

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Булуева Хава Аюбовна

**КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ И
ГИПОКСИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

14.01.04 – внутренние болезни

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Никитин Анатолий Владимирович

Воронеж 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ	1
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Хроническая обструктивная болезнь легких: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение	14
1.2 ИБС, стабильная стенокардия: клиника, диагностика, лечение	24
1.3 Особенности течения сочетанной патологии и представления о методах лечения ХОБЛ и ИБС	28
1.4 Низкоинтенсивное лазерное излучение и антиоксидантная терапия в лечении больных с коморбидной патологией	34
1.4.1 Лазеротерапия как метод лечения больных с коморбидной патологией	35
1.4.2 Оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях	39
1.4.3 Антиоксидантная терапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией	40
1.4.4 Коэнзим Q ₁₀ и его значение в качестве средства антиоксидантной защиты	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	47
2.1 Общая характеристика материала исследования	47
2.2 Клиническая характеристика материала исследования	49
2.3 Методы исследования	53
2.3.1 Спирография	53
2.3.2 Ультразвуковые методы исследования сердца и сосудов	54
2.3.3 Динамическая ЭКГ (холтеровское мониторирование ЭКГ)	56
2.3.4 Тест с 6 минутной ходьбой	57

2.3.5 Методики исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы	58
2.3.6 Методы определения цитокинового статуса	58
2.3.7 Тесты для оценки качества жизни	59
2.4.1 Медикаментозная терапия ХОБЛ и ИБС	60
2.4.2 Методика применения низкоинтенсивного лазерного излучения при ХОБЛ и ИБС	62
2.5 Методы статистической обработки результатов исследования	64
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1 Динамика и сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС при комбинированной терапии	65
3.2 Динамика и сравнительный анализ функции внешнего дыхания при комбинированной терапии	69
3.3 Динамика показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения	70
3.4 Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС	74
3.5 Сравнительная динамика результатов ультразвуковых методов исследования при комбинированной терапии	77
3.5.1 Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС	77
3.5.2 Сравнительная динамика результатов эхокардиографического исследования при комбинированной терапии	81
3.6 Сравнительная динамика результатов суточного мониторирования ЭКГ при комбинированной терапии	83

3.7 Сравнительная динамика теста с 6 минутной ходьбой при комбинированной терапии	87
3.8 Влияние различных видов терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения на количество принимаемых лекарственных препаратов	88
3.9 Влияние различных видов терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения на качество жизни	91
3.10 Результаты катамнестических наблюдений через 6 месяцев	94
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	112

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ИБС – ишемическая болезнь лёгких

ЛЖ – левый желудочек

ЛТ- лазеротерапия

МТ – медикаментозная терапия

МОС₂₅- мгновенная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной ёмкости лёгких

МОС₅₀- мгновенная объемная скорость после выдоха 50% форсированной жизненной ёмкости лёгких

МОС₇₅ - мгновенная объемная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

ОАА – общая антиоксидантная активность

ООС - общая окислительная способность сыворотки крови

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду

ОФВ/ФЖЕЛ – индекс Тиффно

ПОС выд – пиковая скорость выдоха

СОД – супероксиддисмутаза

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ФК – функциональный класс

ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиограмма

6-МШТ – 6 минутный шаговый тест

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХМ ЭКГ – суточная запись ЭКГ по методу Холтера

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

Введение

Актуальность проблемы. На сегодняшний день самыми распространенными заболеваниями являются патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [40]. До настоящего времени во всем мире ведущей причиной смертности остаются именно сердечно-сосудистые заболевания [18,125,128]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к наиболее распространенной патологии системы кровообращения, на долю которой в 2014 г. в Российской Федерации приходилось 19,4% [89]. По данным популяционных исследований, проведенных в нашей стране [49,114], у лиц старше 55 лет частота выявления ИБС достигает 34,6% среди мужчин и 36% среди женщин.

Частое сочетание ХОБЛ и ИБС представляет важную социальную проблему современной медицины.

Увеличение распространенности табакокурения, неблагоприятная экологическая ситуация, и старение населения приводят к увеличению заболеваемости как хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так и ишемической болезнью сердца (ИБС). Сочетание ИБС и ХОБЛ, согласно эпидемиологическим исследованиям, в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет до 62,5 % и число таких больных продолжает постоянно расти [56,109]. Имеется доказанная корреляционная взаимосвязь между табакокурением и развитием хронических заболеваний органов дыхания с одной стороны и атеросклерозом коронарных артерий с другой.

Сердечно-сосудистая и респираторная патологии имеют общие факторы риска, патогенетические особенности развития и прогрессирования заболевания [18,112,148]. Эндотелиальная дисфункция, являясь одним из ключевых звеньев патогенеза, предшествует повреждению сосудов независимо от их органной локализации. Дисфункция эндотелия провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, приводя к нарушению кровообращения в органе, что наблюдается при ишемической болезни сердца. Эндотелиальные

клетки чувствительны к различным повреждающим факторам, таким как деформация сдвига, свободные радикалы, воспалительные цитокины или холестерин. Обострение ХОБЛ признается важным фактором риска развития коронарной патологии, так как в этом случае усугубляются метаболические нарушения и усиливается гипоксия и гипоксемия. Многими исследователями в качестве нового фактора метаболических расстройств рассматривается оксидативный стресс [34, 101]. Доказано, что окисленные липопротеины низкой плотности обладают мощным атерогенным потенциалом [124]. По данным ряда авторов [176,177] к ускоренному развитию атеросклероза ведет инсулинорезистентность, которая потенцирует развитие атерогенной дислипидемии.

Сочетание ХОБЛ и ИБС представляет определенные трудности при выборе тактики лечения. Российские и международные рекомендации по ИБС и ХОБЛ посвящаются проблемам лечения больных с отдельно взятой патологией. Именно поэтому, ведение больных с коморбидной кардиопульмональной патологией является предметом дискуссии до сегодняшнего дня. Именно наличие взаимоотягощающих заболеваний ХОБЛ и ИБС представляет определенные трудности. При ИБС препараты, используемые для лечения больных ХОБЛ (β_2 -агонисты, теофиллины), могут вызвать кардиотоксические эффекты. Это может быть связано с тем, что при обострении ХОБЛ усиливаются гипоксия и гипоксемия, и увеличивается объем бронхолитической терапии [31,108]. С другой стороны, β -блокаторы, используемые у больных ИБС, даже высокоселективные, могут в некоторых ситуациях ухудшить бронхиальную проходимость [59,151]. Вместе с тем, при проведении общепринятой медикаментозной терапии не обеспечивается в полной мере коррекция процессов липидной пероксидации и хронического субклинического воспаления.

В связи с этим, разработка немедикаментозных методов лечения ХОБЛ у больных ИБС в сочетании с появлением в клинической практике лекарственного препарата, оказывающего кардиотрофическое действие и

обладающего кардиопротективными свойствами, являющегося сильным антиоксидантом, разрешенного к применению в комплексной терапии при ИБС, открывает новые перспективы в лечении кардиологических больных. Проводится интенсивное изучение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в терапии больных ИБС и ХОБЛ [5, 33, 77]. Показано наличие антиоксидантного, гиполипидемического, противовоспалительного действий в спектре лечебных эффектов НИЛИ [21, 23, 43,78].

Данное исследование было проведено в связи с широким применением лазеротерапии в лечении внутренних болезней [77], показаниями к использованию коэнзима Q₁₀ в кардиологии и единичными данными о целесообразности его применения при коморбидности ХОБЛ и ИБС [37].

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время имеется значительное количество исследований, которые показывают ухудшение прогноза у больных ХОБЛ при наличии коморбидности [1,14,24]. На сегодняшний день недостаточно изучены проблемы влияния терапии ИБС на исходы лечения и прогноза у больных ХОБЛ, так как российские и международные рекомендации по ИБС и ХОБЛ посвящаются проблемам лечения больных с отдельно взятой патологией. Именно поэтому, целесообразность применения немедикаментозных методов лечения в сочетании с лекарственным препаратом, оказывающим кардиотрофическое действие и обладающего кардиопротективным, антиоксидантным действием при комплексном лечении коморбидных больных нуждается в дальнейшем изучении.

Цель работы:

Целью диссертационной работы является повышение эффективности терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения на

основе использования в комплексном лечении низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀.

Задачи исследования

1. Оценить клинические, лабораторно-инструментальные изменения у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения ФК II.
2. Провести сравнительный анализ и определить динамику изучаемых клинических и лабораторно-функциональных показателей в группах, получавших стандартную медикаментозную терапию и дополнительное медикаментозное (коэнзим Q₁₀), и немедикаментозное (НИЛИ) воздействия.
3. Оценить динамику показателей свободно-радикальных процессов (ООА, ОАО, СОД) при применении комбинированной терапии с применением НИЛИ и коэнзима Q₁₀ в группе сравнения
4. Сравнить эффективность проводимой комплексной терапии на стационарном этапе через три месяца, изучив сроки госпитализации, количество принимаемых медикаментозных средств, длительность ремиссии, количество обострений в исследуемых группах.
5. Изучить влияние комплексной терапии с включением низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФК II.

Научная новизна исследования

1. Патогенетически обоснована целесообразность применения у больных ХОБЛ и ИБС лечебных мероприятий, включающих в стандартную терапию дополнительное медикаментозное (коэнзим Q₁₀) и немедикаментозное

(низкоинтенсивное лазерное излучение) воздействия. Дано научное обоснование эффективности предлагаемой методики лечения в коррекции гемодинамических, спирометрических нарушений, уменьшении аритмического синдрома, снижении продукции провоспалительных цитокинов, нивелировании оксидативного стресса.

2. Путем сравнительного исследования доказано, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца на фоне улучшения динамики клинико-функциональных показателей приводит к положительной динамике спирометрических показателей, показателей гемодинамики в более ранние сроки лечения, уменьшению аритмического синдрома и повышению толерантности к физическим нагрузкам.
3. Показано, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ в комплексную терапию больных хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФК улучшает качество жизни больных.

Теоретическая и практическая значимость

1. Доказано, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией ФК II, улучшает клинико-функциональные показатели и позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта и более длительной ремиссии, чем в контрольной группе.
2. Включение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФК II, позволяет уменьшить

длительность и число обострений, продлить ремиссию, тем самым повысить качество жизни пациентов

3. Данные, полученные в результате проведенного исследования, позволяют рекомендовать предложенный метод для лечения больных с коморбидностью ХОБЛ и ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения ФК II.

Методология и методы исследования. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало результаты рутинных клинических (расспрос, общий осмотр, осмотр по системам органов), лабораторных (общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимические показатели крови – углеводного и жирового обмена, функции почек, маркеры воспаления, общей окислительной способности сыворотки крови, общую антиоксидантную активность сыворотки крови), функциональных исследований (функции внешнего дыхания, холтеровского мониторирования, теста с 6 минутной ходьбой, ШОКС) и современных ультразвуковых методик (эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии сосудов). Исследования проводились на 1-3, 9-11 день стационарного лечения и через 3 месяца наблюдения. Исследование качества жизни проводилось с помощью опросника SF-36. Количественная оценка одышки производилась по шкале MRC.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением методов статистической обработки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенная методика с включением лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в комплексную терапию больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца способствует восстановлению функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем и приводит к более ранней нормализации основных клинико-лабораторных и функциональных признаков заболеваний
2. Включение совместной комбинации в комплексное лечение больных ХОБЛ и ИБС приводит к улучшению энергообмена и стимуляции антиоксидантной защиты с помощью коэнзима Q₁₀ и оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения.
3. За счет коррекции оксидативных, гипоксических, воспалительных факторов применения комплексной терапии с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца повышает эффективность лечения, сопровождается сокращением сроков госпитализации, удлинением ремиссии, уменьшением числа обострений и улучшает качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования

Результаты научной работы внедрены в учебную и клиническую практику кафедр пропедевтики внутренних болезней и терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации и практическую работу ГБУЗ ГКБ №2 г.Грозный.

Апробация работы. Основные результаты, полученные при выполнении работы, докладывались и обсуждались на Всероссийской

молодежной научной школе (25-26 сентября 2012, Воронеж), на 23 межрегиональной научно-практической конференции (29 апреля 2013, г.Липецк), на 3 съезде терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (май 2016, Ставрополь), Российском Национальном конгрессе кардиологов (сентябрь, 2016, Екатеринбург), VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (2016, Москва)

Личный вклад автора. Автором определена цель и задачи исследования, его планирование, выбор методов исследования и выполнения работы, осуществлен сбор клинических и лабораторно-инструментальных данных, статистическая обработка материала, анализ полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ в центральной и местной печати, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, монография. Подготовлены методические указания для врачей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 199 источников, из них 120 отечественных и 79 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 18 таблицами и рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Хроническая обструктивная болезнь легких: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение

Хроническая обструктивная болезнь легких — обычно предотвратимое и курябельное заболевание, характеризующееся постоянным ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенной хронической воспалительной реакцией дыхательных путей и легких в ответ на контакт с вредными частицами и газами. В России большинство положений GOLD одобрены и реализованы в национальных клинических рекомендациях [147].

Хроническая обструктивная болезнь легких - распространенное среди населения трудоспособного возраста заболевание бронхолегочной системы, приводящее к инвалидности, снижающее качество и продолжительность жизни. На сайте Всемирной организации здравоохранения в структуре причин смерти ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей делят 3–4 место [148,195]. В 2015 г. был проведен систематический анализ 123 публикаций, посвященных распространенности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше в мире за период с 1990 до 2010 г. [121]. За этот период распространенность ХОБЛ увеличилась с 10,7% до 11,7%. Среди горожан распространенность ХОБЛ увеличилась с 13,2% до 13,6%, а среди сельских жителей — с 8,8% до 9,7%. Среди мужчин ХОБЛ встречалась почти в 2 раза чаще, чем среди женщин — 14,3% и 7,6%, соответственно [121]. В Российской Федерации, согласно данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения, заболеваемость ХОБЛ с 2005 до 2012 г. увеличилась с 525,6 до 668,4 на 100 тыс. населения [92]. Это заболевание представляет собой тяжелое бремя для общества как значимый фактор наступления инвалидности [170]. Несмотря на достижения в лечении больных с ХОБЛ, прогресс в клинической фармакологии бронхолитиков и противовоспалительных препаратов, заболеваемость ХОБЛ увеличивается,

при этом одним из неблагоприятных факторов является увеличение стоимости новых препаратов, что значительно увеличивает экономическую и социальную нагрузку для системы здравоохранения (по экспертным оценкам Общественного фонда «Качество жизни») экономическое бремя ХОБЛ для РФ в ценах 2013 г. оценивалось более чем в 24 млрд руб.) [73].

Основными положениями при диагностике ХОБЛ являются: клиническая картина, патофизиологические механизмы, морфологические изменения, факторы риска. Наиболее важная причина развития ХОБЛ - хроническое вдыхание табачного дыма. Наряду с курением к факторам риска ХОБЛ отнесены промышленные загрязнения воздуха, в помещениях при приготовлении пищи и отоплении, неблагоприятные условия труда, контакт с дымами, металлами, углем, другой промышленной пылью, химическими испарениями и т. п. [46, 39]. Все это приводит к рассмотрению варианта ХОБЛ как профессионального заболевания. На долю табакокурения приходится 80-90% случаев [2] и оно в 80-90% случаев напрямую связано с нарушением вентиляционной функции и патологическими изменениями в лёгких. В тоже время, развитию ХОБЛ способствует пассивное курение, уравнивая шансы некурящих с курильщиками [80]. Проведённый анализ факторов риска в развитии ХОБЛ показал, что активное курение выявлено в 73,6% случаев ХОБЛ и пассивное курение у 10,5% случаев [14].

По данным А.Г.Осипова с соавт. (2000), процент курящих, страдающих ХОБЛ, достигает 64,6%. Согласно эпиднаблюдениям, у некурящих возможно после 30 лет снижение $ОФВ_1$ -, на 20-30 мл/год, в то время как у курящих отмечено снижение $ОФВ_1$, на 48-91 мл/год, при стаже курения 20-25 лет, очень высокая вероятность развития лёгочного сердца и дыхательной недостаточности [107,112,113]. У курильщиков наиболее высокие показатели смертности от ХОБЛ, раньше развиваются необратимые обструктивные изменения функции дыхания и выраженные клинические проявления [3, 80]. Бактериальные агенты играют незначительную роль в формировании ХОБЛ, но являются лидирующими при формировании обострений [81]. Обострения с

усилением респираторных симптомов у пациентов с ХОБЛ могут быть спровоцированы инфекцией, загрязнением окружающей среды и др. Во время обострения отмечается усиление одышки за счет гиперинфляции в сочетании со сниженным экспираторным потоком, усугубление дисбаланса вентиляционно-перфузионного отношения, что приводит к тяжелой гипоксемии. К формированию ХОБЛ приводит патология носоглотки, охлаждение, повторные острые респираторные инфекции, острые бронхиты, бронхопневмонии, алкоголизм, нарушение иммунологического равновесия, [109,110,112]. Установлен семейный характер заболевания: чаще болеют лица, родители которых страдают хроническим бронхитом или бронхиальной астмой, так как у них чаще встречается бронхиальная гиперреактивность, генетическая предрасположенность с низкой продукцией α_1 – антитрипсина. Чаще болеют мужчины старше сорока лет.

Хроническое воспаление – ключевой элемент прогрессирования заболевания, основным компонентом которого является оксидативный стресс, протеолитическая деструкция ткани, иммунная недостаточность, колонизация микроорганизмов [61]. Хроническое воспаление в дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах при ХОБЛ выступает универсальной реакцией на воздействие всей группы факторов риска. [118, 119]. Причиной морфофункциональных проявлений ХОБЛ являются увеличение количества воспалительных клеток в разных отделах легких, и структурные изменения, обусловленные чередованием процессов повреждения и восстановления. По мере повышения степени тяжести ХОБЛ воспалительные и структурные изменения увеличиваются.

Кроме того, в патогенезе ХОБЛ определенную роль играет ограничение скорости воздушного потока. Воспаление, фиброз и гиперпродукция экссудата в просвете мелких бронхов вызывают обструкцию. Нарушается сократительная способность дыхательных мышц, что ведет к повышению синтеза провоспалительных цитокинов. Гиперинфляция служит одним из механизмов возникновения одышки при физической нагрузке. Нарушение

газообмена обусловлено ухудшением транспорта кислорода и углекислого газа. Обструкция и гиперинфляция, нарушение сократительной способности дыхательных мышц приводят к повышению нагрузки на дыхательные мышцы, что в сочетании со снижением вентиляции может приводить к накоплению углекислого газа. Нарушение альвеолярной вентиляции и уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно-перфузионного отношения. Функциональный маркер гиперинфляции в покое (отношение емкость вдоха/общая емкость легких <25%) тесно взаимосвязан с повышенной частотой обострений ХОБЛ и является независимым предиктором смертности при этом заболевании [24,129]. Гиперсекреция слизи приводит к хроническому продуктивному кашлю, но выявляется не у всех больных с ХОБЛ. Гиперсекреция обусловлена метаплазией слизистой, которая возникает в ответ на хроническое раздражающее действие вредных агентов на дыхательные пути. Гиперсекрецию слизи стимулируют различные медиаторы и протеиназы. Восстановление альвеолярного эпителия осуществляется с участием белков экстрацеллюлярного матрикса [123,132, 171]. В результате воздействия патогенных факторов отмечается изменение структуры слизистого покрова бронхов, уменьшение клеток реснитчатого эпителия, и замещение бокаловидными клетками, продуцирующими слизь [87, 98]. Появление легочной гипертензии на поздних стадиях ХОБЛ связано со спазмом мелких артерий легких, который приводит к структурным изменениям – гиперплазии интимы и в дальнейшем к гипертрофии гладкомышечного слоя. В сосудах наблюдается дисфункция эндотелия и воспалительная реакция, аналогичная реакции в дыхательных путях [61]. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и в итоге к легочному сердцу[56, 83].

Гиперинфляция легких, снижение физической активности и детренированность могут быть связаны и с ранним возникновением сопутствующих заболеваний. Снижение активности и потеря мышечной

массы имеют место уже на ранних стадиях заболевания и являются важным фактором риска развития сопутствующих заболеваний [137,178,194]. Субклинические проявления дисфункции левого желудочка при ХОБЛ были отмечены именно у пациентов с гиперинфляцией легких в покое [162].

Последнее время рассматривается роль оксида азота в прогрессировании ХОБЛ. Оксид азота оказывает сосудорасширяющее действие на мелкие артерии и артериолы, осуществляя регуляцию сосудистого сопротивления [124], ингибирующее действие на адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, препятствует внутрисосудистому тромбообразованию [130], обладает бронходилатирующим влиянием и нейтрализует бронхоконстриктивное влияние ацетилхолина [180].

В итоге хронического воспалительного процесса бронхиального дерева перечисленные изменения ведут к нарушению физиологического механизма очищения бронхиального дерева, скоплению вязкого секрета, утратившего бактерицидные свойства, активации кашлевого механизма очищения бронхов [2,3, 80]. Постепенно развивается эмфизема лёгких и лёгочное сердце [29]. Важным фактором нарушения бронхиальной проходимости также является нарушение активации холинэргических механизмов вегетативной нервной системы, что вызывает активацию бронхоспастических реакций.

Особенности клиники и классификации ХОБЛ.

Начиная с 2011 г. всех больных ХОБЛ рекомендовано делить на группы ABCD на основании трех координат — спирометрические градации согласно GOLD (1–4), частота обострений (или одна госпитализация) в течение последнего года и ответы на стандартизированные вопросники (CAT, mMRC или CCQ). Создана соответствующая таблица, которая представлена также и в GOLD пересмотра 2016г. [147]. Российские федеральные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ отражают все критерии, предложенные GOLD.

При характеристике клинических признаков заболевания необходимо учитывать стадию, скорость прогрессирования процесса, уровень поражения

бронхиального дерева [118]. Особенность клинической картины состоит в том, что долгое время болезнь протекает без выраженных клинических проявлений. Единственным проявлением ХОБЛ достаточно продолжительный период времени является кашель с небольшим количеством мокроты. При оценке статуса курения всегда указывается индекс курящего человека (ИКЧ, пачка-лет) [98, 171]. Характерный кашель с мокротой, наиболее выраженный по утрам объясняется суточным ритмом мукоцилиарного транспорта, недостаточность которого будет проявляться в ночные часы. В холодные сезоны провоцирующим фактором усиления кашля является контакт с холодным и сырым воздухом. При обострении заболевания количество мокроты может возрасти, она становится более вязкой, меняется цвет. Мокрота выделяется преимущественно в утренние часы, количество её определяется от нескольких миллилитров прозрачной жидкости до обильного гнойного отделяемого [29].

Одышка возникает в среднем через 10 лет после появления кашля, обычно имеет экспираторный характер и служит основной причиной ограничения трудовой деятельности больного. В начале одышка отмечается при достаточно высоком уровне физической нагрузки, а в дальнейшем возникает и в покое, заставляя больного оставаться дома. Особенности одышки являются – отсутствие развернутых приступов удушья; длительное медленное нарастание, приводящее к ограничению физической нагрузки; ощущение удушья, возникающее при тяжелом течении заболевания, всегда связано с физической нагрузкой; постоянное тахипноэ, сочетающееся с кашлем и мокротой; низкая эффективность β 2-агонистов и кортикостероидных гормонов. В период обострения одышка сопровождается свистящими хрипами, достаточно изменчивыми по характеру и интенсивности и малопродуктивным кашлем. По мере прогрессирования заболевания выделение мокроты и одышка сохраняются и в фазу ремиссии [115,120]. В настоящее время оценка влияния одышки на состояние здоровья осуществляется с использованием вопросника Британского медицинского

совета (MRC). Оценка одышки по шкале MRC является чувствительным инструментом прогноза выживаемости больных ХОБЛ.

Данные объективного исследования пациентов ХОБЛ зависят от выраженности бронхиальной обструкции и эмфиземы. На ранних стадиях заболевания не выявляется каких-либо характерных для ХОБЛ отклонений. По мере прогрессирования бронхиальной обструкции и эмфиземы выявляются нарушения механики дыхания и повышения нагрузки на дыхательный аппарат. При аускультации выявляются жёсткое дыхание с удлинённым выдохом, сухие свистящие и жужжащие хрипы, а при перкуссии – коробочный перкуторный звук. На поздних стадиях заболевания наблюдается отчётливый цианоз вследствие гипоксемии, а также вторичный эритроцитоз. Иногда цианоз обусловлен замедлением венозного оттока, имеет вид акроцианоза и наиболее выражен на холоде [29].

Классификация.

В 2011 году была предложена классификация, основанная на оценке тяжести больных ХОБЛ, учитывающая как степень тяжести бронхиальной обструкции по результатам спирометрического исследования, так и клинические данные: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов. Выделяют группы ABCD на основании трех координат — спирометрические градации согласно GOLD (1–4), частота обострений (или одна госпитализация) в течение последнего года и ответы на стандартизированные вопросники (CAT, mMRC или CCQ). Создана таблица, которая представлена также и в GOLD пересмотра 2016 г.

Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за год	mMRC шкала	CAT-тест оценки
A	Низкий риск	GOLD 1–2	≤ 1	0–1	<10
B	Низкий риск	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10

	Много симптомов				
C	Высокий риск Мало симптомов	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	<10
D	Высокий риск Много симптомов	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	≥ 10

При оценке степени риска рекомендуется выбирать наивысшую степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе. В 2013 году добавлено положение, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации, его необходимо относить к группе высокого риска. Таким образом, интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и оценкой риска обострений.

Следует отметить, что критерием окончательного диагноза ХОБЛ является наличие данных спирометрии форсированного выдоха после пробы с бронхолитиком короткого действия. При этом важно контролировать качество записи и интерпретации кривых [164,175].

Классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений основана на показателях спирографии. Функциональный диагноз ХОБЛ ставится на основании оценки изменения таких показателей, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, максимальные скорости выдоха на трех уровнях - МОС₂₅₋₇₅. Снижение ОФВ₁ до 80% должных величин, является основным критерием, определяющим хроническое ограничение воздушного потока, или хроническую обструкцию. Снижение ОФВ₁ позволяет определить наличие бронхообструкции и контролировать состояние бронхиальной проходимости. Если, несмотря на проводимую терапию, бронхообструкция возникает не менее трех раз в год при повторных исследованиях, то ее расценивают как хроническую. Проба с бронхолитиками выполняется при первичном обследовании для определения исходных показателей функции внешнего дыхания, определения прогноза пациента и определения тактики лечения. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции

бронходилататора коэффициент бронходилатации достигает или превышает 12%, а абсолютный прирост составляет 200 мл и более. Следует отметить, что согласно GOLD последнего пересмотра спирометрия необходима для постановки окончательного диагноза ХОБЛ, тогда как раньше она использовалась для подтверждения диагноза ХОБЛ [38,147].

Принципы лечения хронической обструктивной болезни лёгких.

Цель лечения состоит в снижении частоты обострений и выраженности симптомов, предупреждении прогрессирования заболевания и развития осложнений. Лечение ХОБЛ определяется периодами болезни — стабильным течением и обострением ХОБЛ, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений, сопутствующими заболеваниями.

Лекарственная терапия предназначена для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья. При назначении терапии больному ХОБЛ необходимо учитывать частоту обострений, их характер и другие факторы, в том числе фармакоэкономическую составляющую [14].

