

Литература

1. Гулин, А. В. Базовые алгоритмы реаниматологии детского возраста / А. В. Гулин, М. П. Разин, И. А. Турабов. – Архангельск, 2012. – 120 с.

References

1. Gulin A. V., Razin M. P., Turabov I. A. Bazovye algoritmy reanimatologii detskogo vozrasta. Arhangel'sk; 2012. 120 p.

2. Розин, В. М. Острый аппендицит у детей. Федеральные клинические рекомендации / А. Ю. Разумовский, А. Ф. Дронов, А. Н. Смирнов, М. А. Голованев : под ред. проф. В. М. Розина. – М., 2013. – 23 с.

2. Razumovsky A. Yu., Dronov A. F., Smirnov A. N., Golovanev M. A. Ostryj appendicit u detej. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. – pod red. prof. Rozi-nova V. M. Moskva; 2013. 23 p.

Сведения об авторах:

Разин Максим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Кировской ГМА; тел.: (8332)512679; e-mail: mprazin@yandex.ru

Скобелев Валентин Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением Кировской областной детской клинической больницы; тел.: (8332)621115; e-mail: mprazin@yandex.ru

Игнатьев Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центра патологии гемостаза Кировского НИИ гематологии и переливания крови; тел.: (8332)621115; e-mail: feb74@yandex.ru

Гулин Александр Васильевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Кировской областной детской клинической больницы; тел.: (8332)620238; e-mail: mprazin@yandex.ru

Сырчин Эдуард Федорович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Кировской областной детской клинической больницы; тел.: (8332)621115; e-mail: mprazin@yandex.ru

Счастливецва Ирина Петровна, ординатор отделения анестезиологии и реанимации Кировской областной детской клинической больницы; тел.: (8332)620238; e-mail: mprazin@yandex.ru

Батуров Максим Александрович, ассистент кафедры детской хирургии Кировской ГМА; тел.: (8332)512679; e-mail: mprazin@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2015

УДК 616.1

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10098>

ISSN – 2073-8137

ПРОБЛЕМА ДЕМАРКАЦИИ СИСТЕМНЫХ ЭФФЕКТОВ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Т. В. ЖДАНОВА, Л. А. МАСЛОВА, Е. Л. СЕЛЕЗНЕВА

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

THE PROBLEM OF DEMARCATION OF SYSTEMIC EFFECTS AND CONCOMITANT DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ZHDANOVA T. V., MASLOVA L. A., SELEZNEVA E. L.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется наличием легочных и системных симптомов. К последним относят: сердечно-сосудистую патологию, эритроцитоз или анемию, снижение массы тела и др. В основе патогенеза ХОБЛ лежит нейрогуморальная дисрегуляция, хроническая гипоксемия и воспаление. Дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы определяет развитие артериальной гипертензии, лево- и правожелудочковой недостаточности, изменений гематокрита. Имеется патогенетическая взаимосвязь между рядом описанных выше системных эффектов ХОБЛ, и в некоторых случаях необходимо отличать коморбидную патологию от симптомов одного заболевания.

Ключевые слова: нейрогуморальная регуляция, системные эффекты, эритроцитоз, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких

The presence of pulmonary and systemic symptoms, including cardiovascular pathology, polycythemia or anemia, weight loss and so on, is essential for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The pathogenesis of COPD based on neurohormonal dysregulation, chronic hypoxemia and inflammation. Dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system induces development of arterial hypertension, left and right ventricular insufficiency, impacts hematocrit. There is a pathogenetic link between the described systemic effects of COPD. It is important to distinguish the symptoms of comorbid pathology and signs of COPD.

