнтів старшого віку, в яких рівень смертності був у 2 рази вищим [13], а ХОЗЛ за її умов перебігає з нечіткою клінікою [4]. Ступінь важкості анемії зростав у міру прогресування ХОЗЛ [3].

Заслуговує на увагу дослідження зв'язку між смертністю хворих на ХОЗЛ і рівнем гематокриту (Ht), у якому взяли участь пацієнти, що отримували тривалу оксигенотерапію (ANTADIR). Встановлено, що зниження рівня Ht у пацієнтів із ХОЗЛ було пов'язано з частішою госпіталізацією, і його зменшення визнано незалежним чинником вкорочення тривалості життя (3-річне виживання 24% при Ht<35% і 70% — при Ht>55%) [37].

Літературні дані щодо епідеміології, діагностики та лікування анемії у хворих на ХОЗЛ не-

© О.М. Радченко, О.В. Федик

численні і суперечливі [23, 29], а поширеність анемії при ХОЗЛ до цього часу остаточно невідома. За різними даними, вона становить від 6,6 до 50% [7, 15, 39]. Частота анемії в пацієнтів із ХОЗЛ аналогічна частоті за умов хронічної серцевої недостатності (23%) [36]. У центральному регіоні Росії поширеність анемії при ХОЗЛ досягала 26,5% та частіше реєструвалась серед жінок (33,7%), ніж серед чоловіків (20,7%), причому в жінок анемія розвивалася в більш молодому віці [6]. В українському дослідженні залізодефіцитна анемія траплялась у 6,4%, а анемія хронічного захворювання (АХЗ) — у 16,3% пацієнтів [2]. За власними даними, серед 470 пацієнтів із ХОЗЛ анемія спостерігалася в 31,6%, частіше серед чоловіків похилого віку [5].

Оптимальний поріг гемоглобіну (Hb) для пацієнтів із ХОЗЛ досі обговорюється. Зазвичай рівень Hb > 100 г/л вважається «безпечною зоною», однак це не може бути правильним для хворих на ХОЗЛ [24]. Було запропоновано значення норми Hb > 143 г/л для жінок і > 151 г/л для чоловіків із ХОЗЛ [31]. Описано, що зменшення рівня Hb < 120 г/л було пов'язано з підвищеним ризиком смерті в інтубованих пацієнтів із ХОЗЛ [9]. У пацієнтів із важкими загостреннями ХОЗЛ, які перебували у відділенні інтенсивної терапії на штучній вентиляції легень і померли впродовж 30 днів, рівень Hb становив 123 г/л, тому автори вважають, що безпечний рівень Hb для хворих на ХОЗЛ повинен бути вищим, ніж його стандартні показники [20].

Механізми розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ також остаточно не встановлені. В одних випадках вона може бути зумовлена наявністю інших патологічних станів (дефіцити заліза, вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти, злоякісні пухлини, гемобластози тощо) і трактуватися як істинна коморбідність. При виключенні зазначених станів можна говорити про патогенетичний зв'язок анемії з ХОЗЛ, оскільки в 70% пацієнтів анемія була патогенетично пов'язана з ХОЗЛ [16]. На думку більшості авторів, анемія у хворих на ХОЗЛ переважно є АХЗ із множинними причинами розвитку, до яких включені порушення обміну заліза, пригнічення продукції еритропоєтину та реакції на нього, сповільнення проліферації еритроїдних клітин-попередників, зниження тривалості життя еритроцитів [39, 40, 42]. Рівень еритропоєтину був значно вищим за умов анемії, ніж без неї, у хворих на ХОЗЛ II-III ступенів і вищим під час ремісії, ніж при загостренні, а його рівень обернено корелював із сатурацією кисню [25].

Провідною патогенетичною ланкою виникнення АХЗ вважається тривале активне запалення. У хворих на ХОЗЛ виявлявся підвищений рівень маркерів запалення: цитокінів (IL (інтерлейкін)-6, -10, -8), TNF-α (туморнекротичний фак-

тор), гамма-інтерферон; адипокінів (лептин), інших білків гострої фази (СРП (С-реактивний протеїн), фібриноген, сурфактантний протеїн D, сироватковий амілоїд А); клітинних елементів (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити) [43, 45]. INF-γ (інтерферон-γ) підвищує експресію транспортного білка — двовалентного металотранспортера (divalent metal transporter, DMT)-1, унаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами та знижується експресія феропортину, який є експортером заліза з макрофагів [33]. У таких умовах залізо затримується в макрофагах і стає недоступним для еритропоезу. Інтерлейкіни -1β та -1α, TNF-α пригнічують продукцію еритропоєтину, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку [26]. Зменшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) і середньої його концентрації (MCHC) асоціювалось із підвищенням числа нейтрофілів крові [3]. Унаслідок активації запальних процесів також стимулюється синтез печінкою гепсидину — поліпептиду, який є основним регулятором гомеостазу заліза в організмі [44]. Тому АХЗ, як правило, супроводжується зниженням вмісту заліза в сироватці крові при нормальному чи підвищеному його вмісті в ретикулоендотеліальній системі.

