

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

На правах рукописи

Булужева 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 СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Хроническая обструктивная болезнь легких: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение	13
1.2 ИБС, стабильная стенокардия: клиника, диагностика, лечение	23
1.3 Особенности течения сочетанной патологии и представления о методах лечения ХОБЛ и ИБС	27
1.4 Сочетание низкоинтенсивного лазерного излучения и антиоксидантной терапии в лечении больных с коморбидной патологией	34
1.4.1 Лазеротерапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией	34
1.4.2 Оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях	38
1.4.3 Антиоксидантная терапия как дополнительный метод лечения больных с коморбидной патологией	39
1.4.4 Коэнзим Q ₁₀ и его значение в качестве средства антиоксидантной защиты	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	46
2.1 Общая характеристика материала исследования	46
2.2 Клиническая характеристика материала исследования	48
2.3 Методы исследования	52
2.3.1 Спирография	52
2.3.2 Ультразвуковые методы исследования сердца и сосудов	53
2.3.3 Динамическая ЭКГ (холтеровское мониторирование ЭКГ)	55

2.3.4 Тест с 6 минутной ходьбой	56
2.3.5 Методики исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы	57
2.3.6 Методы определения цитокинового статуса	57
2.3.7 Тесты для оценки качества жизни	58
2.4.1 Медикаментозная терапия ХОБЛ и ИБС	59
2.4.2 Методика лечения больных ХОБЛ и ИБС с применением низкоинтенсивного лазерного излучения	61
2.5 Методы статистической обработки результатов исследования	62
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	64
3.1 Динамика и сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС при комбинированной терапии	64
3.2 Динамика и сравнительный анализ функции внешнего дыхания при комбинированной терапии	68
3.3 Динамика показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения	69
3.4 Динамика показателей цитокинового профиля крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС	73
3.5 Сравнительная динамика результатов ультразвуковых методов исследования при комбинированной терапии	76
3.5.1 Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС	76
3.5.2 Сравнительная динамика результатов эхокардиографического исследования при комбинированной терапии	80
3.6 Сравнительная динамика результатов суточного мониторинга ЭКГ при комбинированной терапии	82

3.7 Сравнительная динамика теста с 6 минутной ходьбой при комбинированной терапии	86
3.8 Влияние различных видов терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения на количество используемых медикаментов	87
3.9 Сравнение качества жизни при применении различных способов лечения больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения	90
3.10 Результаты катamnестических наблюдений	92
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	108

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

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

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем остаются, на сегодня, самыми распространенными в мире заболеваниями [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, продолжает постоянно расти, составляя 62,5 % в структуре заболеваемости в старших возрастных группах [56,109]. Имеется доказанная корреляционная взаимосвязь между табакокурением и развитием хронических заболеваний органов дыхания с одной стороны и атеросклерозом коронарных артерий с другой.

В соответствии с современными взглядами, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, имеют общие факторы риска, особенности патогенеза 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 взаимоотношающихся 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].

Цель работы:

Повышение эффективности терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФКП 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 показатебно-радикальных поцессов (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 изучаемых групп больных.

Научная новизна исследования

1. Патогенетически обоснована целесообразность применения у 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 лечение больных хронической обструктивной болезнью

лёгких в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКП улучшает качество жизни больных.

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 повысить качество жизни пациентов за счет уменьшения количества обострений, их длительности и продления ремиссии.
3. Проведенное исследование и полученные в результате него данные, позволяют рекомендовать предложенный метод лечения больных с коморбидностью ХОБЛ и ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения ФК II.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивает представительность выборки, достаточное количество первичного материала, тщательный количественный и качественный анализ, системность и современность исследовательских процедур, применение методов статистической обработки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенная методика с включением лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца способствует восстановлению

функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем и приводит к нормализации основных клинико-лабораторных и функциональных показателей в более ранние сроки

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, доложены и обсуждены 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 131 странице 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 курабельное 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 [147]. В России большинство положений GOLD одобрены и реализованы в национальных клинических рекомендациях [147].

Хроническая обструктивная болезнь легких - распространенная среди населения трудоспособного возраста патология дыхательной системы, которая приводит к инвалидности, снижает качество жизни и ее продолжительность. На сайте Всемирной организации здравоохранения в структуре причин смерти ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей находятся на 3–4 месте [148,195]. В 2015 г. проведен систематический анализ 123 публикаций за период с 1990 до 2010 г., посвященных распространенности ХОБЛ среди лиц в возрасте старше 30 лет [121], и показано увеличение ее распространенности с 10,7% до 11,7%. Наблюдалось увеличение распространенности с 13,2% до 13,6% среди городского населения, а у сельских жителей — с 8,8% до 9,7%. Частота встречаемости ХОБЛ среди мужчин - 14,3% ,среди женщин — 7,6%, что почти в 2 раза выше [121]. В Российской Федерации, по 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 на систему 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].

Основные положения при диагностике ХОБЛ - это известные факторы риска, соответствующая клиническая симптоматика, механизмы патогенеза и морфологические изменения. Хроническое вдыхание табачного дыма является одной из наиболее серьезных причин развития ХОБЛ. 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 и т. п. [46, 39]. Это позволяет рассматривать ХОБЛ как вариант профессионального заболевания. До 80-90% случаев приходится на курение табака [2]. Нарушение вентиляционной функции и патологические изменения в лёгких в 80% напрямую связаны с курением табака. В тоже время, развитию ХОБЛ способствует пассивное курение, уравнивая шансы некурящих с курильщиками [80]. Анализ основных факторов риска развития ХОБЛ выявил, что активное курение встречается в 73,6% , пассивное курение в 10,5% случаев [14].

Среди всех больных ХОБЛ, по данным А.Г.Осипова с соавт. (2000), процент курящих достигает 64,6%. Эпидемиологические наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что у некурящих лиц в возрасте после 30 лет возможно на 20-30 мл/год снижение ОФВ₁, в то время как у курящих отмечено снижение этого показателя на 48-91 мл/год, если стаж курения составляет 20-25 лет, при этом отмечается очень высокая вероятность развития дыхательной недостаточности и хронического лёгочного сердца [107,112,113]. Наиболее выраженные клинические проявления ХОБЛ, более

ранние необратимые обструктивные изменения бронхов, наиболее высокие показатели смертности от ХОБЛ встречаются именно у курильщиков [3, 80]. Изначально, при формировании ХОБЛ бактериальные агенты играют незначительную роль, но при формировании обострений им принадлежит лидирующая роль [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 иммунной системы [109,110,112]. ХОБЛ чаще болеют пациенты, родители которых имеют хронический бронхит или бронхиальную астму, что свидетельствует о семейном характере заболевания. Именно у них чаще встречается гиперреактивность бронхов, генетическая предрасположенность к низкой продукции альфа1-антитрипсина. Мужчины старше сорока лет болеют чаще.

Хроническое воспаление – ключевой элемент прогрессирования заболевания. Оксидативный стресс в сочетании с протеолитической деструкцией ткани, иммунной недостаточностью, а также колонизацией микроорганизмами является основным компонентом хронического воспаления бронхов [61]. Универсальной реакцией на воздействие всей группы факторов риска является хроническое воспаление в дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах при ХОБЛ [118, 119]. Известными причинами морфофункциональных проявлений ХОБЛ являются увеличение количества воспалительных клеток в разных отделах легких, и чередование процессов повреждения и восстановления, что приводит к структурным изменениям в бронхо-легочной системе. 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. Белки экстрацеллюлярного матрикса способствуют восстановлению альвеолярного эпителия [123,132, 171]. Воздействие патогенных факторов приводит к изменению структуры слизистого покрова бронхов, уменьшается количество клеток реснитчатого эпителия, и происходит замещение их 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 осуществляет регуляцию сосудистого сопротивления путем сосудорасширяющего воздействие на мелкие артерии и артериолы [124], оказывает ингибирующее действие на активацию тромбоцитов, их адгезию и агрегацию, таким образом препятствуя внутрисосудистому тромбообразованию [130]. Кроме того, оксид азота обладает бронходилатирующим влиянием за счет нейтрализации бронхоконстриктивного эффекта ацетилхолина [180].

Таким образом, хроническое воспаление, вызывая все перечисленные изменения, ведет к нарушению физиологического механизма очищения бронхов, скоплению в них вязкого секрета, утратившего бактерицидные свойства, активации кашлевого механизма очищения бронхов [2, 3, 80], что приводит к развитию эмфиземы лёгких и лёгочного сердца [29]. Важным фактором, приводящим к нарушению бронхиальной проходимости является и усиление бронхоспастических реакций, к которым приводит нарушение холинэргических механизмов активации вегетативной нервной системы.

Особенности клиники и классификации ХОБЛ.

Начиная с 2011 г. рекомендовано больных ХОБЛ разделить 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). Соответствующая таблица представлена в рекомендациях GOLD пересмотра 2016г. [147]. Все критерии, предложенные GOLD, отражают Российские федеральные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ.

При клинической характеристике больных надо учитывать такие особенности как стадия заболевания, скорость прогрессирования легочного процесса, уровень поражения бронхиального дерева [118]. Клинической особенностью заболевания является то, что долгое время оно протекает без заметно выраженных проявлений. В течение продолжительного периода болезни единственным проявлением ХОБЛ будет кашель с небольшим количеством мокроты. Во время расспроса обязательно учитывается статус курения, т.е. указывается «индекс курящего человека» (ИКЧ, пачка-лет) [98, 171]. Суточный ритм мукоцилиарного транспорта, недостаточность которого проявляется именно в ночные часы, объясняет наличие характерного кашля с мокротой, наиболее выраженного по утрам. Контакт с холодным и сырым воздухом является провоцирующим фактором обострения заболевания в холодный сезон. При обострении заболевания мокрота выделяется преимущественно в утренние часы, количество ее возрастает, она становится более вязкой, меняется цвет, количество увеличивается, вплоть до обильного гнойного отделяемого [29].

Одышка начинает беспокоить в среднем через 10 лет после появления кашля, обычно имеет экспираторный характер и служит основной причиной ограничения трудовой деятельности больного. В начале заболевания одышка может отмечаться только при высокой физической нагрузке, а в дальнейшем возникает и в покое. 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 используется вопросник Британского медицинского совета (MRC) для оценки влияния одышки на состояние здоровья больного, который является важным инструментом для оценки прогноза выживаемости больных ХОБЛ.

Результаты объективного осмотра больных ХОБЛ зависят от степени выраженности как бронхиальной обструкции, так и наличия эмфиземы легких. 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 хрипы, при перкуссии – коробочный перкуторный звук. В дальнейшем появляется диффузный цианоз вследствие гипоксемии, а также вторичный эритроцитоз. В тех случаях, когда имеется замедление венозного оттока, возникает акроцианоз, наиболее выраженный при выходе на холод [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. 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 Много симптомов	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
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 риска необходимо выбрать наибольшую степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе. В 2013 году добавлено положение, что если больной в предыдущем году имел даже одно обострение, приведшее к госпитализации, то он относится к группе высокого риска. Таким образом, новая классификация объединяет оценку клинических симптомов со спирометрическими данными и оценкой риска обострений.

