

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Лопушкова Юлия Евгеньевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ НАРУШЕНИЙ
ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

3.1.18 Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Михаил Евгеньевич Стаценко

ВОЛГОГРАД – 2025 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Клинико – патогенетические особенности больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких .	13
1.2. Особенности эластических свойств магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких	17
1.3. Особенности микроциркуляции у пациентов с ХСН и ХОБЛ	20
1.4 Использование цитопротекторов в составе базисной терапии у больных ХСН и ХОБЛ	23
Глава 2. Материалы и методы	29
2.1 Организация клинического исследования	29
2.2 Методы исследования	34
Глава 3. Особенности показателей функции внешнего дыхания, сатурации, структурно – функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, состояния магистральных артерий, микроциркуляции, эндотелиальной функции, липидного и углеводного обменов, качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких	41
3.1 Особенности показателей функции внешнего дыхания и сатурации у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких	41
3.2 Особенности структурно – функционального состояния сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких	44
3.3 Особенности показателей вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких	47
3.4 Особенности состояния магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких .	52
3.5 Особенности микроциркуляции у больных ХСН и ХОБЛ	53
3.6 Особенности эндотелиальной функции у больных ХСН и ХОБЛ	61

3.7 Показатели липидного и углеводного обменов у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких .	64
3.8 Особенности качества жизни больных с ХСН и ХОБЛ	65
Глава 4. Изучение влияния мельдония в составе базисной терапии на клинический статус, функцию внешнего дыхания, сатурацию, структурно – функциональные параметры сердца, вариабельность ритма сердца, состояние магистральных артерий, микроциркуляцию, эндотелиальную функцию, качество жизни у больных с ХСН и ХОБЛ	69
4.1 Клинический статус больных ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония.....	71
4.2 Функция внешнего дыхания и сатурация у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12 - недельной комплексной терапии с включением мельдония	73
4.3 Структурно – функциональные параметры сердца у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония	75
4.4 Вариабельность ритма сердца у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония	77
4.5 Состояние магистральных артерий у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12 - недельной комплексной терапии с включением мельдония	83
4.6 Микроциркуляция у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония.....	85
4.7 Эндотелиальная функция у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония.....	93
4.8 Показатели углеводного и липидного обменов у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония	95
4.9 Качество жизни у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония.....	97
Глава 5. Обсуждение результатов собственных исследований	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
Выводы	125
Практические рекомендации	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее часто встречающихся осложнений сердечно – сосудистых заболеваний. Количество пациентов с ХСН неуклонно растёт с каждым годом, как в РФ, так и в мире. По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%, в том числе клинически выраженная – 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет. В США и странах Европы более 1 млн. больных ежегодно поступают в стационары по поводу ХСН. Это наиболее частая причина госпитализации среди больных старше 65 лет. Смертность среди госпитализированных больных от ХСН составляет 17%, а среди амбулаторных — 7% [36, 92].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) также является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост летальных исходов, обусловленных этим заболеванием. На сегодняшний день, по данным ВОЗ, ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире. В России по данным Минздрава, 2,4 млн. человек страдают ХОБЛ. В действительности, по данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества – около 11 млн., включая недиагностированные случаи. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Летальность от ХОБЛ в Европе значительно варьирует: от 0,2 на 100 тыс. населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 тыс. в Румынии. Среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 3 млн и 2,8 млн человек [10, 55, 96, 107].

Летальность больных ХОБЛ, как правило связана с прогрессированием и декомпенсацией основного заболевания [90]. Однако, в последние годы, ряд

исследований показал, что у пациентов с ХОБЛ высокая распространенность сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ХСН [27, 79, 95].

ХСН наблюдается среди пациентов ХОБЛ в среднем в 10-20% случаев, в тоже время, ХОБЛ при ХСН встречается в 9- 13%. ХСН ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у пациентов с ХОБЛ, в свою очередь, отмечается увеличение распространенности ХСН и сердечно - сосудистых осложнений при увеличении степени тяжести ХОБЛ. ХОБЛ рассматривается, как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности [30, 31, 34, 63].

По данным ряда авторов установлено, что смертность пациентов с ХСН и ХОБЛ превышала смертность среди больных с изолированной ХСН на 17,6%. Подобная ситуация связана с трудностями диагностики каждого из заболеваний при наличии коморбидности из-за схожей клинической картины обоих заболеваний [57, 118].

У пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ по сравнению с больными с ХСН без ХОБЛ отмечается более низкая переносимость физической нагрузки, более значимое ухудшение качества жизни, им чаще требуется госпитализация в связи с обострением сердечно – сосудистых заболеваний. Риск смертности от ССЗ больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза, а в северных регионах в 5-6 раз, и составляет около 50% от общего количества смертельных случаев [13, 61, 74, 87]. Однако, особенности клинической картины у пациентов с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН до конца не изучены.

Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдаются изменения сосудистого русла, за счет общих факторов риска: курение, возраст, дислипидемия. Хроническое воспаление сосудистой стенки, прогрессирование атеросклероза сосудов приводят к изменениям как в микроциркуляторном звене, так и на уровне крупных сосудов. В свою очередь, формирующиеся нарушения гемодинамики способствуют прогрессированию гипоксии органов и тканей. Коморбидность данных патологий усугубляет течение друг друга за счет общих звеньев патогенеза, утяжеляет

клиническое состояние больных и служит причиной частых госпитализаций, ранней летальности таких пациентов (рис. 1.1).

Патогенез коморбидности ХСН и ХОБЛ.



Рисунок 1.1 – коморбидность ХСН и ХОБЛ (по Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. 2018 [145]).

Сочетание данных заболеваний требует индивидуального подхода к таким пациентам в плане диагностики и лечения [19, 134]. Однако, эластичность магистральных артерий, особенности микрогемодинамики, регуляция микроциркуляторного русла, эндотелиальная функция сосудов у больных с ХСН и ХОБЛ недостаточно исследованы.

Известно, что часть препаратов, используемых при терапии ХСН, отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитические препараты, которые применяются больными ХОБЛ, могут оказывать неблагоприятное действие на

сердечно - сосудистую систему. Соответственно выбор лекарственных средств, применяемых при кардиальной патологии, может быть серьезно ограничен при наличии двух патологий [10, 80]. На данный момент нет универсального препарата, который соответствовал бы требованиям безопасности применения у больных с коморбидным состоянием - ХСН и ХОБЛ.

Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдается дисбаланс между процессами оксидативного стресса и действием антиоксидантов. Хроническое низкоинтенсивное воспаление способствует выработке активных форм кислорода (АФК), которые повреждают митохондрии, провоцируя развитие вторичной митохондриальной дисфункции [141, 142, 143, 167, 168].

Применение лекарственных средств, обладающих цитопротективным, антигипоксантным и антиоксидантным действием представляется целесообразным в подобной коморбидной ситуации. Одним из представителей данной группы препаратов является мельдоний. В ряде работ показано его благоприятное действие на сосудистое русло [3, 23, 28, 45, 71], однако работ, посвященных изучению влияния мельдония на жесткость магистральных артерий и микроциркуляцию у больных ХСН и ХОБЛ не удалось найти в доступной нам литературе.

Цель исследования - Изучить клиническое значение нарушений эластических свойств магистральных артерий и микроциркуляции у больных ХСН и ХОБЛ, а также оптимизировать терапию у данных пациентов путем включения мельдония в состав комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ.

Задачи исследования:

1. Оценить состояние эластических свойств магистральных артерий у пациентов с ХСН и ХОБЛ в сравнении с больными с ХСН без ХОБЛ.
2. Выявить особенности микроциркуляции у больных ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.
3. Изучить эндотелиальную функцию у пациентов с ХСН и ХОБЛ в сравнении с больными с ХСН без ХОБЛ.