Одним із механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ вважають також гормональний дисбаланс: описано, що старші чоловіки зі зниженим рівнем тестостерону мають підвищений ризик розвитку анемії [10], що підтвердилось у нашому дослідженні [5]. Перспективним вважається дослідження впливу вмісту вітаміну D на ризик розвитку анемії, оскільки встановлено кореляцію між концентрацією вітаміну D у крові та рівнем гемоглобіну [35].

Ще одним механізмом розвитку анемії при ХОЗЛ може бути вплив фармакологічних препаратів, зокрема тих, що діють через систему ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS), оскільки ангіотензин II є фактором росту еритроїдних попередників у кістковому мозку та стимулятором секреції еритропоєтину. Вплив на RAAS через інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину, які призначаються при супутній артеріальній гіпертензії, може пояснити частіший розвиток анемії в таких пацієнтів [28]. Описано також пригнічувальний вплив теофіліну на еритропоез, що можливо через посилений апоптоз еритроїдних клітин-попередників без зміни вмісту еритропоєтину [43].

Дотепер остаточно не встановлені характеристики анемії при ХОЗЛ. За даними дослідження ANTADIR (2005) та Portillo K. (2013), анемія у хворих на ХОЗЛ була частіше легкого чи середнього ступенів важкості, нормоцитарною, нормохромною, але спостерігалась мікроцитар-

на гіпохромна зі зниженням вмісту заліза, нормальним чи підвищеним рівнем трансферину, нормальним чи підвищеним рівнем феритину [34, 37]. За іншими даними, у 85,1% хворих на ХОЗЛ спостерігався залізодефіцитний характер анемії, а лише в 14,9% — нормоцитарний нормохромний. Важливо, що це залежало від статі. Так, у жінок із ХОЗЛ частіше спостерігалася залізодефіцитна анемія (61,9%), тоді як у чоловіків — нормохромна (54,5%) [6].

Описано також макроцитарний характер анемії при ХОЗЛ, однак точний механізм цього залишається незрозумілим [27]: збільшення середнього об'єму еритроцитів (MCV — mean cell volume) описано у 29-44,7% пацієнтів із ХОЗЛ [38, 43]. Значення збільшення розмірів еритроцитів також є дискусійним, хоча вважається, що збільшення розміру еритроцитів і розвиток анізоцитозу є маркерами несприятливого перебігу ХОЗЛ [38]. Не було встановлено зв'язку між рівнем сироваткового еритропоєтину і макроцитозом, еритроцитозом і вираженістю гіпоксемії [43], хоча в пацієнтів із ХОЗЛ, які не курять, середній об'єм еритроцита (MCV) корелював з об'ємом форсованого видиху за 1 с та ступенем задишки [38]. Однією з причин макроцитозу може бути носійство еритроцитами фетального Hb, що корелює з макроцитозом [43].

Описано, що ХОЗЛ також супроводжується змінами морфології еритроцитів, що стосується перебудови цитоскелета, ультраструктурних змін, зниження стійкості до окисного стресу [1], причому вираженість таких змін залежить від ступеня порушень вентиляційної функції легень [38].

Розвиток анемії впливає і на клінічні прояви ХОЗЛ, змінюючи їх і ускладнюючи діагностику. У таких пацієнтів скарги на втому та задишку виходять на перший план, негативно впливаючи на якість життя [16]. Анемія істотно погіршувала психічне здоров'я, більшою мірою в жінок, а фізичні характеристики життя погіршувались незалежно від статі; анемія проявлялась поганим самопочуттям, швидшою втомлюваністю і частішою потребою госпіталізації [6]. У пацієнтів із ХОЗЛ за умов анемії була більш виражена за-

дишка і знижена толерантність до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходьби [30]. Такі пацієнти мали менший об'єм форсованого видиху за 1 с, ніж хворі без анемії та еритроцитозом, у них зафіксовано більшу частоту заострень, ніж у хворих інших груп [2].