Следует отметить, что для окончательного диагноза ХОБЛ, необходимо наличие пробы с бронхолитиком короткого действия [164,175]. Классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений основана на показателях спирографии. При постановке функционального диагноза ХОБЛ учитываются изменения таких показателей, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, максимальные скорости выдоха на трех уровнях - МОС₂₅₋₇₅. Хроническое ограничение воздушного потока определяют по снижению ОФВ₁ до 80% должных величин. 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. Для определения исходных показателей функции внешнего дыхания, определения прогноза пациента и определения тактики лечения пробу с бронхолитиком проводят при первичном обращении. Если после ингаляции бронходилататора коэффициент

бронходилатации достигает или превышает 12%, а абсолютный прирост составляет 200 мл и более, то тест считается положительным. На сегодняшний день, спирометрия необходима для постановки окончательного диагноза ХОБЛ (согласно GOLD), в то время как раньше она использовалась для подтверждения диагноза ХОБЛ [38,147].

Принципы лечения больных ХОБЛ.

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

Лекарственная терапия предназначена для предупреждения симптомов болезни, контролирования и уменьшения их частоты, а также 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 приостановить прогрессирование болезни, 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 в течение года эффективность длительно действующих препаратов не зависит от результата этой пробы.

В соответствии со стандартами лечения предпочтение отдается ингаляционным бронхолитикам длительного действия. Сейчас используются препараты бронхолитиков длительного действия с разными механизмами расширения бронхов в виде фиксированных комбинаций (олодательол/тиотропия бромид, вилантерол/умеклидиния бромид). В ситуации, когда препараты одного типа недостаточны для контроля состояния больного, допускается сочетание препаратов длительного действия на постоянной основе и короткого действия по потребности [147]. Пероральное назначение бронхолитиков сопровождается большой частотой нежелательных лекарственных реакций, поэтому их применение должно быть исключением из правил. Согласно современной концепции при 3–4 ст. (или типах С и D по GOLD) рекомендовано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов. В рекомендациях отмечено, что у больных ХОБЛ с низким риском обострений отмена ингаляционных глюкокортикостероидов может быть безопасной. В качестве базисной терапии им обязательно следует оставить бронхолитики длительного действия. Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими бета-агонистами при однократном применении не показала по сравнению с двукратным приемом значимых различий в эффективности [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. При стабильном течении ХОБЛ, применение системных глюкокортикостероидов не рекомендуются, так как длительное применение может вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции, а короткие курсы 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.

Главное направление лечения необходимо определить при наличии признаков обострения ХОБЛ. Необходимость применения антибактериальной терапии возникает при увеличении количества мокроты, изменении ее цвета, появлении лихорадки. Антибиотики – применяют только при обострении болезни (пенициллины, цефалоспорины, возможно использование фторхинолонов). В случае нарастания бронхообструктивного синдрома без показаний к антибиотикам используют бронхолитики и/или противовоспалительные препараты.

Таким образом, происходит постоянное совершенствование диагностики и лечения ХОБЛ. К факторам, поддерживающим 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 как новых лекарственных препаратов, так и средств их доставки. Своевременная диагностика и повышение приверженности пациентов к терапии может стать решением проблемы.

1.2 ИБС, стабильная стенокардия: клиника, диагностика, лечение

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 раздражают моноциты, проникают в субэндотелиальные слои сосуда, превращаясь в макрофаги и по мере накопления модифицированных липопротеидов низкой плотности, превращаются 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 регулярно выявлять факторы риска и заболевания, которые могут провоцировать или усугублять ишемию: 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. Основные цели лечения стенокардии - улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни, а также улучшение качества жизни в результате уменьшения выраженности стенокардии.

Немедикаментозное лечение. Необходимо комплексное воздействие на модифицируемые факторы риска для снижения величины общего сердечно-сосудистого 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-мононитрата умеренно пролонгированного действия. При

стенокардии напряжения II ФК нитраты назначают перед предполагаемыми физическими нагрузками.

Бета-адреноблокаторы назначают всем больным стабильной стенокардией, при отсутствии к ним противопоказаний. 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.

В настоящее время в качестве препаратов, снижающих уровень холестерина в крови, используют статины. Статины используются как препараты для первичной и вторичной профилактики, при их применении отмечается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за счет как антиатерогенного, так и плеiotропных эффектов (улучшение функции эндотелия сосудов, системы гемостаза и некоторых иммунологических параметров) [199].

Целесообразно использование ИАПФ у больных ИБС, АГ, ХСН в сочетании с сахарным диабетом, 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 предполагает, что эта патология относится к числу тех, развитие которой можно предотвратить и достаточно успешно лечить. Известно, что клиника респираторной патологии, лечебные и профилактические мероприятия в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых протекает ХОБЛ [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 составляет около 50 % количества всех смертельных случаев [54, 56,83]. Больные ХОБЛ госпитализируются в кардиологические стационары по поводу сердечно-сосудистых заболеваний чаще, чем при обострении непосредственно легочной патологии [87]. Одной из частых причин госпитализации коморбидных больных является ХСН [87,97], которая встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с установленной ХОБЛ [4,9,17]. Показано, что более тяжелое течение при коморбидности 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 изолированно протекающих ХОБЛ и стенокардии, так и в еще большей степени при коморбидности [24,29,41]. При наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний респираторная патология недостаточно диагностируется, так как имеются схожие симптомы (одышка, плохая переносимость физической нагрузки и др.) [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, для которого имеются доказательства прямой связи с развитием и прогрессированием ХОБЛ [148], с другой - это значимый фактор риска развития ИБС и ХСН. В исследовании INTERHEART

было показано, что курение - второй по значимости фактор риска возникновения ИБС [197]. Наличие ХОБЛ, в качестве фактора риска, может иметь негативные последствия как для развития стенокардии, так и для дальнейшего прогноза. При ХОБЛ уменьшить выраженность симптомов и замедлить прогрессирование заболевания позволяет отказ от курения [171]. Исследование Lung Health Study III (2002) продемонстрировало снижение смертности от всех причин у больных, бросивших курить, по сравнению с активными курильщиками, на 45 и 30 %, кардиальной смерти – на 65 и 54 % соответственно [123, 156]. Отказ от курения позволил снизить смертность при остром инфаркте миокарда на 1/3 и общую на 40 % [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.

При ХОБЛ за счет системного эффекта хронического воспаления больные имеют разнообразные внелегочные проявления заболевания. Во-первых, это дисфункция периферических скелетных мышц, что препятствует регулярным тренировкам и вносит существенный вклад в снижение переносимости физических нагрузок. В связи с этим, ХОБЛ может являться потенциальной причиной повышения распространенности сердечно-сосудистой патологии. Важной причиной поражения эндотелия сосудов и развития атеросклероза является хроническое персистирующее воспаление, что, в свою очередь, способствует росту сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ и увеличивает их риск летальности. К биомаркерам системного воспаления при ХОБЛ относятся лейкоциты (нейтрофилы), фибриноген, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины [193]. С осложнениями атеросклероза ассоциируется высокая концентрация системных маркеров воспаления [187]. Все эти изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбо-

образованию [127]. У лиц с повышением уровня С-реактивного белка по мере увеличения других показателей (холестерин, фибриноген, гомоцистеин и др.) возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений. 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, важным фактором риска повышения заболеваемости и смертности при ИБС, ХСН может быть снижение ОФВ₁ независимо от стажа курения и количества сигарет. В исследовании с участием 1861 пациента было показано, что среди пациентов с низкими значениями ОФВ₁ риск смертности от сердечно-сосудистой патологии был в два раза выше, чем в группе с его более высокими значениями [184]. В Фрамингемском и Готенбургском исследованиях [176,188] были получены схожие результаты. ХОБЛ - это предиктор риска сердечно-сосудистой патологии независимо от присутствия других факторов риска [154, 184]. Таким образом, проведенные исследования показали, что снижение такого показателя как ОФВ₁ на 10% увеличивает риск смертности от сердечной патологии на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [184]. Для выявления и оценки обструкции дыхательных путей необходимо использовать показатель ОФВ/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 возможного или перенесенного инфаркта миокарда. При снижении индекса Тиффно риск развития желудочковых аритмий возрастал на 83 %, а при комбинации сниженного индекса Тиффно и нарушений ритма сердца в 2 раза увеличивался риск возникновения коронарных событий [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 больных с ХОБЛ, которым проводилось лечение неселективными бета-адрено-блокаторами сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, 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]. Ремоделирование сосудистого русла приводит к росту давления в легочной артерии, что способствует развитию дисфункции правого желудочка, вплоть до развития легочного сердца, которое характеризуется гипертрофией и дилатацией правого желудочка и правожелудочковой недостаточностью [102]. Повышению давления в правом желудочке при ХОБЛ могут способствовать эпизоды гипоксемии и гиперкапнии, которые увеличивают давление на межжелудочковую перегородку и приводят к развитию ХСН [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].

С другой стороны, на частоту развития обострений ХОБЛ оказывает влияние сердечно-сосудистая патология. Частота обострений кардиальной патологии оказывает влияние как на качество жизни, так и во многом определяет прогноз у таких больных [29,158]. В исследовании Lung Health Study [122,123], причиной обострения ХОБЛ, требующей госпитализации, декомпенсация заболеваний сердечно-сосудистой системы составило более 40% случаев, в то время, как только 14% госпитализаций было обусловлено непосредственно респираторными причинами. Особенно неблагоприятно сочетание ХОБЛ с аритмическим синдромом. При сочетании тяжелого

течения ХОБЛ и аритмического синдрома госпитальная летальность у этих больных превышала 30%, а без аритмии составила только 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 и АГ относятся к наиболее частым заболеваниям при коморбидности с ХОБЛ. Есть данные о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при коморбидности с ХОБЛ повышается в 2—3 раза. Встречаемость стабильной стенокардии у больных ХОБЛ старше 60 лет в 1,5 раза чаще, чем у лиц моложе 60 лет, и в 2,3 раза у больных в возрасте до 50 лет. Таким образом, развитие ИБС у лиц с ХОБЛ является закономерным, особенно при выявлении других известных факторов риска. У больных с тяжелым течением ХОБЛ, составляющих группу высокого риска, при обследовании особое внимание необходимо уделять активному выявлению клинической картины стенокардии, в том числе безболевой ишемии миокарда для своевременной диагностики ИБС и назначения антиангинальной терапии [4,9,104].

Таким образом, анализ приведенных исследований свидетельствует, что значимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является ХОБЛ. Одной из главных причин смертности больных с ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания независимо от стадии легочного процесса. В основном это связано с наличием общих факторов риска этих нозологий. К повышению заболеваемости ИБС при ХОБЛ приводят и системное воспаление, снижение функциональных легочных показателей, низкая физическая активность и другие.

1.4 Сочетание низкоинтенсивного лазерного излучения и антиоксидантной терапии в лечении больных с коморбидной патологией

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

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. Добавлением к медикаментозному физиотерапевтического лечения мы достигаем необходимого терапевтического эффекта при снижении нагрузки 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 НИЛИ теряет когерентность и поляризацию на глубине около 250-300 мкм, и вглубь тканей распространяется поток монохроматического излучения, происходит 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 ферментов клеточного метаболизма, а именно дегидрогеназы и цитохромоксидазы, АТФ-азы и ацетилхолинэстеразы, кислой и щелочной фосфатаз. НИЛИ снижает уровень активности церулоплазмينا, лактатдегидрогеназы, активизирует биоэнергетические процессы в митохондриях нервных клеток, клетках поверхности тела, увеличивает активность сульфгидрильных групп, подавляет анаэробные и активизирует аэробные процессы.