4. Выявить особенности структурно – функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца (ВРС), сатурации, углеводного обмена, липидного обмена, качества жизни у больных ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.
5. Исследовать корреляционную взаимосвязь между жесткостью магистральных артерий, показателями микроциркуляции, эндотелиальной функцией и степенью насыщения крови кислородом, параметрами функции внешнего дыхания (ФВД), структурно - функциональными параметрами сердца, вариабельностью ритма сердца, клиническим состоянием, качеством жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ.
6. Изучить влияние мельдония в дозе 1000 мг/сут. в течение 12 недель в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ на жесткость магистральных артерий, параметры микроциркуляции, эндотелиальную функцию сосудистого русла у больных ХСН и ХОБЛ.
7. Оценить показатели ФВД, структурно - функциональное состояние сердца, вегетативный статус, углеводный обмен, липидный обмен, качество жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ на фоне применения мельдония в дозе 1000 мг/сут. в течение 12 недель в составе комбинированной терапии.

Научная новизна:

1. Впервые установлена достоверно более выраженная ригидность магистральных артерий и значимое нарушение эндотелиальной функции макрососудистого русла у больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.
2. Впервые установлены статистически значимо более выраженные нарушения в состоянии микроциркуляторного русла и его эндотелиальной функции у больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с ХСН без ХОБЛ.
3. Впервые установлены статистически значимые корреляционные связи между жесткостью сосудистой стенки магистральных артерий, параметрами микроциркуляции (МКЦ) и концентрацией эндотелина -1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO) в крови, а также между уровнем насыщения крови кислородом,

показателями ФВД, структурно-функциональными параметрами сердца, вариабельностью сердечного ритма, клиническим состоянием, качеством жизни больных с ХСН и ХОБЛ.

4. При включении мельдония в состав комплексной терапии в дозе 1000 мг/сут. в течение 12 недель у пациентов с ХСН и ХОБЛ установлено достоверное снижение жесткости магистральных сосудов, улучшение показателей микроциркуляции, эндотелиальной функции макро- и микрососудистого русла, параметров ФВД, структурно - функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, и улучшение клинического состояния, качества жизни, в сравнении с пациентами, находящимися исключительно на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. В исследовании отражены особенности нарушений эластических свойств магистральных артерий, микроциркуляции, эндотелиальной функции у пациентов ХСН и ХОБЛ.
2. У пациентов с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с больными с изолированной ХСН, выявлены достоверные различия по степени насыщения крови кислородом, структурно – функциональными параметрами сердца, вегетативному балансу, клиническому состоянию и качеству жизни.
3. Применение мельдония в дополнение к базисной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ способствовало достоверному снижению жесткости магистральных артериальных сосудов, улучшению микроциркуляции, показателей ФВД и повышению качества жизни.

Методология и методы исследования. В научной работе было выделено два этапа: теоретический и экспериментальный. Планирование и проведение экспериментальной части исследования базировалось на принципах надлежащей клинической практики и биоэтики. На теоретическом этапе анализировалась доступная литература, изучались клинико – патогенетические особенности коморбидности ХСН и ХОБЛ. Экспериментальная часть включала проведение оценки клинического состояния, поражения сосудов у больных ХСН и ХОБЛ в

сравнении с пациентами с изолированной ХСН, также проводился анализ эффективности применения мельдония в дозе 1000 мг/сут. в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ на протяжении 12 недель, в сравнении с пациентами с ХСН и ХОБЛ, находящимися исключительно на терапии базисными препаратами.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных ХСН и ХОБЛ, по сравнению с пациентами с изолированной ХСН выявлено достоверное увеличение жесткости магистральных артерий. Статистически значимо чаще встречалась парадоксальная реакция при проведении окклюзионной пробы, свидетельствующая об эндотелиальной дисфункции среди пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ, по сравнению с больными ХСН без ХОБЛ.
2. У пациентов с ХСН и ХОБЛ достоверно чаще обнаруживались нарушения регуляции микрокровотока, показателей МКЦ, а также статистически значимо чаще выявлялся патологический – гиперемический тип микроциркуляции, наблюдалось достоверно более выраженное нарушение эндотелиальной функции микрокровотока, по сравнению с пациентами с ХСН без ХОБЛ.
3. В группе пациентов с ХСН и ХОБЛ выявлено достоверное увеличение ЭТ-1 в крови и статистически значимое снижение NO в крови, в сравнении с пациентами с ХСН без ХОБЛ.
4. В группе больных с ХСН и ХОБЛ установлен достоверно более низкий уровень насыщения крови кислородом, статистически значимые нарушения структурно - функциональных параметров сердца и показателей ВРС, достоверно хуже параметры качества жизни в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.
5. В группе больных с ХСН и ХОБЛ установлены достоверные корреляционные связи между показателями СРПВ Сэ и СРПВ См, параметрами МКЦ, концентрацией ЭТ - 1, NO в крови и параметрами ФВД (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) степенью насыщения крови кислородом, структурно – функциональными показателями сердца, ВРС, клиническим

состоянием и качеством жизни коморбидных больных. Регрессионный анализ показал, что увеличении ЭТ-1 в крови на 1 пг/мл ведет к росту СРПВ Сэ на 0,43 м/с, а СРПВ См на 0,40 м/с. При снижении NO в крови на 1 мкмоль/л СРПВ Сэ увеличивается 0,02 м/с, а СРПВ См на 0,03 м/с.

6. Включение в состав комплексной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ мельдония в дозе 1000 мг/сут повышает эластичность магистральных артерий, улучшает микрокровооток, эндотелиальную функцию макро- и микрососудистого русла. Выявлено улучшение параметров ФВД, повышение уровня насыщения крови кислородом, улучшение структурно - функциональных параметров сердца, ВРС и клинического состояния, качества жизни коморбидных больных, в сравнении с группой пациентов, находящихся исключительно на терапии базисными препаратами.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, формированием однородных по клинико - демографическим характеристикам изучаемых групп, использованием современных методов лабораторной, инструментальной диагностики, а также путем статистической обработки данных. Основные положения диссертации были представлены в виде устных докладов и обсуждены на региональных конференциях молодых ученых и исследователей Волгоградской области 2018г., 2019г., 2021г. (XXIII, XXIV, XXVI), на XV национальном конгрессе терапевтов с международным участием (РНМОТ 18-20 ноября 2020г.), Российском национальном конгрессе кардиологов РКО (29 сентября – 1 октября 2020г.; 21-23 сентября 2023г.), 71, 73, 75, 76, 77, 80, 81 открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград 2013, 2015, 2017, 2018, 2019, 2022, 2023).

Внедрение результатов исследования в практику. Разработанный алгоритм ведения, наблюдения и лечения пациентов с ХСН и ХОБЛ внедрен в практическую деятельность кардиологического отделения ГБУЗ ВОКБ №3 и

кардиологическое отделение Клиники №1 ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликована 31 публикация, отражающие основное содержание работы, в том числе 11 в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, 4 в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, в материалах российских научных конференций – 20, в том числе с международным участием – 13. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных: № 2020621601 от 1 сентября 2020 года, № 2020621602 от 1 сентября 2020 года.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 104 российских и 67 иностранных источников, списка публикаций автора по теме диссертации, приложений. Работа содержит 6 рисунков, 30 таблиц.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Клинико – патогенетические особенности больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ). В течение последнего десятилетия смертность от ХСН сохраняется на высоком уровне во всем мире и обуславливает серьезные демографические потери, что становится социально-экономической проблемой для государств [12, 89]. По мнению ряда авторов распространенность данного заболевания связана с увеличением продолжительности жизни людей в развитых странах. Частота встречаемости ХСН достигает 64,3 миллиона человек во всем мире [114, 128]. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения [33].

По результатам исследования ЭПОХА, известно, что риск общей смерти при ХСН в РФ любого функционального класса (ФК) превышает риск общей смерти в популяции больных без ХСН более чем в 10 раз, а средняя продолжительность жизни пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН составляет 7,8 и 4,8 лет соответственно. В европейском исследовании ESC-HF Pilot общая смертность пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН оказалась 4,8 % и 13,5 % пациентов в год соответственно [12, 129, 130].