Еще одной особенностью течения ХОБЛ является частота обострений, поскольку после очередного обострения регистрируется ухудшение показателей функции внешнего дыхания [3, 14, 156]. Частые обострения ухудшают прогноз, качество жизни пациента, наиболее устойчивым предиктором обострений ХОБЛ являются предыдущие обострения [14].

При лечении необходимо облегчить симптомы, улучшить переносимость физических нагрузок, постараться замедлить прогрессирование болезни, предупредить и своевременно лечить обострения, улучшить качество жизни больных и снизить частоту рецидивов заболевания. Ранее аргументом к назначению регулярной бронхолитической терапии считалась проба с бронхолитиком короткого действия, сейчас отмечено, что эффект препаратов длительного действия в течение года не зависит от результата этой пробы.

В соответствии со стандартами лечения предпочтение отдается ингаляционным бронхолитикам длительного действия. Сейчас используются препараты в виде фиксированных комбинаций бронхолитиков длительного действия с разными механизмами расширения бронхов (индакатерол/гликопирроний, олодатерол/тиотропия бромид, вилантерол/умеклидиния бромид). Сочетание препаратов длительного действия на постоянной основе и короткого действия по потребности допускается экспертами GOLD, если препараты одного типа недостаточны для контроля состояния больного [147]. Пероральное назначение бронхолитиков сопровождается большой частотой нежелательных лекарственных реакций, поэтому их применение должно быть исключением из правил. Согласно современной концепции назначение ингаляционных глюкокортикостероидов рекомендовано при 3–4 стадии или при типах C и D по GOLD. В GOLD отмечено, что отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных ХОБЛ с низким риском обострений может быть безопасной, но им обязательно следует оставить в качестве базисной терапии длительно действующие бронхолитики. Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими бета-агонистами для однократного применения не показала значимых различий в отношении эффективности по сравнению с двукратным приемом [147]. Увеличение в мокроте количества эозинофилов является одним из критериев эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов. В связи с необратимостью нарушений и минимальным воспалительным компонентом при выраженной эмфиземе эффективность назначения ингаляционных глюкокортикостероидов остается низкой. Системные глюкокортикостероиды не рекомендуются при стабильной ХОБЛ, поскольку их длительное применение вызывает серьезные нежелательные лекарственные реакции, а короткие курсы вне обострения не оказывают значимого эффекта.

У пациентов с вязкой мокротой используют муколитики – разжижают слизь и облегчают ее выведение (карбоцистеин, бромгексин, амброксол и др).

Антиоксиданты применяются курсами до полугода, они способны снижать частоту и продолжительность обострений.

При оценке больного с признаками обострения ХОБЛ важно определить основное направление терапии. Увеличение количества мокроты, изменение ее цвета и/или лихорадка являются основанием для применения антибактериальной терапии. Антибиотики – применяют только при обострении болезни (пенициллины, цефалоспорины, возможно использование фторхинолонов). Бронхолитики/противовоспалительные препараты назначают при нарастании бронхообструктивного синдрома без показаний к антибиотикам.

Таким образом, диагностика и лечение ХОБЛ постоянно совершенствуются. Основные факторы, которые поддерживают высокую распространенность ХОБЛ в популяции, особенно пожилых людей — это не уменьшающееся количество лиц, курящих 10 и более лет, и вредные производственные факторы. Проблемой является отсутствие снижения смертности, несмотря на появление новых лекарственных препаратов и средств доставки. Решение проблемы может состоять в своевременной диагностике и повышении приверженности пациентов к терапии.

1.2 Определение, этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, лечение больных с ИБС, стабильной стенокардией

Ишемическая болезнь сердца - хроническое заболевание, характеризующееся нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца [29]. Стенокардия - клинический синдром, проявляющийся чувством стеснения или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область. Боль провоцируется физической нагрузкой, выходом на холод, обильным приемом пищи, эмоциональным стрессом, проходит в покое, купируется при приеме нитроглицерина [29].

Частота стенокардии резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1 - 1 % в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет и у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет [40,49]. Современная концепция факторов риска атеросклероза и ИБС важна для понимания патогенеза этих заболеваний и выработки стратегии и тактики проведения профилактических мероприятий.

Факторы риска рассматривают как важные условия, способствующие возникновению и прогрессированию атеросклероза [187]. Коррекция факторов риска сопровождается снижением заболеваемости и частоты осложнений атеросклероза. Основными факторами риска являются курение, дислипидемии, артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет [6].

Дислипидемия - это нарушение соотношения разных видов липидов плазмы крови. Повышенное содержание в плазме липопротеидов низкой плотности связано с развитием коронарного атеросклероза. Для того, чтобы липопротеиды низкой плотности стали атерогенными, они должны подвергнуться перекисному окислению [6]. Окисленные липопротеиды низкой плотности являются активными раздражителями для моноцитов, которые проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги и затем, по мере накопления в них модифицированных липопротеидов низкой плотности, в пенистые клетки [15]. Именно холестерин липопротеидов низкой плотности является главной мишенью гиполипидемической терапии.

В настоящее время выделяют 3 группы причин развития дислипидемии.

Первичные, семейные гиперхолестеринемии, в основе которых лежат мутации в гене рецептора липопротеидов низкой плотности.

Вторичные - при сахарном диабете II типа, гипотиреозе, хронической болезни почек, избыточном потреблении алкоголя, ожирении, гиперурикемии, приеме лекарственных препаратов (тиазидных диуретиков, неселективных бета-адреноблокаторов, глюкокортикостероидов и др.).

Связанные с особенностями питания, если в потребляемой пище содержится большое количество насыщенных жиров и холестерина.

Следует активно выявлять признаки состояний и заболеваний, которые могут провоцировать ишемию или усугублять ее течение: артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, пороки сердца, тахикардия, гипоксия, бронхиальная астма, ХОБЛ, легочная гипертензия, синдром ночного апноэ, систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ и др.

Лечение. К основным целям лечения стенокардии относятся: улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни в результате уменьшения выраженности стенокардии.

Немедикаментозное лечение. Необходимо комплексное воздействие на модифицируемые факторы риска для снижения величины общего сердечнососудистого риска. Наибольшее снижение риска обеспечивает отказ от табакокурения. Рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения в течение 30 минут и более 5-7 раз в неделю.

Лекарственная терапия

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз при стенокардии, рекомендуются всем пациентам при отсутствии противопоказаний. Рекомендации по фармакотерапии, составленные на основании принципов доказательной медицины, улучшают прогноз у больных стабильной стенокардией [74,90,144].

Медикаментозная терапия, направленная на купирование симптомов, включает нитраты, бета-адреноблокаторы, пролонгированные блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты за счет профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость ими физической нагрузки.

Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием. В настоящее время их назначают только прерывисто, чтобы обеспечить в течение суток период, свободный от действия препарата (ночное время).

Прерывистый прием обеспечивают назначением лекарственных форм изосорбида-5-моонитрата умеренно пролонгированного действия. При стенокардии напряжения II ФК нитраты назначают перед предполагаемыми физическими нагрузками.

Бета-адреноблокаторы целесообразно назначать всем больным стабильной стенокардией, если нет противопоказаний к их использованию. У больных без инфаркта миокарда отдают предпочтение кардиоселективным бета-блокаторам в связи с меньшим количеством противопоказаний и лучшей переносимостью. После перенесенного инфаркта миокарда рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности: бисопролол, метопролол. В рандомизированных и наблюдательных исследованиях установлено, что терапию бета-адреноблокаторами могут адекватно переносить большинство больных ХОБЛ. Применение селективных бета-адреноблокаторов не приводило к ухудшению функции внешнего дыхания при ХОБЛ средней тяжести и не влияло на показатели смертности при назначении их, начиная с малых доз, с последующим ступенчатым повышением. Кардиоселективность обуславливает низкую частоту побочных эффектов. Благодаря этому риск ухудшения дыхательной функции при применении селективных бета-адреноблокаторов у больных ХОБЛ довольно незначительный.

Антиангинальным действием обладают все подгруппы блокаторов кальциевых каналов. В свойствах дигидропиридиновых преобладает периферическая вазодилатация, в действиях недигидропиридиновых - отрицательный хроно- и инотропный эффекты. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов используют при наличии противопоказаний к бета-адреноблокаторам (обструктивные заболевания легких, выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей). Все антагонисты кальция назначаются только в виде лекарственных форм пролонгированного действия, применяемых один раз в день. Антагонисты

кальция снижают давление в легочной артерии, поэтому их можно считать препаратами выбора у пациентов без систолической дисфункции ЛЖ.

При назначении антитромбоцитарной терапии следует помнить, что ацетилсалициловая кислота может провоцировать бронхообструкцию у больных ХОБЛ. Поэтому больным ИБС при сочетании с ХОБЛ рекомендовано назначать аспирин в минимальных дозах -75 мг в сутки. Препаратом выбора при непереносимости аспирина является клопидогрель.

Статины в настоящее время широко используют для снижения уровня холестерина в крови. Доказан антиатерогенный эффект статинов, отмечено снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при их назначении как средства для первичной и вторичной профилактики. Статины оказывают благоприятный эффект и на функцию эндотелия сосудов, систему гемостаза и некоторые иммунологические параметры [199].

Применение ингибиторов АПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенного инфаркта миокарда. Роль ингибиторов АПФ у пациентов с ИБС и ХСН в сочетании с ХОБЛ несомненна. Они снижают давление в малом круге кровообращения, но повышают уровень брадикинина в крови, что вызывает кашель у 5-25% больных. В таких случаях ингибиторы АПФ заменяют антагонистами рецепторов ангиотензина.

Миокардиальные цитопротекторы используются в качестве вспомогательной терапии при добавлении к антиангинальным препаратам.

1.3 Особенности течения сочетанной патологии и представления о методах терапии ХОБЛ и ИБС

Разработанная Всемирной организацией здравоохранения современная концепция ХОБЛ основана на том, что эта болезнь относится к числу тех, развитие которой можно предотвратить и достаточно успешно лечить. Однако течение ХОБЛ, лечебные и профилактические программы в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых протекает

респираторная патология [147]. В Докладе GOLD (2016) подчеркивается значение осведомленности больного о сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях, а также их адекватного лечения, поскольку они отягощают течение легочного процесса и делают его необратимым. ИБС и ХСН находятся среди основных причин смерти у больных ХОБЛ [4,17]. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, по данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ выше в 2-3 раза и от общего количества смертельных случаев составляет около 50 % [54, 56,83]. Частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХОБЛ выше, чем при обострении самой легочной патологии [87]. Одной из частых причин госпитализации коморбидных больных является ХСН [87,97], которая встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции.

Имеются исследования по изучению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ранее диагностированной ХОБЛ [4,9,17]. Взаимное отягощение ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии может быть связано с общими звеньями патогенеза, нарушениями структурно-функционального состояния миокарда, гемореологии, вентиляции, наличием эндотелиальной дисфункции и др. [93]. Эти нарушения способствуют прогрессированию как ХОБЛ и ИБС, так и еще в большей степени при их сочетании [24,29,41]. В тоже время, в связи со схожими симптомами (одышка, плохая переносимость физической нагрузки и др.) ХОБЛ недостаточно диагностируется при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [49,54,56]. Отрицательно влияющие на работу сердца и газообмен системные проявления ХОБЛ (ограничение скорости воздушного потока и гиперинфляция) могут провоцировать развитие или усугублять течение коморбидных заболеваний, в частности ишемической болезни сердца.

К основным механизмам ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ можно отнести табакокурение. С одной стороны, это главный фактор, для которого доказана прямая связь с развитием ХОБЛ [148], с другой - является фактором риска развития ИБС и ХСН. В исследовании INTERHEART

было показано, что курение - второй по значимости фактор риска возникновения ИБС [197]. Наличие ХОБЛ можно расценивать в качестве фактора риска как для развития ИБС, так и для ее прогноза. Отказ от курения при ХОБЛ позволяет замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить выраженность его симптомов [171]. В исследовании Lung Health Study III (2002) было показано, что у больных, бросивших курить смертность от всех причин снизилась, по сравнению с активными курильщиками, на 45 и 30 %, кардиальная смерть – на 65 и 54 % соответственно [123, 156]. После отказа от курения на 40 % снизилась смертность от всех причин и на 1/3 при остром инфаркте миокарда [123, 132]. Особое значение при ХОБЛ имеет воздействие табачного дыма на эндотелиальную функцию, уменьшение ангиогенеза эндотелия артерий, что приводит к развитию сердечно-сосудистой патологии [186, 187], предрасположенности к атерогенным и тромботическим осложнениям. При прекращении курения возрастает стабильность атероматозной бляшки.

Больные ХОБЛ имеют многочисленные внелегочные проявления заболевания, обусловленные системным эффектом хронического воспаления. В первую очередь, это дисфункция периферических скелетных мышц, что препятствует регулярным тренировкам и вносит существенный вклад в снижение переносимости физических нагрузок, являясь потенциальной причиной повышения распространенности сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных. Хроническое персистирующее воспаление играет важную роль в поражении эндотелия сосудов и развитии атеросклероза, что, в свою очередь, способствует росту сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, ХСН) у пациентов ХОБЛ и увеличивает их риск летальности. При ХОБЛ биомаркерами системного воспаления являются С-реактивный белок, фибриноген, нейтрофилы периферической крови, провоспалительные цитокины [193]. Высокая концентрация системных маркеров воспаления ассоциирована с осложнениями атеросклероза [187]. Все эти изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбо-

образованию [127]. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышением уровня С-реактивного белка возрастает по мере увеличения других показателей (холестерин, фибриноген, гомоцистеин и др.). Уровень С-реактивного белка, фибриногена и лейкоцитов был изучен у 8656 пациентов с ХОБЛ в исследовании Thomsen et al. Выявлено, что 5-летний риск развития ИБС у больных с повышенным уровнем всех 3-х изученных маркеров был повышен в 2,19 раза, инфаркта миокарда – в 2,32 раза, ХСН – в 2,63 раза [193]. Следовательно, рост маркеров системного воспаления ассоциирован с повышенным риском развития кардиальных событий.

Кроме того, независимо от статуса курения, важным фактором риска заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистой патологии может быть снижение $ОФВ_1$. В исследовании с участием 1861 пациента было показано, что среди пациентов с низкими значениями $ОФВ_1$ риск сердечно-сосудистой смертности был вдвое выше, чем в группе с его более высоким уровнем [184]. В Фрамингемском и Готенбургском исследованиях [176,188] были получены схожие результаты. Хронический бронхит является предиктором риска ИБС независимо от наличия других факторов риска [154, 184]. Таким образом, проведенные исследования показали, что снижение $ОФВ_1$ на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [184]. Для характеристики обструкции дыхательных путей важна оценка $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. В исследовании с участием более 6 тысяч больных показано, что при тяжелой степени легочной обструкции на ЭКГ регистрируется в 2,1 раза больше признаков, характерных для вероятного или предшествующего инфаркта миокарда. При снижении индекса Тиффно риск развития желудочковых аритмий возрастал на 83 %, а при сочетании снижения индекса Тиффно и аритмий риск развития коронарных событий увеличивался в 2 раза [104,105,184].

При сочетании ХОБЛ с ИБС возникают трудности в связи с необходимостью адекватной базисной терапии ИБС, которая включает бета-адреноблокаторы [17,144]. В исследовании [185] было показано, что в группе

пациентов с ХОБЛ, которым проводилась терапия сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы неселективными бета-адрено-блокаторами, значительно возрастал риск повторной госпитализации в ближайший месяц. При лечении больных ХОБЛ с коморбидными состояниями необходимо учитывать, что высокие дозы петлевых диуретиков могут вызывать метаболический алкалоз с последующим угнетением дыхательной функции.

Следующим фактором, усугубляющим состояние больных при коморбидности ХОБЛ и ИБС является гипоксия. Гипоксия приводит к развитию вазоконстрикции, которая в свою очередь, запускает процессы сосудистого ремоделирования. К гипоксии при ХОБЛ приводит как поражение мелких бронхов, так и эмфизема [98,110,118,146,153]. Гипоксия приводит к изменениям метаболизма кардиомиоцитов [103]. Процесс сосудистого ремоделирования обуславливает рост давления в легочной артерии и развитие дисфункции правого желудочка, вплоть до развития легочного сердца, которое характеризуется гипертрофией и дилатацией правого желудочка и правожелудочковой недостаточностью [102]. Эпизоды гипоксемии и гиперкапнии при ХОБЛ могут повышать давление в правом желудочке, увеличивать давление на межжелудочковую перегородку и способны привести к развитию сердечной недостаточности [29].

При ХОБЛ чаще всего встречается хроническая правожелудочковая недостаточность кровообращения; аритмический и ишемический синдромы.

Легочная гипертензия приводит к развитию перегрузки правого желудочка [159]. Существенная роль в возникновении легочной гипертензии при ХОБЛ принадлежит эндотелию легочных сосудов. При недостаточной вентиляции альвеол наступающая гипоксия непосредственно оказывает сосудосуживающее действие на прилежащие легочные артериолы, ведет к распространенному сужению их. Тем самым ограничивается приток крови к плохо вентилируемым альвеолам, что имеет компенсаторное значение для поддержания газового состава крови на уровне нормы. При ограниченном

количестве плохо вентилируемых альвеол, регионарный спазм артерий и повышение местного тонуса артериол существенно не отражаются на величине общего легочного сопротивления. При прогрессировании процесса и диффузном поражении, альвеолярная гипоксия становится ведущим фактором распространенной вазоконстрикции малого круга [98]. Повышение давления в легочной артерии может быть обусловлено и уменьшением числа функционирующих сосудов, тромбирования, рефлекторным сужением легочных артериол в результате гиповентиляции, повышением внутригрудного давления, увеличением минутного объема крови, повышением вязкости крови вследствие полицитемии. При возникновении легочной гипертензии в правом желудочке развивается гипертрофия трабекулярных мышц, а затем путей оттока. В последующем к гипертрофии присоединяются дистрофические и некротические изменения. Дистрофические изменения особенно выражены в папиллярных мышцах, что может вести к «папиллярной» недостаточности трехстворчатого клапана. Все это обуславливает клиническую симптоматику, которая определяется термином «хроническое легочное сердце» [98].

В то же время отмечается и влияние сердечно-сосудистой патологии на развитие обострений ХОБЛ. В свою очередь частота обострений не только влияет на качество жизни, но и в значительной степени определяет прогноз для таких пациентов [29,158]. Как показало исследование Lung Health Study [122,123], причиной обострения ХОБЛ, требующего госпитализации, более чем в 40% случаев явилась декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как по непосредственно респираторным причинам было только 14% госпитализаций. Особенно неблагоприятно сочетание ХОБЛ с аритмическим синдромом. Госпитальная летальность у пациентов с сочетанием тяжелого течения ХОБЛ и аритмии превышает 30%, а у таких же пациентов, но без аритмии – 8% [13,14]. Особенно высокая вероятность развития аритмий при использовании высоких доз бронходилатирующих препаратов, которые вызывают тахикардию и усугубляют коронарную недостаточность.

Специальные исследования показали, что более чем у 84% больных ХОБЛ, находившихся в стойкой ремиссии, были отмечены аритмии, и среди них у 74% были зарегистрированы желудочковые аритмии [105].

Установлено, что ИБС относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям, сопутствующим ХОБЛ, наряду с АГ. Есть данные о том, что ХОБЛ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2—3 раза. У больных ХОБЛ старше 60 лет встречаемость ИБС в 1,5 раза превышала аналогичный показатель у пациентов моложе 60 лет и в 2,3 раза у больных в возрасте до 50 лет. Таким образом, можно предположить, что при ХОБЛ развитие ИБС является закономерным, особенно при наличии других факторов риска ИБС. Группу риска составляют пациенты с тяжелым течением заболевания, при обследовании которых более высокое внимание необходимо уделять активному выявлению клинической симптоматики ИБС, а также безболевого ишемии для своевременной диагностики ИБС и назначения антиангинальной терапии [4,9,104].

Таким образом, анализ приведенных исследований показал, что ХОБЛ является мощным независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Сердечно-сосудистые события являются главной причиной смерти пациентов с ХОБЛ независимо от ее стадии. Эти ассоциации возникают из-за общности факторов риска. В повышение уровня сердечно-сосудистой заболеваемости при ХОБЛ вносят такие факторы, как нарушение функциональных легочных показателей, системное воспаление, хронические инфекции, низкая физическая активность и другие.

1.4 Низкоинтенсивное лазерное излучение и антиоксидантная терапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией

В настоящее время рост табакокурения, старение населения приводит к увеличению как ИБС и ХОБЛ, так их коморбидности. В старших возрастных группах сочетание ХОБЛ и ИБС достигает 62,5% [56, 110,111]. При этом обуславливает трудности в подборе медикаментозной терапии.

1.4 Низкоинтенсивное лазерное излучение и антиоксидантная терапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией

1.4.1 Лазеротерапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией

Медикаментозная терапия, особенно длительная, связана с развитием аллергических реакций, побочных действий лекарственных средств. Эти ограничения повышают интерес к альтернативным методам лечения коморбидных больных.

Физиотерапевтическое лечение вызывает ответные реакции организма как в виде специфических, так и неспецифических реакций. Именно специфические реакции и обеспечивают основной лечебной эффект, воздействуя на патологический процесс. Добавляя к медикаментозному физиотерапевтическое лечение мы достигаем наибольшего терапевтического эффекта при наименьшей нагрузке на организм [64]. Лазеротерапия широко используется в разных областях медицины, так как НИЛИ инициирует разнообразные биохимические и физиологические реакции. В организме человека возникает целый комплекс адаптационных и компенсационных реакций, направленных на восстановление организма [62, 75,76,88].

По своей природе лазерное излучение (LASER, -Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) относится к электромагнитным колебаниям оптического диапазона [191]. Характеристики лазерного излучения: монохроматичность, когерентность, высокая направленность, фиксированная ориентация векторов в пространстве [26,27,75].

Поглощённое тканями лазерное излучение уже на глубине в пределах 250-300 мкм теряет такие характеристики, как когерентность и поляризация, и далее вглубь тканей распространяется поток монохроматического излучения, вызывающего поглощение фотоакцепторной молекулой света с определённой длиной волны [27,72].

При воздействии лазерного излучения в тканях усиливаются основные биоэнергетические процессы (окислительное фосфорилирование, активность

ферментов), что приводит к активизации окислительно-восстановительных процессов, возрастанию содержания аденозинтрифосфорной кислоты [64]. Лазерное воздействие, как показали исследования Н.Б.Амирова [5], способно стимулировать активность дегидрогеназы и цитохромоксидазы, АТФ-азы и ацетилхолинэстеразы, кислой и щелочной фосфатаз и других ферментов клеточного метаболизма. НИЛИ активизирует биоэнергетические процессы в клетках поверхности тела, митохондриях нервных клеток, приводит к снижению уровня активности церулоплазмينا, улучшению активности сульфгидрильных групп, снижает активность лактатдегидрогеназы и подавляет анаэробные и активизирует аэробные процессы.

При ХОБЛ, в условиях гипоксии под воздействием НИЛИ происходит восстановление ферментов-переносчиков в дыхательной цепи и падение трансмембранного потенциала митохондрий. Лазерное излучение приводит к реактивации фермента цитохромоксидазы, что восстанавливает поток электронов в дыхательной цепи и повышает трансмембранный потенциал митохондрий, при этом увеличивается продукция АТФ в клетках, активизируется транспорт ионов кальция [57].

Лазерное излучение малой мощности обладает противовоспалительным, бактерицидным и бактериостатическим эффектом, анальгезирующим и десенсибилирующим, иммунокорректирующим действием [20,100]. Со стороны сердечно-сосудистой системы улучшает реологические свойства крови, микроциркуляцию, способствует активации антиоксидантной системы [22], обладает гипохолестеринемическим действием [28]. Эффект анальгезии обусловлен увеличением продукции эндорфинов и энкефалинов [75].

Таким образом, лазерная терапия получила широкое распространение в лечении сердечно-сосудистых и хронических легочных заболеваний, в связи с инициированием комплекса адаптационных и компенсационных реакций, направленных на восстановление организма [22, 28, 36].

Особенности лазеротерапии при ХОБЛ связывают в первую очередь с противовоспалительным, иммунокорректирующим, бронхолитическим

эффектами, улучшением микроциркуляции в зоне поражения. Нормализация кровоснабжения может вызывать восстановление доставки в очаг воспаления обычных лекарств, применяемых в терапии ХОБЛ, которые ранее не доходили до цели из-за блокирования кровотока [57].

Особенности применения лазеротерапии при ИБС связаны с уменьшением зоны ишемии, повышением устойчивости миокарда к гипоксии, антиаритмическим, антигипертензивным эффектом. Таким образом, уменьшается потребность в антиангинальных препаратах за счет высвобождения биогенных аминов, в антиаритмических препаратах, за счет регуляции процессов ритмогенеза на нейрогуморальном уровне [4,10,13].

Кроме того, при применении лазеротерапии уменьшается гиперкоагуляция крови, за счет снижения агрегации тромбоцитов. Под действием НИЛИ изменяется электрический потенциал клеточных мембран эритроцитов, что сопровождается снижением вязкости цельной крови, а это способствует улучшению капиллярного кровотока [5]. Индуцированный лазерным излучением прайминг лейкоцитов вызывает вазодилатацию ранее подверженных стазу микрососудов, способствует ускорению наступления реперфузии, восстановлению кровотока и нормализации снабжения кислородом ишемизированного органа [55]. Нормализация скорости кровотока приводит к снижению тромботических проявлений [79,86].

Важным терапевтическим эффектом НИЛИ является влияние на микроциркуляцию за счет выделения клетками эндотелия оксида азота [57]. Кроме того, в экспериментальных условиях было показано достоверное увеличение диаметра артериол, венул и лимфатических сосудов в миокарде после облучения лазером верхушки сердца [186, 191]. В течение первых 2-3 сеансов лазеротерапии активно функционирует лишь артериальное звено микроциркуляторного русла, а венозное и лимфатическое звенья микроциркуляции включаются при последующих сеансах. Таким образом, наблюдается двухфазный характер реакции микроциркуляторного русла в ответ на воздействие с помощью НИЛИ.

При добавлении к стандартной медикаментозной терапии НИЛИ у больных ИБС быстрее происходит увеличение толерантности к физической нагрузке, более раннее урежение/прекращение приступов стенокардии, уменьшение гиперхолестеринемии, улучшение процессов микроциркуляции в миокарде [55, 53, 79].

Воздействие НИЛИ на механизмы антиоксидантной защитной системы организма интенсивно изучаются в настоящее время. Отмечается снижение активности системы перекисного окисления липидов в сыворотке крови, что сопровождается активацией антиоксидантных механизмов [11, 47, 141]. Установлена способность НИЛИ усилить окислительно-восстановительные процессы в митохондриях путем повышения каталазной активности – [69]. Изменение активности ферментов сопровождается нормализацией процессов перекисного окисления липидов и повышением мощности антиоксидантной системы [23, 32]. При недостатке супероксиддисмутазы супероксидные радикалы связывают оксид азота, что вызывает нарушение вазодилатации, а реактивация супероксиддисмутазы под воздействием НИЛИ может восстановить способность сосудистой стенки к релаксации [26].

Эффективность применения НИЛИ для коррекции нарушений липидного обмена у больных нестабильной стенокардией изучена в работе [13]. В результате проведенных исследований установлена определенная корректирующая способность лазерного излучения - наблюдается повышение ЛПВП на фоне снижения ЛПНП и восстановление коэффициента атерогенности, что улучшает течение и прогноз заболевания.