При ХОБЛ, в условиях гипоксии применение лазеротерапии приводит к восстановлению ферментов-переносчиков дыхательной цепи и снижению трансмембранного потенциала митохондрий. НИЛИ приводит к восстановлению потока электронов в дыхательной цепи и повышению трансмембранного потенциала митохондрий, увеличению продукции АТФ за счет реактивации фермента цитохромоксидазы, активизации транспорта 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 улучшается микроциркуляция и реологические свойства крови, происходит активация антиоксидантной системы [22], обладает гипохолестеринемическим действием [28]. Эффект

аналгезии 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 иницированием 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 очаге поражения. Восстановление поступления обычных лекарств, применяемых в терапии ХОБЛ, которые ранее не доходили в очаг воспаления из-за снижения кровотока, связано с нормализацией кровоснабжения [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. При использовании НИЛИ снижается вязкость цельной крови за счет изменения электрического потенциала клеточных мембран эритроцитов, что сопровождается улучшением капиллярного кровотока [5]. Индуцированный лазерным излучением прайминг лейкоцитов сопровождается вазодилатацией микрососудов, ускорением наступления реперфузии, восстановлением кровотока в ишемизированном органе [55]. Нормализация скорости кровотока приводит к снижению тромботических проявлений [79,86].

Важным терапевтическим эффектом НИЛИ является выделение клетками эндотелия оксида азота, что оказывает влияние на микроциркуляцию [57]. Кроме того, в условиях эксперимента, после облучения

лазером верхушки сердца было отмечено расширение диаметра артериол, венул и лимфатических сосудов миокарда [186, 191]. После 2-3 сеансов НИЛИ начинает активно функционировать артериальное звено, а в дальнейшем включаются венозное и лимфатическое звенья микроциркуляции. 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]. При применении НИЛИ повышается каталазная активность, что приводит к усилению окислительно-восстановительных процессов в митохондриях [69]. Изменение активности ферментов сопровождается нормализацией процессов перекисного окисления липидов и повышением мощности антиоксидантной системы [23, 32]. К нарушению вазодилатации приводит недостаток супероксиддисмутазы, когда супероксидные радикалы связывают оксид азота. Использование НИЛИ вызывает реактивацию супероксиддисмутазы и восстанавливает способность сосудистой стенки к расслаблению [26].

Эффективность применения НИЛИ для коррекции нарушений липидного обмена у больных нестабильной стенокардией изучена в работе [13]. В результате проведенных исследований установлена определенная корригирующая 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 перекисидации [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. Сегодня известно, что как причиной, так и следствием ХСН может быть клеточный энергодефицит [163].

Одним из важных механизмов развития ремоделирования и гипертрофии миокарда является окислительный стресс [82,96]. Изменение функционирования клеточных мембран лежит в основе патофизиологии окислительного стресса. В этом случае нарушается и липидный слой, и мембранные ферменты. Одной из причин служит дефицит энергии и активация перекисного окисления липидов. Образованию большого количества свободных радикалов способствует усиление перекисного окисления. Окислительный стресс основан на возникновении свободных

радикалов, приводящих к повреждению клеточных структур, включая липиды, белки и ДНК [45,161]. Это объясняет все большее применение антиоксидантов при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [45,143,172]. Коэнзим Q₁₀ является обязательным компонентом транспортной цепи электронов, блокирующим избыточную перекисидацию и восстанавливающий клеточную энергетику [180]. Важную роль в процессах клеточного энергообмена играет коэнзим Q₁₀. 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 активация свободнорадикальных процессов, нарушения внутриклеточного энергетического обмена, характерные для ИБС, имеют место и у больных ХОБЛ. У них также происходит нарушение экспрессии NO-синтазы, рецепторного аппарата сосудистой стенки и ускорение перекисной модификации молекулы оксида азота [7,51,52,66,85].

Такие изменения генерализованного характера, поражающие эндотелий сосудов, приводят к возникновению его 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 Q₁₀ и неблагоприятным прогнозом [166].

1.4.4. Коэнзим Q₁₀ и его значение в качестве средства антиоксидантной защиты

Жизненно важным компонентом энергетического метаболизма является коэнзим Q₁₀. 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 Q₁₀ [167]. Точную химическую структуру коэнзима Q₁₀ как «2,3-диметокси-5-метил-6-декапринил бензохинон» определили в 1958 г. K.Folkers et al., а в дальнейшем путем ферментации синтезировали вещество. Высокую концентрацию коэнзима Q₁₀ содержат ткани с высокими энергетическими потребностями (сердце, почки, печень скелетные мышцы) [143]. Восстановленная форма коэнзима Q₁₀ хорошо изучена, в том числе как антиоксидантная составляющая биологических мембран и ингибитора окисления липидов.

Коэнзим Q₁₀ 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 Q₁₀ является основным кофактором и субстратом ряда важнейших биологических процессов. Коэнзим Q₁₀ – это активный компонент дыхательной цепи, обеспечивающий клеточное дыхание и абсолютно необходимый для жизнедеятельности клеток. Коэнзим Q₁₀ в митохондриях является коферментом как минимум трех митохондриальных ферментов, обеспечивает сопряжение электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, [85,143]. Он является переносчиком электронов в дыхательной цепи, кофактором разобщения белков, основой для дигидрооротатдегидрогеназы, защищает липопротеиды низкой плотности от окисления, стабилизирует клеточные мембраны, предотвращает гибель клеток [140,143,155]. Кроме функции антиоксиданта, коэнзим Q₁₀ является стимулятором метаболизма других антиоксидантов, например, участвует в обмене витамина Е (альфа-токоферола) [155].

В процессе перекисного окисления происходит повреждение клеток за счет образования пероксидов и альдегидов, которые могут взаимодействовать с ДНК, что приводит к ее повреждению ее структуры [145]. В наибольшей степени подвержена повреждению митохондриальная ДНК, так как имеется высокий объем реактивных форм кислорода, включенных в митохондриальный матрикс. При этом отсутствуют защитные ядерные механизмы [149]. Для многих клеточных функций, включая повреждение, репарацию и стабильность ДНК очень важна антиоксидантная роль убихинола [183].

Проведены клинические исследования с участием здоровых добровольцев, которым на месяц в рацион добавлялся убихинон (3 мг/кг/сут) с последующим изучением лимфоцитов периферической крови [193]. Исследование LMigliore et al. показало, что у пациентов с митохондриальной патологией назначение в течение 14 дней коэнзима Q₁₀ (в дозе 100 мг/сут) ведет к значимому снижению маркеров повреждения ДНК [165].

Уровень коэнзима Q₁₀ после его приема экспериментальными животными *per os* во всех тканях повышался [Bhagavan]. Коэнзим Q₁₀ обладает высокой биодоступностью, период его полувыведения равен 34 ч, максимальная концентрация в крови достигается через 5-10 ч после приема [126]. Изучено изменение содержания коэнзима Q₁₀ при различных заболеваниях и в различных возрастных группах. Выявлено, что снижение коэнзима Q₁₀ происходит как при нарушении его эндогенного синтеза, так и увеличении расхода при окислительном стрессе, повышении уровня маркеров воспаления и др.[139].

Клинические исследования пациентов с разными сердечнососудистыми заболеваниями продемонстрировали важную роль убихинона для митохондриальной биоэнергетики. Это послужило обоснованием применения его у пациентов с ХСН, АГ, аритмическим синдромом и кардиомиопатиями.

Коэнзим Q₁₀ признается American Heart Association как потенциально эффективный нейропротективный лекарственный препарат 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. У больных с ИБС в исследовании Y.Dai et al. была продемонстрирована ассоциация между эндотелиальной и митохондриальной дисфункцией [135]. Проведено 8 недельное исследование влияния коэнзима Q₁₀ в дозе 300 мг/сут на митохондриальную дисфункцию и оценка функции эндотелия у пациентов с ИБС. В результате этого исследования выявлено, 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 повышения 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). Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

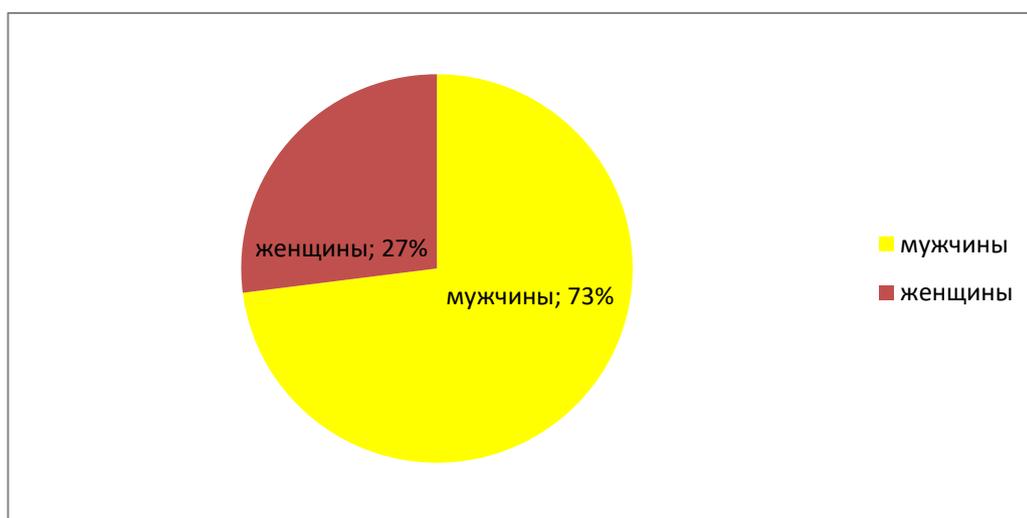


Рис.1 Распределение больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС по полу

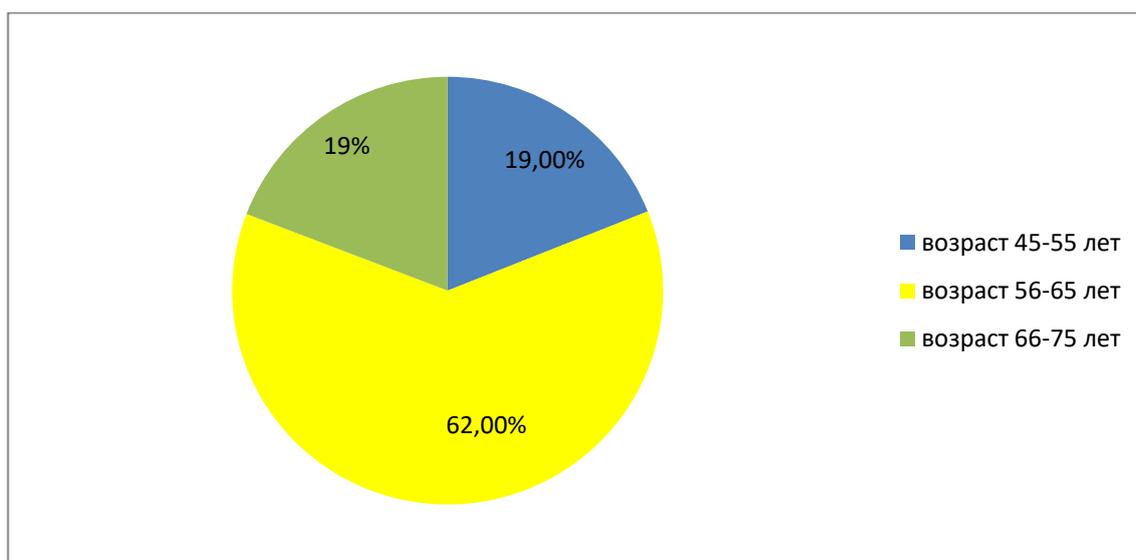


Рис.2 Распределение больных ХОБЛ и ИБС по возрасту

Диагнозы ХОБЛ и ИБС устанавливали в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра, составленной Всемирной организацией здравоохранения, 1992. Кроме того, руководствовались критериями программы GOLD, 2013 [38] и рекомендациями Российского кардиологического Общества, 2013 [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 были по всем признакам, влияющим на течение и исходы заболевания однородны.