В последнее время возрос интерес к изучению коморбидности ХСН ввиду того, что сочетание ХСН с другими патологиями органов и систем значительно ухудшает прогноз у этих больных. Одним из часто встречающихся

сопутствующих заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Во всем мире отмечается неуклонный рост числа больных ХСН с сопутствующей ХОБЛ, что определяет высокую летальность таких пациентов [34, 36].

По мнению многих авторов, общими факторами риска, способствующими коморбидности ХСН и ХОБЛ являются: табакокурение, загрязнение атмосферного воздуха, возраст, сниженная физическая активность, стресс, неправильное питание, системное воспаление, атеросклероз сосудов, повышенное артериальное давление [1, 10, 36].

Частота встречаемости ХСН среди больных ХОБЛ составляет около 10-20%. Распространенность ХОБЛ при ХСН составляет 9 - 13%. ХСН увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ. С другой стороны, по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ, увеличивается риск развития ХСН и сердечно-сосудистых осложнений. В многоцентровом итальянском исследовании (частота сочетания ХСН и ХОБЛ в респираторных и кардиологических амбулаторных центрах) установлено, что распространенность ХСН среди пациентов с первичным диагнозом ХОБЛ составила 11,9%, распространенность ХОБЛ у пациентов с ХСН составила 31,5%. Пациенты с ХОБЛ и ХСН имели статистически значимо выше частоту артериальной гипертензии, были физически неактивны и имели более тяжелую ХОБЛ (3 и более высокая степень ограничения воздушного потока). Больные с ХСН и ХОБЛ были старше, чаще курили, также у них был отмечен более высокий функциональный класс ХСН [19].

В последние годы изменилось представление о ХОБЛ, данное заболевание рассматривается, как легочный компонент системного воспалительного и эндотелиального заболевания. Курение, как основной фактор развития ХОБЛ, способствует развитию хронического воспалительного ответа не только в бронхиальном дереве, но и во всех органах и тканях, включая микрососудистое и макрососудистое русло. Атеросклероз сосудов, нарастающая эндотелиальная дисфункция в итоге приводят к развитию ишемической болезни сердца [50],

инфаркту миокарда, а впоследствии к ХСН. Наличие ХСН усугубляет течение ХОБЛ, формируя замкнутый патологический круг [20, 94, 145].

Установлено, что при снижении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на каждые 10% общая смертность возрастает на 14%, сердечно-сосудистая на 28%, а риск развития нефатального коронарного события на ~20% [36, 99].

По данным Testa G. и соавторами (2017) было установлено преобладание смертности больных с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с больными с изолированной ХСН на 17,6%. Подобная ситуация, как считают авторы, связана с трудностями диагностики каждого из заболеваний в связи со схожей клинической картиной: одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, повышенная утомляемость, что представляет сложности в дифференцировке патологий [57, 119].

Высокая летальность таких коморбидных больных обусловлена общими звеньями патогенеза, одним из которых является гипоксия. Кислородное голодание приводит к накоплению недоокисленных продуктов метаболизма, из-за чего липопротеиды низкой плотности накапливаются в стенке эндотелия сосудистого русла. Факторы роста, цитокины и другие медиаторы воспаления, продуцируемые воспаленной интимой сосудов, приводят к формированию атеросклеротической бляшки. В свою очередь, моноциты, находящиеся в бляшке, дифференцируются в макрофаги, а затем в пенистые клетки, притягивая Т – лимфоциты. Патологические процессы, происходящие в сосудах, приводят к увеличению их жесткости. Хроническая гипоксия и нарастание ригидности магистральных артерий формирует эндотелиальную дисфункцию, при которой происходит дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами, где превалируют последние. Снижение эластичности магистральных артерий, нарастающая эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микрогемодинамики, формируя замкнутый круг. Нарушения в микроциркуляторном звене с параллельным увеличением ригидности магистральных артерий активируют ренин – ангиотензин – альдостероновую

систему (РААС) и симпато – адреноловую систему (САС) [69, 77, 94]. Однако, степень выраженности ригидности магистральных артерий и эндотелиальная дисфункция у пациентов с ХСН и ХОБЛ до сих пор подробно не изучены.

На фоне гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (РААС и САС) осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты: повреждение кардиомиоцитов, апоптоз, ишемия, нарушение транспорта внутриклеточного кальция, что в результате приводит к структурно-функциональному (гипертрофия, диастолическая и систолическая дисфункция, фиброз) и электрическому (фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма) ремоделированию правого и левого желудочков с формированием симптомокомплекса ХСН. Происходит ремоделирование камер сердца, изначально приводя к увеличению правых, а затем и левых отделов сердца. Увеличивается градиент давления в легочной артерии, нарастает легочная гипертензия. Изменения структурно – функциональных параметров сердца, хроническая гипоксия и гиперкапния приводит к развитию вегетативного дисбаланса, проявляющаяся в гиперактивации симпатического отдела нервной системы. В свою очередь, гиперсимпатикотония у больных с ХСН и ХОБЛ провоцирует вазоконстрикцию, что приводит к нарастанию тяжести ХСН и развитию риска внезапной смертности [1, 2, 9].

По данным ряда авторов отмечено, что снижение сократительной способности миокарда при прогрессировании ХСН, ухудшает легочную гемодинамику, способствует нарушению альвеолярного газообмена и утяжеляет течение ХОБЛ. У больных с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) может отмечаться уменьшение ОФВ₁ и ФЖЕЛ на 20% от исходных показателей [53, 99, 135]. Также наблюдаются более выраженные нарушения ФВД у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с показателями ФВД у больных с ХОБЛ без ИБС. Замечено, что изменения ФВД происходят однонаправленно и параллельно с изменениями систолической функции сердца [79].

Гипоксия, являющаяся, как причиной, так и следствием коморбидности ХСН и ХОБЛ приводит к еще большему повреждению сосудистой стенки, усугублению эндотелиальной дисфункции, к еще большим нарушениям микроциркуляции и снижению эластичности магистральных артерий. В свою очередь, дисфункция микроциркуляторного звена и ригидность артерий запускает каскад патологических реакций с формированием легочной гипертензии и ремоделированию камер сердца, что формирует порочный круг с развитием осложнений [19, 32].

Однако, до сих пор не уточнена роль эндотелина -1 (ЭТ-1), оксида азота (NO) в прогрессировании гипоксии, эндотелиальной дисфункции, ригидности магистральных артерий, нарушений микроциркуляторного русла у больных с ХСН и ХОБЛ.

1.2. Особенности эластических свойств магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Установлено, что с возрастом происходит укорочение длины теломер (концевых участков ДНК на концах хромосом), истощение регенераторного потенциала эндотелиальных клеток, повышение деградации эластина в стенке сосудов с параллельным усилением окислительного стресса. Укорочение длины теломер связано с увеличением жесткости артерий, а это в свою очередь является фактором риска смертности от сердечно – сосудистых осложнений [24].

«Золотым стандартом» определения артериальной жесткости является оценка скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ) – класс I; уровень доказательности A. В настоящее время скорость распространения

пульсовой волны по сосудам эластического типа рассматривается как один из значимых прогностических критериев и является независимым маркером сердечно-сосудистого риска [75].

По данным ряда исследований установлено, что артериальная жесткость является независимым фактором риска развития ХСН и может появляться на ранних – доклинических стадиях формирования ХСН, а также способствовать увеличению количества госпитализаций пациентов с уже существующей ХСН. Увеличение СРПВ >10 м/с свидетельствует о бессимптомном поражении сосудов и является независимым маркером фатальных и нефатальных сердечно – сосудистых событий [111, 120, 139, 162].

По данным Corte, Vittoriano Della и соавт. (2016) хронический воспалительный ответ в сосудистой стенке может приводить к увеличению жесткости магистральных артерий [117, 137, 153].

Сердечно – сосудистые факторы риска, старение, избыток коллагена, снижение эластина, атеросклероз магистральных артерий, окислительный стресс, воспаление могут участвовать в развитии эндотелиальной дисфункции и способствовать еще большему увеличению жесткости магистральных артерий [148].