Key words: neurohumoral regulation, systemic effects, erythrocytosis, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, связанное с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. Важнейшими патогенетическими факторами ХОБЛ, обуславливающими развитие основных симптомов заболевания, является хроническое воспаление и гипоксемия [7, 8, 26, 31, 36]. Помимо респираторных симптомов, больные ХОБЛ имеют многочисленные внелегочные проявления: эритроцитоз или анемию, патологию сердечно-сосудистой системы, снижение массы тела и др. [7, 8, 11, 12, 40]. Известно существование гетерогенных патофизиологических, клинических, рентгенологических проявлений заболевания с неодинаковым терапевтическим ответом, скоростью снижения легочной функции и уровнем выживаемости [5, 15, 23, 27, 33, 34, 43].

Наряду с этим, прогрессирующая гипоксемия и хроническое воспаление вносят вклад в развитие сопутствующих ХОБЛ заболеваний, которые встречаются у пациентов независимо от ХОБЛ, но связаны общими факторами риска и патогенетическими механизмами (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, остеопороз и др.) [1, 4, 6]. Высокая частота развития сопутствующей патологии и наличие системных (внелегочных) проявлений ХОБЛ определяют сложность курации больных. С помощью спирометрии выявляется тяжесть бронхиальной обструкции, но показатели функции внешнего дыхания могут являться прогностически значимыми только в комплексе с другими диагностическими маркерами, обладающими большей информативностью относительно клинических параметров в виде качества жизни и выживаемости пациентов [13, 14, 17, 19, 21, 22, 24, 25, 32, 38]. Стандартные диагностические критерии ХОБЛ не описывают системные симптомы. С другой стороны, привычные системные признаки воспаления являются универсальными. Достаточно изученным среди маркеров воспаления является С-реактивный белок (СРБ), уровень которого отрицательно коррелирует с легочной функцией, однако мо-

жет изменяться при сочетании ХОБЛ с другими заболеваниями, патогенетически не связанными с легочной патологией, и потому является низко информативным [3, 20]. Это обуславливает целесообразность поиска новых возможных патогенетических механизмов, связывающих системные эффекты ХОБЛ, позволяющих дифференцировать их от сопутствующей патологии.

Нейрогуморальные механизмы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

С прогрессированием заболевания происходит утяжеление альвеолярной гипоксии и гипоксемии, приводящей к возникновению легочной вазоконстрикции, повышению давления в легочной артерии, развитию правожелудочковой недостаточности. Известным следствием хронического снижения парциального давления кислорода артериальной крови является развитие вторичного эритроцитоза [10, 16, 18, 39, 40]. Последний симптом, в свою очередь, является результатом повышения продукции эритропоэтина в ответ на гипоксемию. Выработка эритропоэтина регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [49]. Наряду с этим в литературе появляются данные о существовании непосредственного влияния нарушений функционирования РААС на развитие и правожелудочковой дисфункции. В одном из экспериментальных исследований было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией в случае стабильно увеличенных уровней активности ренина и альдостерона плазмы наблюдается раннее доклиническое нарушение систолической и диастолической функций правого желудочка, оцениваемое с помощью эхокардиографического исследования. При этом правожелудочковая дисфункция, ассоциированная с дисрегуляцией РААС, развивалась независимо от уровня системного давления, давления в легочной артерии и наличия нарушения функции левого желудочка [28]. С другой стороны, нейрогуморальная активация является известным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии, увеличения массы и снижения систолической функции левого желудочка, что также нередко наблюдается у пациентов с ХОБЛ [4, 6,

29, 30, 44]. Таким образом, как «ожидаемые», так и «вероятные» системные симптомы ХОБЛ, привычно воспринимаемые как сопутствующие заболевания, могут объясняться нейрогуморальной дисрегуляцией.

Роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции эритропоэза

Важнейшая функция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) заключается в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза посредством контролирующего влияния на сосудистое сопротивление и баланс жидкости в организме [4, 6, 18]. Одним из пусковых механизмов активации РААС является гипоксия, служащая, в свою очередь, определяющим патогенетическим фактором ХОБЛ. В данном контексте заслуживает внимания вторичный эритроцитоз при ХОБЛ, развивающийся под влиянием гипоксемии, активирующей РААС. Причем количество эритроцитов при ХОБЛ регулируется нейрогуморальными механизмами как опосредованно, стимулируя образование эритропоэтина, так и напрямую. Повышение концентрации ангиотензина II приводит к увеличению реабсорбции в проксимальных канальцах, что снижает парциальное давление кислорода в перитубулярных фибробластах коркового вещества. Это приводит к активации фактора гипоксии HIF-1 в клетках, что увеличивает экспрессию гена эритропоэтина [10, 49]. Заслуживающим внимания являются экспериментальные исследования по изучению «обратной» связи эритропоэтина и РААС. При введении эритропоэтина происходит снижение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, основного кислородозатратного процесса в почках, что по механизму тубуло-гломерулярной отрицательной обратной связи приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, приводя к снижению уровней ренина и альдостерона [42, 50]. Более того, появившиеся за последнее десятилетие данные о наличии локальной костномозговой РААС, влияющей на клеточную активность, свидетельствуют о непосредственной роли нейрогуморальной активации в гемопозе [35, 37, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 51, 52]. У больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью выявлена положительная корреляция уровня ренина и альдостерона в плазме и уровня гематокрита в группе пациентов с эритроцитозом при отсутствии связи с уровнем сывороточного эритропоэтина [10]. Таким образом, с прогрессирующим ХОБЛ в результате вентилиционно-перфузионного дисбаланса и персистирующей прогрессирующей гипоксемии ожидается компенсаторное появление эритроцитоза. Наличие «тесной» прямой и обратной взаимосвязи РААС и эритропоэза доказывает роль нейрогуморальной активации в развитии данного симптома ХОБЛ [2, 39, 49].

Эритропоэз как системный маркер дисбаланса хронической гипоксии и хрониче-

ского воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких

Правомочно предположить прямую зависимость уровня эритроцитов от степени гипоксемии. Часто встречается появление эритроцитоза у пациента с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, характеризующимся хроническим бронхообструктивным синдромом и развитием пневмосклероза [5]. Однако результаты проведенных экспериментальных работ в этом направлении являются противоречивыми, свидетельствующими о неоднозначности механизмов эритроцитоза у больных ХОБЛ. Не было установлено корреляции между уровнями гипоксемии и эритроцитоза, сывороточного эритропоэтина и эритроцитов крови [10]. Более того, у больных ХОБЛ в 10 – 20 % случаев встречается анемия [10, 53]. В ходе клинических исследований установлена тесная связь между уровнем гемоглобина, снижением толерантности к физической нагрузке и степенью одышки. Уровень гемоглобина можно считать важным диагностическим показателем качества жизни пациентов с ХОБЛ, а в некоторых работах указывается на снижение гемоглобина как независимого предиктора летальности [53].

Возможные отклонения количества эритроцитов, уровня гемоглобина от нормального диапазона целесообразно объяснить противоположно направленными влияниями основных патогенетических факторов ХОБЛ. Уровень гемоглобина и/или количество эритроцитов при ХОБЛ определяется состоянием равновесия между стимулирующим воздействием гипоксии на продукцию эритропоэтина и резистентностью эритропоэза к эритропоэтину вследствие воспаления [2]. Хроническая гипоксемия вследствие активации РААС приводит к повышению плазменного уровня эритропоэтина. Приведет ли последнее к закономерному эритроцитозу, во многом зависит от влияния факторов воспаления: цитокинов (IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α), адипокинов (лептина), белков острой фазы (СРБ, фибриногена, сурфактантного протеина D, сывороточного амилоида А), клеточных элементов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) [7, 8, 11, 14, 22, 24]. При этом, опираясь на приведенные выше доказательства, вариант «анемии» более ожидаем у пациентов с фенотипом ХОБЛ, при котором, по-видимому, преобладающим в патогенезе является хроническое воспаление [12, 13].