Критериями включения больных в исследования были: а) наличие ХОБЛ средней степени тяжести в стадии обострения, 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 сбор анамнеза, контроль клинических проявлений болезни, неременный учет 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, ФКII, 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 ФКII 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 возникающие при физической нагрузке или волнении давящие, сжимающие боли за грудиной, длительностью от 2 до 15 мин, снимающиеся нитроглицерином), ЭКГ-признаков нарушений ритма сердца, выявлении депрессии сегмента ST на 1мм и более в 2 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	32/12	44/16

обследования, n		
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 установлено, что 92 чел (88%) имели сопутствующую патологию: хронический гастродуоденит 38 чел, остеохондроз различных отделов позвоночника – 61 чел, ожирение – 5 чел, полиостеоартрит – 20 чел., другие заболевания – 12 чел. У 42 больных имелась 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

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 Спирография

Исследование функции внешнего дыхания выполняли методом спирографии на спироанализаторе «Спиросифт», и компьютерном диагностическом комплексе для обработки спирограмм «RDS-Pneumover.4.5», с расчетом объемных, скоростных показателей и построением кривой «поток-объем». Для проведения 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

Эхокардиографическое исследование проведено по стандартному протоколу на аппарате Vivid-3 (GE) и MyLab 70 (Esaote). Исследование проводили в положении больного лежа на левом боку в стандартных ультразвуковых позициях. Проводили расчет размерных, объемных и скоростных параметров.

Размерные параметры определяли из парастернальной позиции параллельно короткой оси левого желудочка в М- и В- режиме. Все измерения осуществляли не менее чем в пяти кардиоциклах, 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 конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), конечный систолический размер левого желудочка (КСР), в см; конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), в мл; ударный объем (УО), мл, определяли по формуле: $УО = КДО - КСО$; сердечный индекс (СИ) - отношение сердечного выброса к площади поверхности тела, мл/м². Все объемы ЛЖ рассчитывали по формулам Teicholz.

Сократительную способность ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (За норму принимали ФВ > более 56% по Тейхольцу).

Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖПз + ТЗСЛЖз - КДРз) - КДРз]з - 13,6$ (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, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к росту испытуемого в квадрате. За гипертрофию ЛЖ принимали утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в конце диастолы более 12 мм и значения ИММЛЖ ≥ 95 г/м² у женщин и 110г/м² у мужчин. Асимметрическую гипертрофию диагностировали при соотношении толщины межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки ЛЖ $> 1,5$. Трансмитральный поток изучали в доплеровском режиме (CW, PW) по оценке максимальной скорости быстрого диастолического наполнения (E) и максимальной скорости наполнения ЛЖ во время систолы левого предсердия(A) (см/с). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по отношению (E/A). 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 на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба в продольном сечении. 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-АДЗ» (Инкарт, СПб) по стандартному протоколу с оценкой динамики ЧСС в течение суток, выраженности и топики 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 с помощью «МАС-1200 ST».

2.3.4 Тест 6 минутной ходьбы

Для оценки объективизации функционального статуса и определения толерантности к физической нагрузке 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 перед пациентом ставилась задача пройти максимальную дистанцию за 6 мин (по измеренному и размеченному через 1 м коридору в своем собственном темпе), после чего регистрировалось пройденное расстояние. Пациентам во время исследования разрешено останавливаться для отдыха; когда сочтут возможным, должны возобновить ходьбу. Перед началом исследования и в конце оценивали по шкале Борга одышку, 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%. Больной должен отразить степень одышки, которую он испытывал после выполнения теста 6-минутного ходьбы одним из чисел: 0- одышка 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 ПОЛ 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 с использованием реактивов 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

Оценку качества жизни проводили с использованием русифицированной версии общего опросника SF-36. Опросник SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey) относится к неспецифическим для оценки качества жизни. Этот опросник широко распространен при проведении исследований качества жизни в США и странах Европы. Апробация методики в России проведена в 1998 году «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Для проведения популяционных исследований русифицированная версия опросника SF-36 является валидизированной в России и используется при оценке качества жизни больных с различными хроническими заболеваниями. Восемь шкал опросника сгруппированы из исходных 36 пунктов. Каждая шкала имеет пункты 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 - состояние здоровья в настоящий момент оцениваемого испытуемым.

2) Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, 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 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 антихолин-эргические препараты длительного действия (тиотропия бромид 18 мкг 1 раз/сутки), ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (формотерол в дозе 9-12 мкг дважды в сутки), по показаниям антибактериальные препараты (цефотаксим по 1,0г 3 раза/сутки), муколитики (ацетилцистеин по 200 мг 3 р/сутки, амброксол 30 мг 3 р/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 5-10 мг/сут, лерканидипин – 5 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 (кандесартан 16 мг/сут, валсартан до 320 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 лечения больных ХОБЛ и ИБС с применением низкоинтенсивного лазерного излучения

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 плотно прижимают к точке воздействия, держат её вертикально. Облучение проводили в области проекции локтевых вен. Длительность воздействия 30 мин.

Нами выбрана методика надвенного лазерного облучения крови в непрерывном режиме с использованием излучающей головки КЛ-ВЛОК-405 с мощностью 2,5мВт и длиной волны 0,63 мкм. Для более глубокого проникновения лазерного излучения через ткани использовали надавливание (поверхностные кровеносные сосуды «исключаются» из кровотока), достигая поверхностных слоев мышц, сосудистых и нервных сплетений, активируя рецепторные структуры, таким образом, вызывая необходимую ответную реакцию организма [28]. Таким образом, надвенное 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 09-00 до 11-00 часов, когда преобладает тонус симпатической нервной системы и максимально активны обменные процессы.

После уточнения диагноза, комплексного обследования больного процедуры лазеротерапии проводили со 2 дня пребывания больного в стационаре. Противопоказания отсутствовали у всех больных, включенных в исследование.

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, антиоксидантное 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 результатов, полученных в ходе исследования, 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 при комбинированной терапии

Для изучения воздействия 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 с коморбидностью ХОБЛ и 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 ФКП 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 ФКП при двух видах терапии (M±m)

Группа	Лейкоциты, 10 ⁹ /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±2,1 дня, в группе 2 составила в среднем 16,1±1,2 дня, т.е. на 3,5±0,9 дня меньше при СТ+К+ЛТ.

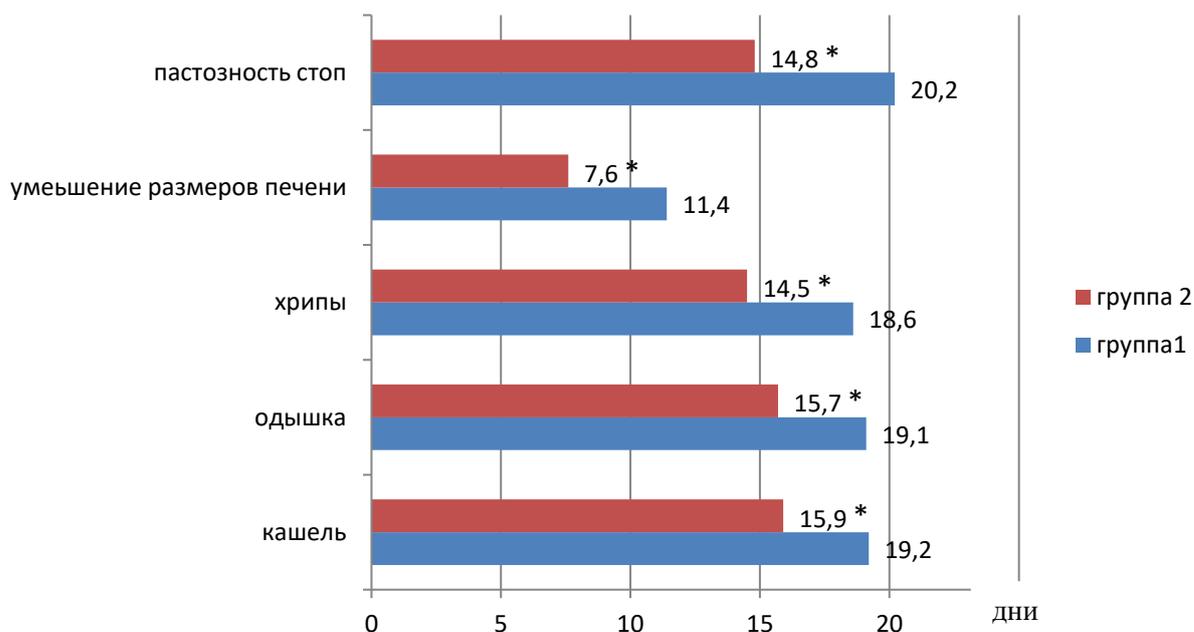


Рис. 3 Динамика клинических показателей при разных видах терапии

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.

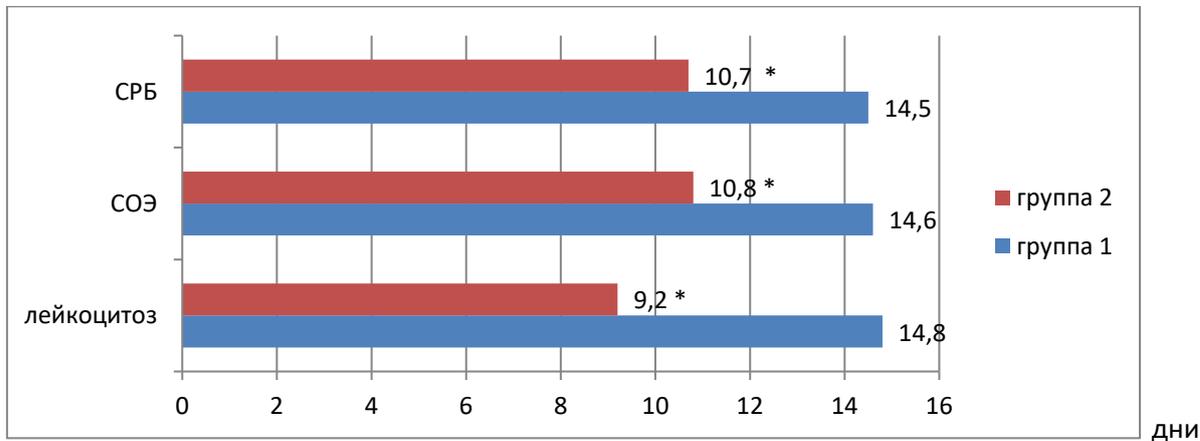


Рис.4 Сроки нормализации лабораторных показателей в исследуемых группах.

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

Показатели ФВД в изучаемых группах больных 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 проведенного лечения во 2 группе статистически достоверно увеличились показатели ФВД, но наиболее существенно ($p < 0,001$) увеличились показатели $ОФВ_1$ на 13%, индекс Тиффно на 15%, ПОС на 33%.