По данным Теплякова А.Т. и соавт. (2017) рост эндотелина – 1 (ЭТ – 1) и снижение NO в плазме крови у пациентов с ХСН способствуют усугублению ситуации и еще большему увеличению жесткости сосудистой стенки [69].

Повышенная ригидность магистральных артерий увеличивают нагрузку на левый желудочек с формированием артериальной гипертензии, нарушением коронарной реперфузии, гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [111]. В свою очередь, длительная артериальная и венозная вазоконстрикция присущие ХСН, со временем, приводят к еще большей гипертрофии мышечной оболочки сосудов и увеличению их ригидности [69].

Фактором риска, способствующим развитию артериальной ригидности и формированием ХСН является также наличие сопутствующей ХОБЛ. В результате хронического токсического воздействия сигаретного дыма, наличия

постоянно присутствующего системного воспалительного ответа, ограничения воздушного потока происходит увеличение коллагена и снижение выработки эластина не только в бронхолегочной системе, но и в сосудистом русле. В результате патологических процессов происходит рост ригидности магистральных артерий у больных с ХОБЛ [110, 113, 119]. Однако степень выраженности ригидности магистральных артерий, микроциркуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с ХСН и ХОБЛ до конца не изучены.

Дисбаланс между высвобождением вазоактивных веществ из эндотелия в виде снижения концентрации оксида азота и повышения концентрации эндотелина - 1 приводит к большему увеличению ригидности артерий, усугубляющему сосудистую дисфункцию. Повышенная жесткость, с одной стороны, отражает далеко зашедшие изменения структуры и функции артерий, а с другой – существенно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию у лиц с ХОБЛ [29, 44].

Дислипидемия, системное воспаление, гипоксия, повышенная ригидность магистральных артерий, эндотелиальная дисфункция увеличивают активность симпатического отдела нервной системы, формируя повышенный сердечно – сосудистый риск у больных с ХОБЛ [109].

Длительная работа сердца в подобных условиях приводит к снижению сократительной функции миокарда. При этом гипоксия тканей, наблюдающаяся при ХСН, является фактором, провоцирующим снижение насосной функции сердца, увеличение преднагрузки и постнагрузки, изменения ритма сердца [32].

При наличии у пациентов ХСН и ХОБЛ, некоторые звенья патогенеза «перекрещиваются», усугубляя течение обоих заболеваний. Таким образом, усиливается выработка провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли 5α (ФНО 5α), интерлейкин - 56 (ИЛ56)) прогрессирует эндотелиальная дисфункция, нарастает гипоксия и гиперкапния, увеличивается ригидность магистральных артерий, усугубляется течение обоих заболеваний [145]. Концентрация ЭТ-1 и NO в плазме крови, эндотелиальная дисфункция, степень насыщения крови кислородом у больных с ХСН и ХОБЛ до сих пор до конца не

изучены и являются важными показателями, влияющими на прогноз у таких коморбидных пациентов.

Увеличение СРПВ более 10 м/с является независимым фактором развития неблагоприятных сердечно – сосудистых событий. У больных с ХОБЛ, как правило, отмечается повышенная ригидность магистральных артерий [44, 108, 164].

При наличии у пациента ХСН и ХОБЛ повышенной жесткости сосудов происходит увеличение сосудистого возраста, последнее определяет сердечно-сосудистый риск [94, 106, 158].

Однако, жесткость сосудов у больных с ХСН и ХОБЛ, а также взаимосвязь между ригидностью магистральных артерий, структурно – функциональными параметрами сердца и концентрацией ЭТ-1 и NO в крови, уровнем насыщения крови кислородом, что определяет риск развития фатальных сердечно – сосудистых осложнений, у таких коморбидных больных до сих пор не изучены, что представляет значительный клинический интерес.

1.3. Особенности микроциркуляции у пациентов с ХСН и ХОБЛ

Микроциркуляторные нарушения при ХСН включают: извилистость капилляров, замедление кровотока, полнокровие, гемореологические изменения (распространенная агрегация эритроцитов и тромбоцитов, локальные эритростазы, фрагментация кровотока, редукция капилляров, выраженное повышение вязкости крови), нарастание тканевой гипоксии. Увеличивается количество шунтирующих гемокапилляров и артериоловеноулярных анастомозов [69].

Наряду с изменениями в микроциркуляторном русле нарастает эндотелиальная дисфункция (ЭД). В основе ЭД при ХСН лежит истощение и извращение нормального ответа эндотелиальных клеток на внешние стимулы, с формированием вазоконстрикции и пролиферации за счет: повышения активности эндотелиального АПФ, увеличения синтеза ангиотензина II и ускорения распада брадикинина. Снижается синтез NO и увеличивается выработка ЭТ – 1. Разрушаются эндотелий-продуцируемые факторы релаксации, возникает снижение чувствительности сосудов к оксиду азота, стимуляции прокоагулянтной активности клеток эндотелия [34, 69].

Однако, регуляция и эндотелиальная функция микроциркуляторного русла, типы нарушения МКЦ у больных с ХСН и ХОБЛ до конца не изучены.

Нарушение микрогемодикуляции и эндотелиальная дисфункция при ХОБЛ обусловлена наличием хронического воспалительного процесса не только в трахеобронхиальном дереве, но и в сосудистом русле. Нарушения микроциркуляции - самостоятельный и независимый компонент патогенетических механизмов при ХОБЛ. При прогрессировании ХОБЛ, роль патологии микроциркуляторного русла возрастает. Хронический воспалительный ответ на уровне микроциркуляторного звена провоцирует: отек эндотелия сосудов, ангиоматоз, гиперплазию интимы сосудов, гипертрофию мышечной оболочки сосудов. Гипоксия, наблюдающаяся при ХОБЛ, также способствует вазоконстрикции и ремоделированию субэпителиального микрососудистого русла. В результате происходят грубые нарушения микрогемодинамики, редукция обширных участков капиллярного русла, снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов (простациклина, простагландина, оксида азота), повышение образования факторов вазоконстрикции ((ЭТ-1), тромбосана). Нарушения микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ наблюдаются еще до развития выраженных клинических проявлений. Каскад патологических реакций усиливают застой крови, гипоксию тканей, увеличивают адгезию тромбоцитов, вызывающих микротромбозы. Впоследствии у больных

ХОБЛ возрастает риск развития острого инфаркта миокарда, а затем ХСН [14, 74, 117, 122, 154, 169]

По данным Куваева В.С. и соавт. (2013) уже на ранних стадиях ХОБЛ происходят изменения в микроциркуляторном русле. Так, у больных с ХОБЛ были отмечены изменения в эндотелиальном компоненте в 33,3% случаев, а снижение активности сосудистого русла в 72,9% случаев в сравнении с относительно здоровыми не курящими пациентами [47].

По данным авторов Булгаковой С.В., Овчинниковой Е.А. и соавт. (2020) при исследовании микроциркуляции с помощью аппарата «ЛАЗМА», г. Москва были сделаны выводы о физиологическом разрежении плотности капиллярной сети, повышении внутрисосудистого сопротивления, ухудшении вазомоторной активности гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла. Так, по мере нарастания степени ограничения воздушного потока авторами было отмечено снижение эффективности микроциркуляции: у больных с ХОБЛ 1 степени было снижение эффективности МКЦ на 24,4%, в группе больных с 2 степенью ограничения воздушного потока снижение эффективности МКЦ на 53,3% и на 56% в группе больных с 3 степенью ограничения воздушного потока. Тонус сосудистого русла у больных с ХОБЛ был статистически значимо выше с 1 степенью на 4% и на 13% при 2 и 3 степени ограничения воздушного потока, в сравнении с группой контроля, что свидетельствовало о более грубых нарушениях эндотелия у больных с ИБС и ХОБЛ, в сравнении с больными с ИБС без ХОБЛ. Также у пациентов с изолированной ИБС чаще встречался нормоциркуляторный тип МКЦ, в сравнении с группой с ИБС и ХОБЛ, где чаще наблюдались патологические типы МКЦ. Авторы делают вывод о том, что более грубые изменения в МКЦ у больных с ИБС и ХОБЛ связаны с системной гипоксией у таких коморбидных больных [77].