Взаимосвязь системных проявлений хронической обструктивной болезни легких

Стоит упомянуть о высоком риске формирования системной артериальной гипертензии в рамках осложнения ХОБЛ по причине общих пусковых факторов: нейрогуморальных механизмов, хронической гипоксии и воспаления [4, 6, 7, 8, 26]. Предполагается некоторая связь уровня гематокрита (гемоглобина) и цифр артериального давления. Так, известным является факт влияния хронической гипоксии на развитие адаптационного «высотного почечного синдрома»,

включающего системную гипертензию, полицитемию, гиперурикемию и микроальбуминурию при сохранении скорости клубочковой фильтрации [9]. Проблема системных эффектов ХОБЛ приобретает особую важность при анализе развития анемии у больных ХОБЛ, обусловленной применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые назначаются по поводу сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, нефропатии и др.). Анемия наряду с артериальной гипертензией может усугублять диспноэ и ограничение физической активности [10]. Клиническое значение и способы терапии при сочетании анемии (или наоборот, эритроцитоза) и артериальной гипертензии при ХОБЛ остаются неопределенными. Должен быть определен клинический вклад патогенетически взаимосвязанных внепочечных проявлений ХОБЛ, способы их коррекции, определение влияния на функциональное состояние, качество жизни больных и прогноз.

Заключение. Учитывая гетерогенность фенотипов, обилие легочных и системных симптомов ХОБЛ, общие факторы риска с некоторыми

сопутствующими заболеваниями, представляется важным дифференцировать коморбидные состояния от проявлений или осложнений ХОБЛ. Так, в связи с общими факторами риска пациенты с ХОБЛ нередко страдают сердечно-сосудистой патологией, в частности артериальной гипертензией. Такие симптомы, как эритроцитоз, правожелудочковая недостаточность, повышение артериального давления, могут объясняться нейрогуморальной активацией в ответ на хроническую гипоксемию. По причине имеющейся патогенетической связи в некоторых случаях возможно рассматривать развитие артериальной гипертензии как осложнение или системный эффект ХОБЛ. В то же время при преобладании в патогенезе хронического воспаления, более ожидаемым является развитие анемии. Выявление и дальнейшее изучение механизмов развития системных проявлений при ХОБЛ, поиск возможных связей между ними позволят более дифференцированно подходить к вопросам терапии. Это способствует разработке новых, патогенетически обоснованных методов терапии, сокращению симптоматического назначения лекарств, что в целом улучшает прогноз и качество жизни больных.

Литература

1. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 4–11.
2. Дворецкий, Л. И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? / Л. И. Дворецкий // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 5–11.
3. Минаев, С. В. С реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях / С. В. Минаев, А. В. Исаева, А. Н. Обедин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 2. – С. 95–99.
4. Николаева, Л. А. Характеристика реологических свойств эритроцитов при первичной и почечной формах артериальной гипертензии / Л. А. Николаева, А. И. Кирсанов, И. А. Горбачева [и др.] // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 78.
5. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. – Москва : Российское респираторное общество, 2013. – С. 1–41.
6. Трифонова, О. Ю. Нейрогуморальные механизмы инициации, становления и прогрессирования артериальной гипертензии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Трифонова О. Ю. – Томск, 2004. – 54 с.
7. Черешнев, В. А. Системное воспаление – миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. – 2004. – № 3. – С. 219–227.
8. Agusti, A. G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) / A. G. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – Vol. 4. – P. 522–525.
9. Arestegui, A. H. High altitude renal syndrome (HARS) / A. H. Arestegui, R. Fuquay, J. Sirota [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 1963–1968.
10. Attaran, D. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin / D. Attaran, M. Khajedalouee, F. Ahmadi [et al.] // Tanaffos. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 11–16.
11. Auffray, C. An integrative systems biology approach to understanding pulmonary diseases / C. Auffray, I. M. Adcock, K. F. Chung [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137, № 6. – P. 1410–1416.
12. Barnes, P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1165–1185.
13. Bayley, D. L. Validation of assays for inflammatory mediators in exhaled breath condensate / D. L. Bayley, H. Abusriwil, A. Ahmad, R. A. Stockley // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 943–948.
14. Becker, K. L. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target / K. L. Becker, R. Snider, E. S. Nylen // Br. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 159, № 2. – P. 253–264.
15. Beghé, B. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD / B. Beghé, A. Verduri, M. Roca, L. M. Fabbri // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41, № 4. – P. 993–995.
16. Berry, C. E. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention / C. E. Berry, R. A. Wise // COPD. – 2010. – Vol. 7. – P. 375–378.
17. Celli, B. R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper / B. R. Celli, W. MacNee // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932–946.
18. Chambellan, A. COPD and erythropoiesis: interactions and consequences / A. Chambellan, S. Coulon, A. Cavailles [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2012. – Vol. 29. – P. 213–231.
19. Cookson, W. O. Genetics of complex airway disease / W. O. Cookson, M. F. Moffatt // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 149–153.
20. Dahl, M. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach / M. Dahl, J. Vestbo, J. Zacho [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 197–204.
21. Dawkins, P. A. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency / P. A. Dawkins, C. L. Dawkins, A. M. Wood [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, № 6. – P. 1338–1344.