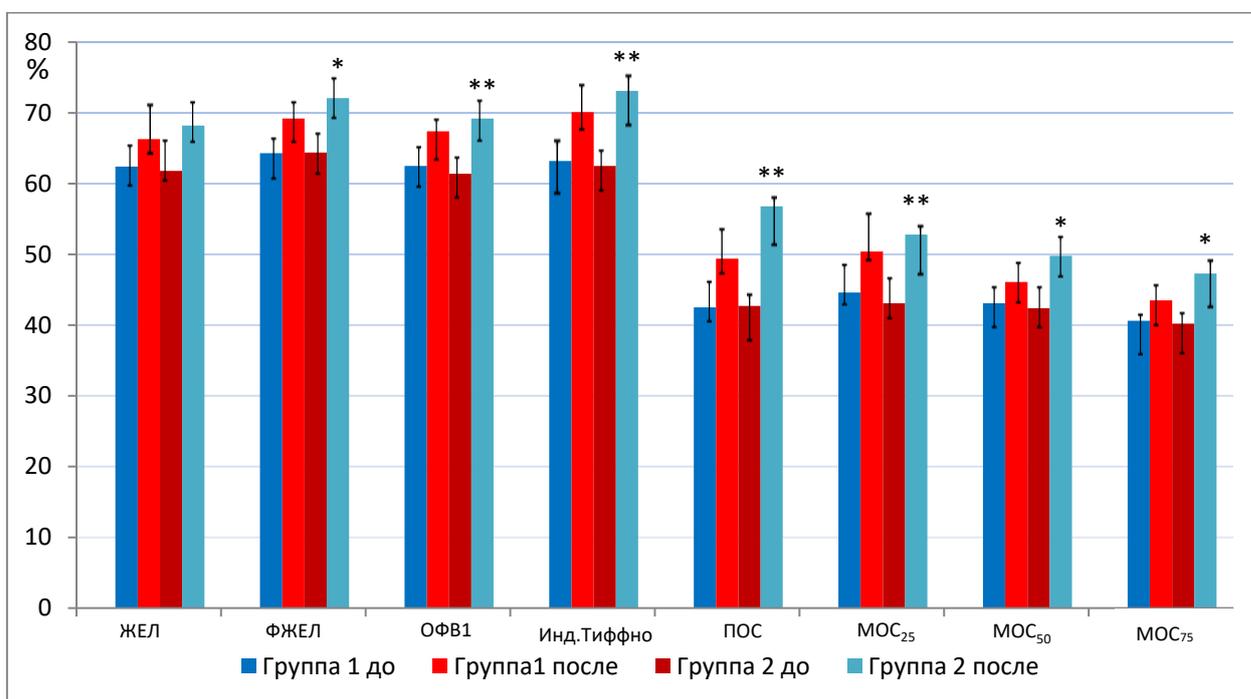


Рис. 5 Показатели спирографии до и после лечения

3.3 Динамика показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов 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 Q_{10} . 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).

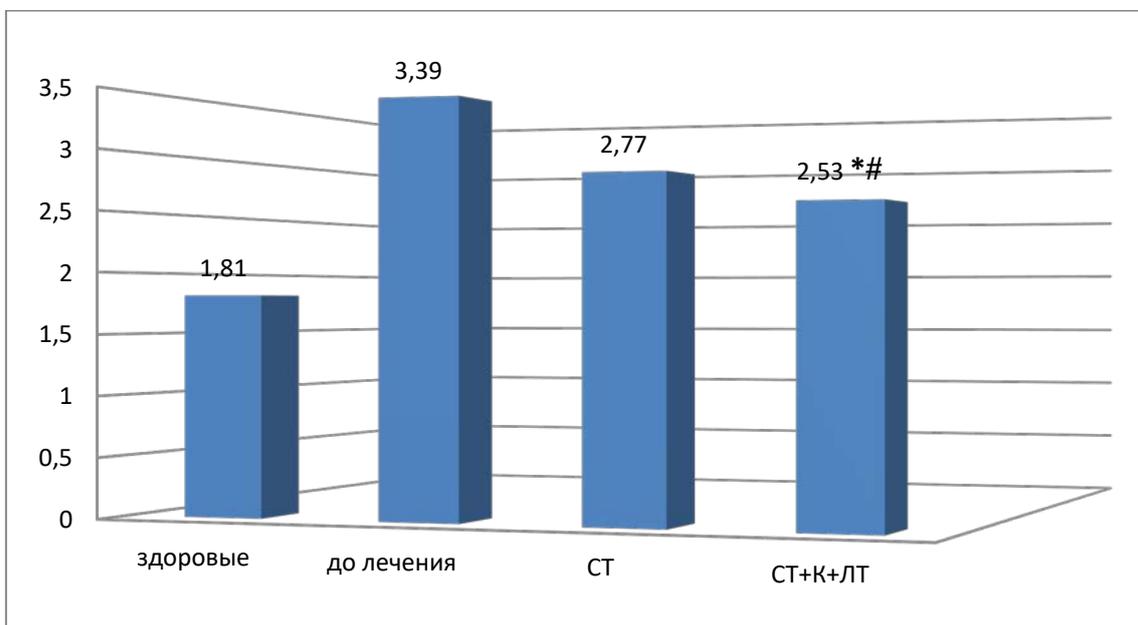


Рис.6 Уровень ООС (мкмоль/л) крови у здоровых лиц, больных ХОБЛ в сочетании с ИБС до и после лечения

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.

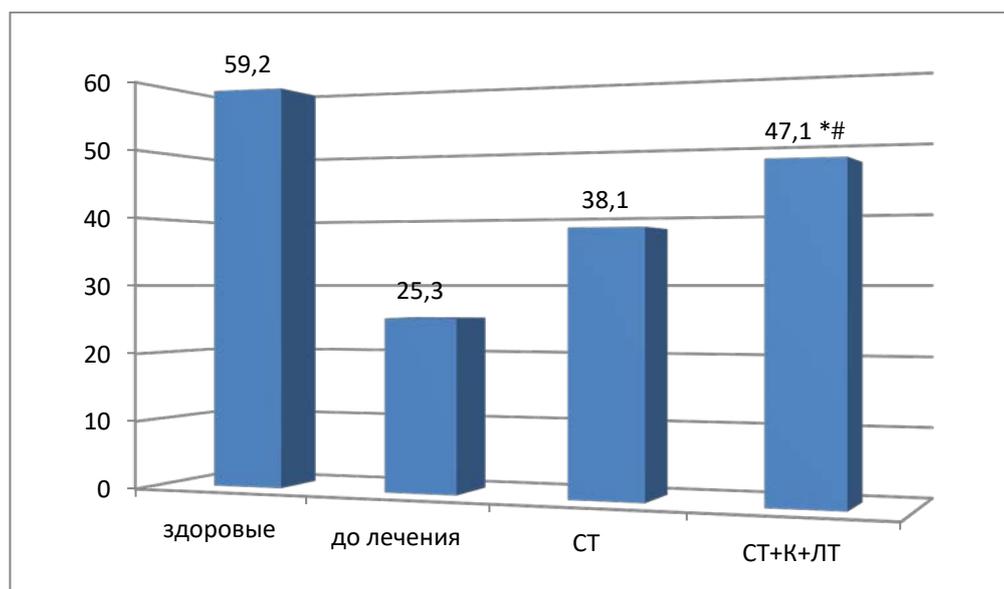


Рис.7 Уровень ОАА крови (мкмоль/л) у здоровых лиц, больных ХОБЛ в сочетании с ИБС до и после лечения

Фермент супероксиддисмутазу (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.

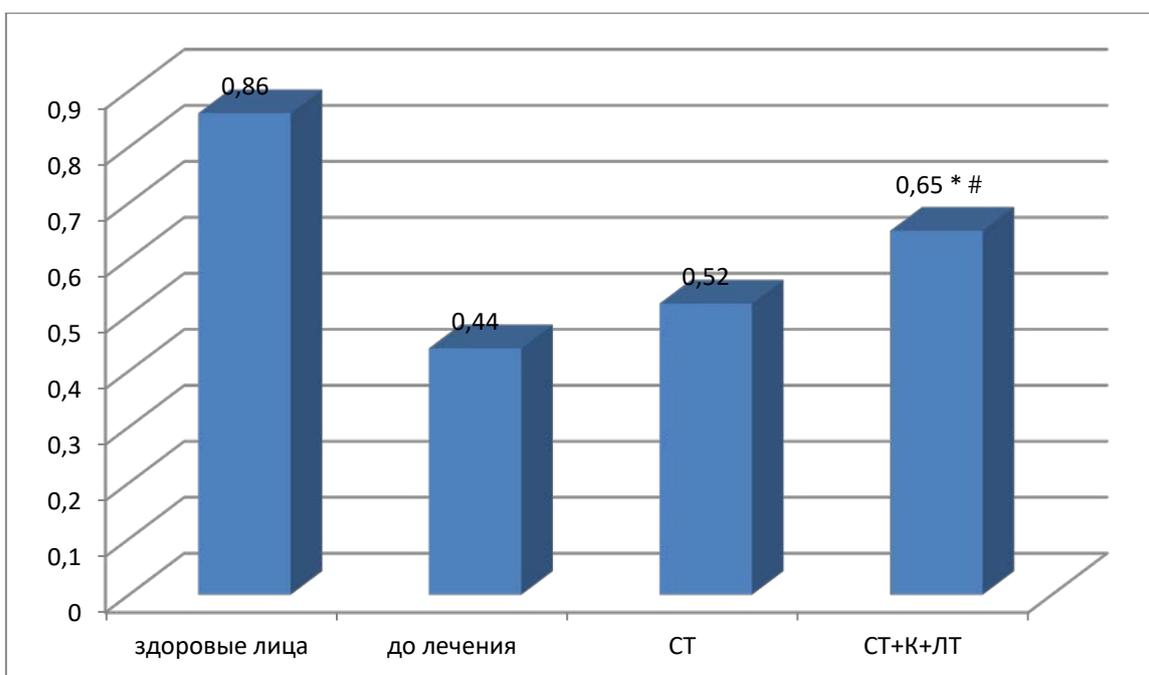


Рис. 8 Уровень СОД крови у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС до и после лечения (группы 1 и 2) и у здоровых лиц

Сравнение показателей перекисного окисления липидов, 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 – 2,7(2,39; 3,21) пг/мл. У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до лечения уровень данного цитокина имел повышенные значения – 10,4 (8,51; 11,37) 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) 7,41 (6,90; 8,10) пг/мл

($p < 0,05$), в группе 2 (СТ+К+ЛТ) 5,3 (4,89; 5,89) пг/мл. Таким образом, в группе 2 (СТ+К+ЛТ) снижение содержания ИЛ-6 было более выраженным.