Таким образом, целью воздействия лазеротерапии у больных ИБС является достижение обезболивающего, сосудорасширяющего, гипохолестеринемического эффектов, улучшение реологических свойств крови, активация антиоксидантной системы.

1.4.2 Оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях

Свободные радикалы инициируют процессы перекисного окисления липидов [96,180]. Начало липидной пероксидации связана с участием таких оксидативных молекул, как супероксидный радикал, перекись водорода, оксид азота и др.[6,16,45]. Липидные радикалы, образующиеся при взаимодействии гидроксильного радикала с ненасыщенными липидами, быстро взаимодействуют с кислородом, умножая, таким образом, выход продуктов перекисного окисления. В результате генерируются пероксиды и гидропероксиды липидов и альдегиды [66]. Антагонистом процессов липидной пероксидации в организме является система антиоксидантной защиты, представленная ферментами – каталазой, супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой, а также природными антиоксидантами – флавоноидами, витаминами С и Е [34].

Важным проявлением системного оксидативного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях является повышенное образование окисленных липопротеинов низкой плотности [6]. В последние годы процессы свободнорадикальной атерогенной модификации липопротеинов рассматриваются в качестве одного из механизмов атерогенеза [12,15,18].

Другим ключевым моментом атерогенеза признается дисфункция эндотелия, являющаяся результатом дисбаланса между активностью системы антиоксидантной защиты и образованием соединений с прооксидантной активностью, потенцирующих развитие субклинического воспаления [18]. При ишемии и реперфузии происходит снижение активности митохондриальной СОД, содержания тиоловых групп и соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона, что ведет к гиперпродукции активные формы кислорода [16]. По мнению ряда авторов [66], в ответ на прогрессирование ишемии миокарда происходит повышение активности СОД и каталазы, что может представлять собой компенсаторную реакцию на повреждение. Однако, включение СОД и каталазы в кардиоплегический раствор не предотвращает потерю высокоэнергетических фосфатов и

глутатиона и не сопровождается снижением процессов липидной пероксидации [18].

При ишемии миокарда отмечено возрастание уровня малонового диальдегида [16]. Фазный характер изменений активности антиоксидантной системы крови заключается в том, что на начальной стадии ишемии возникает активация СОД и каталазы, а затем, на поздних стадиях, наступает подавление активности этих ферментов [16]. В условиях ишемии не происходит своевременной инактивации цитотоксичных метаболитов [67].

У больных ИБС при усилении тяжести ишемии выявляется увеличение уровня продуктов ПОЛ [35]. Известно, что при стенокардии возникает феномен реперфузии, при котором возникает реакция системного оксидативного стресса в связи с высвобождением большого количества свободных радикалов и эндоперекисей [133].

Таким образом, активация свободнорадикальных процессов при ИБС усиливает повреждение ишемизированных клеток, поэтому для уменьшения последствий ишемических повреждений необходимо ингибирование описанных реакций.

1.4.3 Антиоксидантная терапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией

Проблема профилактики, особенно вторичной, и лечения ИБС является одной из самых актуальных. Особые трудности в лечении встречаются при сочетании ХОБЛ и ИБС, что требует особых подходов, так как прогноз в этой ситуации определяют скорость прогрессирования легочной гипертензии и сердечной недостаточности [42].

В связи с тем, что клинические рекомендации по ведению больных посвящены отдельным нозологиям, ведение коморбидных больных является предметом дискуссии [95]. Именно поэтому, наряду с традиционными лекарственными препаратами, все большее значение, особенно у коморбидных больных, приобретают препараты, способные

интенсифицировать метаболические процессы в клетках миокарда, повысить антиоксидантную защиту. У коморбидных больных ХОБЛ и ИБС во вторичной профилактике особое значение приобретает терапия, направленная на коррекцию нарушений энергетического обмена, окислительного стресса. Именно такая терапия позволяет замедлить прогрессирование атеросклероза, сердечной недостаточности, аритмического синдрома и др. [196].

Структурно-функциональное ремоделирование миокарда напрямую связано с нарушением перфузии кислорода и метаболическими процессами [96]. Эти нарушения возникают при увеличении массы миокарда, появлении аритмического синдрома, сердечной недостаточности. При этих состояниях происходит постепенно-прогрессирующее уменьшение аэробного окисления со снижением выработки АТФ. Возникают перфузионные и вторичные метаболические нарушения, что в свою очередь приводит к прогрессивному снижению сократительной способности и формированию повышенной потребности миокарда в энергии. В настоящее время доказано, что дефицит клеточной энергетики может быть как причиной, так и следствием ХСН [163].

Одним из важных механизмов развития ремоделирования и гипертрофии миокарда является окислительный стресс [82,96]. Модификация функций биологических мембран лежит в основе патофизиологии окислительного стресса. При этом нарушается как липидный слой, так и мембранные ферменты. Одной из причин служит дефицит энергии и активация перекисного окисления липидов. Усиление перекисного окисления приводит к образованию большого количества свободных радикалов. Таким образом, окислительный стресс - это феномен, основанный на возникновении свободных радикалов, в конечном итоге приводящий к повреждению клеточных структур, включая липиды, белки и ДНК [45,161]. В этой связи становится очевидным, почему терапия с применением антиоксидантов находит все большее применение при лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [45,143,172]. Коэнзим Q₁₀ является обязательным компонентом транспортной цепи электронов, одним из

наиболее эффективных средств блокирования избыточной перекисидации и восстановления клеточной энергетики [180]. Важную роль в процессах клеточного энергообмена играет коэнзим Q_{10} . Он выполняет как коферментную, так и антиоксидантную функции [7,8].

Основополагающими факторами вторичной профилактики ИБС является подавление свободнорадикальных процессов в организме, восстановление функции эндотелия, коррекция жирового обмена. В тоже время характерные для ИБС активация свободнорадикальных процессов, нарушения внутриклеточного энергетического обмена, имеют место и у больных ХОБЛ, у которых также инициируют нарушения экспрессии NO-синтазы, рецепторного аппарата сосудистой стенки и ускорение перекисной модификации молекулы оксида азота [7,51,52,66,85].

Такие изменения носят генерализованный характер, поражают сосудистый эндотелий, и ведут к формированию эндотелиальной дисфункции как у больных ИБС, так и при ХОБЛ [19,61,99]. Нарушение функции сосудистого эндотелия кроме ускорения развития атеросклероза, еще снижает эффект антиангинальных, вазорегулирующих лекарственных препаратов, так как их фармакологическая активность реализуется, в конечном счете, системой оксида азота. При этом, в исследовании Molyneux S.L, Q-SYMBIO у больных ХСН выявлена положительная взаимосвязь между дефицитом коэнзима Q_{10} и неблагоприятным прогнозом [166].

1.4.4. Коэнзим Q_{10} и его значение в качестве средства антиоксидантной защиты

Жизненно важным компонентом энергетического метаболизма является коэнзим Q_{10} . Это жирорастворимое соединение с характеристиками, сходными с витаминами. Впервые F.Crane (в 1957 г.) выделил данное вещество из митохондрии бычьего сердца [133]. Термин «убихинон», в переводе означающий «вездесущий хинон», был введен R.Morton, получившим его из печени крысы и назван коэнзимом Q_{10} [167]. Точную химическую структуру

коэнзима Q_{10} как «2,3-диметокси-5-метил-6-декапринил бензохинон» определили в 1958 г. K.Folkers et al., а в дальнейшем синтезировали это вещество путем ферментации. Ткани с высокими энергетическими потребностями, такие как сердце, почки, печень скелетные мышцы, содержат высокую концентрацию коэнзима Q_{10} [143]. За последние 40 лет восстановленная форма коэнзима Q_{10} была подробно изучена, описана его роль как антиоксидантной составляющей биологических мембран и ингибитора перекисного окисления липидов.

Коэнзим Q_{10} поступает в организм как экзогенным путем с пищевыми продуктами (соя, рыба, шпинат, брокколи, растительные масла и др.), так и синтезируется в печени из аминокислоты тирозин в результате биохимических процессов с участием витаминов группы В, витамина С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также микроэлементов [143].

Как показали исследования последних лет, коэнзим Q_{10} является основным кофактором и субстратом ряда важнейших биологических процессов. Коэнзим Q_{10} – это активный компонент дыхательной цепи, обеспечивающий клеточное дыхание. Представляя собой энергетический субстрат, абсолютно необходимый для жизнедеятельности всех клеток, в митохондриях коэнзим Q_{10} являясь коферментом как минимум трех митохондриальных ферментов, обеспечивает сопряжение электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, [85,143]. Кроме роли переносчика электронов в дыхательной цепи, он имеет и другие биологические функции, в частности служит кофактором разобщения белков и субстратом для дигидрооротатдегидрогеназы, защищает липопротеиды низкой плотности от окисления, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает гибель клеток [140,143,155]. Помимо антиоксидантной активности, одной из важных функций коэнзима Q_{10} является потенцирование метаболизма других антиоксидантов, например, участвует в обмене витамина Е (альфа-токоферола) [155].

В процессе окислительного повреждения клеток образуются пероксиды и альдегиды, которые могут, в том числе, взаимодействовать с ДНК, что приводит к ее повреждению ее структуры [145]. Митохондриальная ДНК особенно подвержена повреждению в связи с высоким объемом реактивных форм кислорода, включенных в митохондриальный матрикс при отсутствии защитных ядерных механизмов [149]. Антиоксидантная роль убихинола в биологических мембранах крайне важна для многих клеточных функций, включая повреждение, репарацию и стабильность ДНК [183].

Большинство клинических исследований влияния коэнзима Q₁₀ на параметры геномной стабильности проведено с участием здоровых добровольцев, которым на месяц в рацион добавлялся убихинон (3 мг/кг/сут) с последующим изучением лимфоцитов периферической крови [193]. LMigliore et al. показали, что применение коэнзима Q₁₀ (100 мг/сут) в течение 14 дней ведет к существенному снижению маркеров повреждения ДНК у пациентов с митохондриальной патологией [165].

Исследования на экспериментальных животных моделях показали, что уровень коэнзима Q₁₀ после его приема *per os* повышается во всех тканях [Bhagavan]. Коэнзим Q₁₀ обладает высокой биодоступностью, период его полувыведения равен 34 ч, максимальная концентрация в крови достигается через 5-10 ч после приема [126]. Имеются исследования изменения уровня коэнзима Q₁₀ с возрастом и при различных заболеваниях. Так, снижение коэнзима Q₁₀ может происходить за счет нарушения его эндогенного синтеза или повышенного расхода в условиях окислительного стресса, при повышении уровня маркеров воспаления и др. [139].

Важную роль кофермента Q₁₀ для митохондриальной биоэнергетики продемонстрировали клинические исследования, охватывающие больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это послужило обоснованием применения его у пациентов с ХСН, артериальной

гипертензией, нарушениями ритма и кардиомиопатиями. Американская ассоциация сердца (American Heart Association) признает коэнзим Q₁₀ как потенциально многообещающее нейропротективное лечебное средство при острой ишемии [174].

Независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений является эндотелиальная дисфункция. Исследования кровотоков-индуцированной дилатации плечевой артерии показали положительное влияние коэнзима Q₁₀ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца [71].

Терапия коэнзимом Q₁₀ при ИБС приводит к повышению сократительной способности клеток миокарда *in vitro* [181]. В постинфарктом периоде отмечается снижение уровня коэнзима Q₁₀, что в первую очередь, связано с повышенной продукцией свободных радикалов. Ассоциация между эндотелиальной и митохондриальной дисфункцией у больных с ишемической болезнью сердца была продемонстрирована в исследовании Y.Dai et al. [135]. Проведено 8 недельное исследование влияния коэнзима Q₁₀ в дозе 300 мг/сут на митохондриальную дисфункцию и оценка функции эндотелия у пациентов с ИБС. Результаты этого исследования продемонстрировали, что применение коэнзима Q₁₀ способствовало улучшению сосудистой эндотелиальной функции [136]. Кроме того, длительное назначение коэнзима Q₁₀ привело к значительному сокращению отношения лактата к пирувату в плазме крови, и величина сокращения этого отношения значительно коррелировала с изменениями кровотоков-зависимой дилатации сосудов. Таким образом, был сделан вывод, что у больных с ИБС при применении коэнзима Q₁₀ происходит улучшение эндотелиальной функции за счет нормализации митохондриальной функции [135].

Проведено 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований с различными формами кардиомиопатий, в которых применение коэнзима Q₁₀ основано на его положительном влиянии на образование АТФ,

повышении сердечного выброса и ударного объема [189]. Считается, что терапевтический эффект при применении коэнзима Q₁₀ достигается при высокой его концентрации в плазме крови за счет усиления биоэнергетических процессов как в митохондриях, так и кардиомиоцитах в целом. Клинический эффект начинает проявляться через 1-2 недели, достигая максимального улучшения через месяц, что связано со временем, которое необходимо для достижения адекватного уровня коэнзима Q₁₀ в тканях.

Таким образом, становится понятной актуальность использования коэнзима Q₁₀, способного оптимизировать процессы в дыхательной цепи, улучшить энергобаланс в ишемизированной ткани, а также обладающего антиоксидантными свойствами [163].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Общая характеристика материала исследования

Для решения поставленных задач по повышению эффективности лечения больных с ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией

напряжения ФК II на базе городской больницы №2 г.Грозный за период 2013-2016 гг. было обследовано 104 больных, из них 28 (27%) женщин и 76 (73%) мужчин (рис.1) в возрасте от 45 до 75 лет (рис.2). Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

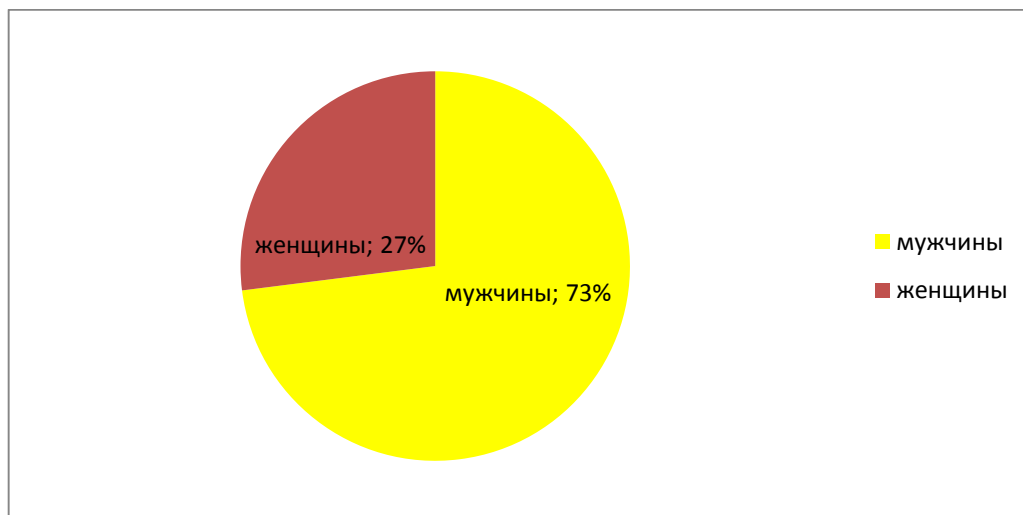


Рис.1 Распределение больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС по полу

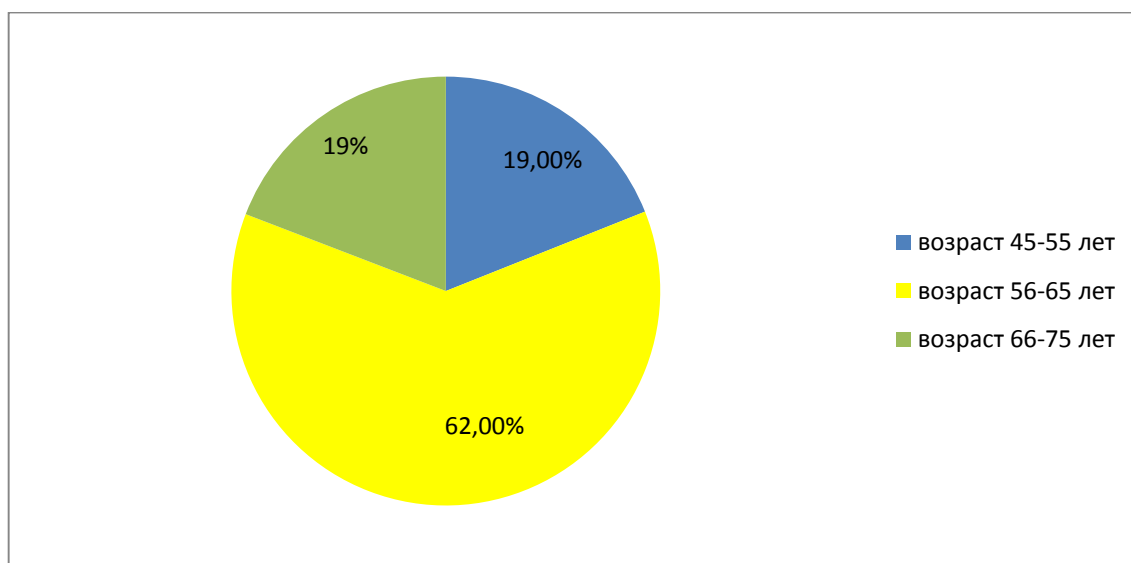


Рис.2 Распределение больных ХОБЛ и ИБС по возрасту

Диагноз ХОБЛ и ИБС устанавливали согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), составленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Женева, 1992. Кроме того, руководствовались критериями программы GOLD,2013 [38] и рекомендациями Российского кардиологического Общества [74].

Осуществляя подбор больных для исследования, мы учитывали такие критерии как возраст, пол, длительность основного и сопутствующего заболеваний, эффективность предшествующего лечения. При наборе материала для максимально достоверного и точного сравнения эффективности различных методов лечения, группы пациентов должны быть однородны по всем признакам, влияющим на течение и исходы заболевания.

Критериями включения больных в исследования были: а) наличие ХОБЛ средней степени тяжести в стадии обострения, сочетающейся с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКП, ХСН не выше ФК II (по NYHA); б) возраст от 45 до 75 лет.

Критериями исключения были: нестабильная гемодинамика; врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии с жизнеопасными нарушениями ритма сердца; системные заболевания соединительной ткани; почечной и печеночной недостаточностью; признаками тяжелой сердечной и легочной недостаточности, в том числе в стадии декомпенсации.

При включении пациентов в исследование и в процессе лечения у всех осуществлялся тщательный и подробный сбор анамнеза, контроль за клиническими проявлениями болезни с неперенным учетом объективных и субъективных показателей, оценкой клинических, лабораторных признаков заболевания, результатов инструментальных (функциональных и ультразвуковых) исследований. Исследования проводились на 1-3, 9-11 день стационарного лечения и через 3 месяца наблюдения.

Все обследованные лица были разделены на две группы:

1 группа: больные ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, ФКП, получавшие только стандартную медикаментозную терапию (СТ) (n=44, из них мужчин - 32, женщин – 12 человек).

2 группа: больные ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II, получавшие, наряду со стандартным

медикаментозным лечением, коэнзим Q10 (Кудесан) и лазеротерапию (СТ+К+ЛТ) (n=60, мужчин -44 и женщин – 16 человек).

3 группа для определения референтных значений исследуемых показателей была выделена группа здоровых лиц из числа студентов и медперсонала городской больницы (n=20).

Данные о численном и половом составе обследованных в группах лиц приведены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по группам

№ группы	Обозначение группы	жен, n (%)	муж, n (%)	итого, n
1	ХОБЛ и ИБС (группа СТ)	12 (27)	32 (73)	44
2	ХОБЛ и ИБС (группа СТ+К+ЛТ)	16 (27)	44 (73)	60

2.2 Клиническая характеристика материала исследования

Нами обследовано 104 больных с ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКП ст. Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с МКБ-10, критериями GOLD,2013 [38]. Диагностическими критериями ХОБЛ считали: жалобы на сухой кашель или влажный кашель с трудноотделяемой мокротой, экспираторную одышку, факторы риска в анамнезе, по результатам спирометрического исследования наличие необратимой или частично обратимой обструкции. Учитывали такие клинические проявления нарушения легочной гемодинамики, как увеличение ЧСС, набухшие шейные вены, расширение правых границ относительной тупости сердца, выявляемую эпигастральную пульсацию, акцент II тона на легочной артерии.

Диагноз ишемической болезни сердца основывался на наличии типичной клинической картины стенокардии (жалобы на давящие, сжимающие боли за грудиной, возникающие при физической нагрузке или волнении,

длительностью от 2 до 15 мин, снимающиеся нитроглицерином), ЭКГ-картины нарушений сердечного ритма, регистрации депрессии сегмента ST на 1 мм и более в двух смежных отведениях, данных мониторинга электрокардиограммы по методу Холтера. У всех пациентов имелись дневники самонаблюдения с обязательной отметкой частоты приступов стенокардии, нарушений ритма сердца, сведений о потребности в препаратах нитроглицерина короткого действия и указанием уровня АД, потребности в бронхолитической терапии.

Артериальная гипертензия (АГ) I-II степени имела у 65 больных (62,5% случаев). При этом 1-я степень АГ отмечалась у 50 (77%) больных, 2-я – у 15 (23%) пациентов. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика больных

Показатель	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, n	44	60
Возраст:		
45-55 лет	10	10
56-65	26	38
66-75 лет	8	12
Длительность ХОБЛ, лет	15±5,6	16±4,8
Отягощенный семейный анамнез по ХОБЛ, n	17	29
Курят/не курят на момент обследования, n	32/12	44/16
Индекс курящего человека, пачко-лет	12,6±6,1	13,4±4,8
Средняя величина одышки (MRC)	2,3±0,3	2,2±0,7
Прием ИГКС, n	6	8

Длительность ИБС, лет	12±8,4	14±7,3
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, n	26	48
Наличие АГ, n	23	39
ХСН, n		
ФК I	3	6
ФК II	41	54
ШОКС, баллы	4,2±1,4	4,3±1,3

При изучении соматического статуса было установлено, что у 92 чел (88%) имела место сопутствующая патология: хронический гастродуоденит 38 чел, остеохондроз различных отделов позвоночника – 61 чел, ожирение – 5 чел, полиостеоартрит – 20 чел., другие заболевания – 12 чел. У 42 больных имела полиморбидная патология.

В таблице 3 приведены данные распределения больных по времени от начала обострения до поступления в стационар.

Таблица 3

Распределение больных от начала обострения заболевания до момента поступления в отделение стационара

Дни болезни	1-3	4-7	7-9	Всего
Число госпитализированных больных	9	85	10	104

Таким образом, все больные были госпитализированы в течение первых 9 дней обострения, в основном на 4-7 день (82%), ранняя госпитализация была у 9 (9%) больных, 9 % - в более поздние сроки.

Нами выявлены следующие причины обострения заболевания: острые респираторные заболевания 30 больных (29%), переохлаждение 46 больных (44%), раздражение дыхательных путей и воздействие аллергенов 10 больных (9,6%). У 18 больных установить причину обострения не удалось.

Все пациенты прошли тщательный клинический осмотр. Большинство больных предъявляли жалобы на кашель, одышку, учащенное дыхание и сердцебиение, приступы стенокардии, головные боли. Основные клинические проявления ХОБЛ и ИБС, выявленные при обследовании и их динамика в процессе лечения представлены в таблице 4.

Таблица 4

Клинические проявления ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардии напряжения выявленные при обследовании

Клинические проявления	Группа 1 n, чел (%)	Группа 2 n, чел (%)
Кашель	44 (100)	60 (100)
Одышка	38 (86)	52 (87)
Жесткое дыхание с затрудненным выдохом	15 (34)	21 (35)
Сухие хрипы	34 (77)	44 (73)
Влажные хрипы	14 (32)	20 (33)
Набухшие яремные вены	15 (34)	21 (35)
Пальпация печени ниже края реберной дуги	5 (11)	7 (12)
Тахикардия	40 (91)	54 (90)
Пастозность нижних конечностей	7 (16)	9 (15)
Приступы стенокардии	44 (100)	60 (100)

2.3. Методы исследования

В работе нами использованы результаты рутинных клинических (расспрос, общий осмотр, осмотр по системам органов), лабораторных (общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимические показатели крови – углеводного и жирового обмена, функции почек, маркеры воспаления, общей окислительной способности сыворотки крови, общую антиоксидантную

активность сыворотки крови), функциональных исследований (функции внешнего дыхания, холтеровского мониторирования, теста с 6 минутной ходьбой, ШОКС) и современных ультразвуковых методик (эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии сосудов).

2.3.1 Spiroграфия

Функциональное исследование внешнего дыхания выполняли методом спирометрии с применением спироанализатора «Спиросифт», и компьютерного диагностического комплекса для обработки спирограмм «RDS-Pneumo ver.4.5», с построением кривой «поток-объем» и расчетом объемных и скоростных показателей. Для анализа и представления результатов использовали следующие показатели:

ЖЕЛ - жизненная емкость легких,

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких,

ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду

ОФВ/ФЖЕЛ – индекс Тиффно

ПОС выд – пиковая скорость выдоха

МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ - мгновенная объемная скорость после выдоха 25%, 50%, 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких.

Результаты исследования представлены в процентах от должной величины с указанием системы должных величин.

2.3.2 Ультразвуковые методы исследования сердца и сосудов

Эхокардиография на эхосканере Vivid-3 (GE) и MyLab 70 (Esaote) по стандартным протоколам. Исследование проводили в стандартных эхокардиографических позициях, в положении больного лежа на левом боку. Проводили расчет размерных, объемных и скоростных параметров.

Размерные параметры определяли из парастернальной позиции в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельно короткой оси левого желудочка и в В-режиме. Все измерения осуществляли на протяжении не менее пяти кардиоциклов, а затем их усредняли. Использовали так же апикальный доступ, когда датчик устанавливался в области верхушечного толчка. У больных ХОБЛ исследование из стандартных позиций бывает часто затруднено из-за наличия эмфиземы легких. В этом случае особенно информативным является использование субкостального доступа. В этой позиции датчик располагался непосредственно под мечевидным отростком.

В М-режиме измеряли КДР - конечный диастолический размер левого желудочка, КСР - конечный систолический размер левого желудочка, в см; КДО - конечный диастолический объем левого желудочка, КСО - конечный систолический объем левого желудочка, в мл; dt — время сокращения левого желудочка; УО - ударный объем, мл; СИ - сердечный индекс, мл/м². Все объемы ЛЖ рассчитывали по формулам Teicholz. Для определения УО рассчитывали значения КДО и КСО (УО = КДО-КСО). Сердечный индекс (СИ) представляет собой отношение сердечного выброса к площади поверхности тела.

О сократительной способности ЛЖ судили по ФВ - фракция выброса левого желудочка (За норму принимали ФВ > более 56% по Тейхольцу).

Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖПз + ТЗСЛЖз - КДРз) - КДРз]^3 - 13,6$ (г), г/ площадь поверхности тела, м .

ТЗС — толщина задней стенки, см.

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, см.

Площадь поверхности тела определялась по номограммам.