22. Dirksen, A. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency / A. Dirksen, E. Piitulainen, D. G. Parr [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, № 6. – P. 1345–1353.
23. Donaldson, G. C. COPD exacerbations 1: Epidemiology / G. C. Donaldson, J. A. Wedzicha // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, № 2. – P. 164–168.
24. Duvoix, A. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease / A. Duvoix, J. Dickens, I. Haq [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, № 7. – P. 670–676.
25. Falsey, A. R. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note / A. R. Falsey, K. L. Becker, A. J. Swinburne [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 127–135.
26. Fischer, B. M. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation / B. M. Fischer, E. Pavlisko, J. A. Voynow // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 413–421.
27. Galbán, C. J. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression / C. J. Galban, M. K. Han, J. L. Boes [et al.] // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1711–1715.
28. Gregori, M. Abnormal regulation of Renin Angiotensin Aldosterone System is associated with right ventricular dysfunction in hypertension / M. Gregori, G. Tocci, B. Giammarioli [et al.] // *Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 30. – P. 188–194.
29. Gregori, M. Inadequate RAAS suppression is associated with excessive left ventricular mass and systo-diastolic dysfunction / M. Gregori, G. Tocci, A. Marra [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 102. – P. 725–733.
30. Gregori, M. Synergic effect of high renin and aldosterone levels on inappropriate left ventricular mass and systolic function: a tissue Doppler study / M. Gregori, G. Tocci, A. Befani [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 4934–4936.
31. Groenewegen, K. H. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K. H. Groenewegen, D. S. Postma, W. C. Hop [et al.] Wouters COSMIC Study Group // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 350–357.
32. Guerra, S. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk / S. Guerra, D. L. Sherrill, C. Venker [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64, № 10. – P. 894–900.
33. Han, M. K. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M. K. Han, A. Agusti, P. M. Calverley [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 598–604.
34. Haruna, A. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD / A. Haruna, S. Muro, Y. Nakano [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, № 3. – P. 635–640.
35. Haznedaroglu, I. C. Local bone marrow renin-angiotensin system in primitive, definitive and neoplastic haematopoiesis / I. C. Haznedaroglu, Y. Beyazit // *Clin. Sci. (Lond).* – 2013. – Vol. 124, № 5. – P. 307–323.
36. He, J. Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J. Q. He, M. G. Foreman, K. Shumansky // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 698–704.
37. Jokubaitis, V. J. Angiotensin-converting enzyme (CD143) marks hematopoietic stem cells in human embryonic, fetal, and adult hematopoietic tissues / V. J. Jokubaitis, L. Sinka, R. Driessen [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, № 8. – P. 4055–4063.