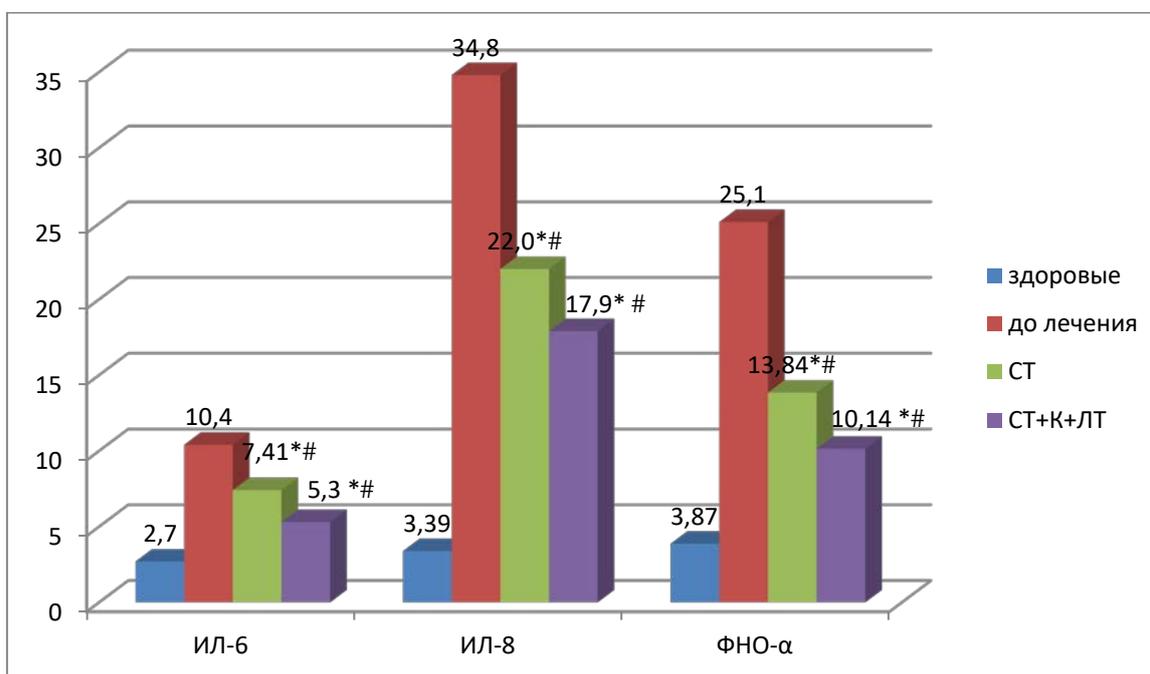


Рис.9 Результаты анализа уровней провоспалительных цитокинов крови в обследованных группах

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	10,4* (8,51; 11,37)	7,41*# (6,90; 8,10)	5,3*# (4,89; 5,89)	2,7 (2,39; 3,21)
ИЛ-8, пг/мл	34,8* (32,9; 38,1)	22,0* # (19,9; 23,9)	17,9*# (16,8; 20,1)	3,39 (3,19; 4,01)
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 – 3,39 (3,19; 4,01) пг/мл. В группе больных ХОБЛ с сочетанием с ИБС концентрация в крови данного цитокина, равная 34,8 (32,9; 38,1) 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 22,0 (19,9; 23,9) пг/мл и оказалось выше, чем в группе СТ+К+ЛТ, где его уровень составил 17,9 (16,8; 20,1) 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 курса терапии показатель снизился до 13,84 пг/мл (10,11; 15,09), 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 оценена концентрация ИЛ-4 в крови у лиц сравниваемых групп (табл.9, рис. 10)

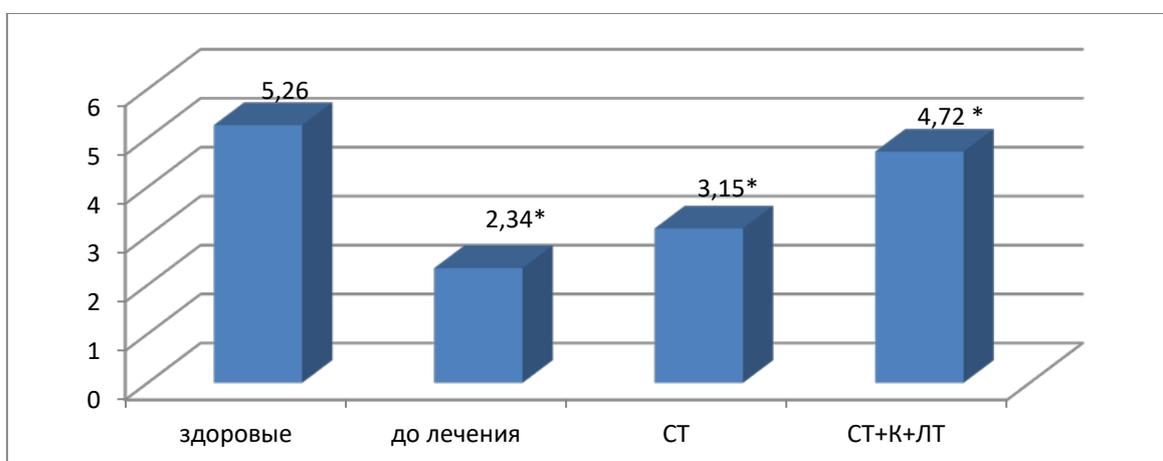


Рис. 10 Уровень ИЛ-4 крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до и после лечения и у здоровых лиц

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, продемонстрировали роль дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании атеросклероза артерий.

В настоящее время эндотелий сосудов рассматривается как орган, регулирующий состояние гемодинамики, иммунного ответа, свертывающей системы, реакции воспаления, и других [71]. Увеличение свободно-радикальных процессов, нарушение внутриклеточного энергетического обмена приводит к ускорению перекисной модификации оксида азота. 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

Динамика размеров 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 достоверное увеличение 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	Степень дилатации (%)	Группа 1 (n=44), чел, (%)		Группа 2 (n=60), чел, %	
		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 уменьшает эндотелиальную дисфункцию, что позволяет рекомендовать данный подход 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 ФВЛЖ, уменьшение диастолической дисфункции, но за период наблюдения статистически достоверных различий не получено (таб.12, рис. 11).

Таблица 12

Результаты ультразвукового исследования сердца в группах больных 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	27,1±1,9	23,9±4,2	21,7±3,9
Среднее давление в ЛА, мм рт ст	15,1±0,88	14,1±0,56	13,2±0,92

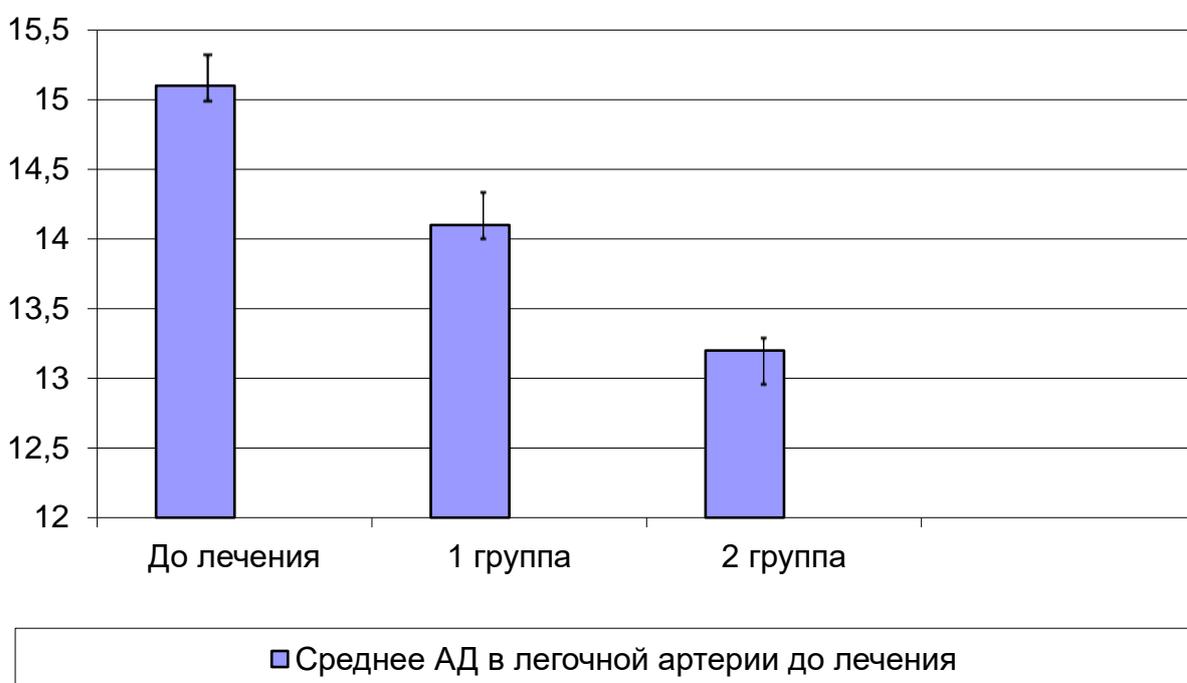


Рис.11 Динамика значений АДср в легочной артерии

Таким образом, применение 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 мониторирования ЭКГ при комбинированной терапии ХМ

При проведении суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера мы ставили перед собой задачу оценить антиишемический и антиаритмический эффект при использовании в терапии коморбидных больных лазеротерапии и коэнзима Q₁₀. 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

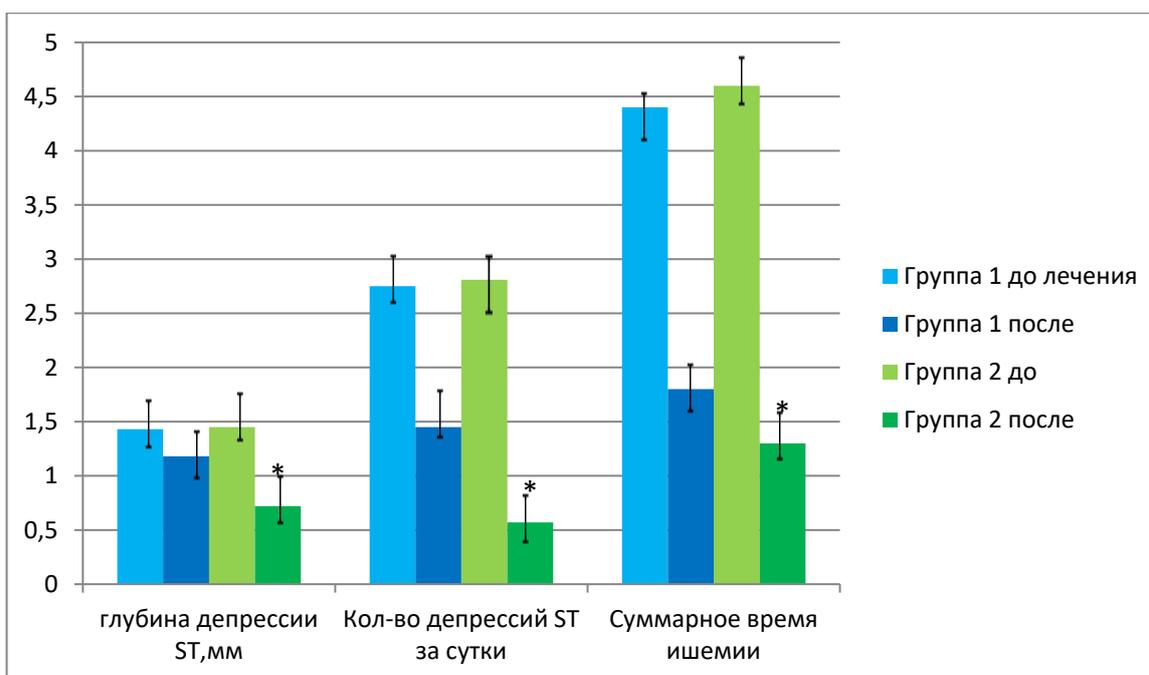


Рис.12 Динамика показателей ишемии миокарда в изучаемых группа до и после лечения

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. Интегральный показатель ишемии миокарда (индекс ишемии) снизился на 12,5% в группе СТ 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 мониторинга ЭКГ у изучаемых групп коморбидных больных до и после курса терапии представлены в таблице 14.