Однако, особенности нарушений микроциркуляции и изменения в регуляции микроциркуляторного русла у больных с ХСН и ХОБЛ, а также взаимосвязь со структурно – функциональными параметрами сердца, степенью

насыщения крови кислородом, что определяет прогноз таких больных, не изучены.

1.4 Использование цитопротекторов в составе базисной терапии у больных ХСН и ХОБЛ

Для многих коморбидных состояний, в том числе, для ХСН с сопутствующей ХОБЛ характерны нарушения метаболизма, включающие дисбаланс между процессами оксидативного стресса и антиоксидантами. Ввиду этого, все больше внимания уделяется изучению цитопротективных препаратов, обладающих антигипоксическим и антиоксидантным свойствами.

Еще в 1970-х годах возник интерес к препаратам, которые были способны поддерживать энергетику миокарда на уровне, обеспечивающем насосную деятельность сердца. К данным препаратам с антигипоксической и антиоксидантной фармакологической направленностью относились: Актовегин и Мексикор. За счет их корригирующего действия на внутриклеточный метаболизм, они получили определение как цитопротекторы. Начиная с 1980-х гг. врачами в клинической практике начали использоваться лекарственные препараты с эффектами частичного ингибирования бета-окисления жирных кислот (ЖК). Данные ингибиторы внутриклеточного метаболизма, способны замедлять скорость бета-окисления ЖК в митохондриях, ограничивают транспорт ЖК через клеточные мембраны и минимизируют метаболический ацидоз, развивающийся в результате активации анаэробного гликолиза и накопления молочной кислоты, представителем такой группы лекарственных средств в клинической практике являлся триметазидин. В настоящее время группа препаратов с цитопротективным действием расширилась, и наряду с применением

Триметазидина, в клиническую практику активно внедрены препараты мельдония (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат), которые обладают способностью парциальной ингибиции бета-окисления жирных кислот. Механизмы действия триметазидина и мельдония схожи — они переключают внутриклеточный метаболизм бета-окисления жирных кислот в митохондриях на более экономный аэробный гликолиз, через блокаду гамма-бутиробетаингидроксилазы — фермента, превращающего гамма-бутиробетаин в карнитин [97].

Мельдоний - антиоксидант и антигипоксикант, переключаящий процесс образования энергии в клетках на анаэробный гликолиз и таким образом, адаптирующий метаболизм к функционированию клетки в условиях ишемии [28]. Мельдоний регулирует интенсивность бета – окисления СЖК, что особенно важно у пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ). После перенесенного ОИМ, при наличии ХСН, хронической гипоксии наблюдается митохондриальная дисфункция. Митохондрии очень чувствительны к гипоксии, в результате замедляются процессы окислительного фосфорилирования, что в итоге ведет к нарушениям клеточного дыхания, уменьшается синтез аденозинтрифосфатной кислоты (АТФ). Основным компонентом окислительного фосфорилирования являются углеводы, но в условиях гипоксии происходит переключение на свободное окисление, происходящее при наличии свободных жирных кислот (СЖК). Неблагоприятным явлением этих процессов является токсическое воздействие недоокисленных компонентов СЖК, как на сами митохондрии, так и на кардиомиоциты. Энергетические ресурсы кардиомиоцитов со временем истощаются, приводя к апоптозу клеток миокарда. Мельдоний в данной ситуации является препаратом выбора, так как он препятствует поступлению длинноцепочечных СЖК в митохондрии, переключая процесс образования энергии в митохондриях при окислении короткоцепочечных СЖК [71]. Мельдоний также снижает реабсорбцию карнитина в почках, в результате чего уровень карнитина снижается сначала в крови, а затем и в тканях. Ограниченный доступ карнитина в цитозоле снижает скорость активации и

транспорта длинноцепочечных СЖК к месту их окисления в митохондриях. Из-за ограниченного доступа СЖК в митохондриях, происходит их накопление в цитозоле, что является сигналом включения дополнительного пути выработки энергии за счет анаэробного гликолиза. Соответственно, мельдоний «тренирует» кардиомиоциты к условиям ишемии [48].

Ввиду того, что жирные кислоты не поступают в митохондрии для В – окисления, клетки переключаются на гликолитический путь получения энергии. Работа сердца на гликолитическом пути аккумуляции энергии позволяет кардиомиоцитам экономно расходовать кислород (из 1 моль кислорода – 6,33 моль АТФ при гликолитическом пути, при липолитическом -5,63 АТФ). Также под влиянием мельдония в эритроцитах увеличивается продукция 2,3 бисфосфоглицерата, он связывается с В – цепями гемоглобина и уменьшает его сродство к кислороду, высвобождая его в органы и ткани, уменьшая гипоксические явления. В результате, количество токсических продуктов распада в митохондриях приостанавливается, сохраняя при этом целостность кардиомиоцитов [45, 48, 71].

По мнению американских ученых Koeth R.A. et al. (2013), развитие атеросклероза и возникновение на этом фоне инсульта и инфаркта миокарда сопряжено с концентрацией карнитина в плазме пациентов. Триметиламиноксид является метаболитом карнитина, образующийся при деградации карнитина микроорганизмами кишечника. Триметиламиноксид блокирует захват макрофагами избыток холестерина и обратный транспорт холестерина из плазмы в печень и желчь. Соответственно, мельдоний может снижать риск образования атеросклеротических бляшек [48, 138].

Так как мельдоний является структурным аналогом γ -бутиробетаина – предшественника L-карнитина, обладая сродством к ацетихолиновым рецепторам, он стимулирует синтез NO в эндотелиальных клетках, оказывая при этом протективное действие на эндотелий сосудов, при этом уменьшается активность воспалительных процессов, снижается активность РААС и САС. В результате, улучшается микроциркуляция в органах и тканях [45, 48, 54, 58].

В исследовании MILSS I (Эффективность и безопасность милдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией). Дозировка назначения мельдония - 500 мг 2 раза в сутки в составе комплексной терапии ХСН у пациентов со стабильной стенокардией показала наилучший результат. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 17 недель. В результате были получены данные об улучшении переносимости физической нагрузки при проведении велоэргометрии у данной категории больных [123].

В исследовании MILSS II Мельдоний назначался пациентам с ИБС в дозе 1000 мг/сут. в составе базисной терапии. Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении 13 месяцев. В результате исследования были получены данные, свидетельствующие о хорошей переносимости препарата пациентами с сопутствующей ХСН. Было доказано антиишемическое и антиаритмическое действие мельдония у пациентов с перенесенным ОИМ, наличием АГ и ХСН [17].

Многими учеными отмечены подобные благоприятные эффекты мельдония при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в т. ч. и при ХСН: увеличивалась толерантность к физической нагрузке, повышалось качество жизни, снижался ФК ХСН, уменьшался риск возникновения фатальных нарушений ритма [49, 85, 102, 103, 104, 147].

В исследовании Верткина А.Л. и соавт. (2019) при применении мельдония у пациентов с декомпенсированной ХСН в дозе 1000 мг/сут. изначально и после выписки из стационара (в общей сложности на протяжении 3-х месяцев), было отмечено уменьшение конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) на 4,3%, конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на 5,3%, уменьшились размеры правого предсердия (ПП) на 2,5%, отмечалось уменьшение массы миокарда ЛЖ на 9,4% и увеличение ФВ ЛЖ на 7,4% от исходного. На фоне приема мельдония на протяжении 3-х месяцев авторами было отмечено достоверное снижение NT-proBNP 16,3% ($p < 0,0004$). Благоприятное влияние мельдония на структурно – функциональные параметры сердца, ФК ХСН, авторы связывают с антигипоксическим и цитопротективным действием мельдония у больных с ХСН. Исследователями был сделан вывод о том, что применение

мельдония у больных с декомпенсированной ХСН на госпитальном этапе и после выписки из стационара на протяжении 3-х месяцев способствует снижению риска летального исхода у таких пациентов, в частности связанного с достоверным снижением NT-proBNP, как прогностически неблагоприятного фактора [102].