38. Jones, P. W. Health status and the spiral of decline / P. W. Jones // *COPD.* – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 59–63.
39. Kent, B. D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression / B. D. Kent, P. D. Mitchell, W. T. McNicholas // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 199–208.
40. Kirkham, P. A. Oxidative stress in COPD / P. A. Kirkham, P. J. Barnes // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, № 1. – P. 266–273.
41. Liu, H. W. Characterization of angiotensin-converting enzyme expression during epidermis morphogenesis in humans: a potential marker for epidermal stem cells / H. W. Liu, B. Cheng, J. F. Li [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 160, № 2. – P. 250–258.
42. Lundby, C. Effects of recombinant human erythropoietin in normal humans / C. Lundby, N. V. Olsen // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589. – P. 1265–1271.
43. Matsushita, K. Local renin angiotensin expression regulates human mesenchymal stem cell differentiation to adipocytes / K. Matsushita, Y. Wu, Y. Okamoto [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1095–1102.
44. Morrissey, R. P. Chronic heart failure: current evidence, challenges to therapy, and future directions / R. P. Morrissey, L. Czer, P. K. Shah // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2011. – Vol. 11. – P. 153–171.
45. Savary, K. Role of the renin-angiotensin system in primitive erythropoiesis in the chick embryo / K. Savary, A. Michaud, J. Favier [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 103–110.
46. Shen, X. Z. The peptide network regulated by angiotensin converting enzyme (ACE) in hematopoiesis / X. Z. Shen, K. E. Bernstein // *Cell Cycle.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1363–1369.
47. Sinka, L. Angiotensin-converting enzyme (CD143) specifies emerging lympho-hematopoietic progenitors in the human embryo / L. Sinka, K. Biasch, I. Khazaal [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 16. – P. 3712–3723.
48. Tavian, M. Embryonic origin of human hematopoiesis / M. Tavian, K. Biasch, L. Sinka [et al.] // *Int. J. Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 54, № 6-7. – P. 1061–1065.
49. Vlahakos, D. V. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis / D. V. Vlahakos, K. P. Marathias, N. E. Madias // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 558–565.
50. Vlahakos, D. V. Posttransplant erythrocytosis / D. V. Vlahakos, K. P. Marathias, B. Agroyannis, N. E. Madias // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1187–1194.
51. Wang, H. Adult renal mesenchymal stem cell-like cells contribute to juxtaglomerular cell recruitment / H. Wang, J. A. Gomez, S. Klein [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 24, № 8. – P. 1263–1273.
52. Zambidis, E. T. Expression of angiotensin-converting enzyme (CD143) identifies and regulates primitive hemangioblasts derived from human pluripotent stem cells / E. T. Zambidis, T. S. Park, W. Yu [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 112, № 9. – P. 3601–3614.
53. Zhou, X. J. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease / X. J. Zhou, N. D. Vaziri // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1082–1088.