Лікування анемії при ХОЗЛ також дотепер остаточно не узгоджено, у літературі є суперечливі дані [17, 22, 35]. За одними даними, ефективною є комбінація препаратів заліза з еритропоєтином, зокрема тримісячний курс сорбіферу з еритропоєтином, причому ефективність лікування жінок була нижчою [6]. За іншими — до речності терапії залізом сумнівна, оскільки мікроорганізми і пухлинні клітини використовують залізо для свого росту, а призначення препаратів заліза і B_{12} неефективне і лише затягує виявлення основної причини анемії і відповідну терапію. Як правило, не виникає потреби в гемотрансфузіях навіть у випадках тяжкої анемії, оскільки вона розвивається поступово. У таких пацієнтів не слід також прагнути швидше скоригувати тяжку анемію, оскільки виникає ризик подальшої гіперволемії і серцевої недостатності. Водночас ведуться дослідження ефективності нових напрямків лікування анемії у хворих на ХОЗЛ, зокрема пряме пригнічення активності гепцидину антитілами, застосування антитіл до рецептора IL-6, використання вітаміну D в осіб віком >60 років.

Висновки

Частота розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ дотепер остаточно невідома, дані щодо поширеності значно різняться (6,6-50%). Анемія у хворих на ХОЗЛ переважно зумовлена множинними причинами (тривале запалення, гіпоксія, ендогенна інтоксикація, порушення обміну заліза, пригнічення продукції еритропоєтину та реакції на нього). Наявність анемії спотворює клініку ХОЗЛ, маскуючи основні клінічні прояви. Існує потреба подальшого вивчення механізмів розвитку анемії при ХОЗЛ, зв'язків анемії з важкістю захворювання, дихальною недостатністю, клінічним перебігом і шляхів оптимізації тактики ведення пацієнтів із ХОЗЛ та анемією.

Список використаної літератури

1. Довгий П.Г., Забияков Н.А. Изменения эритроцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // Геронтология. — 2013. — № 1 (3). — С. 3-26.
2. Ковчун А.В., Кмита В.В., Приступа Л.Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів // Lviv Clinical Bulletin. — 2018. — Vol. 4 (24). — Р. 33-38.
3. Кузубова Н., Привалова Е., Титова О. Симптоматический эритроцитоз и анемия при хронической обструктивной болезни легких // Врач. — 2013. — № 2. — С. 29-31.
4. Островський М.М., Герич П.Р. До питань поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ // Український пульмонологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 19-24.