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к росту испытуемого во 2-й степени и выражали в г/м². Гипертрофию ЛЖ диагностировали при увеличении толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в конце диастолы более 1,2 мм и при

значениях ИММЛЖ ≥ 110 г/м² для мужчин и 95 г/м² для женщин. Оценивали возможность асимметрической гипертрофии межжелудочковой перегородки при соотношении её толщины к толщине задней стенки ЛЖ $> 1,5$. В доплеровском режиме (CW, PW) изучались показатели трансмитрального потока: максимальная скорость быстрого диастолического наполнения (E) и максимальная скорость (A) наполнения ЛЖ во время систолы левого предсердия (см/с), а также их отношение (E/A) для оценки диастолической функции ЛЖ. В качестве нормативных величин показателей трансмитрального потока использовали данные E.Agabiti-Rosei и M.L. Muieson для здоровых лиц различных возрастных групп.

В случаях неадекватного ультразвукового «окна» больные в исследование не включались.

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилось на ультразвуковом аппарате Vivid-3 линейным датчиком 7,5 МГц. Наибольшее распространение получил ультразвуковой метод, предложенный в 1992 году Celermajer и соавт.[130]. Нами метод выполнялся в модификации отечественных авторов [44] следующим образом: в положении пациента лежа на спине, плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба. Глубина и усиление ультразвукового сигнала подбирались для получения оптимального изображения артерии с наилучшей визуализацией границы раздела «интима-просвет сосуда» передней и задней стенок. Проводили измерение диаметра плечевой артерии в покое, затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали в неё воздух до давления, превышавшего исходное систолическое АД пациента на 50 мм рт. ст. Компрессию плечевой артерии производили в течение 5 минут. Сразу после снятия манжеты, а затем через 30 и 60 секунд после восстановления кровотока измеряли диаметр артерии. Функцию эндотелия оценивали по степени увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным (в процентах). В норме ее просвет

расширяется не менее чем на 10%. Меньшую степень расширения или сужения сосуда считали проявлением дисфункции эндотелия. Через 10 минут отдыха пробу повторяли с нитроглицерином для проверки реактивности гладкомышечного слоя сосуда. Прирост диаметра плечевой артерии менее 21% через 60 с после приема нитроглицерина считали эндотелиальной дисфункцией.

2.3.3 Динамическая ЭКГ (холтеровское мониторирование ЭКГ)

Холтеровское мониторирование ЭКГ и АД (ХМ ЭКГ) проводили на системе «Кардиотехника 04-8» и «Кардиотехника 04-АД3» (Инкарт, СПб) по стандартному протоколу с оценкой динамики ЧСС в течение суток, выраженности и топике аритмического синдрома с учетом его клинической и прогностической значимости, выраженности и длительности ишемических изменений, связи их с ощущениями больного, оценки изменений продолжительности QT-интервала, вариабельности ритма сердца. Градацию желудочковых экстрасистол проводили по Лауну, Ишемическими изменениями считали горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST не менее 1 мм, длительностью не менее одной минуты, выявленные более, чем в одном отведении. Наличие болевого синдрома оценивали по записям в дневнике мониторного наблюдения. При необходимости проводили бифункциональное исследование ЭКГ и АД.

Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «МАС-1200 ST».

2.3.4 Тест с 6 минутной ходьбой

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных с умеренно выраженными заболеваниями сердца и лёгких использовали тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке (6-МШТ). Пациенту объясняли цель исследования, правила выполнения теста. Тест позволяет оценить уровень повседневной активности больных. При проведении 6-минутного шагового теста больному

ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин (по измеренному и размеченному через 1 м коридору в своем собственном темпе), после чего регистрировалось пройденное расстояние. Пациентам разрешено останавливаться и отдыхать во время теста; они должны возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Перед началом и в конце теста оценивали одышку по шкале Борга, пульс и, при возможности, насыщению гемоглобина крови кислородом, определяемому пульсоксиметрией (SpO₂). Пациентам объясняли, что необходимо прекратить ходьбу при возникновении боли в грудной клетке, головокружения, боли в ногах, резкого нарастания одышки и снижении сатурации кислорода до 86%. Пациенту необходимо выбрать одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывает после выполнения теста 6-минутного ходьбы: 0. отсутствует очень, очень слабая (едва заметная), 1 очень слабая, 2 слабая, 3 умеренная, 4 более тяжелая, 5 тяжелая, 6 очень тяжелая, 7 очень, очень тяжелая, 8 максимальная. По истечении этих 6 минут нужно определить, сколько метров пройдено. По этой цифре определяется функциональный класс: если пройдено более 550 метров – то это норма, если 426-550 – то I ФК, 301– 425 – IIФК, 151-300 – IIIФК и менее 150 – IVФК.

2.3.5 Методики исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы

Исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы состояли в определении общей окислительной способности сыворотки крови (ООС), общей антиоксидантной активности сыворотки крови (ОАА) и активности фермента супероксиддисмутазы (СОД). Исследование общей окислительной способности сыворотки крови проводили энзиматическим тестом при помощи реактивов фирмы Labor Diagnostika Nord GmbH KG (Германия), ОАА с помощью реактивов фирмы CanAg Diagnostics AB (Швеция), супероксиддисмутазу (Cu/Zn-форма) определяли с

использованием реактивов фирмы Bender MedSystem (Австрия) с использованием планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия).

2.3.6 Методы определения цитокинового статуса

Определение уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α проводили с помощью набора реактивов для иммуноферментного определения (ЗАО "Вектор-Бест", Россия). Во всех использованных наборах применялся метод твёрдофазного иммуноферментного анализа. При этом моноклональные антитела к цитокину иммобилизовались на внутренней поверхности ячеек планшетов для микротитрования, в которые вносились исследуемые образцы сыворотки и инкубировались. По окончании инкубации лунки планшета промывались и в них оставались только связавшиеся с антителами молекулы цитокина. При определении ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , использовались биотинилированные моноклональные вторые антитела и конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином.

2.3.7 Тесты для оценки качества жизни

Для оценки качества жизни нами использовалась русифицированная версия общего опросника SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey). SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург) в 1998 году. Российская версия опросника SF-36 является валидизированной для проведения популяционных исследований качества жизни в России и используется для оценки качества жизни больных с различными хроническими заболеваниями. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал. Показатели каждой шкалы варьируют между 0

и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Количественно оцениваются следующие показатели:

1) General Health (GH) – общее состояние здоровья - оценка испытуемым своего состояния здоровья в настоящий момент.

2) Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

3) Role-Physical (RP) - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

4) Role-Emotional (RE) - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

5) Social Functioning (SF) - социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

6) Bodily Pain (BP) - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

7) Vitality (VT) - жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

8) Mental Health (MH) - самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Эта информация помогает следить за самочувствием больного и оценить насколько хорошо он справляется с обычными нагрузками.

2.4.1 Медикаментозная терапия ХОБЛ и ИБС

При лечении ХОБЛ, как основного заболевания все пациенты получали традиционную базисную терапию, включающую: ингаляционные М-холиноблокаторы короткого действия (ипратропия бромид 160 мг в сутки), β_2 -адреномиметики короткого действия (фенотерол до 400мкг/сутки), комбинированные препараты (беродуал Н), ингаляционные антихолинэргические препараты длительного действия (тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки), ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (формотерол 9-12 мкг 2 раза в сутки), по показаниям антибактериальные препараты (цефотаксим по 1,0г 3 раза в сутки), муколитические препараты (ацетилцистеин по 200 мг 3 раза в сутки, амброксол 30 мг 3 раза в сутки).

Для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения ФК II больные получали назначенную врачами амбулаторного звена терапию: бета-адреноблокаторы использовали 78 (75%) пациентов (бисопролол 5 мг/сут, метопролола сукцинат с замедленным высвобождением до 50 мг/сут), изосорбида мононитрат или динитрат 40-120 мг/сут – 50 (48%), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин 5 мг/сут, лерканидипин – 5 мг/сут, нифедипин 20-40 мг/сут) – 27 (26%) больных, ингибиторы АПФ (эналаприл 10-15 мг/сут, лизиноприл 10-20 мг/сут., периндоприл 5-10 мг/сут.) – 85 (82%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан 50-100 мг/сут, валсартан 160 мг/сут.) – 19 (18%), ацетилсалициловую кислоту по 75-100 мг/сут – 87%. Статины получали лишь 29 (28%) пациентов (аторвастатин 10-20 мг/сут, розувастатин 5-10 мг/сут).

При включении в исследование фармакологическое лечение больных ИБС скорректировано в соответствии с рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 г.: проведена титрация доз бета-адреноблокаторов до максимально переносимой конкретным больным, у некоторых больных скорректированы дозы вазодилатирующих средств, назначены блокаторы

медленных кальциевых каналов III поколения, оттитрованы дозы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с учетом переносимости.

Методика применения коэнзима Q10 (Кудесана)

При ХОБЛ в условиях тканевой гипоксии, существуют такие процессы, как высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления липидов, метаболические нарушения поступления глюкозы в кардиомиоциты и др., что приводит к нарушению сократительной функции сердца [65,182]. Препарат коэнзим Q10 (Кудесан) (Recordati, Италия), или убихинон, - вещество, присутствующее во всех клетках организма человека, необходимое для синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях в ходе окислительного фосфорилирования [8,70].

Кудесан выпускается в виде капель для приема внутрь. В 1 мл капель содержится убидекаренона 30 мг. Препарат в виде раствора растворяют в небольшом количестве жидкости и принимают во время еды в первой половине дня 1 раз в сутки. При ишемической болезни сердца лекарство назначают трижды в сутки по 30 – 45 мг. Продолжительность лечения 2-3 месяца. Противопоказанием к назначению Кудесана являются индивидуальная непереносимость; дети младше 1 года. Рекомендуется применять с осторожностью при пониженном артериальном давлении. Побочные действия встречаются редко. Может наблюдаться тошнота и диарея. Возможны аллергические реакции.

Фармакологическое действие коэнзима Q₁₀ заключается в нормализации метаболических процессов в миокарде и снижении гипоксии тканей, повышении синтеза АТФ, он принимает активное участие в реакциях клеточного дыхания. Имеет антиоксидантный эффект – защищает мембраны клеток от повреждения продуктами перекисного окисления липидов. Способен уменьшать зону ишемии в миокарде, увеличивает переносимость физнагрузки. Достаточное образование коэнзима Q₁₀ в организме

осуществляется только у молодых людей до 20 лет. После этого возраста уровень убихинона начинает снижаться. Обладает кардиопротекторным и кардиотоническим эффектом. Восстанавливает работоспособность, повышает адаптационные возможности организма при повышенных нагрузках и стрессах, повышает устойчивость к гипоксии. Так, при назначении препарата мы руководствовались показаниями к применению при сердечной недостаточности; аритмиях; ишемической болезни сердца; артериальной гипертонии.

2.4.2. Методика применения низкоинтенсивного лазерного излучения при ХОБЛ и ИБС

Лазерная терапия проводилась по правилам, предусмотренным «Санитарными нормами устройства и эксплуатации лазеров № 5804 - 91» (1992) с помощью полупроводникового терапевтического аппарата «Матрикс-ВЛОК» производства научно-исследовательского центра «Матрикс» (Россия).

Методика проведения исследования - больной сидит на стуле, рука лежит на столе, излучающую головку держат вертикально, плотно прижимая ее к точке воздействия. Для облучения были выбраны области проекции локтевых вен, длительность процедуры 30 мин. После нажатия кнопки «Пуск» проводится облучение.

Для лечения нами была выбрана методика надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК), использована излучающая головка КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5Вт и длиной волны 0,63 мкм в непрерывном режиме. При надавливании лазерное излучение глубже проникает через ткани (поверхностные кровеносные сосуды «исключаются» из кровотока), достигая поверхностных слоев мышц, сосудистых и нервных сплетений, активируя рецепторные структуры, и, таким образом, вызывая достаточную ответную реакцию организма [28]. Таким образом, надвенозное лазерное облучение крови имеет ряд преимуществ перед внутривенным, при котором происходит нарушение целостности кожного покрова, возможность

травмы стенки сосуда, риск скола кончика световода в просвете сосуда, необходимость дезинфицирующей обработки световодов.

С учетом длительности инфранианых ритмов 7 ± 3 и 14 ± 3 суток курс терапии состоял из 10 ежедневных процедур. При терапии соблюдался хронобиологический подход - сеансы проходили 1 раз в сутки с 8-30 до 11-00 часов утра, когда преобладает тонус симпатической нервной системы и более выражены обменные процессы.

Процедуры лазеротерапии проводились со 2 дня пребывания больного в стационаре, после уточнения диагноза, комплексного обследования больного. Из общих правил проведения сеансов лазеротерапии необходимо отметить, что у всех больных, которым проводилось исследование, отсутствовали противопоказания.

В настоящем исследовании у больных с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца нами была апробирована комбинированная методика коррекции оксидативных, гипоксических, воспалительных факторов при совместном применении лазеротерапии и коэнзима Q_{10} на фоне стандартного лечения. Данный метод обосновывает необходимость восстановления функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с коморбидной патологией. Данная комбинация улучшает энергообмен и систему антиоксидантной защиты с помощью коэнзима Q_{10} , а также оказывает противовоспалительное, антиоксидатное действие с помощью НИЛИ. Подобный подход у больных с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца апробирован впервые, что легло в основу монографии и методических указаний для врачей.

2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0, формирование базы данных пациентов вели с помощью таблиц Excel MS

Office 2007. Количественные данные представлены как медиана (Me) и верхняя и нижняя квартили (25%;75%). Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Динамика и сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС

С целью изучения влияния комбинированной терапии, включающей низкоинтенсивное лазерное излучение и коэнзим Q₁₀ (Кудесан) на антиоксидантные и гипоксические нарушения у больных с ХОБЛ с сопутствующей стабильной стенокардией нами было обследовано 2 группы пациентов. Первую группу составили больные ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, получавшие только стандартную медикаментозную терапию (n=44). Вторую группу больные ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II, получавшие, наряду со стандартным медикаментозным лечением, коэнзим Q₁₀ (Кудесан) и лазеротерапию (n=60). При этом состав групп больных по основным показателям был сопоставим (табл.4).

Нами, в процессе работы, с учетом коэффициента диагностической значимости, были выявлены наиболее значимые клинические и лабораторные симптомы, с помощью которых и представлена динамика состояния больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения.

Основные клинические проявления у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II и их динамика при применении различных видов лечения продемонстрированы в таблице 5.

Таблица 5

Клинические проявления и их динамика у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКII при двух видах терапии (M±m)

Признак заболевания	Группа 1 СТ	Группа 2 СТ+К+ЛТ
Кашель (дни)	19,2± 1,7	15,9±2,1*
Одышка (дни)	19,1±1,7	15,7±1,4*
Жесткое дыхание с затрудненным выдохом (дни)	7,6±1,9	5,3±0,9*
Сухие и влажные хрипы, количество (дни)	18,6±1,8	14,5±2,0*
Пальпация печени ниже края реберной дуги (дни)	11,4±1,3	7,6±1,1*
Тахикардия (дни)	17,5±2,0	12,6±1,9*

Пастозность нижних конечностей (дни)	20,2±1,3	14,8±2,1*
Приступы стенокардии, кол-во в день	4,1±0,9	2,6±0,4*
Количество таблеток нитроглицерина в день	3,8±1,2	2,4±0,9*

* $p < 0,05$ достоверность критерия между показателями в группах сравнения

У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК при самооценке кашля по визуальной аналоговой шкале средний балл составил $7,65 \pm 0,32$, наиболее распространенной оценкой являлись 7-8 баллов среднее значение самооценки одышки по шкале Borg составило $6,24 \pm 0,54$ баллов, наиболее распространенной оценкой являлись 5-6 баллов.

Динамика лабораторных показателей у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКII при двух видах терапии представлена в таблице 6. Изучение лабораторных показателей на момент исследования выявило ускорение СОЭ у 80 (76,9%) больных, лейкоцитоз у 71 (68,3%) больных, нейтрофильный сдвиг формулы влево у 63 (60,6%).

Таблица 6

Динамика лабораторных показателей у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКII при двух видах терапии (M±m)

Группа	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$		СОЭ, мм/час		СРБ, ммоль/л	
	Исх	15 день леч	Исх	15 день леч	Исх	15 день леч
1	10,2±0,3	7,8±2,2#	17,2±1,2	9,6±1,7#	7,3±0,3	2,5±1,7#
2-	10,3±0,4	6,2±1,6#**	16,9±1,6	7,8±1,0#*	7,2±0,4	1,7±1,3#*

- $p < 0,05$ – между значениями показателей до и после лечения

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - между показателями у больных группы 1 и группы 2

Оценивая результаты проведенного исследования (рис 3), нами отмечено, что при добавлении к традиционному лечению лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ (Кудесана) у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией ПФК одышка и кашель уменьшались в среднем на 4 дня раньше, чем в группе 1. В среднем на 4 дня раньше уменьшалось количество хрипов в легких, уменьшались размеры печени, в среднем на 5 дней раньше уменьшалась тахикардия и пастозность голеней и стоп в группе 2 по сравнению с группой 1. Продолжительность обострения в группе 1 в среднем составила $19,6 \pm 2,1$ дня, в группе 2 составила в среднем $16,1 \pm 1,2$ дня, т.е. на $3,5 \pm 0,9$ дня меньше при СТ+К+ЛТ.

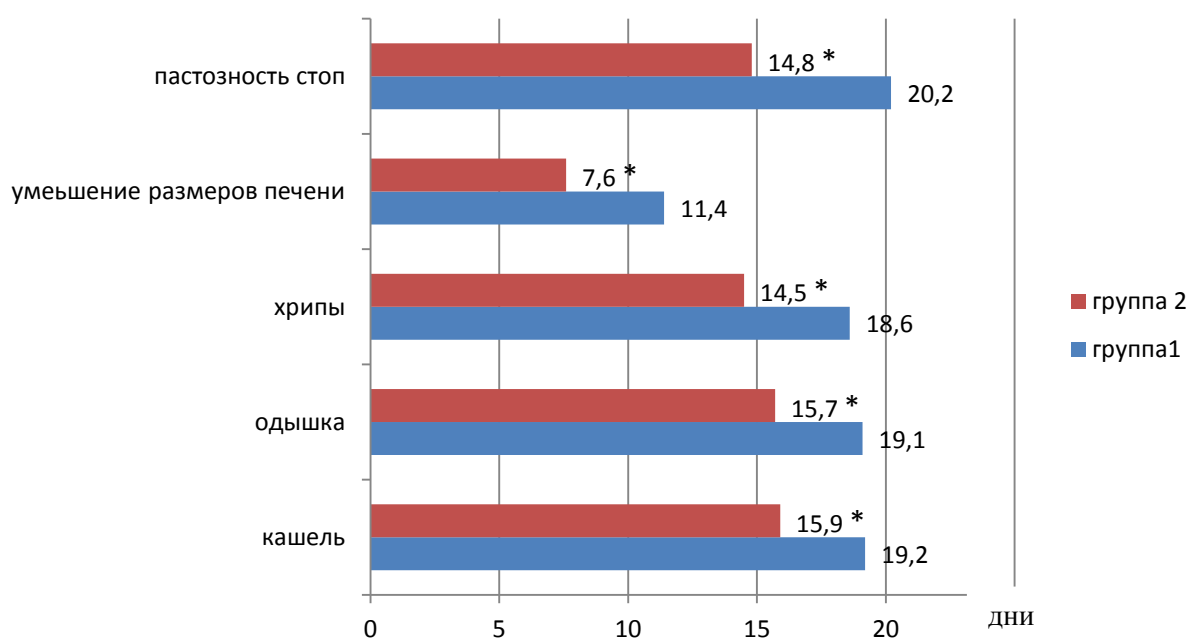


Рис. 3 Динамика клинических показателей при разных видах терапии

Следует отметить (рис. 4) более ранние сроки нормализации таких лабораторных показателей как лейкоцитоз на $5,6 \pm 0,6$ дня, СОЭ на $3,8 \pm 0,2$ дня, СРБ на $3,8 \pm 0,4$ дня.

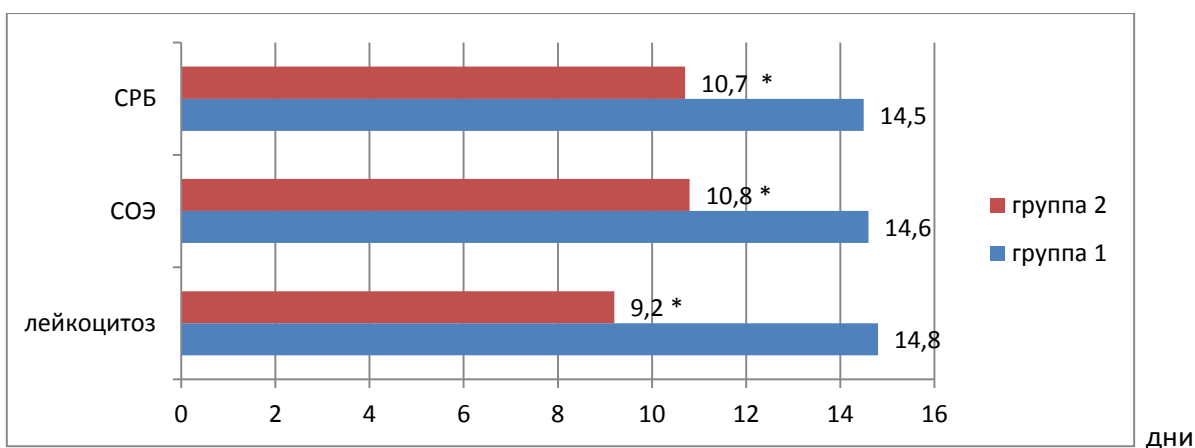


Рис.4 Сроки нормализации лабораторных показателей в исследуемых группах.

Отмечено достоверное уменьшение количества приступов стенокардии на $1,5 \pm 0,5$ в сутки, а так же уменьшение приема короткодействующего нитроглицерина на $1,4 \pm 1,0$ таблетки.

Таким образом, мы сделали вывод, что при добавлении к стандартной терапии больным ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией комбинации лазеротерапии с коэнзимом Q₁₀, отмечается более выраженный противовоспалительный эффект и укорочение сроков обострения заболевания.

3.2 Динамика и сравнительный анализ функции внешнего дыхания при комбинированной терапии

Наряду с клиническими проявлениями обострения, у больных ХОБЛ с сочетанием со стабильной стенокардией напряжения II ФК регистрировались нарушения бронхиальной проходимости, представленные в таблице 7. Изучаемые группы были сопоставимы по исходным показателям ФВД. Нарушения функции внешнего дыхания соответствовали средней степени тяжести.

Таблица 7

Динамика показателей ФВД у больных ХОБЛ с сочетанием со стабильной стенокардией напряжения до начала и через 10 дней терапии (M±m)

Параметр, %	Группа 1 (СТ)	Группа 2 (СТ+К+ЛТ)
-------------	---------------	--------------------

	до лечения	через 10 дней	до лечения	через 10 дней
ЖЕЛ,%	62,4±3,1	66,3±2,9	61,8±3,2	68,2±2,9
ФЖЕЛ,%	63,3±2,6	69,3±2,1	63,4±2,5	70,1±2,1*
ОФВ ₁ ,%	62,5±3,0	67,4±2,2	61,4±3,5	69,2±2,9**
Индекс Тиффно, %	59,2±3,2	65,1±1,1	58,5±3,1	67,1±1,5**
ПОС, %	42,5±2,4	49,4±1,9	42,7±2,7	56,8±2,2**
МОС ₂₅ ,%	44,6±2,2	50,4±1,9	43,1±2,5	52,8±2,1**
МОС ₅₀ , %	43,1±1,0	46,1±1,1	42,4±1,1	49,8±1,1*
МОС ₇₅ , %	40,6±2,1	43,5±2,0	40,2±1,1	47,3±1,6*

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

После курса лечения у больных группы 2 статистически достоверно увеличивались все показатели, но наиболее существенно ($p < 0,001$) увеличились показатели ОФВ₁ на 13%, индекс Тиффно на 15%, ПОС на 33%.

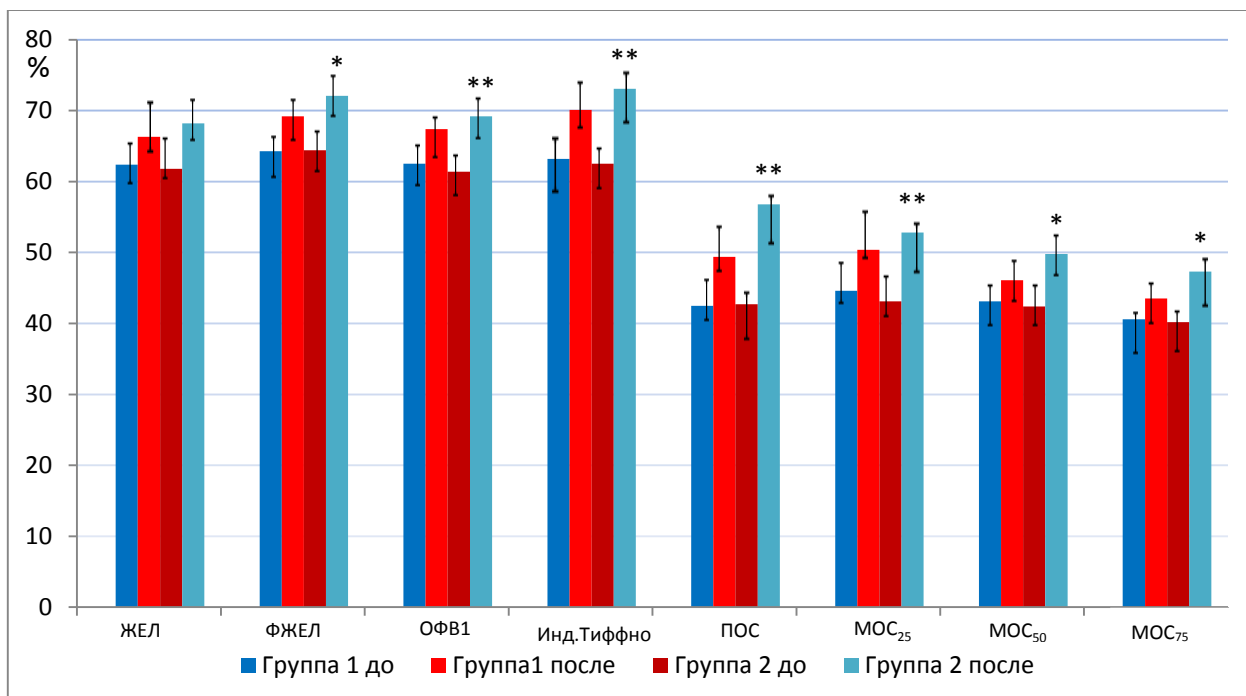


Рис. 5 Показатели спирометрии до и после лечения

3.3 Динамика показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения

Важная роль в патогенезе ишемической болезни сердца принадлежит состоянию перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма. Нами проведена оценка выраженности оксидативных процессов и антиоксидантных механизмов у больных при сочетании ХОБЛ и ИБС при стандартной терапии и при комплексном воздействии с использованием лазеротерапии и коэнзима Q₁₀. Были проанализированы общая окислительная способность сыворотки крови (ООС), общая антиоксидантная активность (ОАА) крови и активность фермента супероксиддисмутазы (СОД).

Сравнительная активность системы, участвующей в реализации оксидативного стресса (по показателю ООС крови) у здоровых лиц, до и после лечения в группах наблюдения представлена на рисунке 6 (рис. 6).