Таблица 14

Показатели ХМ ЭКГ у изучаемых групп коморбидных больных до и через 12 недель терапии

Показатели	Группа 1(СТ)		Группа 2(СТ+К+ЛТ)	
	До лечения	После 12 недель	До лечения	После 12 недель
Наличие суправентрикулярных нарушений	80%	62%	78%	50%
Эпизоды суправентрикулярной тахикардии	34,1%	15,0%	33,2%	5,1%
Кол-во суправентрикулярных ЭС, сут	264±59	189±28	271±72	94±9*
Наличие желудочковых аритмий	78%	55%	81%	42%
Кол-во желудочковых ЭС, сут	461±112	146±25*	473±110	102±31*

Градации ЖЭС в баллах	2,19±0,61	1,51±0,29	2,35±0,37	1,09±0,18**
Средняя ЧСС	71,2±1,3	70,3±1,8	72,1±1,8	70,8±1,5

* $p < 0,05$

Отмечалось уменьшение частоты встречаемости и количества суправентрикулярных экстрасистол и тахикардии, желудочковых экстрасистол высоких градаций в обеих группах наблюдения, более выраженное в группе 2. В группе комбинированной терапии на фоне лечения максимально уменьшилось количество наджелудочковых (с 271 ± 72 до 94 ± 9) и желудочковых экстрасистол (с 473 ± 110 до 102 ± 31) за сутки. Снизилась степень градации желудочковых экстрасистол (с $2,35 \pm 0,37$ до $1,09 \pm 0,18$). 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

В изучаемых группах коморбидных больных ХОБЛ со стабильной стенокардией II ФК толерантность к физической нагрузке исследовалась с помощью 6 минутного шагового теста (6-МШТ). При исследовании снижение толерантности к физической нагрузке выявлено в обеих группах больных.

После лечения, которое завершили все пациенты в полном объеме, группа 2 продолжала прием коэнзим Q₁₀ на протяжении 12 недель.

Среди всех обследованных лиц, дистанция ходьбы при 6-МШТ достоверно увеличилась (с 408,7±14,9 до 469,1±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.

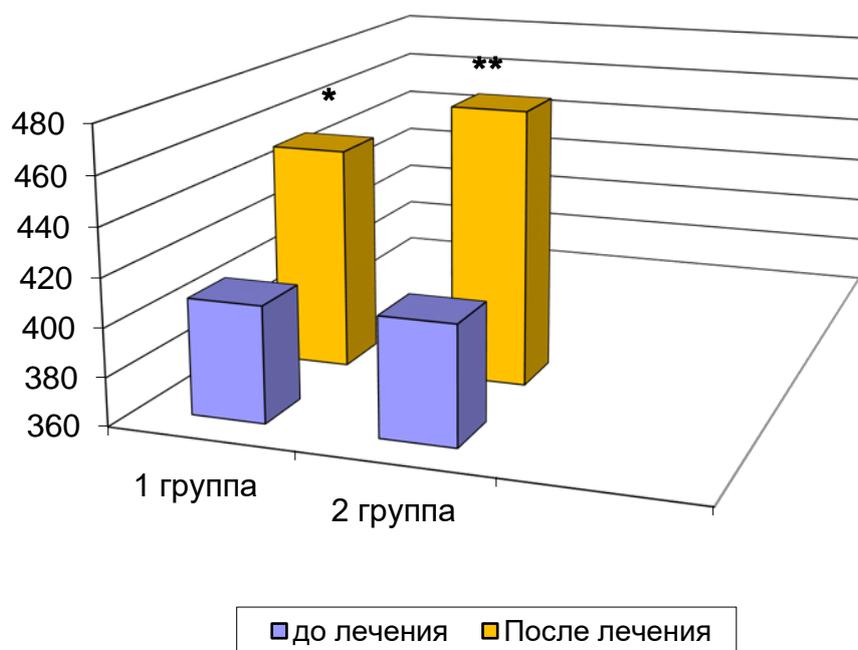


Рис.13 Результаты 6 минутного шагового теста до и после 12 недель терапии

3.8 Влияние различных видов терапии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения на количество используемых медикаментов

Нами изучено воздействие разных методик лечения на клиническое течение ХОБЛ, ИБС, функцию внешнего дыхания, показатели ультразвуковых методов исследования сердца и сосудов, холтеровского мониторинга, показателей перекисного окисления липидов и

антиоксидантной системы, лабораторной диагностики и установлено, что при коморбидности ХОБЛ с ИБС более эффективным способом лечения является комплексное воздействие с включением лекарственного препарата Кудесан (коэнзим Q10) и НИЛИ (надвенозного) с длиной волны 0,63 мкм, отмечалось улучшение как общего состояния, так и показателей ФВД, уменьшением выраженности ишемических изменений, аритмического синдрома, улучшением эндотелиальной функции, улучшением показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, увеличением толерантности к физической нагрузке, что позволило сократить количество принимаемых медикаментов (табл.15). Использование комбинированного лечения (СТ+ЛТ+К) позволило уменьшить количество принимаемых бронхолитических препаратов у больных ХОБЛ средней степени тяжести с коморбидностью ИБС(рис.14). На фоне комбинации лекарственной терапии с лазеротерапией и коэнзимом Q₁₀ количество используемых бронхолитических средств сократился на 35% (21 человек) к 5-6 дню, а в конце лечения на 87% (52 больных). В группе 1 (СТ-медикаментозной терапии) на 5-6 день на 11% (5 чел), к концу курса лечения на 64% (28 чел).

Таблица 15

Изменение количества используемых бронхолитических ЛС изучаемыми группами больных ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ИФК при применении различных методик лечения (%).

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

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

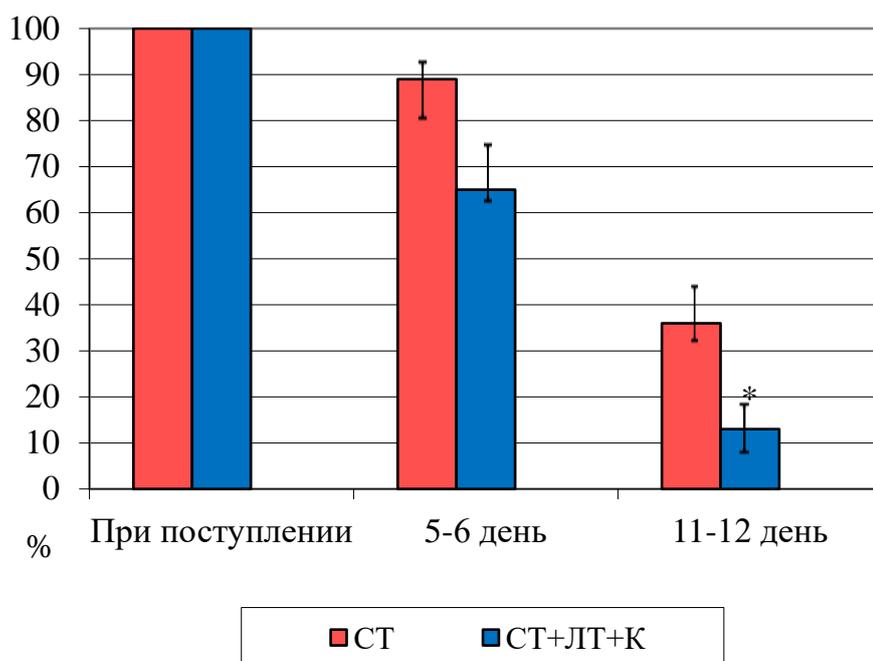


Рис14. Количество бронхолитических средств, применяемых больными ХОБЛ с сопутствующей ИБС при различных способах лечения.

Включение лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в схему лечения коморбидных больных ХОБЛ с 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 группе1 (СТ) объем препаратов достоверно не изменился.

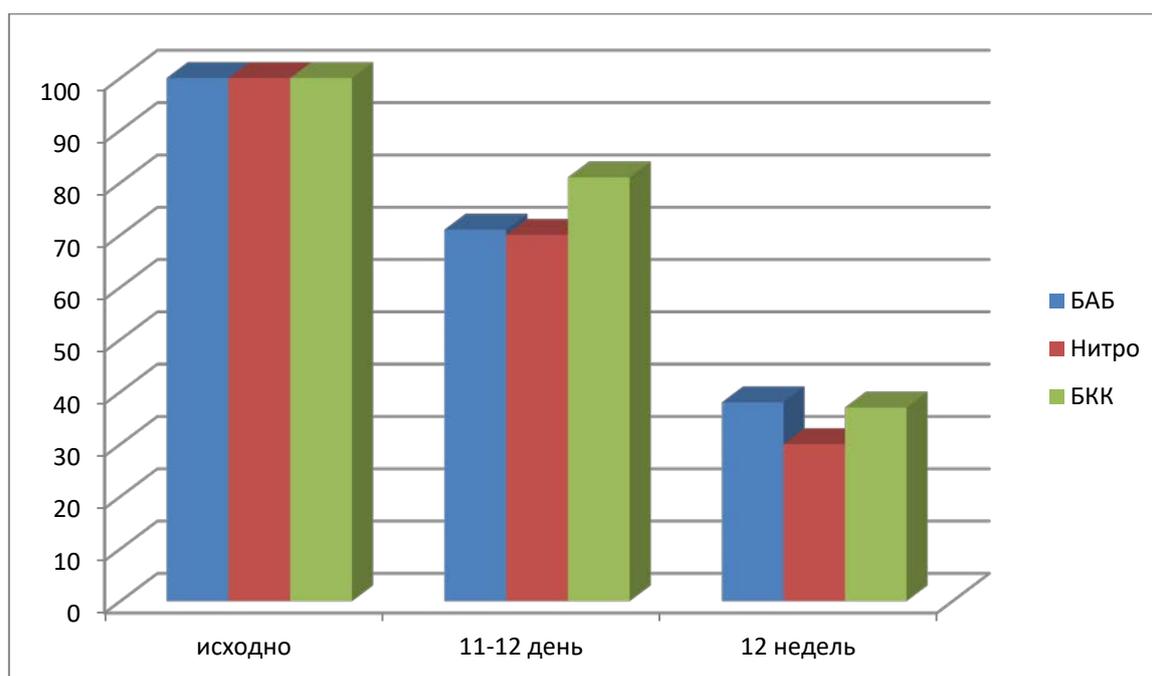


Рис.15 Уменьшение принимаемых препаратов у больных ХОБЛ с ИБС при комплексной терапии.

Таким образом, анализ представленных данных о влиянии терапии на клиническую картину ХОБЛ с коморбидностью ИБС, стабильной стенокардией ФКП, более эффективным способом лечения является

сочетание традиционной фармакотерапии с лазеротерапией и коэнзимом Q₁₀, которое наряду с улучшением общего состояния больных привело к сокращению количества используемых лекарственных препаратов.

Среднее пребывание в стационаре было достоверно короче во 2 группе (СТ+ЛТ+К) и составило 11,2±0,6; в группе сравнения – 13,1±1,1 дней.

3.9 Сравнение качества жизни при применении различных способов лечения больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения

Качество жизни оценивали при поступлении в стационар, на 10-11 день терапии, через 12 недель терапии. Опросник SF36 использовался нами для оценки качества жизни, он 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 получены более низкие статистически достоверные показатели по SF-36 и по шкале интенсивности боли показатель был более высоким.