References

1. Vertkin A. L., Rumyantsev M. A., Skotnikov A. S. *Klinicheskaya meditsina.* – *Clinical medicine.* 2012;10:4-11.
2. Dvoretzky L. I. *Pulmonologiya.* – *Pulmonology.* 2012;2:5-11.
3. Minayev S. V., Isayeva A. V., Obedin A. N., Bolotov Yu. N., BochnyukYe.A., Chintayeva L.A., Gudiyev Ch. G. *Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza.* – *Medical news of North Caucasus.* 2011;2:95-99.
4. Nikolayeva L. A., Kirsanov A. I., Gorbacheva I. A., Yegorova L. P., Sycheva Yu.A. *Nefrologiya.* – *Nephrology.* 2009;3:78.
5. Rossyskoye respiratornoye obshchestvo. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh.* Moskva: «Rossyskoye respiratornoye obshchestvo»; 2013. P. 1-41.

6. Trifonova O. Yu. Neyrogumoralnye mekhanizmy initsiatsii, stanovleniya i progressirovaniya arterialnoy gipertenzii: avtoref. dis. d-ra med. nauk. Tomsk; 2004. 54 p.
7. Chereshev V. A., Gusev Ye. Yu., Yurchenko L. N. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. – News of the Russian Academy of Sciences.* 2004;3:219-227.
8. Agusti A. G. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007;4:522-525.
9. Arestegui A. H., Fuquay R., Sirota J., Swenson E. R., Schoene R. B., Jefferson J. A., Chen W., Yu X., Kelly J.P., Johnson R.J., Escudero E. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;22:1963-1968.
10. Attaran D., Khajedalouee M., Ahmadi F., Rezaeitalab F., Towhidi M., Asnaashari A., Babaeian M., Rezaei S., Lari S. M. *Tanaffos.* 2009;8(2):11-16.
11. Auffray C., Adcock I. M., Chung K. F., Djukanovic R., Pison C., Sterk P.J. *Chest.* 2010;137(6):1410-1416.
12. Barnes P. J., Celli B. R. *Eur. Respir. J.* 2009;33(5):1165-1185.
13. Bayley D. L., Abusriwil H., Ahmad A., Stockley R. A. *Eur. Respir. J.* 2008;31(5):943-948.
14. Becker K. L., Snider R., Nysten E. S. *Br. J. Pharmacol.* 2010;159(2):253-264.
15. Beghé B., Verduri A., Roca M., Fabbri L. M. *Eur. Respir. J.* 2013;41(4):993-995.
16. Berry C. E., Wise R. A. *COPD.* 2010;7:375-378.
17. Celli B.R., MacNee W. *Eur. Respir. J.* 2004;23:932-946.
18. Chambellan A., Coulon S., Cavailles A., Hermine O., Similowski T. *Rev. Mal. Respir.* 2012;29:213-231.
19. Cookson W.O., Moffatt M.F. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011;8(2):149-153.
20. Dahl M., Vestbo J., Zacho J., Lange P., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. *Thorax.* 2011;66(3):197-204.
21. Dawkins P. A., Dawkins C. L., Wood A. M., Nightingale P. G., Stockley J. A., Stockley R. A. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1338-1344.
22. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D. G., Piitulainen E., Deng C., Wencker M., Stockley R. A. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1345-1353.
23. Donaldson G. C., Wedzicha J. A. *Thorax.* 2006;61(2):164-168.
24. Duvoix A., Dickens J., Haq I., Mannino D., Miller B., Tal-Singer R., Lomas D. A. *Thorax.* 2013; 68(7):670-676.
25. Falsey A. R., Becker K. L., Swinburne A. J., Falsey A. R., Becker K. L., Swinburn A. J., Nysten E. S., Snider R. H., Formica M. A., Hennessey P. A., Criddle M. M., Peterson D. R., Walsh E.E. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012;7:127-135.
26. Fischer B. M., Pavlisko E., Voynow J. A. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011;6: 413-421.
27. Galbán C. J., Han M. K., Boes J. L., Chughtai K. A., Meyer C. R., Johnson T. D., Galban S., Rehemtulla A., Kazerooni E. A., Martinez F.J., Ross B.D. *Nat. Med.* 2012;18(11):1711-1715.