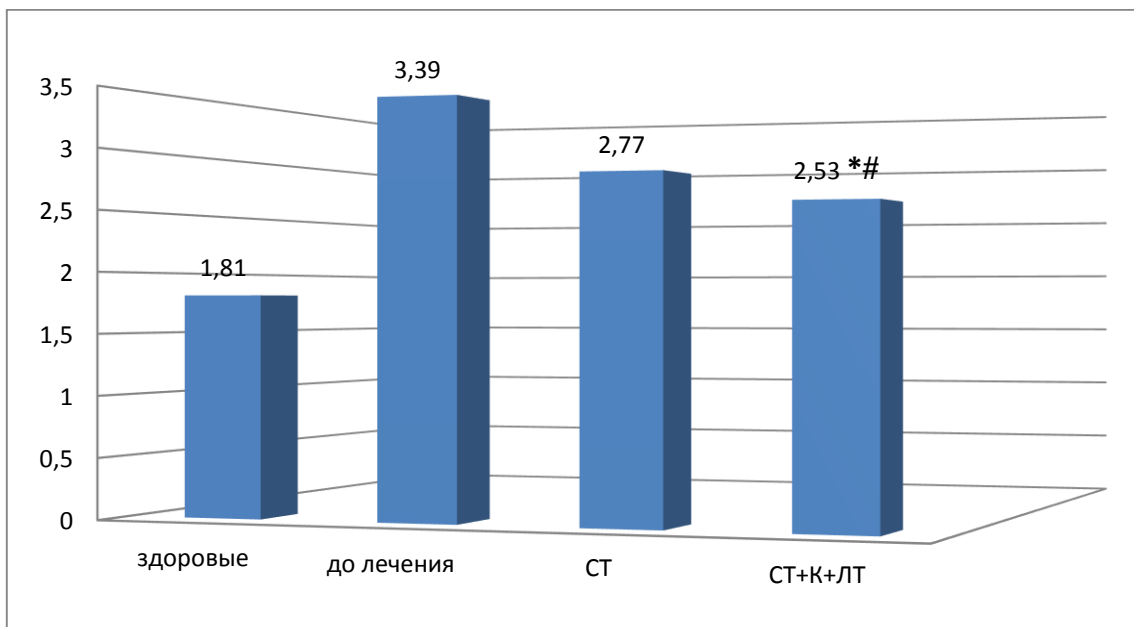


Рис.6 Уровень ООС (мкмоль/л) крови у здоровых лиц, больных ХОБЛ в сочетании с ИБС до и после лечения

У здоровых лиц значение ООС крови было самым низким – 1,81 (1,76; 1,90) мкмоль/л. До лечения данный показатель оказался достоверно более

высоким – 3,39 (3,24; 3,45) мкмоль/л ($p < 0,001$). После курса проведенного лечения в группе 1 (СТ) значение ООС снизилось до 2,77 (2,59; 2,84) мкмоль/л, в группе 2 (СТ+К+ЛТ) снизилось до 2,53 (2,40; 2,76) мкмоль/л ($p < 0,05$ между группой 1 и 2).

На рисунках 6 и 7 представлены данные, отражающие состояние антиоксидантной системы крови в исследуемых группах.

Сравнительная активность общей антиоксидантной активности крови у здоровых лиц, больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС до и после лечения представлена на рисунке 7 (рис. 7).

Как показано на рисунке 7, до лечения в группе больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС отмечены самые низкие значения показателя ОАА сыворотки крови – 25,3 (22,3; 36,4) мкмоль/л ($p < 0,001$). При лечении в группе 1 (СТ) данный показатель увеличился до 38,1 (34,6; 42,8), а в случае комбинированной терапии возрос до 47,1 (41,36; 51,1) мкмоль/л ($p < 0,001$). У здоровых лиц отмечено наивысшее значение ОАА крови – 59,2 (55,4; 64,2) мкмоль/л.

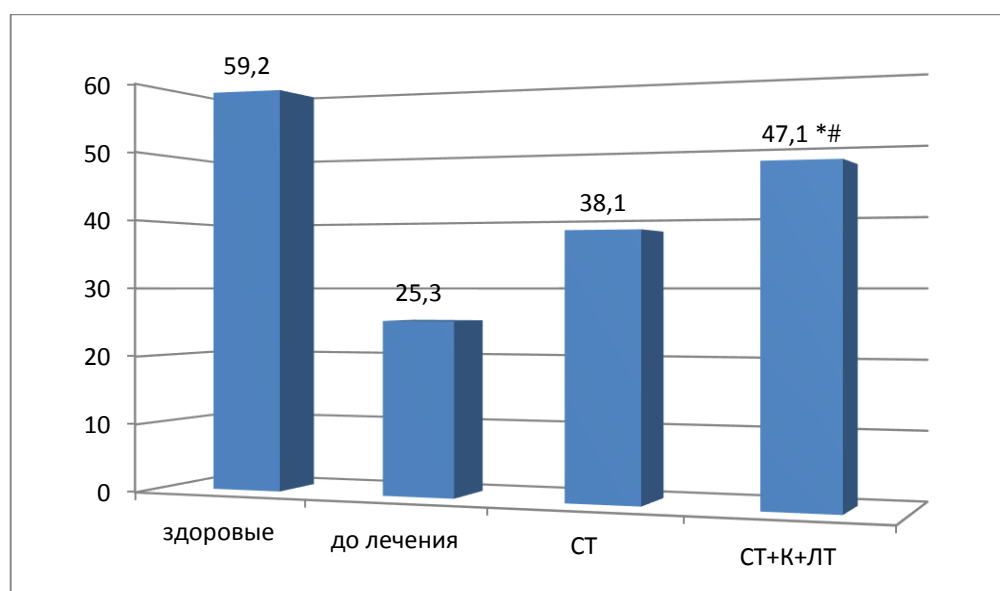


Рис.8 Уровень ОАА крови (мкмоль/л) у здоровых лиц, больных ХОБЛ в сочетании с ИБС до и после лечения

Фермент супероксиддисмутаза (СОД) мы рассматривали в качестве одного из важнейших компонентов антиоксидантной системы крови, динамика содержания которого у обследованных больных представлена на рисунке 8.

У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС уровень СОД в крови до начала лечения оказался самым низким – 0,44 (0,37; 0,49) нг/мл ($p < 0,001$). В группе 1 (СТ) после лечения его значение было достоверно более высоким – 0,52 (0,48; 0,59) нг/мл, а в группе 2 (СТ+К+ЛТ) его значение достигло 0,65 (0,58; 0,69) нг/мл ($p < 0,05$, по сравнению с группой 1). В группе здоровых лиц уровень СОД был наивысшим и составил 0,86 (0,80; 0,94) нг/мл.

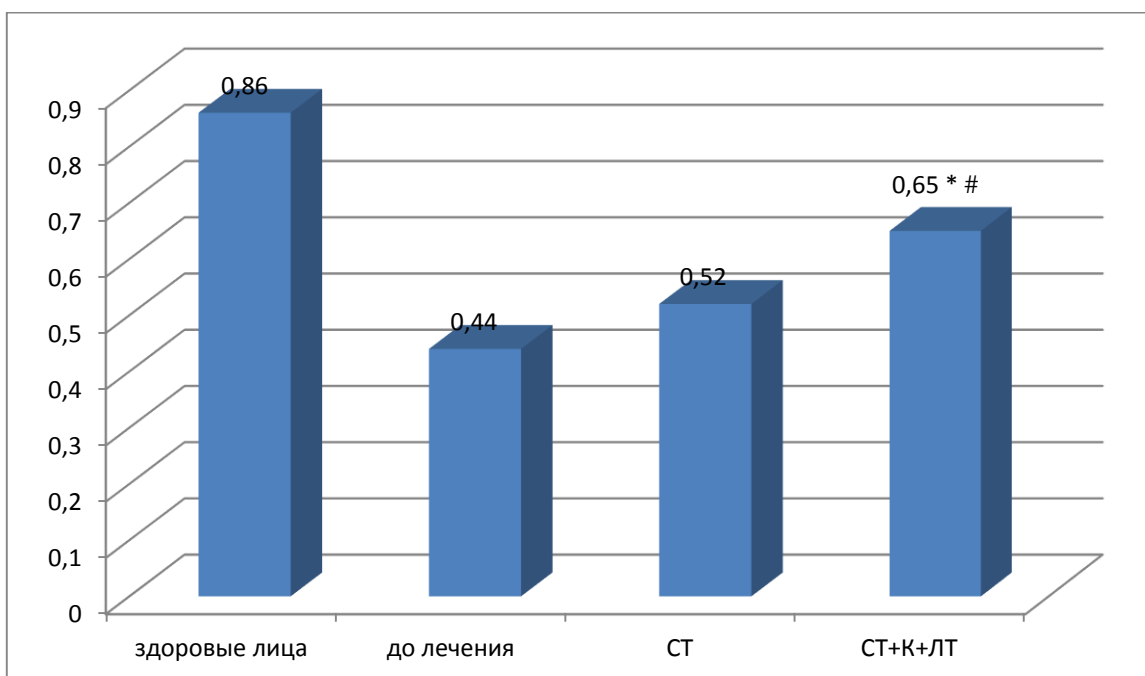


Рис. 8 Уровень СОД крови у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС до и после лечения (группы 1 и 2) и у здоровых лиц

Сравнительный анализ состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, представлен в таблице 8.

Таблица 8

Сравнение показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией до и после лечения, и у здоровых лиц

Показатели	До лечения	После лечения		Здоровые лица
		СТ.	СТ+К+ЛТ	
ООС, мкмоль/л	3,39* (3,24;3,45)	2,77* (2,59;2,84)	2,53*# (2,40;2,76)	1,81 (1,76;1,90)
ОАА, мкмоль/л	25,3* (22,3;36,4)	38,1* (34,6;42,8)	47,1*# (41,3;51,1)	59,2 (55,4;64,2)
СОД, нг/мл	0,44* (0,37;0,49)	0,52* (0,48;0,59)	0,65*# (0,58;0,69)	0,86 (0,80;0,94)

Примечание: * - различия с контрольной группой значимы при $p < 0,001$ # - различия между группами после лечения значимы при $p < 0,05$

Таким образом, при сравнении групп здоровых обследованных лиц и больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК установлено наличие оксидативного стресса до и после различных методов лечения. Это обусловлено, с одной стороны, повышением активности компонентов системы перекисного окисления липидов, проявлением чего является увеличение общей окислительной способности крови, а с другой стороны, ослаблением антиоксидантных защитных механизмов организма, на что указывает уменьшение общей антиоксидантной активности сыворотки крови и снижение уровня ключевого фермента данной системы - супероксиддисмутазы. После курса терапии отмечено снижение общей окислительной способности крови и усиление антиоксидантных защитных механизмов (повышение СОД). В группе 2 (СТ+К+ЛТ) эти изменения носили более выраженный характер, достигая степени достоверности по сравнению с группой 1.

3.4 Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС

Общеизвестно, что ХОБЛ связана с хроническим воспалением. Субклиническое воспаление обнаруживается и у больных ИБС. В связи с этим, нами были подвергнуты анализу данные об активности про- и противовоспалительных цитокинов при разных методиках терапии. В

качестве провоспалительных цитокинов нами изучались интерлейкины крови – 6, -8, ФНО- α , а противовоспалительных – ИЛ-4.

На рисунке 9 представлены результаты анализа уровня провоспалительного ИЛ-6 крови в обследованных группах.

Уровень ИЛ-6 крови был наименьшим у практически здоровых лиц – 2,69 (2,42; 3,19) пг/мл. У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до лечения уровень данного цитокина имел повышенные значения – 10,2 (8,45; 11,24) пг/мл. что было достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). После лечения уровень ИЛ-6 снижался в обеих группах, но оставался достоверно выше, чем у здоровых, и составлял в группе 1 (СТ) 7,36 (6,85; 8,02) пг/мл ($p < 0,05$), в группе 2 (СТ+К+ЛТ) 5,22 (4,94; 5,98) пг/мл. Таким образом, в группе 2 (СТ+К+ЛТ) снижение содержания ИЛ-6 было более выраженным.

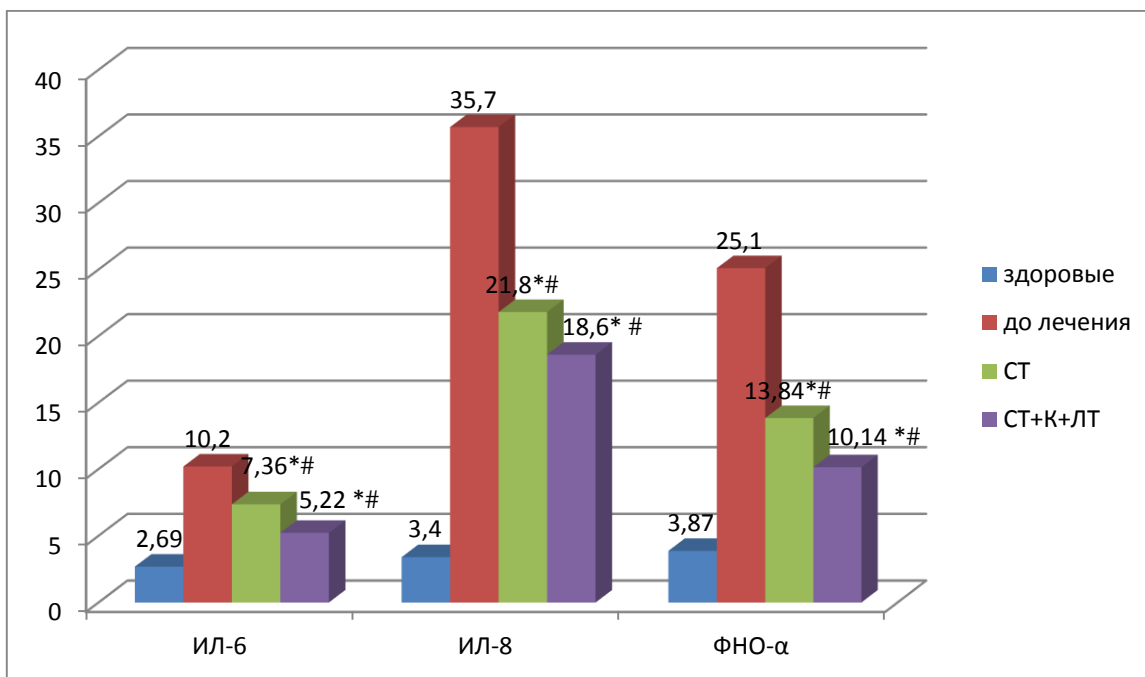


Рис.9 Результаты анализа уровней провоспалительных цитокинов крови в обследованных группах

Таблица 9

Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией до и после лечения, и у здоровых лиц

Показатели	До лечения	После лечения		Здоровые лица
		СТ	СТ+К+ЛТ	
ИЛ-6, пг/мл	10,2* (8,45; 11,24)	7,36*# (6,85; 8,02)	5,22*# (4,94; 5,98)	2,69 (2,42; 3,19)
ИЛ-8, пг/мл	35,7* (33,1; 37,4)	21,8* # (20,1; 24,2)	18,6*# (17,5; 19,9)	3,40 (3,21; 3,79)
ФНО- α	25,1* (17,9; 27,7)	13,84* # 10,11; 15,09)	10,04* # (8,15; 13,92)	3,87 (3,54; 5,27)
ИЛ-4, пг/мл	2,34 * (2,01; 3,17)	3,15* (2,64; 4,01)	4,72* (3,57; 5,16)	5,26 (4,11; 6,15)

Примечание: * - различия с контрольной группой значимы при $p < 0,001$, # - различия до после лечения значимы при $p < 0,05$

Минимальный уровень ИЛ-8 крови, как видно на рисунке 9, в контрольной группе – 3,40 (3,21; 3,79) пг/мл. В группе больных ХОБЛ с сочетанием с ИБС концентрация в крови данного цитокина, равная 35,7 (33,1; 37,4) пг/мл, была больше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). В процессе лечения отмечается значимое снижение уровня ИЛ-8. В тоже время, в группе СТ его содержание составило 21,8 (20,1; 24,2) пг/мл и оказалось выше, чем в группе СТ+К+ЛТ, где его уровень составил 18,6 (17,5; 19,9) пг/мл

На рисунке 9 так же представлены результаты динамики содержания ФНО- α в крови у здоровых лиц, и обследованных групп до и после лечения.

По результатам исследования в контрольной группе уровень ФНО- α крови был минимальным – 3,87 (3,54; 5,27) пг/мл. Максимальная концентрация данного цитокина выявлена у больных до лечения, составляя 25,1 (17,9; 27,71) пг/мл, что превышало показатель ФНО- α у здоровых лиц ($p < 0,001$). В группе 1 (СТ) после лечения уровень снизился до 13,84 (10,11; 15,09) пг/мл, тем не менее он был выше, чем в группе 2(СТ+К+ЛТ), где его содержание не превысило 10,04 (8,15; 13,92) пг/мл. В процессе лечения отмечено снижение уровня ФНО- α , более значимой в группе 2, но тем не менее, превышающее показатели у здоровых лиц ($p < 0,001$).

В качестве цитокина с противовоспалительной активностью нами была оценена концентрация ИЛ-4 в крови у лиц сравниваемых групп (табл.9, рис. 10).

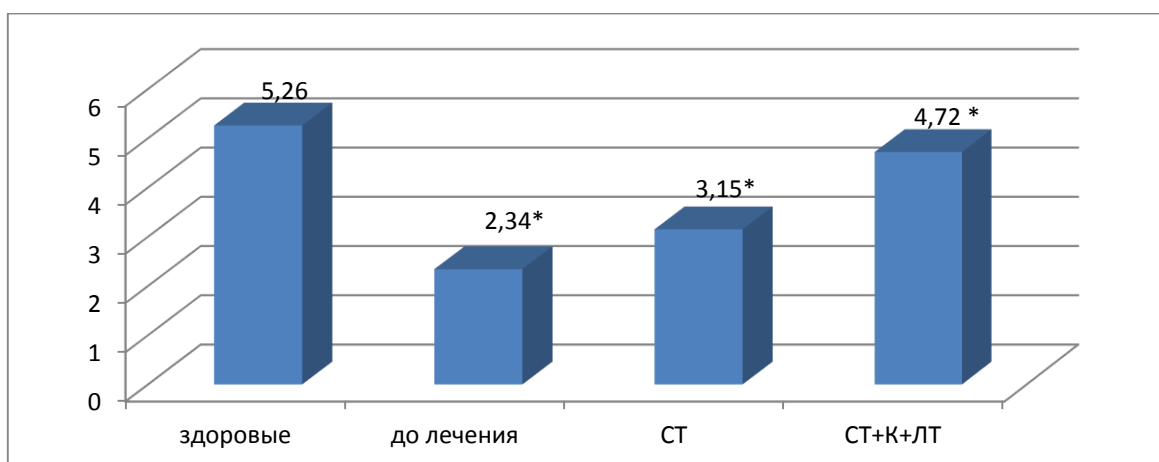


Рис. 10 Уровень ИЛ-4 крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до и после лечения и у здоровых лиц

Как видно на рисунке 9, самый высокий уровень ИЛ-4 в крови отмечен у здоровых лиц – 5,26 (4,11; 6,15) пг/мл. У больных с сочетанием ХОБЛ до начала лечения уровень ИЛ-4 оказался наиболее низким – 2,34 (2,01; 3,17) пг/мл, что было меньше по сравнению со значением ИЛ-4 в группе здоровых лиц ($p < 0,001$). В процессе лечения отмечено повышение уровня данного цитокина у изучаемых групп больных. В группе 1 уровень ИЛ-4 составил 3,15 (2,64; 4,01) пг/мл, а при комбинированном лечении в группе 2 - 4,72 (3,57; 5,16) (2,64; 4,01) пг/мл ($p = 0,008$, чем у здоровых лиц, и $p < 0,001$).

Таким образом, итоги анализа исследования цитокинового статуса крови свидетельствуют о том, что у больных, страдающих сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС, наблюдается повышение активности провоспалительной системы интерлейкинов на фоне снижения активности противовоспалительных механизмов, при этом наиболее выраженные иммунные нарушения имеют место у пациентов до начала лечения, в группе получающей комбинированную терапию нормализация показателей выражена в большей степени, чем при стандартной терапии.

3.5 Сравнительная динамика результатов ультразвуковых методов исследования при комбинированной терапии

3.5.1 Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС

Исследования, проведенные с целью вторичной профилактики ИБС, показали важную роль дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения артерий.

В настоящее время эндотелий сосудов рассматривается как орган, регулирующий состояние иммунного ответа, реакции воспаления, состояние гемодинамики, свертывающей системы и других [71]. К ускорению перекисной модификации молекулы NO приводит активация свободнорадикальных процессов, нарушение внутриклеточного энергетического обмена. Это предшествует развитию эндотелиальной дисфункции, характерной для ИБС. При этом не только ускоряется атеросклеротический процесс, но и снижается эффективность антиангинальной терапии, так как их вазорегулирующая активность реализуется за счет системы оксида азота. Использование препаратов, способных влиять на развитие дисфункции эндотелия, интенсивно изучается в настоящее время [112]. Коэнзим Q₁₀ – естественный клеточный метаболит, который не только улучшает энергетический баланс клетки, но и обладает антиоксидантными свойствами [112].

Исследование эндотелиальной функции у больных ХОБЛ с ИБС проводили амбулаторно через 3 месяца после начала терапии коэнзимом Q₁₀ в составе комплексной терапии. Суточная доза составила 60 мг. Для определения эндотелиальной дисфункции проводили ультразвуковое исследование плечевой артерии в доплеровском режиме на аппарате VIVID-3, датчиком 7 МГц. Оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии при манжеточной пробе. Рассчитывали изменение диаметра артерии (ΔD) и интегральный показатель, характеризующий эндотелиальную

дисфункцию - коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) [71]. Результаты исследования представлены в таблице 10.

Таблица 10

Изменения диаметра плечевой артерии и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией, нитроглицериновой пробе в группах больных ($M \pm m$)

Группа	Степень ЭД	Показатель	Исходно	Через 12 недель терапии
Группа 1	1 степень	ДПА, мм	5,0±0,6	5,2±0,9
		ЭЗВД %	7,8±0,16	8,6±0,24
		К, условн ед	0,11±0,03	0,13±0,04
		ЭНВД, %	13,6±1,6	14,2±1,9
	2 степень	ДПА, мм	4,90±0,6	4,97±0,67
		ЭЗВД, %	5,44±0,03	5,59±0,05
		К, условн ед	0,09±0,02	0,092±0,02
		ЭНВД, %	12,8±2,6	15,1±2,9
	3 степень	ДПА, мм	4,78±0,7	4,82±0,6
		ЭЗВД, %	2,2±0,9	2,4±0,8
		К, условн ед	0,04±0,06	0,041±0,05
		ЭНВД, %	8,8±2,6	10,3±1,6
Группа 2	1 степень	ДПА, мм	5,1±0,6	5,3±0,9
		ЭЗВД, %	7,8±0,16	9,0±0,26*
		К, условн ед	0,11±0,014	0,15±0,012*
		ЭНВД, %	12,2±2,8	18,3±2,7
	2 степень	ДПА, мм	5,20 ±0,12	5,4±0,14
		ЭЗВД, %	5,01±0,09	5,79±0,09*
		К, условн ед	0,12±0,014	0,18±0,012*
		ЭНВД, %	13,5±2,2	18,4±2,4
	3 степень	ДПА, мм	4,7±0,4	4,8±0,3
		ЭЗВД, %	2,2±0,024	2,5±0,015*

		К, условн ед	0,03±0,004	0,044±0,006*
		ЭНВД, %	10,5±1,7	14,4±2,3

Примечание : ДПА – диаметр плечевой артерии, ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация, ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация, *p< 0,05 по сравнению с исходными значениями

При оценке результатов лечения отмечено, что в группе стандартной медикаментозной терапии статистически значимых изменений не выявлено. В группе 2 отмечается достоверный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией во всех подгруппах: в первой подгруппе он составил 15%, во второй 16%, в третьей 14%. Коэффициент чувствительности плечевой артерии к концу курса лечения достоверно увеличился во всех подгруппах на 36%, 50%, 46% соответственно. Диаметр сосуда остался без существенных изменений в обеих группах исследования. При проведении пробы с нитроглицерином статистически значимой разницы достичь не удалось, но имелась тенденция к увеличению просвета плечевой артерии в группе 2.

До начала терапии мы оценили исходное состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у включенных в исследование больных. По степени дилатации плечевой артерии больные, которую оценивали по манжеточной пробе, больные имели II –III степень дисфункции. Ко второй степени тяжести эндотелиальной дисфункции были отнесены больные, у которых степень дилатации плечевой артерии в манжеточной пробе составляла от 7,5 до 3%, к третьей - 3,0-2,0% [71]. Исходные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11

Распределение больных ХОБЛ и сопутствующей ИБС по степени тяжести дисфункции эндотелия в результате манжеточной пробы и через 3 мес терапии

Степень тяжести		Группа 1(n=44), чел, (%)	Группа 2 (n=60), чел, %
-----------------	--	--------------------------	-------------------------

	Степень дилатации (%)	До лечения	После	До лечения	После
I	9,0-7,5	3	4	7 (11,7%)	10 (16,7%)
II	7,5 – 3,0	25	26	30 (50%)	36 (60%)
III	3,0 – 2,0	16	14	23 (38,3%)	14 (23,3%)
IV	< 2,0	0		0	

Таким образом, результаты проведенного лечения свидетельствуют о том, что в группе 2 увеличилось количество больных, имеющих незначительную (на 5 %) и умеренную (на 10 %) дисфункцию эндотелия, при этом, количество больных, имеющих III степень тяжести (значительную) уменьшилось на 15%. В группе 1 подобной динамики не выявлено. Полученные данные свидетельствуют, что включение в комплексную терапию ЛТ и коэнзима Q₁₀ способствовало улучшению вазодилатирующих свойств эндотелия плечевой артерии у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардии напряжения. Уменьшение дисфункции эндотелия, увеличение длительности вазодилатации, возрастание коэффициента чувствительности к напряжению сдвига при проведении пробы происходило на фоне стабильного диаметра артерии. Отмечено положительное влияние на ЭНВД плечевой артерии.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании со стабильной стенокардией напряжения коэнзима Q₁₀ и лазеротерапии позволяет уменьшить проявления дисфункции сосудистого эндотелия, что свидетельствует о перспективности использования данного подхода у коморбидных больных.

3.5.2 Сравнительная динамика результатов эхокардиографического исследования при комбинированной терапии

Данные эхокардиографического исследования представлены в таблице 12. У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения после проведенного комплексного лечения с использованием лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ (Кудесана) отмечалась тенденция к уменьшению размерных показателей, толщины стенок обоих желудочков, массы миокарда левого желудочка, однако статистически достоверной разницы по изучаемым показателям выявлено не было. Отмечалась уменьшение объемных показателей левого желудочка, увеличение фракции выброса левого желудочка, улучшение диастолической функции левого желудочка, однако, статистически достоверных различий за период наблюдения получено не было (таб.12, рис. 11).