Таблица 17.

Изменение 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

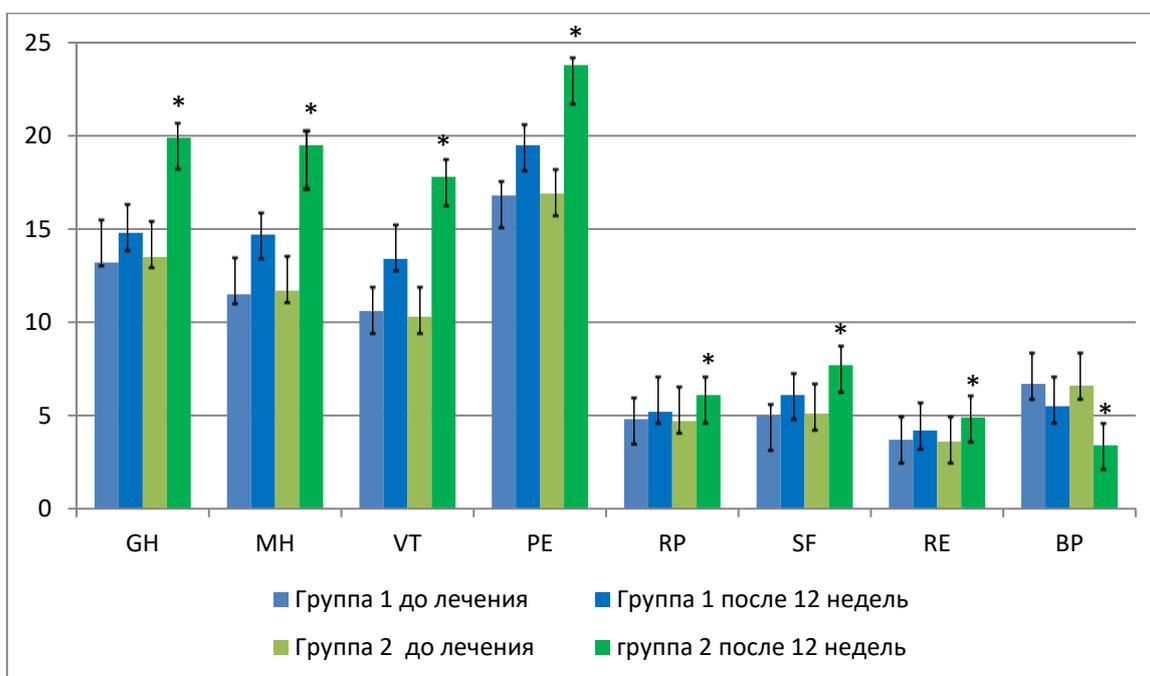


Рис.16 Результаты оценки качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения до лечения и после 12 недель терапии

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, MH, VT; PF; RP; SF; RE), достоверно уменьшался показатель шкалы интенсивности боли (BP – интенсивность боли).

Анализ полученных данных позволил выявить, 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 и ролевое эмоциональное функционирование изменилось

статистически достоверно ($p < 0,05$), показатель ВР уменьшился ($p < 0,05$) в среднем на $3,2 \pm 0,1$ балла. 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 высокоэффективным 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±0,3
Группа 2 (n=60)	5,1±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, исследование, проведенное нами, продемонстрировало, что использование в комплексном лечении больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ позволило достичь более продолжительной ремиссии, чем использование только традиционного медикаментозного лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца – являются часто встречаемыми неинфекционными заболеваниями 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 литературным данным ИБС выявляется у 47,5% больных с ХОБЛ [116], в более старших возрастных группах частота достигает 62% [56,111].

Коморбидность ХОБЛ и ИБС можно рассматривать как своеобразный порочный круг. При обострении ХОБЛ возникает системное воспаление и развивается оксидативный стресс. Это, в свою очередь, ведет к ухудшению кровотока в коронарных артериях. При снижении кровотока возможно развитие острого коронарного атеротромбоза, увеличение объема и дестабилизация атеросклеротических бляшек, уменьшение синтеза эндогенных вазодилатирующих веществ, ухудшение реологических свойств крови. При усугублении ишемии происходит уменьшение сердечного выброса, что приводит к застою в малом круге кровообращения и нарушению нормальных механизмов мукоцилиарного клиренса. Нарушение мукоцилиарного клиренса может провоцировать обострение 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 диагностике и лечению больных чаще всего посвящаются одной определенной 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 цитологии бронхиального содержимого, что может свидетельствовать о незавершённости воспаления и создавать возможности для возникновения повторных эпизодов обострения ХОБЛ [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 НИЛИ, 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 Q_{10} в комплексную терапию больных с коморбидной патологией обусловлено его способностью улучшать эндотелиальную функцию, возможно, за счет уменьшения перекисной модификации оксида азота, связанной с его антиоксидантным действием [179,189]. При снижении уровня пероксидов в крови происходит уменьшение интенсивности перекисной деградации молекулы оксида азота, увеличивается продолжительность ее жизни, повышается биодоступность [135,136]. При применении коэнзима Q_{10} происходит нормализация внутриклеточного энергообмена эндотелия сосудов, стимуляция выработки аденозинтрифосфата в эндотелиоцитах [126,182]. Это ведет к увеличению выработки оксида азота и усилению к нему чувствительности NO-рецепторов эндотелия [160,181].

Итак, научный и практически интерес представил метод комплексного лечения больных ХОБЛ с коморбидностью ИБС с использованием лазеротерапии и коэнзима Q_{10} , поскольку до настоящего времени не дана оценка эффективности совместного применения коэнзима Q_{10} 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. Диагнозы ИБС и ХОБЛ устанавливали в соответствии с Международной классификации болезней X пересмотра, составленной 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 сбор анамнеза, контроль за клинической картиной болезни с непременным 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). Качество жизни оценивали с помощью русифицированной версии общего опросника SF-36.

Все включенные в исследование пациенты были распределены нами на две группы. В первую группу включили больных 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 включенных в исследование лиц осуществлялся сбор анамнеза, контролировались 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 использованием коэффициента диагностической ценности (K_j) 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±2,1 дня, в группе 2 составила в среднем 16,1±1,2дня, т.е. на 3,5±0,9 дня меньше при СТ+К+ЛТ ($p < 0,05$). Следует отметить более ранние сроки нормализации лабораторных показателей: лейкоцитоз на 5,6±0,6 дня ($p < 0,05$), лейкоциты уменьшились на 4,1±1,2($p < 0,05$); СОЭ на 3,8±0,2 дня ($p < 0,05$), снизившись на 9,1±1,0 мм/час ($p < 0,05$); СРБ на 3,8±0,4 дня ($p < 0,05$), снизившись на 5,5±0,9 ммоль/л ($p < 0,05$).

Таким образом, комплексная терапия (с добавлением ЛТ и К) больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС приводит к ранней нормализации клинического состояния больных и лабораторных показателей. Литературные данные подтверждают полученные результаты. Эффект лазеротерапии (НИЛИ) при патологии дыхательной системы состоит в более быстром уменьшении 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 проведенной терапии у больных группы 2 статистически достоверно улучшались показатели ФВД, 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 вызывает определенное нарушение иммунитета, заключающееся во включении аутоиммунных механизмов, выраженном подавлении хелпер-индуцированного, макрофагально-моноцитарного звена иммунитета,

значительной активацией ФНО- α , интерлейкинов-6,-8, снижением выработки ИЛ-4. Внешние агенты, такие как табачный дым, аэрополлютанты, бактерии запускают и поддерживают воспалительный процесс с выделением множества медиаторов воспаления в дыхательных путях и в системном кровотоке. Некоторые из них (ФНО - α , интерлейкин -6) воздействуют непосредственно на сосудистую стенку. Возникновение сосудистых катастроф у больных с ХОБЛ приходится преимущественно на обострение хронического легочного воспалительного процесса, который вызывает или усиливает системный оксидативный стресс. К накоплению холестерина и увеличению числа пенистых клеток в атеросклеротической бляшке ведет увеличение концентрации активных форм кислорода, которое запускает процессы окисления липидов и липопротеидов. Это проявляется ростом атеросклеротической бляшки и возрастанием давления на ее покрывку. Бляшка становится нестабильной, так как возникает деструкция коллагеновых волокон и истончение покрывки, активируемое матриксными металлопротеиназами [160]. Усиление местной воспалительной реакции увеличивает системный воспалительный ответ, путем увеличивая в токе крови количества цитокинов, белков острой фазы, лейкоцитов и тромбоцитов. И это, в свою очередь, ведет к истончению покрывки атеросклеротической бляшки, увеличению дисфункции эндотелия, в частности к увеличению продукции эндотелина-1 и уменьшению выработки эндотелийрасслабляющего фактора [157]. Эндотелиальная дисфункция значительно снижает дилатационные резервы артериального русла, в итоге происходит снижение коронарного резерва, что ведет к прогрессированию ишемии и 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, вероятно, связано с уменьшением перекисной модификации оксида азота, связанное с его прямым антиоксидантным действием, доказанным 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 снижает проявления эндотелиальной дисфункции, что является важным при использовании данного подхода у коморбидных больных.

Для объективизации уровня снижения переносимости физических нагрузок у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС использовали 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), в соответствии со стандартным протоколом. Среди всех обследованных лиц, дистанция ходьбы при 6-МШТ достоверно увеличилась (с 408,7±14,9 до 469,1±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 %. Итак, повышение переносимости физической нагрузки отмечается во 2 группе больных, применявших 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 мониторинга ХМ ЭКГ мы ставили перед собой задачу оценить антиишемический и антиаритмический эффект комплексного лечения коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС.

Отмечалось уменьшение частоты суправентрикулярных аритмий, а так же 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 271 ± 72 до 94 ± 9) и желудочковых экстрасистол (с 473 ± 110 до 102 ± 31) за сутки. Снизилась степень градации желудочковых экстрасистол (с $2,35 \pm 0,37$ до $1,09 \pm 0,18$). 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. Оценку качества жизни проводили с использованием опросника SF36. Анализ результатов нашего исследования выявил, 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 и ролевое эмоциональное функционирование изменилось статистически достоверно ($p < 0,05$), показатель ВР уменьшился ($p < 0,05$) в среднем на $3,2 \pm 0,1$ балла. Таким образом, подводя итог анализа средних показателей качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК, 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 комплексное лечение больных с коморбидностью ХОБЛ и 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 катамнестическое 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, исследование продемонстрировало, что включение в комплексное лечение 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 комплексную терапию коморбидных больных с ХОБЛ и ИБС рекомендуется включить коэнзим Q10 в суточной дозе 60мг и низкоинтенсивное лазерное излучение (надвенное облучение крови) с длиной волны 0,63 мкм в импульсном режиме (мощность 10 Вт, частота 1500 Гц, время экспозиции 30 мин) длительностью 10 ежедневных процедур, что способствует улучшению клинического состояния больных и повышению эффективности лечения.
2. Предложенный метод способствует более ранней 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.

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 гипертензией 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 кардиоваскулярными 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 легкиха/ 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.Олеппсо, 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 E) 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: клиникофункциональные 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 цитолизе 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 E) 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. Школьникова М.А.,Харлап М.С., Кравцова Л.А. Возможности убихинона (коэнзима Q10) в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы/ М.А. Школьникова, 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. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta*. 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 Radic 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 Study): 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., Clini 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 pulmonare 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. Ubiquinol-induced 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.