28. Gregori M., Tocci G., Giammarioli B., Befani A., Ciavarella G. M., Ferrucci A., Paneni F. *Journal of Cardiology.* 2014;30:188-194.
29. Gregori M., Tocci G., Marra A., Pignatelli G., Santolamazza C., Befani A., Ciavarella G. M., Ferrucci A., Paneni F. *Clin. Res. Cardiol.* 2013;102:725-733.
30. Gregori M., Tocci G., Befani A., Ciavarella G. M., Ferrucci A., Paneni F. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:4934-4936.
31. Groenewegen K. H., Postma D. S., Hop W. C., Wielders P. L., Schlosser N. J., Wouters E. F. *Chest.* 2008;133:350-357.
32. Guerra S., Sherrill D.L., Venker C., Ceccato C. M., Halonen M., Martinez F. D. *Thorax.* 2009;64(10):894-900.
33. Han M. K., Agusti A., Calverley P. M., Celli B. R., Criner G., Curtis J. L., Fabbri L. M., Goldin J. G., Jones P. W., Macnee W., Make B. J., Rabe K. F., Rennard S. I., Sciruba F. C., Silverman E. K., Vestbo J., Washko G. R., Wouters E. F., Martinez F. J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182:598-604.
34. Haruna A., Muro S., Nakano Y., Ohara T., Hoshino Y., Ogawa E., Hirai T., Niimi A., Nishimura K., Chin K., Mishima M. *Chest.* 2010;138(3):635-640.
35. Haznedaroglu I. C., Beyazit Y. *Clin. Sci. (Lond).* 2013;124(5):307-323.
36. He J. Q., Foreman M. G., Shumansky K. *Thorax.* 2009;64:698-704.
37. Jokubaitis V. J., Sinka L., Driessen R., Whitty G., Haylock D. N., Bertonecello I., Smith I., Peault B., Tavian M., Simmons P. J. *Blood.* 2008;111(8):4055-4063.
38. Jones P.W. *COPD.* 2009;6(1):59-63.
39. Kent B. D., Mitchell P. D., McNicholas W. T. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011;6:199-208.
40. Kirkham P. A., Barnes P. J. *Chest.* 2013;144(1):266-273.
41. Liu H. W., Cheng B., Li J. F., Wu H. J., Li K. Y., Sun T. Z., Fu X. B. *Br. J. Dermatol.* 2009;160(2):250-258.
42. Lundby C., Olsen N.V. *J. Physiol.* 2011;589:1265-1271.
43. Matsushita K., Wu Y., Okamoto Y., Pratt R. E., Dzau V.J. *Hypertension.* 2006;48(6):1095-1102.
44. Morrissey R. P., Czer L., Shah P. K. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2011;11:153-171.
45. Savary K., Michaud A., Favier J., Larger E., Corvol P., Gasc J. M. *Blood.* 2005;105(1):103-110.
46. Shen X. Z., Bernstein K. E. *Cell Cycle.* 2011;10:1363-1369.
47. Sinka L., Biasch K., Khazaal I., Péault B., Tavian M. *Blood.* 2012;119(16):3712-3723.
48. Tavian M., Biasch K., Sinka L., Vallet J., Péault B. *Int. J. Dev. Biol.* 2010;54(6-7):1061-1065.
49. Vlahakos D.V., Marathias K.P., Madias N.E. *Am. J. Kidney Dis.* 2010;56:558-565.
50. Vlahakos D. V., Marathias K. P., Agroyannis B., Madias N. E. *Kidney Int.* 2003;63:1187-1194.
51. Wang H., Gomez J. A., Klein S., Zhang Z., Seidler B., Yang Y., Schmeckpeper J., Zhang L., Muramoto G. G., Chute J., Pratt R. E., Saur D., Mirotso M., Dzau V. J. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24(8):1263-1273.
52. Zambidis E. T., Park T. S., Yu W., Tam A., Levine M., Yuan X., Pryzhkova M., Peault B. *Blood.* 2008;112(9):3601-3614.
53. Zhou X. J., Vaziri N. D. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:1082-1088.

Сведения об авторах:

Жданова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Уральского ГМУ; тел.: 89222095975; e-mail: nephrocentre@inbox.ru

Маслова Лариса Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральского ГМУ; тел.: 89122661554; e-mail: lmaslova49@mail.ru

Селезнева Елена Леонидовна, аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральского ГМУ; тел.: 89122958821; e-mail: selezneva.elena.1989@mail.ru