Таблица 12

Результаты эхокардиографии у больных ХОБЛ и сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения после лечения (M±m)

Показатель	До лечения n=104	Группа 1(СТ) n=44	Группа 2 (СТ+К+ЛТ) n=60
КДР, см	5,4±0,9	5,2±0,5	5,09±0,4
КСР, см	3,6±0,8	3,5±0,4	3,3±0,5
ТМЖП, см	1,13±0,01	1,12±0,03	1,11±0,03
ТЗС, см	1,1±0,03	1,09±0,04	1,0±0,03
КДО, мл	121,4±5,1	119,1±3,2	117,7±6,1
КСО, мл	45,7±2,3	45,3±2,2	44,7±2,1
ФВ, %	57,8±2,1	59,9±2,3	62,2±1,9
САД ЛА мм рт ст	26,3±2,1	24,7±3,1	22,1±4,0
Среднее давление в ЛА, мм рт ст	14,7±0,5	13,6±0,5	13,0±0,3

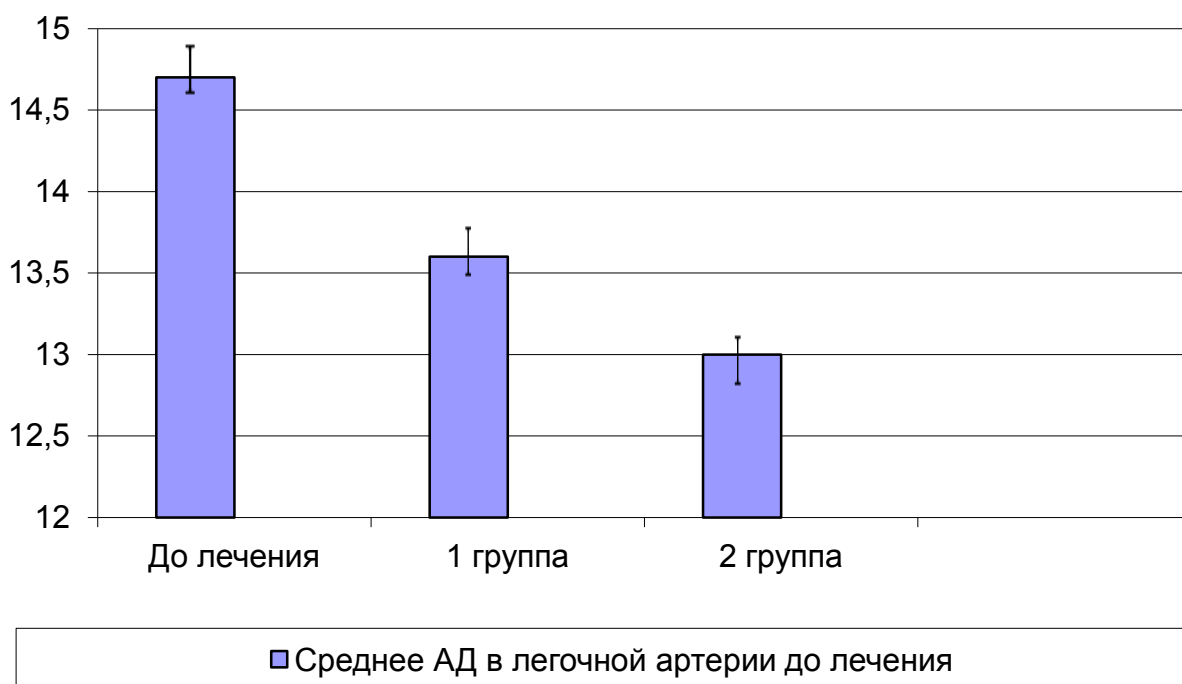


Рис.11 Динамика показателей среднего АД в легочной артерии

Таким образом, использование в комплексном лечении лазеротерапии в комбинации с коэнзимом Q₁₀ у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения является целесообразным.

3.6 Сравнительная динамика результатов суточного мониторинга ЭКГ при комбинированной терапии ХМ

При проведении суточного мониторинга ЭКГ по методу Холтера мы ставили перед собой задачу оценить антиишемический и антиаритмический эффект комплексной терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ИФК. В соответствии с протоколом ХМ ЭКГ, количественно оценивались выявленные эпизоды депрессии сегмента ST, учитывались максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии. В таблице 13 и рисунке 12 приведены данные, отражающие изменения этих показателей у изучаемых групп больных на фоне комплексного лечения, включающего кроме стандартной терапии коэнзим Q₁₀ и лазеротерапию.

Таблица 13.

Динамика показателей ХМ ЭКГ в группах больных до лечения и на фоне комплексной терапии в течение 12 недель (M±m)

Показатель (за сутки)	Группа 1 (СТ)		Группа 2 (СТ+Л+К)	
	до лечения	после 12 недель	до лечения	после 12 недель
Максимальная глубина депрессии сегмента ST, мм	1,41 ± 0,42	1,18 ± 0,38	1,45 ± 0,41	0,72 ± 0,30*
Количество депрессий сегмента ST	2,75 ± 1,42	1,45 ± 1,3	2,81 ± 1,1	0,57 ± 0,32*
Суммарное время ишемии, мин	4,4 ± 1,3	1,8 ± 0,8	4,6 ± 1,4	1,3 ± 0,6*
Индекс ишемии миокарда	1159,8±17,5	1014,9±37,5	1165,5±20,2	892,3±21,1*
Количество табл. НГ	4,7 ± 1,3	3,8 ± 1,2	4,8 ± 1,2	2,4 ± 0,9*

* p < 0,05 по сравнению с исходными данными, НГ - нитроглицерин

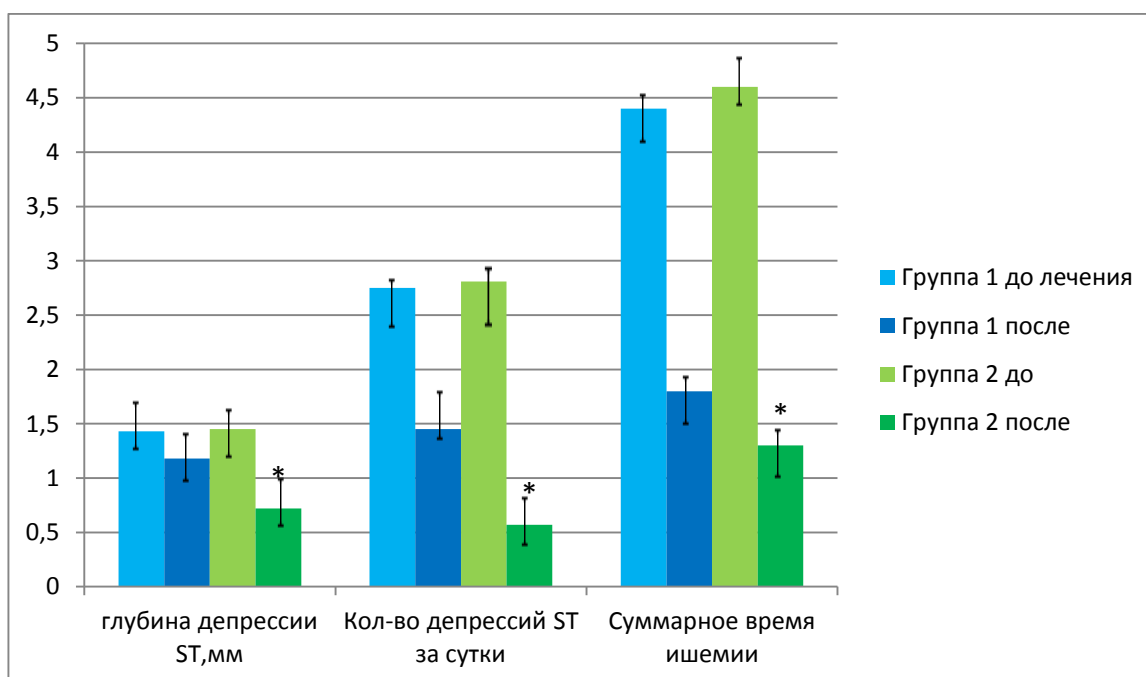


Рис.12 Динамика показателей ишемии миокарда в изучаемых группа до и после лечения

Двукратное (и более) уменьшение глубины депрессии сегмента ST считали достоверным (p < 0,05). В группе 1 (СТ) отмечена тенденция к сокращению времени ишемии и количества эпизодов депрессии сегмента ST.

В группе 2 комбинированной терапии выявлено статистически достоверное уменьшение глубины, продолжительности депрессии ST, а так же количество эпизодов ишемического смещения ST. При этом индекс ишемии, который является интегральным показателем ишемии миокарда, определяемым при холтеровском мониторировании, уменьшился на 12,5% в первой и на 23,4% во второй группе больных. В настоящее время доказано, что уменьшение глубины и продолжительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ассоциируются со снижением риска нежелательного исхода заболевания.

Через 12 недель комбинированной (СТ+ЛТ+К) терапии, у пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК суточный прием нитроглицерина снизился в среднем с 4,8 до 2,6 таблетки (на 45,8%) (табл. 13), в то время как в группе 1 (СТ) только на 20,8% (до 3,8 таблеток). Выявленное во время исследования снижение потребности в нитратах мы расценили как проявление антиишемического эффекта. Таким образом, комбинированная терапия оказала более выраженное положительное влияние на изучаемые параметры объективного исследования больных с сочетанием ХОБЛ со стабильной стенокардией напряжения II ФК.

При проведении суточного ХМ ЭКГ нами оценивалась и динамика аритмического синдрома на фоне проводимой комплексной терапии с использованием лазеротерапии и препарата коэнзим Q₁₀ у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардии напряжения II ФК, поскольку нарушения сердечного ритма нередко являются неотъемлемым элементом клинической картины стенокардии. Аритмии рассматриваются как фактор провокации внезапной смерти у таких больных. Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения после лечения представлены в таблице 14.

Таблица 14

Показатели суточного мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения до и после лечения

Показатели	Группа 1		Группа 2	
	До лечения	После 12 недель	До лечения	После 12 недель
Наличие наджелудочковых аритмий	80%	62%	78%	50%
Эпизоды наджелудочковой тахикардии	30,6%	14,2%	32,1%	4,7%
Суточное кол-во наджелудочковых ЭС	252±63	194±21	266±75	96±12*
Наличие желудочковых ЭС	82%	54%	80%	41%
Суточное кол-во желудочковых ЭС	461±112	146±25*	473±110	102±31*
Максимальные градации желудочковых ЭС, баллы	2,2±0,6	1,4±0,3	2,4±0,4	1,1±0,2**
Средняя ЧСС	71,2±1,3	70,3±1,8	72,1±1,8	70,8±1,5

* $p < 0,05$

Отмечалось снижение частоты регистрации наджелудочковых экстрасистол, наджелудочковой тахикардии, желудочковых аритмий высоких градаций в обеих группах наблюдения, более выраженное в группе 2. В группе комбинированной терапии на фоне лечения максимально уменьшилось количество наджелудочковых (с 266±75 до 96±12) и желудочковых экстрасистол (с 473±110 до 102±31) за сутки, отмечено снижение максимума регистрируемой градации желудочковых аритмий (с 2,4±0,4 до 1,1±0,2). По данным литературы, уменьшение количества и градации желудочковых аритмий достоверно снижает риск смерти и госпитализаций у больных со

стенокардией. Эффективность комплексной терапии в отношении влияния на аритмический синдром была достоверной, особенно это касалось желудочковых нарушений ритма. Менее выраженная эффективность в отношении наджелудочковых экстрасистол, возможно, была связана со значительным разбросом исходных данных. Таким образом, предложенная методика терапии больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК является высокоэффективной в профилактике как ишемических изменений, так и в подавлении аритмического синдрома.

3.7 Сравнительная динамика теста с 6 минутной ходьбой при комбинированной терапии

Исследование толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ с сочетанием с ИБС, стабильной стенокардией II ФК проводилось с помощью 6 минутного шагового теста (6-МШТ). При исследовании снижение толерантности к физической нагрузке выявлено в обеих группах больных.

После проведенного лечения, которое в полном объеме завершили все пациенты, группа 2 продолжала прием коэнзим Q₁₀ на протяжении 12 недель. В целом среди всех обследованных длительность ходьбы при 6-МШТ достоверно возросла (с 409,8± 15,1 до 481,1±17,5 м; p<0,05). При этом в группе 1 (СТ) прирост при 6-МШТ был менее 50м и составил всего 11% (с 408±19,7 - 453,9±18,4 м), в тоже время в группе 2 (СТ+ЛТ+К) прирост пройденного расстояния составил в среднем 66 м (с 409,0± 11,2 до 475,7±12,8 м), был статистически достоверным (p<0,001). В группе 2 пройденное расстояние увеличилось на 16 %. Результаты 6-МШТ представлены на рисунке 14.

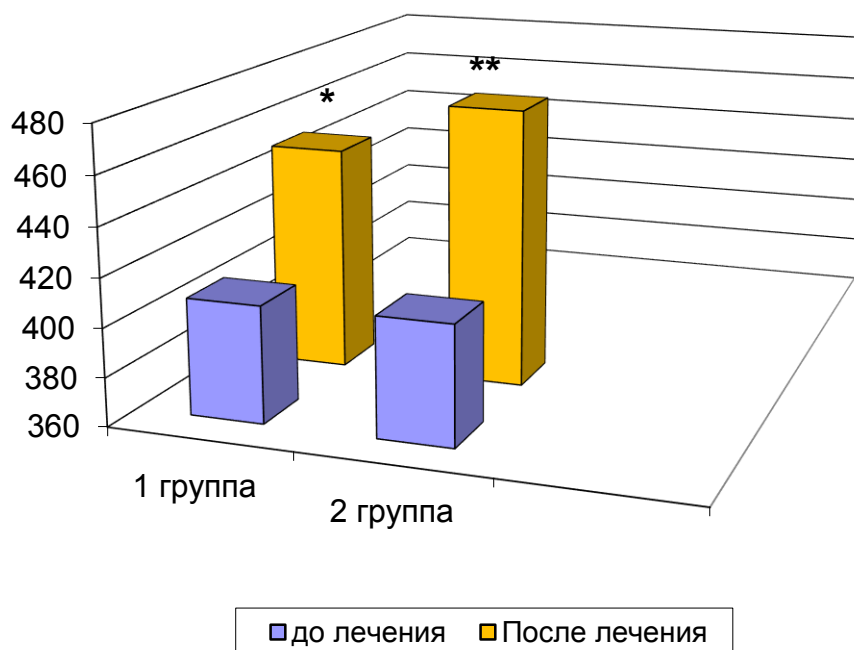


Рис.13 Результаты 6 минутного шагового теста до и после 12 недель терапии

3.8 Влияние различных видов терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения на количество принимаемых лекарственных препаратов

Нами проанализировано влияние разных видов терапии на клиническое течение хронической обструктивной болезни лёгких, ишемической болезни сердца, функцию внешнего дыхания, показатели ультразвуковых методов исследования сердца и сосудов, холтеровского мониторирования, показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, лабораторной диагностики и установлено, что у больных ХОБЛ средней степени тяжести с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК, более эффективным способом лечения является комплексное воздействие с включением лекарственного препарата Кудесан (коэнзим Q10) и лазеротерапии путем наружного надвенозного лазерного облучения крови с помощью НИЛИ с длиной волны 0,63 мкм., которые наряду с улучшением общего состояния больных, нормализацией показателей функции внешнего дыхания, уменьшением выраженности ишемических изменений, аритмического синдрома, улучшением эндотелиальной функции, улучшением

показателей показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, увеличением толерантности к физической нагрузке привело к сокращению количества принимаемых медикаментозных средств (табл.15). Применение комплексной терапии (СТ+ЛТ+К) позволило сократить количество бронхолитических средств у больных ХОБЛ средней степени тяжести с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК (рис. 14). На фоне комбинации стандартной медикаментозной терапии с лазеротерапией и коэнзимом Q₁₀ объем принимаемых бронхолитических препаратов на 5-6 день сократился на 35% (21 человек), а к концу курса лечения на 87% (52 больных). В группе 1 (СТ-медикаментозной терапии) на 5-6 день на 11% (5 больных), к концу курса лечения на 64% (28 больных).

Таблица 15

Динамика снижения количества применяемых бронхолитических средств больными ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК под влиянием различных видов терапии (%).

Сроки отмены бронхолитических средств	Группа 1 (СТ) n =44		Группа 2 (СТ +Л+К) n =60	
	Абс.	%	Абс.	%
Исходный уровень	44	100	60	100
5-6 день	39	89	39	65
11-12 день	16*	36	8*	13

p*- достоверность критерия между исходным значением и данными через 11-12 дней.

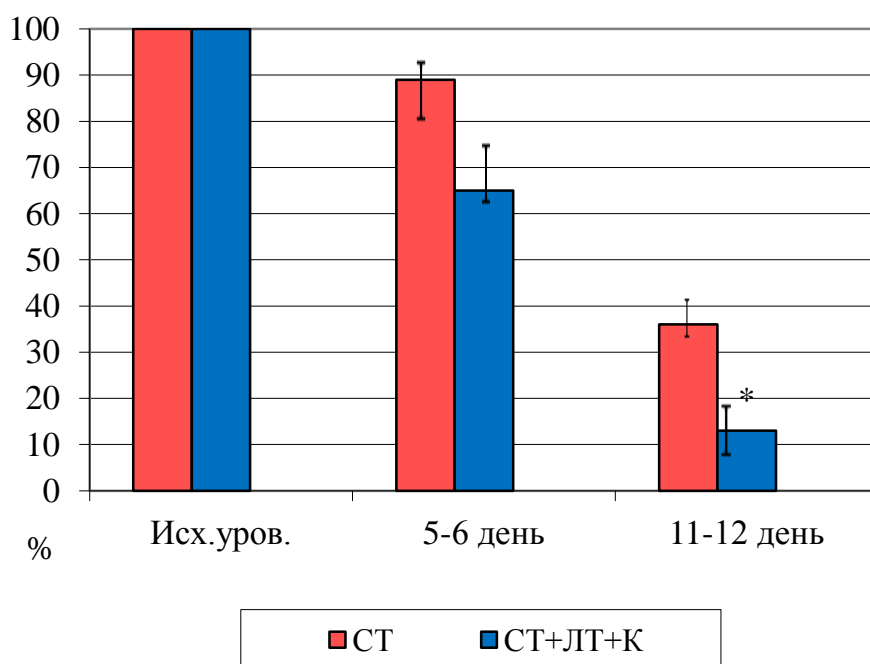


Рис14. Количество бронхолитических средств, применяемых больными ХОБЛ с сопутствующей ИБС при различных способах лечения.

Включение лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в комплексную терапию больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией ПФК позволило так же сократить и объем применяемых антиангинальных препаратов у больных (табл. 16, рис. 15).

Таблица 16

Динамика снижения количества применяемых антиангинальных средств, применяемых у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией при комплексной терапии

Препарат	Исходно		11-12 день		12 недель	
	п , чел	%	п , чел	%	п , чел	%
БАБ	45	100	32	71	17	38
Нитропрепараты	27	100	19	70	8	30
БКК	16	100	14	81	6	37

Примечание: БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов

Исходно 75% больных (45 чел) получали β -блокаторы (бисопролол, беталок-3ОК): к 10 процедуре лазеротерапии у 13 больных (29%) удалось снизить дозы β -блокаторов, к 12 неделе терапии больные группы 2 продолжали прием коэнзима Q₁₀, при этом дозу препаратов удалось уменьшить у 28 чел. (62%). К 12 неделе комплексной терапии количество больных, принимавших нитропрепараты (изосорбида моно- или динитраты) сократилось с 27 больных (45% от исходного количества) до 8 больных, т.е снизился на 70%. Так же сократилось количество больных, принимавших блокаторы кальциевых каналов у (БКК) (рис.15). Исходно 26% больных (16 чел) получали блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин): к 10 процедуре объем препаратов уменьшился на 9% во 2 группе больных. К концу 12 недели лечения объем препаратов уменьшился на 23% (у 4 больных). В группе 1 (СТ) объем препаратов достоверно не изменился.

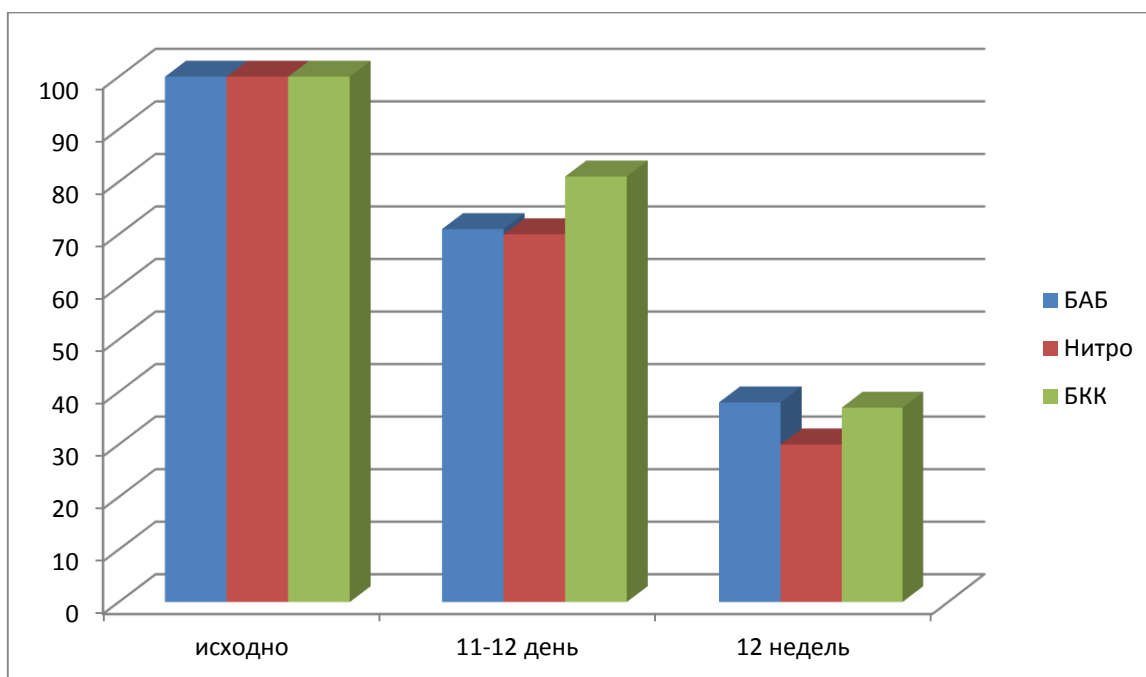


Рис.15 Уменьшение принимаемых препаратов у больных ХОБЛ с ИБС при комплексной терапии.

Таким образом, проанализировав влияние терапии на клиническое течение ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК, более эффективным способом лечения является сочетание

традиционной фармакотерапии с лазеротерапией и коэнзимом Q₁₀, которое наряду с улучшением общего состояния больных привело к сокращению количества принимаемых медикаментов.

Средняя длительность лечения в условиях стационара была достоверно меньше в группе 2 (СТ+ЛТ+К) и составила 11,5±1,2; в группе сравнения – 13,1±1,1 дней.

3.9 Влияние различных видов терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения на качество жизни

Качество жизни оценивали при поступлении в стационар, на 10-11 день терапии, через 12 недель терапии. Для оценки качества жизни нами использовался опросник SF36, который является общим опросником здоровья и используется как у больных с различной патологией, так и у здоровых лиц.

Оценку проводили по семи шкалам опросника SF-36, по шкале интенсивности боли (табл. 17, рис. 16). У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК были получены достоверно более низкие показатели по SF-36 и более высокий показатель по шкале интенсивности боли.

Таблица 17.

Оценка качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения до лечения и после 12 недель терапии (в баллах) (M±m)

Шкала	Группа 1		Группа 2		Здоровые
	До лечения	12 недель терапии	До лечения	12 недель терапии	
GH	13,2±0,4#	14,8±0,4	13,5±0,4#	19,9±0,4*	25,2±0,3
MH	11,5±0,6#	14,7±0,5	11,7±0,5#	19,5±0,7*	29,5±0,3
VT	10,6±0,4#	13,4±0,7	10,3±0,5#	17,8±0,4*	24,7±0,5
PF	16,8±0,6#	19,5±0,3	16,9±0,5#	23,8±0,5*	28,7±0,3
RP	4,8±0,4#	5,2±0,4	4,7±0,4#	6,1±0,4*	8,1±0,5
SF	5,0±0,3#	6,1±0,2	5,1±0,4#	7,7±0,5*	9,4±0,2

RE	3,7±0,4#	4,2±0,5	3,6±0,5#	4,9±0,3*	5,4±0,2
BP	6,7±0,5#	5,5±0,7	6,6±0,6#	3,4±0,5*	2,1±0,1

Примечание: GH – общее здоровье; MH – психическое здоровье; VT – жизнеспособность; PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; BP – интенсивность боли
- $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами; * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

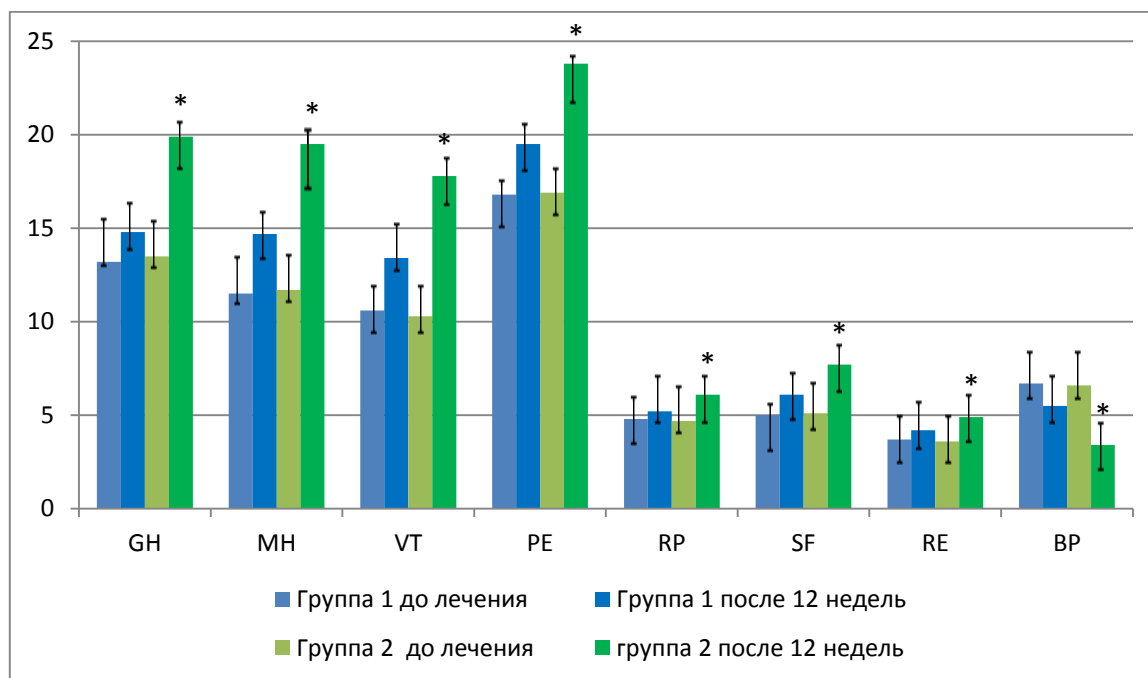


Рис.16 Результаты оценки качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения до лечения и после 12 недель терапии

В результате комплексной терапии, включающей кроме стандартного медикаментозного лечения еще лазеротерапию (10 сеансов) и коэнзим Q₁₀ в течение 12 недель (группа 2), отмечалось достоверное повышение показателей качества жизни по результатам опросника SF-36 (GH – общее здоровье; MH – психическое здоровье; VT – жизнеспособность; PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование), достоверно уменьшался показатель шкалы интенсивности боли (BP – интенсивность боли).