По данным исследования авторов: Стаценко М.Е., Шилиной Н.Н, Туркиной С.В. (2014) были выявлены антиишемический, антиангинальный и антиаритмический эффекты мельдония при применении его у больных с ХСН в раннем постинфарктном периоде в дозе 1000 мг/сут. на протяжении 14 дней. В группе больных, получавших в составе комбинированной терапии мельдоний частота встречаемости нарушений ритма достоверно снизилась в сравнении с больными, находящимися исключительно на препаратах базисной терапии ХСН на 84% и 17,6% соответственно. Число больных с эпизодами бессимптомной ишемии, регистрируемой по СМ - ЭКГ достоверно уменьшилось в группе больных, принимавших в дополнение к базисной терапии на 87,5%, против 42,9% в группе контроля. Также, авторами было отмечено благоприятное влияние мельдония на структурно - функциональные параметры сердца: ФВ% возросла на 5,2%, диастолическая дисфункция снизилась с 93% до 83%. Уменьшилась частота встречаемости патологических типов ремоделирования ЛЖ (эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) и концентрическая гипертрофия (КГ)) с 90% до 83% на фоне приема в составе комбинированной терапии мельдония [85].

Также есть сведения о положительном влиянии мельдония на сосуды за счёт снижения в плазме крови уровня конечного продукта перекисного окисления липидов, уменьшения активности воспалительных процессов в сосудистой стенке и снижения их периферического сопротивления, устранение вазоспазма [82, 103].

По данным Хейло Т.С. и соавт. (2021) установлено благоприятное влияние мельдония на микроциркуляторное русло при наличии у пациентов артериальной гипертензии и хронической ишемии мозга. На фоне приема мельдония в дозе 1000 мг/сут на протяжении 6 недель отмечалось достоверное улучшение показателей капилляроскопии, уменьшилась степень сладжирования эритроцитов [21].

В исследовании Мышкина И.Н. и соавт. (2014) было отмечено, что при применении мельдония у больных с ХОБЛ в дозе 1000 мг/сут в течение 12 месяцев отмечался прирост $ОФВ_1$ на 30% от исходных показателей. Также у данных больных установлено увеличение ФВ ЛЖ на 7,8% [58].

Учитывая благоприятный эффект мельдония на структурно – функциональные параметры сердца у больных ИБС и ХСН, проходимость дыхательных путей и ФВ ЛЖ у пациентов с ХОБЛ, улучшения состояния микроциркуляторного русла у больных с АГ и ХИМ, целесообразным представляется изучение влияния мельдония на ригидность магистральных артерий, микроциркуляцию, эндотелиальную функцию, степень насыщения крови кислородом, параметры ФВД, структурно – функциональные параметры сердца, показатели ВРС, клиническое состояние и качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Организация клинического исследования

В основу работы положены клинические исследования и наблюдения, выполненные на кафедре внутренних болезней в условиях реальной клинической практики на базе терапевтического отделения ГБУЗ ВОКБ №3 в период с 2014 по 2022 год. Исследование проводилось в два этапа.

В первый этап включено 123 пациента обоего пола. 1 группа – основная (60 больных) с ХСН I–II А стадии ишемического генеза II–III функционального класса по NYHA и ХОБЛ GOLD I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021) в стадии ремиссии, 2 группа – контрольная (63 пациента), с изолированной ХСН I–II А стадии, II–III функционального класса по NYHA. Все, включенные в исследование больные с ХСН, перенесли инфаркт миокарда (ОИМ) давностью от 1 года до 5 лет. Возраст больных составил от 45 до 70 лет.

Критериями включения в исследование были: возраст больных 45-70 лет обоего пола, перенесенный ОИМ в анамнезе давностью от года до 5 лет, наличие хронической сердечной недостаточности (I–II А стадии, II - III ФК) и ХОБЛ (GOLD I–III степени ограничения воздушного потока), а также наличие письменного информированного согласия о включении в исследование, утвержденное Региональным Этическим Комитетом, отсутствие противопоказаний к применяемым в ходе исследования препаратам.

Критериями исключения из исследования являлись:

- А. Невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования.
- Б. Относящиеся к состоянию ССС:

1. Гемодинамически значимые поражения клапанов сердца
2. Искусственный водитель ритма
3. Стенокардия напряжения III – IV ФК
4. Фибрилляция предсердий и другие гемодинамически значимые нарушения ритма сердца
5. Неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия
6. Стойкая артериальная гипотензия
7. Декомпенсированная ХСН

В. Относящиеся к состоянию легких:

1. Тяжелое течение ХОБЛ с частыми обострениями,
2. ACOS - синдром (Asthma-COPD Overlap Syndrome)

Г. Относящиеся к сопутствующим заболеваниям:

1. Непереносимость применяемого в данном исследовании препарата
2. Тяжелые неврологические и психические расстройства
3. Клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность
4. Тяжелая эндокринная патология
5. Любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа исследования
6. Социально - незащищенная группа лиц (военнослужащие, беременные и кормящие женщины и т.д.)
7. Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца.

На I этапе изучали особенности клинического статуса, проводили измерение АД и анализ антропометрических параметров: роста, веса, индекса массы тела (ИМТ); структурно - функционального состояния сердца, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), состояния магистральных артерий (МА), микроциркуляции (МКЦ), эндотелиальной функции, параметров вриабельности ритма сердца (ВРС), уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) исходно и после проведения теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), углеводного и

липидного обмена, качества жизни у больных с ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Оценена клиническая значимость эндотелиальной дисфункции, ригидности МА, нарушений МКЦ на формирование поражений сердца у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

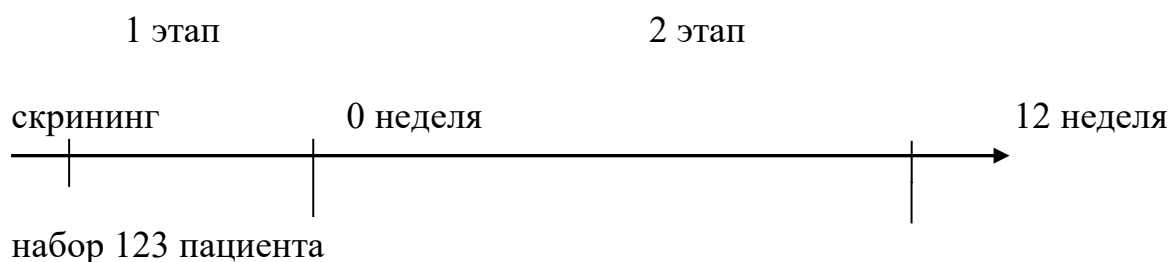
Таблица 2.1.1 - Основные клинико – демографические показатели, включенных в исследование пациентов

Переменная	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Возраст, лет	64 [61; 67]	65 [60; 70]	0,577
ИМТ	29,7 [26,1; 34,2]	30,4 [26,5; 33,3]	0,814
Женщины, n (%)	11 (18,4%)	10 (15,8%)	0,701
Мужчины, n (%)	49 (81,6%)	53 (84,1%)	0,712
АГ, % больных	100	100	1,000
САД, мм рт.ст.	130,0 [120; 140]	130,0 [120; 130]	0,703
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [75; 80]	80,0 [75; 80]	0,760
ЧСС, уд/мин.	67 [60; 72]	64 [59; 71]	0,726
Длительность ХСН, лет	2,0 [1; 4]	2,0 [1; 5]	0,262
ФК ХСН	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,211
ТШХ, м	320,0 [250,0; 340,0]	320,0 [275,0; 350,0]	0,161
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 6,5]	5,0 [4,0; 7,0]	0,160
NT-proBNP, пг/мл	231,7 [187,2; 383,0]	227,1 [164,4; 300,8]	0,270
ИКЧ, лет	30,0 [0; 40]*	15,0 [0; 27,5]	p<0,01
ОФВ ₁ , %	53,0 [41,0; 64,5]*	90,0 [83,0; 95,0]	p<0,01
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65,0 [58,5; 67,0]*	88,0 [84,0; 93,0]	p<0,01
SpO ₂ , %	96,0 [95; 97]*	97,0 [96; 98]	p<0,01
SpO ₂ после ТШХ, %	93,0 [91,0; 93,0]*	95,0 [94; 95]	p<0,01

Примечания: * – разница между группами при $p < 0,05$, ИМТ - индекс массы тела, АГ - артериальная гипертензия, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ТШХ – тест 6 – минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, NT-proBNP - концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ИКЧ – индекс курящего человека пачка/лет, ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, SpO₂ - уровень насыщения крови кислородом, SpO₂ после ТШХ, % – уровень насыщения крови кислородом после проведения теста 6- минутной ходьбы.