5. Радченко О.М., Федик О.В. Поширеність поєднання хронічного обструктивного захворювання легень з анемією // Матеріали науково-практичної конференції з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю від дня народження акад. Л.Т. Малої «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». — Харків, 2019. — С. 206.
6. Ульянова М.И. Гендерные аспекты клиники и лечение больных хронической обструктивной болезнью легких и анемией // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Воронеж, 2017. — 22 с.
7. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease: an insight into its prevalence and pathophysiology / A.K. Boutou, N.S. Hopkinson, M.I. Polkey et al. // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2015. — Vol. 128. — P. 283-295.
8. Andreassen H., Vestibo J. COPD as a systemic disease: an epidemiological perspective // *European Respiratory Journal*. — 2003. — Vol. 22. — P. 1-5.
9. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation / L. Rasmussen, S. Christensen, P. Lenler-Petersen, S.P. Johnsen // *Clin. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 3. — P. 1-5.
10. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease / M. Ferrari, L. Manea, K. Anton et al. // *Pulm. Med.* — 2015. — Vol. 8. — P. 15-58.
11. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor / A.K. Boutou, S. Karrar, N.S. Hopkinson et al. // *Respiration*. — 2015. — Vol. 85. — P. 126-131.
12. Anemia as a clinical marker of stable chronic obstructive pulmonary disease in the Korean obstructive lung disease cohort / O.I. Yeon-Mok, P. Joo Hun, K. Eun-Kyung et al. // *J. Thorac. Dis.* — 2017. — Vol. 9. — P. 5008-5016.
13. Anemia costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / M.T. Halpern, M.D. Zilberberg, J.K. Schmier et al. // *Cost. Eff. Resour. Alloc.* — 2006. — Vol. 4. — P. 4-17.
14. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: A readmission prognosis factor / R. Barba, G.G. de Casasola, J. Marco et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2012. — Vol. 28. — P. 617622.
15. Anemia in COPD and related factors / A. Fidan, M. Tokmak, N. Kiral et al. // *Chest*. — 2010. — 138; doi: 10. 1378.
16. Anemia in COPD: Prevalence, pathogenesis, and potential impact / M. Sarkar, P. Rajta, J. Khatana et al. // *Lung India*. — 2015. — Vol. 32, № 2. — P. 142-151.
17. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia / B.J. Sasu, K.S. Cooke, T.L. Arvedson et al. // *Blood*. — 2010. — Vol. 115, № 17. — P. 3616-3624.
18. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD / A.P. Toft-Petersen, C. Torp-Pedersen, U.M. Weinreich, B.S. Rasmussen // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2016. — Vol. 11. — P. 2813-2820.
19. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease / B. Schönhofner, M. Wenzel, M. Geibel et al. // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1824-1828.
20. Clinical characteristics associated with adverse events in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study / I.G. Stiell, C.M. Clement, S.D. Aaron et al. // *CMAJ*. — 2014. — Vol. 186. — P. 193-204.
21. Comorbidities of COPD / A. Cavaillès, B. Dixmier, F. Goupil et al. // *European Respiratory Review*. — 2013. — Vol. 22. — P. 454-759.
22. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease / S.N. Song, N. Tomosugi, H. Kawabata et al. // *Blood*. — 2010. — Vol. 116, № 18. — P. 3627-3634.
23. Effect of Anemia on Mortality in Mechanically Ventilated Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S.K. Gadre, A.S. Jhand, S. Abuqayas et al. // *J. Intensive Care Med.* — 2017. — Vol. 1.
24. Ergun B., Ergun R. Impact of anemia on short-term survival in severe COPD exacerbations: a cohort study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2016. — Vol. 11. — P. 1775-1783.
25. Evaluation of erythropoietin hormone in COPD patients during exacerbation and after remission / G. Ahmed, E. Gazzar, F. Gehan et al. // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. — 2017. — Vol. 66. — P. 27-32.
26. Faguin W.C., Schneider T.J., Goldberg M.A. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production // *Blood*. — 1992. — Vol. 79, № 8. — P. 1987-1994.
27. Garcia-Pachon E., Padilla-Navas I. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: A brief report // *Respir. Med.* — 2007. — Vol. 101. — P. 349-352.
28. Hematocrit-lowering effect following inactivation of rennin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers / K.P. Marathias, B. Agroyannis, T. Mavromoustakos et al. // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 4. — P. 483-486.
29. Hemoglobin and mortality in patients with COPD / S.C. Park, Y.S. Kim, Y.A. Kang et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2018. — Vol. 13. — P. 1599-1605.
30. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD / C. Cote, M.D. Zilberberg, S.H. Mody et al. // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 923-929.
31. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long term survival in COPD with chronic respiratory failure / F. Kollert, A. Tippelt, C. Müller et al. // *Respir. Care*. — 2013. — Vol. 58. — P. 1204-1212.
32. Import. of comorbidities in the anemia of COPD / A.M. Menouab, J. Painab, C. Pivettec et al. // *Rev. Mal. Respir.* — 2016. — Vol. 33. — P. 565-572.
33. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and regradation / C. Brasse-Langel, Z. Karim, P. Letterton et al. // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140, № 4. — P. 1261-1271.
34. Portillo K., Martinez-Rivera C., Ruiz-Manzano J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? // *Int. J. Clin. Pract.* — 2013. — Vol. 67. — P. 558-565.
35. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation / T.S. Perlstein, R. Pande, N. Berliner, G.J. Vanasse // *Blood*. — 2011. — Vol. 117, № 10. — P. 2800-2806.
36. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases / M. John, A. Lange, S. Hoernig et al. // *Anker Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 34-43.
37. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy / A. Chambellan, E. Chailleux, T. Similowski et al. // *ANTADIR Observatory Group.Chest*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1201-1208.
38. Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.E. Tsantes, S.I. Papadimitriou, S.T. Tassiopoulos et al. // *Respiratory Medicine*. — 2004. — Vol. 98. — P. 1117-1123.
39. Sarkar M., Rajta P.N., Khtana G. Anemia in COPD receptor regulation of erythropoietin production // *Lung India*. — 2015. — Vol. 32. — P. 229-237.
40. Study the relationship of erythropoietin and chronic obstructive pulmonary disease / R. Korashy, Y. Armin, H. Moussa et al. // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. — 2012. — Vol. 61. — P. 53-57.
41. Influence of anemia on one-year exacerbation rate of patients with COPD-PH / W. Xiong, M. Xu, B. Pudasaini et al. // *BMC Pulm. Med.* — 2018. — Vol. 18, № 1. — P. 143.
42. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD / T. Similowski, A. Agustí, W. Mac Nee et al. // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 390-396.
43. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production / A.E. Tsantes, S.T. Tassiopoulos, S.I. Papadimitriou et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59. — P. 379-383.
44. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1011-1023.
45. Yohannes A.M., Ersler W.B. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality // *Respir. Care*. — 2011. — Vol. 56, № 5. — P. 644-652.

Надійшло до редакції 18.11.2019 р.