При анализе полученных данных нами было выявлено, что общее здоровье в группе 2 возросло на $6,4 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), психическое здоровье на $7,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), жизнеспособность возросла на $7,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), физическое функционирование возросло на $6,9 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), ролевое физическое функционирование на $1,4 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), социальное функционирование на $2,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), ролевое эмоциональное функционирование на $1,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), средний показатель шкалы интенсивности боли стал меньше на $3,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). Таким образом, подводя итог анализа средних показателей качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК, нами был сделан вывод, что комбинированная терапия, включающая не только стандартное медикаментозное лечение, но и лазеротерапию по предложенной методике, сочетающуюся с антиоксидантной и антигипоксической терапией коэнзимом Q₁₀ является эффективным методом лечения.

3.10 Результаты катamnестических наблюдений через 6 месяцев

Катamnестическое наблюдение нами было проведено через шесть месяцев для оценки длительности ремиссии при разных методах лечения. Результаты наблюдения представлены в таблице 18.

Таблица 18

Оценка длительности ремиссии по данным катamnестического наблюдения в течение 6 месяцев

	Средняя продолжительность ремиссии (мес)
Группа 1 (n=44)	$3,2 \pm 0,3$
Группа 2 (n=60)	$5,1 \pm 0,4^*$

$p < 0,05$ – достоверное различие между группами сравнения

Продолжительность безрецидивного периода (ремиссии), как показало катamnестическое наблюдение в течение шести месяцев, во второй группе (СТ+ЛТ+К) статистически значимо превышало сроки ремиссии в группе

только стандартной медикаментозной терапии. В группе 1 ремиссия составила от 2,9 до 3,5 месяцев, в то время как в группе 2 от 4,7 до 5,5 месяцев.

Таким образом, проведенное исследование показало, что включение в комплексную терапию больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ позволило достичь более продолжительной ремиссии, чем использование только стандартной медикаментозной терапии.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца - одни из самых распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным литературы, различные формы ИБС встречаются - у 3,5%-13,5% [2,49], а ХОБЛ - у 2,1-26,1% взрослого населения [195]. На фоне ХОБЛ ИБС выявляют в 10,0-62,8% случаев [97,134]. По данным других авторов различные формы ИБС выявлялись у 47,5% пациентов с ХОБЛ [116], а в старших возрастных группах этот показатель достигал 62% [56,111].

Коморбидность ХОБЛ и ИБС можно рассматривать как своеобразный порочный круг. Обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, ведет к ухудшению коронарного кровотока, в основе которого лежит сразу несколько процессов: увеличение объема атеросклеротических бляшек и их дестабилизация, острый коронарный атеротромбоз, снижение выработки эндогенных вазодилатирующих агентов, ухудшение реологических свойств крови. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы мукоцилиарного клиренса. В свою очередь нарушение мукоцилиарного клиренса способно приводить к обострению ХОБЛ как вследствие усиления обструкции, так и в результате активации флоры слизистой оболочки бронхиального дерева [24]. Результаты эпидемиологических исследований,

подтверждают взаимное усугубление течения этих заболеваний и летальности от них.

Международные рекомендации по ведению больных чаще всего посвящаются отдельно взятой проблеме. Принцип отбора больных заключается в отсутствии клинически значимой сопутствующей патологии. В отдельности лечение ИБС и ХОБЛ подробно рассматривалось в международных клинических исследованиях (CONSENSUS, CEISSIS-3, ISSIS-4, SOLVD, CIBIS-2,3, COMET, MERIT-HF и др. Однако, общеизвестно, что на особенности течения ХОБЛ, кроме обострений, может влиять и наличие сопутствующих заболеваний, которые усугубляют общую тяжесть состояния больных и затрудняют их лечение, поэтому, не смотря на совершенствование традиционной медикаментозной терапии ИБС и ХОБЛ, лечение коморбидной патологии является актуальной проблемой современной медицины, и требует особых подходов в лечении больных с кардиопульмональной патологией. С одной стороны, при сопутствующей ИБС, стабильной стенокардии широко используются бета-адреноблокаторы, в тоже время у больных ХОБЛ, они могут негативно влиять на бронхиальную проходимость, увеличивая риск развития бронхоспазма[109]. Исследования, посвященные этой проблеме противоречивы. Из исследований одних авторов [81,95] следует, что применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов существенно не ухудшает функцию внешнего дыхания, по мнению других [59], их применение небезопасно у больных с кардиопульмональной патологией.

С другой стороны, используемые при ХОБЛ бронходилататоры обладают рядом кардиотоксичных эффектов (β_2 -агонисты, теофиллины), особенно выраженных во время обострения, когда на фоне гипоксии резко увеличивается объем бронхолитической терапии [1,38]. Несмотря на совершенствование методов, используемых для лечения ХОБЛ, клиническое улучшение состояния больных, в некоторых случаях не происходит должной нормализации вентиляции лёгких, стабилизации гемодинамики в малом круге

кровообращения, улучшения цитологической картины бронхиального содержимого, что свидетельствует о незавершённости воспалительного процесса и создаёт предпосылки для формирования новых эпизодов обострения заболевания [72], увеличения количества больных, имеющих индивидуальную непереносимость лекарственных препаратов [38,94]. Оксидативный стресс является одним из механизмов патогенеза и прогрессирования как ХОБЛ, так и ИБС, именно поэтому особое внимание, придается методам, позволяющим подавлять повышенную продукцию активных форм кислорода, усиливать эффективность энергетических процессов. Таким немедикаментозным методом представляется лазеротерапия, с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения, обладающего иммуностимулирующим, противовоспалительным, антигипоксическим, антиоксидантным, гиполипидемическим действием [13,21,23,28,30]. Проведенные исследования подтверждают, что при применении лазеротерапии происходит повышение антиоксидантной активности крови [47] и угнетение перекисного окисления липидов [68,100].

Включение коэнзима Q₁₀ в комплексную терапию больных с коморбидной патологией обусловлено его способностью улучшать эндотелиальную функцию, возможно, за счет уменьшения перекисной модификации оксида азота, связанной с его прямым антиоксидантным действием [179,189]. Снижение уровня пероксидов в крови уменьшает интенсивность перекисной деградации молекулы оксида азота, что увеличивает продолжительность ее жизни, способствуя повышению биодоступности [135,136]. Другим механизмом воздействия коэнзима Q₁₀ может служить улучшение внутриклеточного энергообмена эндотелия сосудов путем стимуляции выработки аденозинтрифосфата в эндотелиоцитах [126,182], что приводит к увеличению генерации оксида азота и повышению чувствительности к нему эндотелиальных NO-рецепторов [160,181].

Таким образом, научный и практически интерес представил метод комплексной терапии больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией с использованием лазеротерапии и коэнзима Q₁₀, поскольку до настоящего времени не дана оценка эффективности совместного применения коэнзима Q₁₀ и низкоинтенсивного лазерного излучения для повышения эффективности базовой медикаментозной терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Это послужило основанием для проведения данного исследования.

Для решения поставленных задач по повышению эффективности лечения больных с ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II на базе городской больницы №2 г.Грозный за период 2013-2016 гг. было обследовано 104 больных, из них 28 (27%) женщин и 76 (73%) мужчин в возрасте от 45 до 75 лет. Диагноз ХОБЛ и ИБС устанавливали согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), составленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Женева, 1992. Кроме того, руководствовались критериями программы GOLD 2013[38], и рекомендациями Российского кардиологического Общества [90].

Критериями включения больных в исследования были: а) наличие ХОБЛ средней степени тяжести, сочетающейся с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКII, ХСН не выше ФК II (по NYHA); б) возраст от 45 до 75 лет.

Критериями исключения были: нестабильная гемодинамика; врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии с жизнеопасными нарушениями ритма сердца; системные заболевания соединительной ткани; почечной и печеночной недостаточностью; признаками тяжелой сердечной и легочной недостаточности, в том числе в стадии декомпенсации.

При включении пациентов в исследование и в процессе лечения у всех осуществлялся тщательный и подробный сбор анамнеза, контроль за клиническими проявлениями болезни с неременным учетом объективных и

субъективных показателей, оценкой клинических, лабораторных признаков заболевания, результатов инструментальных (функциональных и ультразвуковых) исследований. В работе использованы следующие методы инструментального исследования: спирография, ультразвуковые методы исследования сердца и сосудов, холтеровское мониторирование ЭКГ. Исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы состояли в определении общей окислительной способности сыворотки крови (ООС) и общей антиоксидантной активности сыворотки крови (ОАА). Для оценки качества жизни нами использовалась русифицированная версия общего опросника SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey).

Все обследуемые больные были распределены на две группы. Первую группу составили больные ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией напряжения (44 человека, из них мужчин - 32, женщин – 12 человек), получавшие только стандартную медикаментозную терапию (СТ). Вторую группу - больные ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II, получавшие, наряду со стандартным медикаментозным лечением, коэнзим Q10 (Кудесан) и лазеротерапию (СТ+К+ЛТ) (60 человек, из них мужчин -44 и женщин – 16 человек). Кроме того, была выделена 3 группа практически здоровых лиц для определения референтных значений исследуемых показателей. У всех больных осуществлялся подробный сбор анамнеза, тщательно контролируемые клинические и лабораторно-инструментальные признаки болезни. Сопутствующую патологию имели 92 чел (88%): хронический гастродуоденит 38 чел, остеохондроз различных отделов позвоночника – 61 чел, ожирение – 5 чел, полиостеоартроз – 20 чел, другие заболевания – 12 чел. У 42 больных имелась полиморбидная патология. Исследования проводились на 1-3, 11-12 день стационарного лечения и через 3 месяца лечения.

Все больные были госпитализированы в течение первых 9 дней обострения, основная часть больных на 4-7 день (82%), у 9 (9%) больных была

ранняя госпитализация, 9 % поступили в более поздние сроки от начала заболевания. Причинами обострения заболевания были: острые респираторные заболевания 30 больных (29%), переохлаждение 46 больных (44%), раздражение дыхательных путей и воздействие аллергенов 10 больных (9,6%). У 18 больных установить причину обострения не удалось.

С помощью коэффициента диагностической ценности (K_j) нами были выявлены значимые клинические и лабораторные признаки обострения ХОБЛ и ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения ПФК – кашель, одышка, тахикардия, аускультативные изменения (жесткое дыхание с затрудненным выдохом, сухие и влажные хрипы), набухшие яремные вены, увеличение размеров печени, пастозность нижних конечностей, приступы стенокардии.

В работе динамика лечения представлена с помощью диагностически значимых критериев. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения при самооценке кашля по визуальной аналоговой шкале средний балл составил $7,65 \pm 0,32$, среднее значение самооценки одышки по шкале Borg составило $6,24 \pm 0,54$ баллов. Лабораторные исследования выявили ускорение СОЭ у 80 (76,9%) больных, лейкоцитоз у 71 (68,3%) больных, нейтрофильный сдвиг формулы влево у 63 (60,6%). Приступы стенокардии провоцировались физической или эмоциональной нагрузкой и купировались в течение 1-3 минут после прекращения нагрузки, или после приема нитроглицерина.

Больным обеих групп назначалась фармакотерапия в соответствии со стандартами лечения. Больным второй группы проводилась лазеротерапия и назначался коэнзим Q_{10} трижды по 60 мг в сутки.

Установлено, что при добавлении к традиционному лечению лазеротерапии и коэнзима Q_{10} (Кудесана) у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК одышка и кашель уменьшались в среднем на 4 дня раньше, чем в группе 1 ($p < 0,05$). В среднем

на 4 дня раньше уменьшалось количество хрипов в легких ($p < 0,05$), уменьшались размеры печени, в среднем на 5 дней раньше уменьшалась тахикардия и пастозность голеней и стоп в группе 2 по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$). Продолжительность обострения в группе 1 в среднем составила $19,6 \pm 2,1$ дня, в группе 2 составила в среднем $16,1 \pm 1,2$ дня, т.е. на $3,5 \pm 0,9$ дня меньше при СТ+К+ЛТ ($p < 0,05$). Следует отметить более ранние сроки нормализации лабораторных показателей: лейкоцитоз на $5,6 \pm 0,6$ дня ($p < 0,05$), лейкоциты уменьшились на $4,1 \pm 1,2$ ($p < 0,05$); СОЭ на $3,8 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), снизившись на $9,1 \pm 1,0$ мм/час ($p < 0,05$); СРБ на $3,8 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$), снизившись на $5,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Таким образом, комплексная терапия (с добавлением ЛТ и К) больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК приводит к более быстрой нормализации клинического состояния больных и лабораторных показателей. Литературные данные подтверждают полученные результаты. Эффект лазеротерапии (НИЛИ) при лёгочных заболеваниях состоит в более быстром устранении симптомов (уменьшение кашля и одышки), предупреждении осложнений, сокращении сроков лечения, увеличении оксигенации крови, стимуляции глюкокортикоидной функции надпочечников [141]. Оценивая изменения в общем анализе крови мы видим снижение лейкоцитоза и уменьшение СОЭ, что возможно, связано с противовоспалительным воздействием НИЛИ [22,27,159,191,].

У больных обеих групп при проведении спирографии регистрировались существенные нарушения бронхиальной проходимости. После курса лечения у больных группы 2 статистически достоверно увеличивались все показатели, но наиболее существенно ($p < 0,001$) увеличились показатели ОФВ₁ на 13%, индекс Тиффно на 15%, ПОС на 33%. Бронхолитический эффект возник вследствие уменьшения воспалительных изменений дыхательных путей [43,53,57], что привело к уменьшению гипоксии.

Одним из важных факторов патогенеза при совместном течении ХОБЛ и ИБС является окислительный стресс [6,15,18], который сопровождается своеобразным нарушением системного иммунитета, проявляющийся в значительном угнетении хелпер-индуцированного, макрофагально-моноцитарного звена иммунитета, существенной активацией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, 8), снижением продукции ИЛ-4 и включением аутоиммунных механизмов. Разнообразные внешние агенты (табачный дым, аэрополлютанты, вирусы и бактерии) запускают и поддерживают воспалительный процесс в дыхательных путях, опосредуемый макрофагами и нейтрофилами с выделением множества медиаторов воспаления, которые транслоцируются и в системный кровоток. Часть из них (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин -6) воздействуют непосредственно на сосудистую стенку. Развитие острых сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ связано преимущественно с обострением хронического воспалительного процесса в легких, которое вызывает или усиливает системный оксидативный стресс. Увеличение концентрации активных форм кислорода запускает процессы окисления липидов и липопротеидов, что ведет к накоплению холестерина и увеличению числа пенистых клеток в атеросклеротической бляшке. Это проявляется ее ростом и возрастанием давления на покрышку. Активизация матриксных металлопротеиназ в бляшке ведет к деструкции коллагеновых волокон и истончению покрышки (нестабильная бляшка) [160]. С другой стороны, активация воспалительной реакции усиливает системный воспалительный ответ, увеличивая в токе крови количество цитокинов, белков острой фазы, лейкоцитов и тромбоцитов. Они, в свою очередь, способствуют истончению покрышки атеросклеротической бляшки, а также усилению эндотелиальной дисфункции (повышение выработки эндотелина-1 и снижение выработки эндотелийрасслабляющего фактора) [157]. Подобная дисфункция резко уменьшает дилатационные резервы артериального русла. Итогом такого комплексного воздействия

является снижение коронарного резерва, что ведет к прогрессированию проявлений ИБС.

Было проведено изучение состояния оксидативного стресса до и после лечения больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК. Выявлено, что такие изменения обусловлены, с одной стороны, повышением активности компонентов системы перекисного окисления липидов, проявлением чего является увеличение общей окислительной способности крови, а с другой стороны, ослаблением антиоксидантных защитных механизмов организма, на что указывает уменьшение общей антиоксидантной активности сыворотки крови и снижение уровня ключевого фермента данной системы - супероксиддисмутазы. После курса терапии отмечено снижение общей окислительной способности крови и усиление антиоксидантных защитных механизмов (повышение СОД). В группе 2 (СТ+К+ЛТ) эти изменения носили более выраженный характер, достигая степени достоверности по сравнению с группой 1.

Таким образом, вышеприведенные результаты указывают на позитивную динамику основных параметров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови при включении в стандарт лечения больных ХОБЛ при сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ПФК лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в отличие от обычной традиционной терапии.

Исследование эндотелиальной функции у больных ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК проводили на амбулаторном этапе, не менее, через 3 месяца после начала терапии коэнзимом Q₁₀ в составе комплексной терапии. Оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии при манжеточной пробе. Результаты проведенного лечения свидетельствуют о том, что в группе 2 увеличилось количество больных, имеющих незначительную (на 5 %) и умеренную (на 10 %) дисфункцию

эндотелия, при этом, количество больных, имеющих III степень тяжести (значительную) уменьшилось на 15%. Полученные данные свидетельствуют, что включение в комплексную терапию ЛТ и коэнзима Q₁₀ способствовало улучшению вазодилатирующих свойств эндотелия плечевой артерии у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардии напряжения. Уменьшение дисфункции эндотелия, увеличение длительности вазодилатации, возрастание коэффициента чувствительности к напряжению сдвига при проведении пробы происходило на фоне стабильного диаметра артерии. Улучшение эндотелиальной функции при применении коэнзима Q₁₀, возможно, обусловлено уменьшением перекисной модификации оксида азота, связанное с его прямым антиоксидантным действием, описанным в некоторых исследованиях [12,19]. В настоящее время проведен ряд экспериментальных и клинических работ [7,8,52,60] по применению коэнзима Q₁₀ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе хронической ИБС. Возможности применения коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии коморбидных больных в настоящее время изучаются. Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании со стабильной стенокардией напряжения коэнзима Q₁₀ и лазеротерапии позволяет уменьшить проявления дисфункции сосудистого эндотелия, что свидетельствует о перспективности использования данного подхода у коморбидных больных.

Для объективизации степени снижения толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС проводился с помощью 6 минутного шагового теста (6-МШТ.), в соответствии со стандартным протоколом. В целом среди всех обследованных длительность ходьбы при 6-МШТ достоверно возросла (с 409,8± 15,1 до 481,1±17,5 м; p<0,05). При этом в группе 1 (СТ) прирост при 6-МШТ был менее 50м и составил всего 11% (с 408±19,7 - 453,9±18,4 м), в тоже время в группе 2 (СТ+ЛТ+К) прирост пройденного расстояния составил в среднем 66 м (с 409,0± 11,2 до 475,7±12,8 м), был статистически достоверным (p<0,001). В группе 2 пройденное расстояние увеличилось на 16 %. Таким образом, можно сделать вывод что,

наибольшее повышение толерантности к физической нагрузке отмечается в группе больных, получавших комплексную терапию (МТ+ЛТ+К), что связано с уменьшением гипоксии и с патогенетическим действием НИЛИ и коэнзима Q₁₀ [37,69,79,91].

При проведении суточного мониторирования ХМ ЭКГ мы ставили перед собой задачу оценить антиишемический и антиаритмический эффект комплексной терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

Отмечалось снижение частоты регистрации наджелудочковых экстрасистол, наджелудочковой тахикардии, желудочковых аритмий высоких градаций в обеих группах наблюдения, более выраженное в группе 2. В группе комбинированной терапии на фоне лечения максимально уменьшилось количество наджелудочковых (с 266 ± 75 до 96 ± 12) и желудочковых экстрасистол (с 473 ± 110 до 102 ± 31) за сутки, отмечено снижение максимума регистрируемой градации желудочковых аритмий (с $2,4 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,2$). По данным литературы, уменьшение количества и градации желудочковых аритмий достоверно снижает риск смерти и госпитализаций у больных со стенокардией. Эффективность комплексной терапии в отношении влияния на аритмический синдром была достоверной, особенно это касалось желудочковых нарушений ритма.

Через 12 недель комбинированной (СТ+ЛТ+К) терапии, у пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК суточный прием нитроглицерина снизился в среднем с 4,8 до 2,6 таблетки (на 45,8%), в то время как в группе 1 (СТ) только на 20,8% (до 3,8 таблеток). Отмечено достоверное уменьшение количества приступов стенокардии на $1,5 \pm 0,5$ в сутки. Выявленное во время исследования снижение потребности в нитратах мы расценили как проявление антиишемического эффекта.

Качество жизни оценивали при поступлении в стационар, на 10-11 день терапии, через 12 недель терапии. Для оценки качества жизни нами

использовался опросник SF36. При анализе полученных данных нами было выявлено, что общее здоровье в группе 2 возросло на $6,4 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), психическое здоровье на $7,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), жизнеспособность возросла на $7,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), физическое функционирование возросло на $6,9 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), ролевое физическое функционирование на $1,4 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), социальное функционирование на $2,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), ролевое эмоциональное функционирование на $1,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), средний показатель шкалы интенсивности боли стал меньше на $3,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). Таким образом, подводя итог анализа средних показателей качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ПФК, нами был сделан вывод, что комбинированная терапия, включающая не только стандартное медикаментозное лечение, но и лазеротерапию по предложенной методике, сочетающуюся с антиоксидантной и антигипоксической терапией коэнзимом Q₁₀ является эффективным методом лечения.

Включение лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в комплексную терапию больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией ПФК позволило так же сократить и объем применяемых антиангинальных препаратов у больных. Исходно 75% больных (45 чел) получали бета - адреноблокаторы (бисопролол, беталок-3ОК): к 10 процедуре лазеротерапии у 13 больных (29%) удалось снизить дозы бета –блокаторов, к 12 неделе терапии больные группы 2 продолжали прием коэнзима Q₁₀, при этом дозу препаратов удалось уменьшить у 28 чел. (62%). К 12 неделе комплексной терапии количество больных, принимавших нитропрепараты (изосорбида моно- или динитраты) сократилось с 27 больных (45% от исходного количества) до 8 больных, т.е снизился на 70%. Так же сократилось количество больных, принимавших блокаторы кальциевых каналов. Исходно 26% больных (16 чел) получали блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин): к 10 процедуре объем препаратов уменьшился на 9% во 2 группе больных. К концу

12 недели лечения объем препаратов уменьшился на 23% (у 4 больных). В группе 1 (СТ) объем препаратов достоверно не изменился.

Продолжительность безрецидивного периода (ремиссии), как показало катанестическое наблюдение в течение шести месяцев, во второй группе (СТ+ЛТ+К) статистически значимо превышало сроки ремиссии в группе только стандартной медикаментозной терапии. В группе 1 ремиссия составила от 2,9 до 3,5 месяцев, в то время как в группе 2 от 4,7 до 5,5 месяцев. Таким образом, проведенное исследование показало, что включение в комплексную терапию больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ позволило достичь более продолжительной ремиссии, чем использование только стандартной медикаментозной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Течение хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения характеризуется снижением антиоксидантной защиты и уменьшением эффективности медикаментозного лечения.
2. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q10 у больных с хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II ФК способствует более ранней нормализации основных клинических признаков заболевания в среднем на $3,5 \pm 0,9$ дня и показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ на 13%, индекс Тиффно на 15%, ПОС на 33%.) по сравнению с стандартной медикаментозной терапией.
3. Сравнительный анализ эффективности терапии показал, что низкоинтенсивное лазерное излучение в сочетании с коэнзимом Q₁₀ в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II ФК способствует уменьшению выраженности ишемического синдрома (индекс ишемии миокарда на 23,4%), уменьшению аритмического синдрома (уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол на 64%, желудочковых на 88%), увеличению толерантности к физической нагрузке по сравнению с стандартизированной медикаментозной терапией на 16%.
4. Применение коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II ФК способствует повышению СОД на 47%, ООА плазмы на 86%, что свидетельствует о его антиоксидантной и антигипоксической активности.
5. Нормализация клинико-лабораторных показателей в более ранние сроки, удлинение сроков ремиссии от 3,2 до 5,1 месяцев, уменьшение количества обострений при включении комбинированной терапии НИЛИ и коэнзима Q10 в комплексное лечение коморбидных больных ХОБЛ с ИБС привело к

улучшению качества жизни по результатам опросника SF-36 шкалам: общее здоровье на 6,4 балла, психическое здоровье на 7,8 балла, жизнеспособность возросла на 7,5 балла, физическое функционирование на 6,9 балла, ролевое физическое функционирование на 1,4, социальное функционирование на 2,6, ролевое эмоциональное функционирование на 1,3, средний показатель шкалы интенсивности боли стал меньше на 3,2 балла.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное лечение больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС рекомендуется включить коэнзим Q10 в суточной дозе 60мг и надвенное лазерное облучение крови с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,63 мкм в импульсном режиме (мощность 10 Вт, частота 1500 Гц, время экспозиции 30 мин) курсом 10 ежедневных процедур, что способствует улучшению клинического состояния больных и повышению эффективности лечения.
2. Данный метод способствует более быстрой нормализации клинических, лабораторных и функциональных признаков заболевания, увеличивает период ремиссии, обладает антигипоксическим, антиоксидантным, противовоспалительным, бронхолитическим действием, что позволяет снизить дозу принимаемых лекарственных препаратов и улучшает качество жизни больных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении катамнестических исследований, направленных на определение результативности использования разработанных рекомендаций, а также в составлении алгоритмов ведения больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. - 2008. — № 1. -С. 5-13.
2. Айсанов З.Р.Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Consilium medicum. – 2002. – Т. 2, №1.–С. 25.
3. Айсанов З. Р., Черняк А. В., Калманова Е. Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике // Пульмонология. 2014; 5: 101–108
4. Алиева П.К. Влияние сопутствующей кардиальной патологии на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // Вестник новых медицинских технологий.–2007.–Т.14, №2.–С.40-41.
5. Амиров Н.Б. Низкоинтенсивное лазерное излучение при лечении ишемической болезни сердца // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 5. – С. 14-16.
6. Атерогенные окислительно-антиоксидантные изменения липопротеинов низкой плотности. популяционные данные / Ю.И. Рагино [и др.] // Атеросклероз. –2014. – Т. 10, № 2. – С. 15-23.
7. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике // РМЖ.- 2004.- 12 (15).- с. 905-909
8. Аронов Д.М. Значение коэнзима Q10 в кардиологии// РМЖ.- 2007. - 15 (20). – с.1484-1488
9. Атрощенко Е.С. Новые ишемические синдромы – новая цель для кардиологов // Сердце. Журнал для практикующих врачей.– 2006. –Т.5, №2 (26). –С. 73–78.
10. Бабушкина Г.В. Этапная комбинированная лазерная терапия при различных клинических вариантах ишемической болезни сердца / Г.В. Бабушкина, А.В. Картелищев. – Москва : НПЛЦ Техника, 2003. – 106 с.

11. Бабушкина Г.В. Ишемическая болезнь сердца / Г.В. Бабушкина, А.В. Картелишев // Низкоинтенсивная лазерная терапия / под ред. С.В. Москвина, В.А. Буйлина. – Москва, 2000. – С. 492-526.
12. Балаболкин М.И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 90-97.
13. Безрукавников Ю.А. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения для коррекции нарушений липидного обмена у больных нестабильной стенокардией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Безрукавников. – Воронеж, 2007. – 24 с.
14. Белевский А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня /А.С.Белевский, А.А.Визель, С.К.Зырянов, Г.Л.Игнатова и др // Практическая пульмонология. – 2015. - №3. С.19-23
15. Биохимические показатели, ассоциированные с дисфункцией эндотелия, у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / Н.А. Мусихина [и др.] // Уральский медицинский журнал. –2015. –№ 10. – С. 120-125.
16. Бизенкова М.Н. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах ишемического повреждения миокарда / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 26-31.
17. Боев С.С. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Вопросы рациональной терапии / С.С. Боев, Н.Я. Доценко, И.А. Шехунова, В.О. Дедова// «Therapia. Украинский медицинский вестник». – 2015. - №2 (95) С.23-27
18. Бокерия Л.А. Анализ показателей заболеваемости различными формами болезней системы кровообращения в федеральных округах РФ / Л.А.