Пациенты 1 и 2 групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, тяжести течения ХСН, а также по дозам базисной терапии, принимаемой в связи с сердечной недостаточностью (эналаприл 2,5-10 мг., бисопролол 2,5-5 мг., торасемид 2,5-5,0 мг., спиронолактон

25-50 мг., ацетилсалициловая кислота 100 мг., аторвастатин 20 мг/сут.). Пациентам ХСН и ХОБЛ дополнительно назначались Олодатерола гидрохлорид/тиотропий бромид (2,5 мкг/2,5 мкг/сут.) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут.), Будесонид/формотерол (160,0/4,5 мкг/сут.). Во II этап исследования включено 60 пациентов с ХСН I-II А стадии, II-III ФК и ХОБЛ I – III степени ограничения воздушного потока в стадии ремиссии согласно клиническим рекомендациям РРО от 2024г. [55]. У всех больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда давностью от года до 5 лет. Больные были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, возрасту, уровню систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), ФК ХСН, длительности ХСН и ХОБЛ, а также по принимаемым дозам базисной терапии хронической сердечной недостаточности. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа - основная (n - 30 пациентов) с ХСН и ХОБЛ принимали в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний в дозировке 1000 мг/сутки, 2-я группа - контрольная (n - 30 пациентов) находилась только на базисной терапии ХСН и ХОБЛ. Период наблюдения за пациентами составил 12 недель. Исходно и через 12 недель терапии пациентам обеих групп проводили анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей в объеме I этапа, а также оценивали степень выраженности одышки по шкале The Modified Medical Research Council Scale (mMRC), качество жизни больных ХСН изучали с помощью Миннесотского опросника, с сопутствующей ХОБЛ с помощью COPD Assessment Test (CAT – теста), рассчитывался индекс BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) (рис. 2.1). Исследование было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 193-2014 от 26 марта 2014 года). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие до начала выполнения любых процедур.



1 гр. ХСН +ХОБЛ (n – 60)

Базисная терапия ХСН:

эналаприл 2,5-10 мг.+ бисопролол 2,5-5 мг.+ торасемид (2,5 мг. - 5 мг.)+ спиронолактон 25-50 мг.+ацетилсалициловая кислота 100 мг.± аторвастатин 20мг/сут.

Базисная терапия ХОБЛ:

Олодатерола гидрохлорид/тиотропий бромид (2,5 мкг/2,5 мкг/сут.) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут.), Будесонид/формотерол



Основная группа (n – 30)
Базисная терапия ХСН и ХОБЛ

+ Мельдоний 1000 мг/сут.

Контрольная группа (n=30)
Базисная терапия ХСН и ХОБЛ.

2 гр. ХСН изолированная (n – 63)

Базисная терапия ХСН:

эналаприл 2,5-10 мг.+ бисопролол 2,5-5 мг.+ торасемид (2,5 мг. - 5 мг.)+ спиронолактон 25-50 мг.+ацетилсалициловая кислота 100 мг. аторвастатин 20мг/сут.

Рисунок 2.1 Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

1. Клиническое обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике (в дальнейшем измерения производились на той руке, где АД исходно было выше) [93], подсчет ЧСС.
2. Стадию ХСН устанавливали согласно клиническим рекомендациям РКО 2022г. [35]. Функциональный класс (ФК) ХСН устанавливали согласно клиническим рекомендациям ОССН – РКО – РНМОТ. Для уточнения функционального класса ХСН был использован тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), для оценки клинического состояния использовали шкалу ШОКС (модификация Мареева) [34].
3. Функцию внешнего дыхания (ФВД) определяли на аппарате SPIROSOFT FUKUDA 3000 (Япония). Определяли объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), ЖЕЛ% – жизненная емкость легких, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ФЖЕЛ, мгновенную объемную скорость в момент выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅). Степень ограничения воздушного потока устанавливали согласно классификации GOLD 2021г. [107]. Рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ). У больных с сопутствующей ХОБЛ оценивали тяжесть одышки по шкалам: Borg, MRC (The Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale) [55, 90, 96].
4. Индекс BODE рассчитывался для прогнозирования риска смертности больных от ХОБЛ (Body mass index (индекс массы тела), Obstruction (обструкция дыхательных путей), Dyspnea (одышка), Exercise (толерантность к упражнениям)) [55].
5. Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) исходно и после ТШХ оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со

спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК – ОП (Россия) [6].

6. Регистрация и анализ электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях.

7. Оценку структурно-функциональных параметров сердца проводили на аппарате «Siemens Sonoline» G50 (Германия), позволяющим работать в М и В режимах. При проведении Эхо – КГ оценивали следующие параметры: линейные размеры полостей сердца правого (ПП) и левого предсердий (ЛП), правого желудочка (ПЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). ММЛЖ рассчитывалась по формуле ASE [150].
$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(\text{МЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$$
, где МЖПд — ширина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖд — толщина задней (нижнелатеральной) стенки ЛЖ в конце диастолы. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:
$$\text{ОТС} = \text{ТЗСЛЖд} \cdot 2 / \text{КДР}$$
. ИММЛЖ (г/м^2) рассчитывали, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Стела). Пограничные значения: для женщин - 95 г/м^2 , для мужчин - 115 г/м^2 , согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ 2019 года, Европейского общества кардиологов 2018 года [93, 105]. Нормальной геометрией ЛЖ считалось сочетание нормального ИММЛЖ и ОТС ЛЖ менее 0,43. Выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: концентрическое ремоделирование (КР) – нормальный ИММЛЖ, индекс ОТС превышает 0,43; концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ – повышенные значения ИММЛЖ, индекс ОТС, превышает 0,43; эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ – повышенные значения ИММЛЖ, индекс ОТС менее 0,43 [105, 151]. Для определения систолической функции сердца определяли ФВ ЛЖ по Simpson. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) $>50\%$, хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ХСНпФВ) $40\% - 49\%$,

хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) <40% [92]. Диастолическую функцию ЛЖ анализировали, согласно Национальным рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению сердечной недостаточности 2018 года, выделяли три типа дисфункции наполнения ЛЖ: I тип - с замедленной релаксацией, II тип - псевдонормальный, III тип - рестриктивный, которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции [34, 152].