- Бокерия, И.Н.Ступаков, Р.Г.Гудкова // *Здравоохранение*. –2015. –№ 6. – С. 66-75.
19. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС: *Международ.мед.журн.* 2001; 3 : с.202-208
 20. Будаев Б.Б. Применение гелий - неоновго лазера в комплексной терапии : автореф. дис. канд. мед. наук / Б.Б. Будаев; Московская Государственная медицинская академия им Н.Н. Сеченова.– М., 1990.– 23с.
 21. Бурдина Н.С. Влияние комбинированной лазерной терапии на углеводный обмен у больных остеоартрозом с сердечно-сосудистыми расстройствами при метаболическом синдроме / Н.С. Бурдина, Л.В. Васильева // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 469-471.
 22. Бурлачук В.Т. Бронхо-дилатирующие и антиоксидантные показатели у больных хронической обструктивной болезнью легких при антигипоксической и лазерной терапии /В.Т. Бурлачук, Ю.Н. Черных, В.А. Никитин, В.А. Валуев // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2012. – Т.11, № 1. – С. 222-227.
 23. Васильева Л.В. Влияние лазеротерапии на процессы регуляции перекисного окисления липидов у больных затяжной пневмонией / Л.В. Васильева, А.В. Никитин, М.А. Ремизова // *Терапия-2000 : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием*. – Воронеж, 2000. – С. 86-88.
 24. Верткин А. Л. Коморбидность / А. Л Верткин., М. А Румянцев, А. С. Скотников // *Клиническая медицина*. 2012, № 10, с. 4–11.
 25. Визель И.Ю. Патогенетическая терапия хронической обструктивной болезни лёгких: поиск решений / И.Ю. Визель, Е.Ю.Пронина, А.А. Визель // *Consilium Medicum*. 2010. Т.12, №11. С.43-46.

26. Владимиров Ю.А. Лазерная терапия: настоящее и будущее / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 12. – С. 2-8.
27. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека / Ю.А. Владимиров // Эфферентная медицина.– М: ИБМХ РАМН.– 1994.–Т.51. –С. 67.
28. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели антиоксидантной защиты в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких /А.В. Никитин, Л.В. Васильева, Ю.Н. Черных, В.А. Валуев // Стратегия профилактической и восстановительной медицины: теория, методология и практика: сб. трудов научно-практ. конференции: в 2 т. – Воронеж, 2011. – Т. 1, № 2. – С. 84-85.
29. Внутренние болезни / Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013
30. Возможность иммунокоррекции с помощью внутрисосудистого лазерного облучения крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Н.М. Шельгина [и др.] // Новое в лазерной медицине и хирургии: тезисы Межд. конф.– Переславль-Залесский, 1990.– С.297-298.
31. Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита /И.В.Лещенко, В.Р.Лившиц, А.Г.Романовских и др.//Терапевт.архив. -2002. - №4 (3). – С.38-40
32. Гацура С.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на размеры экспериментального инфаркта миокарда, ПОЛ и сродство гемоглобина к кислороду / С.В. Гацура, С.П. Гладких, М.Н. Титов // Общая патология и патологическая физиология. – 2004. – № 4. – С. 403-405.

33. Гейниц А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, А.А. Ачилов. – Москва ; Тверь : Изд-во «Триада», 2008. – 144 с.
34. Гинзбург Е.Б. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома /Е.Б. Гинзбург, Е.А.Соснова //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015.– Т. 2, № 4.– С. 36-37.
35. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов/ М.С.Гончаренко, А.М. Латинова // Лаб. дело. 1985. №1. С.60-61.
36. Горюшкина О.А. Коррекция оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Горюшкина. – Воронеж, 2013. – 23 с.
37. Гостева Е.В., Никитин А.В., Васильева Л.В., Булуева Х.А. и др. Применение коэнзима Q10 у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью /Е.В.Гостева, А.В.Никитин, Л.В.Васильева, Х.А.Булуева и др.// Прикладные информационные аспекты медицины. -2016. –Т.19, №2, С.173-176
38. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких/ под редакцией академика РАМН А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2013.– 96с.
39. Данилов А. В. Сравнение заболеваемости ХОБЛ среди работников сельскохозяйственного предприятия, промышленного предприятия города Рязани и городским населением // Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2014. № 2. С. 82–87
40. Демографический ежегодник России. 2013- URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
41. Денисова Т. П., Морозова Т. Г., Литвинова И. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая патология / Т. П.

- Денисова, Т. Г. Морозова, И. А. Литвинова // Вестник Смоленской медицинской академии . – 2011. - № 1 С.120-121
42. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Клевцова Н.Ю. Применение небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с кардиопульмональной патологией//Consillium-medicum .- 2011. -Т.13, №1. С.63-68
43. Есауленко И.Э. Клинико-патофизиологическое обоснование применения различных видов низкоинтенсивного лазерного излучения в клинике внутренних болезней / И.Э. Есауленко, А.В. Никитин, Л.В. Васильева // Журнал теоретической и практической медицины. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 17-20.
44. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ИБС // Кардиология. - 2000. - № 6. - С.4-17
45. Зенков НК, Панкин ВЗ, Меньшикова ЕБ. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.:МАИК «Наука/Интерпериодика»; 2001. – 83с.
46. Зинченко В. А., Разумов В. В., Гуревич Е. Б. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — пропущенное звено в классификации профессиональных заболеваний легких (критический обзор). В сб.: Клинические аспекты профессиональной патологии / Под ред. д.м.н., профессора В. В. Разумова. Томск, 2002. С. 15–18.
47. Золотарёва ТА. Экспериментальные исследования антиоксидантного действия низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона /Т.А.Золотарёва, А.Я.Олепцо, Т.И.Олешко //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2001. – №3. – С.3-5.
48. Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий

- как методоценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией. Кардиология, 1998; 38 (3): С. 37-41
49. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. распространенность и прогноз / С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2014.– Т. 13, № 4.– С. 21-28.
50. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10. Бюл.экспер. биол. и мед. 2008; 146 (9) С. 15-17
51. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца/ В.И.капелько//РМЖ.- 2003. – 11(21). – С.1185-8
52. Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследование действия коэнзима Q10 (убихинона) при ишемии и реперфузии сердца. Применение антиоксидантного препарата Кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М.2002; С.8-14.
53. Каплан М.А. Лазерная терапия - механизмы действия и возможности / М.А. Каплан // Лазеры и здоровье 97: тезисы докладов конференции.– Кипр,1997.–С.88-92.
54. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клиничкофункциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2007. 45 с.
55. Кару Т.Й. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии /Т.Й.Кару //Лазерная медицина. – 2001. – Т.5, Вып.1. – С.7-15.
56. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких. Томск: «СТТ», 2004. - 605 с.
57. Клебанов Г.И. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на пероксидацию мембранных липидов и концентрацию ионов кальция в

- цитоллизе фагоцитов / Г.И. Клебанов, Т.В. Чичук, Ю.А. Владимиров // Биологические мембраны. – 2001. – Т. 18, № 1. — С. 42—50.
58. Клинические рекомендации Европейского респираторного общества по оценке кашля / А.Х. Морис [и др.] // Пульмонология. – 2009. - МЗ. – С. 15-36.
59. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β -блокаторов у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ. Тер.арх. 2005;3: 18-23.
60. Коровина Н.А., Рууге Э.К. Использование коэнзима 10 в профилактике и лечении. Применение антиоксидантного препарата Кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М., 2002; с.3-7
61. Кузнецов, А.Н. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / А.Н. Кузнецов, Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин // Терапевтический архив. - 2011. - № 3. - С. 74-78.
62. Кусельман А.И. Магнитоинфракраснолазерная терапия заболеваний органов дыхания / А.И. Кусельман, А.П.Черданцев // Лазеры и аэроионы в биомедицине / под. ред. А.Р. Евстигнеева, М.А Каплана.– Калуга; Обнинск,1997.–С.81-83.
63. Кытикова О.Ю., Татаркина Н.Д., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И. и др. Особенности метаболических нарушений при ремиссии ХОБЛ с сопутствующей кардиальной патологией //О.Ю.Кытикова, Н.Д.Татаркина, Т.А.Гвозденко, Т.И.Виткина, И.З.Баткин//Бюллетень-2012, выпуск 43, С.40-43
64. Лазеротерапия болезней терапевтического профиля: учебное пособие / А.А.Чейда[и др.] – Иваново: Ив. ГМА, 2002. – С, 6 -46.
65. Лангсьен П. Х., Лангсьен А. М. Медицинское применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима Q10. РМЖ. 2007;15 (9):747-751.

66. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология, 2000; №7: С.58-71
67. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминская В.И. Интенсификация *in vitro* свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности в плазме крови больных ИБС при терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы правастатином и подавление липопероксидации убихиноном. Бюл.экспер. биол. и мед. 2000; 129: с.176-179
68. Лебедева А.В., Черных Ю.Н. Световолновая и иммунокорректирующая терапия больных хронической обструктивной болезнью легких /А.В. Лебедева, Ю.Н. Черных // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т.10, № 3. – С. 641-645.
69. Леонтьева Н.В. Возможности сканирующей лазеротерапии и её место в комплексном лечении больных / Н.В. Леонтьева, В.Т. Ефименко // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 7-12.
70. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований. РМЖ. 2009; 17 (18): 1177-1181
71. Михин В.П., Харченко А.В., Шарова В.Г, Чернятина М.А. и др. Возможности коррекции состояния эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца . Consilium Medicum, 2010, №10, том 12 , с.3-5
72. Москвин С.В. Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) / С.В. Москвин // Лазерная медицина. — 2010. – Т.14 вып.1. – С. 48-51.
73. Научно-исследовательский проект Фонда «Качество жизни»: «Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации», 2013

74. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии: пересмотр 2008 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. –Т. 7, № 6. Приложение 4. – 37 с.
75. Никитин А.В. Низкоинтенсивная лазерная терапия заболеваний внутренних органов: метод. рекомендации / А.В. Никитин, И.Э. Есауленко, Л.В. Васильева. – Воронеж: ВГМА, 1998.–30с.
76. Никитин А.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в практической медицине / А.В. Никитин, И.Э. Есауленко, Л.В. Васильева.– Воронеж: ВГУ, 2000.– 192с.
77. Никитин А.В. Лазеротерапия / А.В.Никитин, И.Э. Есауленко, Л.В.Васильева. – Воронеж: Научная книга. – Воронеж, 2014. – 566 с.
78. Никитин А.В. Применение лазеротерапии в комплексном лечении обострений хронической обструктивной болезни легких у больных с ишемической болезнью сердца / А.В. Никитин, Л.В. Пышнограева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах : журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 684-687.
79. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного лазерного облучения в малых дозах / Е. Б. Бурлакова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология.– 1999.– Т.39, №1.–С.26-34.
80. Овчаренко С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011. № 6. С. 69–72.
81. Овчаренко С. И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Применение суперселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом/ С. И. Овчаренко, И.В.Литвинова, В.И. Маколкин //Рос.кардиол.журн.-2006.- №2.- С.78-82.
82. Оксидативный стресс и возможности его коррекции ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных инфарктом миокарда

- в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / К.С. Лексина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 53-58.
83. Особенности ремоделирования сердца при ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией на фоне различного медикаментозного фона / А.Ю. Рябова, Т.Г. Шаповалова, М.М. Шашина // Рецепт. — 2012. — № 1. — С.88—94.
84. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А.К. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Кубанский научно-медицинский вестник. — 2014. — № 4.— С.11—15.
85. Побежимова Т.П., Войников В.К. Биохимические и физиологические аспекты функционирования убихинона. Биологические мембраны. 1999; 16 (5): С.485-489
86. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения /Г.Н.Пономаренко.– СПб, 2002.–254с.
87. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы)/Е.Ю.Пронина//Вестник современной клинической медицины.- 2011.- Т.4 (3). – С.19-23
88. Пронченкова Г.Ф. Некоторые аспекты влияния электро-магнитных излучений на организм человека / Г.Ф. Пронченкова, А.В.Иванова.– Саратов.: Научная книга, 2003.–35с.
89. Результаты выявления болезней системы кровообращения при диспансеризации взрослого населения : опыт 2 лет / А.М.Калинина [и др.] // Терапевтический архив. –2016. –Т. 88, № 1.– С. 46-52.
90. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Приложение //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение. – 2008
91. Рузов В.И. Морфологические аспекты антиишемического на коронарных сосудах эффекта низкоинтенсивного гелий-неонового лазера (экспериментальное исследование) / В.И. Рузов // Вопросы

- курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1995. – № 3. – С. 27-28.
92. Стародубов В. И., Леонов С. А., Вайсман Д. Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах // Медицина. 2013. № 4. С. 1–31.
93. Тарасенко О.Ф. ИБС и ХОБЛ, патофизиологические особенности клиники и лечения: автореф. дис.канд.мед.наук / О.Ф. Тарасенко. - Москва, 2009.-27 с.
94. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких URL: <http://mailto:minzdrav@gov-murman.ru>
95. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Шапорова Н.Л. и др. Особенности течения сердечной недостаточности при сочетании с ХОБЛ. Возможности комбинированной терапии, включающей небиволол// Кардиология СНГ, 2006, №4. – С.62-67
96. Фролов А. Г., Некрасов А. А., Кузнецов А. Н., Шкарин В. В. Предикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Современные технологии в медицине. 2011, 4, С.66–69.
97. Хамаева А.А., Белялов Ф.И. и соавт. Эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Хамаева, Ф.И. Белялов // Кардиология. - 2012. -N1.- С. 15-19
98. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей / А.Г. Чучалин [и др.]. – М., 2004. — 63 с.
99. Чапидзе Г.Э., Капанадзе С.Д. Комбинированная терапия антиоксидантом коэнзимом Q10 и симвастатином больных коронарным

- атеросклерозом/ Г.Э. Чапидзе, С.Д. Капанадзе и др//Кардиология. – 2006. - №8. – С.11-13.
100. Черных Ю.Н., Валуев А.В. Оценка эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких / Ю.Н. Черных, А.В. Валуев // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 323-325.
101. Чернышева Е.Н. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме / Е.Н. Чернышева, Т.Н.Панова, М.Г. Донская // Кубанский научный медицинский вестник.– 2013. –№ 1.– С. 181-184.
102. Чичерина Е.Н. Клинико-функциональные особенности состояния миокарда в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: автореф. Дис.... Д-ра мед. Наук /Е.Н. Чичерина. – Пермь, 2006. – 44с.
103. Чичерина Е.Н. Клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных в зависимости от стадии хронической обструктивной болезни легких/ Е.Н.Чичерина, С.В.Малых// Неделя здорового сердца: сб.статей 10 межрег. кардиол. форума. –Н. Новгород, 2006.–С.49-51.
104. Чичерина Е.Н. Коронарная недостаточность у пульмонологических больных / Е.Н.Чичерина, В.В.Шипицына// Кардиология XXI век: тезисы докл. всеросс. науч. конфер. – СПб, 2001. – С.137.
105. Чичерина Е.Н. Нарушение ритма сердца и диастолическая функция при хроническом обструктивном бронхите/ Е.Н.Чичерина, В.В.Шипицына, С.В.Малых // Кардиология 2003: тезисы докл. матер. 5-го Росс. науч. форума – М., 2003. – С.185-186.
106. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.

107. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Чучалин – М., 2008. — 223 с.
108. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2000. — № 8. – С. 1-5.
109. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. –С. 5-14.
110. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания/ А.Г. Чучалин//Русский медицинский журнал.- 2008.- №2.- С. 58-63.
111. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть 1. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы / А.Г Чучалин // Российский медицинский журнал. — 2008. — № 5. — С.246—249.
112. 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.
113. Чучалин А.Г. Современный взгляд на хроническую обструктивную болезнь легких / А.Г. Чучалин, С.И. Овчаренко // Врач. – 2004. – № 5. – С. 4— 9.
114. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: Распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований)/ С.А. Шальнова, А.Д.Деев// Терапевтический архив. – 2011.- 83(4).- с. 7-12.
115. Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Пластинина Е.С., Пономарева О.А., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения /

- Т.Г.Шаповалова, // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Том 9 (1), С 79-83.
116. Шилов А. М., Тарасенко О. Ф., Осия А. О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ/ А.М.Шилов, О.Ф.Тарасенко, А.О. Осия //Лечащий Врач. – 2009/- № 7/-с/ 44-48
117. Школьников М.А.,Харлап М.С., Кравцова Л.А. Возможности убихинона (коэнзима Q10) в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы/ М.А. Школьников, М.С., Харлап, Л.А.Кравцова//Вопросы практической педиатрии. – 2012.- т.7, №6. – с.49-56.
118. Шмелев Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2003. – № 2. – С. 5-9.
119. Шмелев Е.И. Бронхиальная обструкция при хронической обструктивной болезни легких Стратегические вопросы терапии / Е.И.Шмелев// Справочник поликлинического врача. – 2006. Т.04; N 1, С.25-29
120. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И.Шмелев // Пульмонология. 2007. №2. С.5-9.
121. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K. Y., Sheikh A., Rudan I. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis // J. Glob. Health. 2015; 5 (2): 020415
122. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Aug 1;166(3):333-9
123. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2005 Feb 15;142(4):233-9.

124. Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Health, Aging and Body Composition Study / O.T. Njajou [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 25, N 8. – P. 733-739
125. Bansilal S. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease /S. Bansilal, J.M.Castellano, V. Fuster // *Int. J. Cardiol.* –2015. – Vol. 201, Suppl. 1.– P. 1-7.
126. Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion.* 2007;7:78-88.
127. Buffon A., Biasucci L.M., Liuzzo G. et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347. P. 5–12
128. Cardiovascular diseases (CVDs) constitute the second leading cause of death in France. The Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM; national health insurance information system) can be used to estimate the national medical and economic burden of CVDs / P. Tuppin [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.*– 2016. – Apr 11. –P. 1875-2136. [Epub ahead of print].–Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
129. Casanova C., Cote C., de Torres J.P., Aguirre-Jaime A., Marin J.M., Pinto-Plata V., Celli B.R. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-597.
130. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet* 1992; 340 (8828): 1111–1115
131. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W.M. Chatila, B.M. Thomashow, O.A. Minai [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2008. — № 5(4). — P549— 555.
132. Connett JE, Murray RP, Buist AS, Wise RA, Bailey WC, Lindgren PG, Owens GR; Lung Health Study Research Group. Changes in smoking status

- affect women more than men: results of the Lung Health Study. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):973-9.
133. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Wimder C Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 1957;25(1):220-1.
 134. Crisafulli E.; Costi S.; Luppi F. et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2008; 63: 487-492
 135. Dai YL, Luk TH, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, et al. Mitochondrial dysfunction induced by statin contributes to endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Toxicol.* 2010;10(2):130-8.
 136. Dai YL, Luk TH, Yiu KH, Wang M, Yip PM, Lee SW, et al. Reversal of mitochondrial dysfunction by coenzyme Q10 supplement improves endothelial function in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* -2011. -216 (2). - 395-401.
 137. Decramer M., Cooper C.B. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax* 2010; 65(9): 837-841.
 138. Decramer M., Rennard S., Troosters T., Mapel D.W., Giardi-no N., Mannino D., Wouters E., Sethi S., Cooper C.B. COPD as a lung disease with systemic consequences - clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5(4): 235-256.
 139. Donnino MW, Cocchi MN, Saliccioli JD, Kim D, Naini AB, Buettner C, et al. Coenzyme Q10 levels are low and are associated with the inflammatory cascade in septic shock. *Crit Care.* 2011; 15(4):R189.
 140. Echtay RS, Winkler E, Klingenberg M. Coenzyme Q is an obligatory cofactor for uncoupling protein function. *Nature.* 2000;408(6812):609-13.
 141. Effect of He-Ne laser treatment on the level of lipid peroxidation products in experimental cataract of rabbit eyes / M. Mileva [et al.] // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 22, N 9. – P. 679-681

142. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.R. Chapman [et al.] // Eur. Respir. J.–2006. –N 27. – P. 188-207.
143. Emster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim BiophysActa*. 1995,1271 (1):195-204.
144. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60 (24). P. 44–164.
145. Forsmark-Andree P, Dallner G, Ernster L. Endogenous ubiquinol prevents protein modification accompanying lipid peroxidation in beef heart submitochondrial particles. *Free Radio Biol Med*. 1995;19(6):749-57.
146. Fruhmann G. Chronisch-obstruktive Bronchitis und Lungemphysem /G.Fruhmann, H. J.Woitowitz // *Dtsch. Arztebl.* – 1997. – Vol.94, N5. – S.198-199.
147. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
148. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2014. 84 p.
149. Groneberg DA, Kindermann B, Althammer M, Klapper M, Vormann J, Littarru GP, et al. Coenzyme Q10 affects expression of genes involved in cell signalling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells. *Int J Biochem Cell Biol*.2005;37(6):1208-18.
150. Haughney J., Gruffydd-Jones K., Robert J. et al. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification // *Eur. Respir. J*. 2014; 43 (4): 993-10-02
151. Hanneke J van der Woude, Zaagsma J, Postma DS et al. Detrimental effects of β -blockers in COPD: a concern for nonselective β -blockers. *Chest* 2005;127:818-24.
152. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>

153. Internashional variation in the prevalence of COPD (the BOLD Stady): a population-based prevalence stady / M.A. McBurnue [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 741-750.
154. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease // *Lancet*. 1996. Vol. 348 (9027). P. 567–572.
155. Kagan V, Serbinova E, Packer L. Antioxidant effects of ubiquinones in microsomesand mitochondria are mediated by tocopherol recycling. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;169(3):851-7.
156. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):358-64
157. KidoT., Tamagawa E., Bai N. et al. Particulate matter induces translocation of IL-6 from the lung to the systemic circulation // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011. Vol. 44. P. 197–204.
158. Kokuvi Atsou; Christos Chouaid; and Gilles Hejblum Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med*. 2011; 9: 7
159. Kramer J. the stimulating effect of low power laser rays on biological systems /J.Kramer //*Laser rev*. – 1979. – N1. – P.3-8
160. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications // *Ann Intern Med*. 1998. Vol. 129. P. 1050–1060.
161. Lonrot K, Holm P, Lagerstedt A, Huhtala H, Alho H. The effects of lifelong ubiquinone Q10 supplementation on the Q9 and Q10 tissue concentrations and life span of male rats and mice. *Biochem Mol Biol Int*. 1998;44(4):727-37.
162. Malerba M., Ragnoli B., Salameh M., Sennino G., Sorlini M.L., Radaeli A., Cline E. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of

- chronic obstructive pulmonary disease. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25(3): 443-451.
163. Marriage B.J. et al. Cofactor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders//*Molecular Genetics and Metabolism*. 2004.№81, P.263-272.
 164. Márquez-Martín E., Soriano J. B., Rubio M. C., Lopez-Campos J. L. 3E project. Differences in the use of spirometry between rural and urban primary care centers in Spain // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1633–1639.
 165. Migliore L, Molinu S, Naccarati A, Mancuso M, Rocchi A, Siciliano G. Evaluation of cytogenetic and DNA damage in mitochondrial disease patients: effects of coenzyme Q10 therapy. *Mutagenesis*.- 2004. - 19(1):43-9
 166. Molyneux S.L., Florkowski C.M., George P.M. et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J.Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (18):P.1435-1441
 167. Morton RA, Wilson GM, Lowe JS, Leat WMF. Ubiquinone. *Chem and Indust*. 1957:1649.
 168. Mortensen S. et all The effects of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from the Q-SYMBIO study. *HFC* 2013; Abstract 440.
 169. Mutlu G.M., Green D., Bellmeyer A. et al. Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6–dependent pathway // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 117. P. 2952–2961.
 170. Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369(5): 448-457
 171. Murray RP, Gerald LB, Lindgren PG, Connett JE, Rand CS, Anthonisen NR. Characteristics of participants who stop smoking and sustain abstinence for 1 and 5 years in the Lung Health Study. *Prev Med*. 2000 May;30(5):392-400
 172. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(10):764-70.

173. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A. Papi [et al.] // Proc. Am/ Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3, N 3. – P.245 -251.
174. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768-86.
175. Pérez-Padilla R. Would widespread availability of spirometry solve the problem of underdiagnosis of COPD? // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2016; 20 (1): 4.
176. Persson C., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // *Am J Epidemiol*. 1986. Vol. 124. P. 942–948.
177. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance / R.A. DeFronzo [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 364. – P. 1104–1115.
178. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A., Probst V.S., Decramer M., Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 972-977.
179. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance / J.P. Bastard [et al.] // *Eur. Cytokine Netw*. – 2006. – Vol. 17, N 1. – P. 4-12.
180. Rengasamy A, Johns RA. Determination of Km for oxygen of nitric oxide synthase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;276(1):30-3.
181. Rosenfeldt F, Marasco S, Lyon W, Wowk M, Sheeran F, Bailey M, et al. Coenzyme QV therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(1):25-32
182. Sander S, Coleman CL, Patel AA et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006; 12 (6):464-472.

183. Schmelzer C, Niklowitz P, Okun JG, Haas D, Menke T, Doring F. Ubiquinolinduced gene expression signatures are translated into altered parameters of erythropoiesis and reduced low density lipoprotein cholesterol levels in humans. *IUBMB Life*. 2011. - 63(1). -42-8.
184. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // *Chest*. 2005. Vol. 127. P. 1952–1959.
185. Stefan M.S., Rothberg M.B., Priya A. et al. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension // *Thorax*. 2012. Vol. 67 (11). P. 977–984.
186. Sun Q., Wang A., Jin X. et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model // *JAMA*. 2005. Vol. 294. P. 3003–3010.
187. Suwa T., Hogg J.C., Quinlan K.B. et al. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis // *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 39. P. 935–942.
188. Sorlie P.D., Kannel W.B., O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study // *Am Rev Respir Dis*. 1989. Vol. 140. P. 379–384.
189. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med*. 1997;18Suppl:S159-68.
190. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS - positions paper / B.R. Celli [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23, N 6. – P. 932-946.
191. The Stimulating effect of low power laser rays on biological systems / E. Mester [et. al.] // *Laser rev.*– 1968.– Vol. 1.– P.3-8.

192. Thomsen M., Dahl M., Lange P. et al. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. Vol. 186. № 10. P. 982–988.
193. Tomasetti M, Alleva R, Borghi B, Collins AR. In vivo supplementation with coenzyme Q10 enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J*. 2001;15(8):1425-7
194. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(2): 262-272.
195. WHO Key Facts COPD:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
196. Yang H., Wang X., Liu X., Wu J., Liu C., et al. Antioxidant peptidomics reveals novel skin antioxidant system. *Mol Cell Proteomics*. 2009; 8(3): P.571-583
197. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case–control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 937–952.
198. Zaman M., Mahmood S., Altayeh A. Low inspiratory capacity to total lung capacity ratio is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci* 2010; 339(5): 411-414.
199. Krysiak R. et al., 2010 Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes / R. Krysiak [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2266–2270.