8. Вариабельность ритма сердца (ВРС) исследовали с помощью программного модуля Поли-Спектр-Ритм (Поли-Спектр-8/Е (Россия). Оценивали кратковременные (5-минутные) записи электрокардиограммы в положении пациента лежа на спине [4]. Запись ВРС проводилась в состоянии полного покоя. Перед проведением исследования в течение 10 минут пациенты находились в положении лежа, затем записывались данные ВРС в положении пациента лежа на спине и во время активной ортостатической пробы (АОП). АОП позволяла оценить функциональные резервы вегетативной регуляции сердечной деятельности. Временной анализ оценивался по показателям: SDNN - стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R-R, pNN50 (%) - процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD (мс) - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. По изменениям показателей: RMSSD и pNN50 изучали изменения влияния парасимпатического отдела нервной регуляции. Также определяли минимальный и максимальный R-R интервал (R-R min и R-R max). Для оценки напряженности регуляторных систем оценивали (SI) – стресс – индекс и ИН – индекс напряженности. ИН рассчитывали по формуле: $AMo/Mo \times 2 \times (R-R \max - R-R \min)$. В зависимости от величины ИН (в положении лежа на спине) выделяли типы вегетативного тонуса: ваготония (ИН <30), эйтония (ИН = 30 - 90), симпатикотония (ИН = 90 - 160), гиперсимпатикотония (ИН >160) [46]. Спектральный анализ применялся для определения вклада периодических составляющих в динамику изменения ЧСС (TP - суммарная мощность спектра ВРС; LF/ HF - коэффициент вагосимпатического баланса; ULF % -

ультранизкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; VLF % - очень низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; LF % - низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; HF % - высокочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний) [4].

9. Эластичность магистральных артерий изучали с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в стандартных условиях с помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия). Определяли СРПВ по сосудам эластического (СРПВ Сэ.) и мышечного (СРПВ См.) типам. Рассчитывалось отношение расстояния между точками расположения датчиков ко времени прохождения пульсовой волны на каротидно - феморальном и каротидно-радиальном сегментах соответственно.

10. Микроциркуляцию кожи анализировали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии в коже II пальца правой руки со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (НПО «Лазма», Россия). Оценивали регуляцию микрокровотока и показатели микроциркуляции с учетом общепринятых рекомендаций [38, 41]. При анализе регуляции микроциркуляции (МКЦ) учитывались следующие показатели: процент частоты встречаемости показателя микроциркуляции - (ПМ) и резервного кровотока крови (РКК) в пределах нормы, процент устойчивости регуляции микрокровотока, процент активности МКЦ в пределах нормы, проценты активности эндотелиального компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), проценты активности нейрогенного компонента в регуляции МКЦ (снижение активности, пределы нормы, повышение активности), процент частоты встречаемости нормального венозного оттока и потребления кислорода тканями в пределах нормы, проценты частоты встречаемости нарушений регуляции МКЦ при проведении дыхательной пробы (снижение и повышение активности, отсутствие изменений). Изучали следующие показатели МКЦ: ПМ и его коэффициент вариации (K_v), среднюю величину

перфузии в микроциркуляторном русле на исследуемом участке за определенный промежуток времени (М), оценивали вклад нейrogenного (Ан), миогенного (Ам), эндотелиального (Аэ) и дыхательного (Ад) компонентов тонуса микрососудов [38, 41]. Для анализа ритмических компонентов нейrogenных, миогенных, эндотелиальных, дыхательного ритма использовали соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к СКО (Ан/СКО, Ам/СКО, Аэ/СКО, Ад/СКО), что позволяло исключить действие нестандартных условий проведения исследований, ввиду того, что средняя модуляция кровотока (СКО) и увеличение или уменьшение амплитуды (А) происходит однонаправлено [41]. Для оценки резервных возможностей МКЦ с анализом РКК проводили окклюзионную пробу (ОП). Артериоловеноулярный рефлекс характеризовали при помощи проведения дыхательной пробы (индекс дыхательной пробы - ИДП). Эндотелиальная функция микрососудистого русла анализировалась с помощью показателя, характеризующего эндотелий-зависимую вазодилатацию, расчетного эндотелий-зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ). ЭЗКТ зависит от уровня среднего артериального давления, среднего уровня перфузии, СКО и амплитуды эндотелиальных колебаний. На основании показателя микроциркуляции на исходной ЛДФ-грамме и резервного капиллярного кровотока (РКК) при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции. Были выделены типы микроциркуляции: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический [38].

11. Исследование эндотелиальной функции. Сосудистый компонент эндотелиальной функции изучали после проведения окклюзионной пробы плечевой артерии в течение 3 минут с помощью двух методов: при использовании лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции крови на аппарате ЛАКК ОП (НПО «Лазма», Россия) исследовали параметры М в перфузионных единицах (пф.ед.) и резерв капиллярного кровотока – РКК%. В зависимости от соотношения М в покое и РКК при проведении окклюзионной пробы, выделяли типы микроциркуляции: гиперемический, спастический и нормоциркуляторный [39]. С помощью аппаратно-програмного комплекса «Поли-Спектр-8/Е» (Россия) в

стандартных условиях эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали путем анализа изменений скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВ См.) на фоне пробы с реактивной гиперемией. Нормой считалось снижение СРПВ См. после окклюзионной пробы не менее 20% от исходного. Парадоксальной реакцией считалось увеличение СРПВ См. после окклюзии плечевой артерии в течение 3 минут, в сравнении с СРПВ См. в состоянии покоя [26, 67]. Плазменный компонент эндотелиальной функции изучали по концентрации метаболитов NO и ЭТ-1 в сыворотке крови. NO – определяли колориметрическим методом по совокупности NO^{3-} и NO^{2-} с помощью реакции Грисса (R&D Systems, США&Канада), уровень ЭТ-1 – количественным сэндвич-иммуноферментным методом (R&D Systems, США & Канада). Референсные значения в сыворотке крови метаболитов NO: 13- 97 мкмоль/л, для ЭТ-1: 0,03-1,92 пг/мл.

12. Концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме изучали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia) на биохимическом анализаторе. Результаты измерений выражались в пг/мл [73, 124].

13. Липидный спектр изучали энзиматическим колориметрическим методом (АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн»). Оценивали содержание общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), с последующим расчетом индекса атерогенности (ИА). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле Климова Н.А.: $\text{ИА} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}$. Для расчета метаболического индекса (МИ) использовали формулу Ройтберга $\text{МИ} = [\text{ТГ натошак (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натошак (ммоль/л)}] / \text{ХС ЛПВП}^2 \text{ натошак (ммоль/л)}$ [16].

14. Уровень глюкозы в венозной крови анализировали по уровню глюкозы в венозной крови натошак унифицированным колориметрическим глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Нормальными значениями считали цифры <6,1 ммоль/л.

15. Для оценки качества жизни больных использовали: Миннесотский опросник, определяющий качество жизни у больных ХСН. Учитывались: физический, психологический, общий и медицинский компоненты. Физические компоненты: трудности со сном, необходимость отдыха днем, трудности работы по дому, чувство нехватки воздуха, усталость, трудности поднимания по лестнице, трудности с нахождением вдали от дома, невозможность заниматься спортом и хобби, трудности в общении с членами семьи и друзьями. Психологические компоненты: чувство бремени для родственников и друзей, потеря самоконтроля, беспокойство, трудности с концентрацией внимания и запоминания, депрессия. Общие компоненты: трудности с зарабатыванием денег на жизнь, сложности сексуальной жизни, меньшее употребление любимой пищи. Медицинские компоненты: медицинские расходы, отек лодыжек ног, необходимость госпитализаций, побочное действие лекарств [66, 91]. САТ – тест (COPD Assessment Test), оценивающий качество жизни больных ХОБЛ: 0-10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 11-20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 21-30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 31-40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента [96].

16. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, а Q_{25} и Q_{75} - процентиля соответственно, для качественных показателей – частоты встречаемости (%). Сравнение данных двух независимых выборок по количественному показателю изучали с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ полученных результатов до и после лечения в каждой группе проводился по критерию Вилкоксона. Качественные признаки оценивали с использованием точного метода Фишера. Для прогностического моделирования использовали множественный линейный регрессионный анализ и парный регрессионный анализ. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Глава 3. Особенности показателей функции внешнего дыхания, сатурации, структурно – функциональных параметров сердца, variability ритма сердца, состояния магистральных артерий, микроциркуляции, эндотелиальной функции, липидного и углеводного обменов, качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

3.1 Особенности показателей функции внешнего дыхания и сатурации у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Проведено проспективное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах, в которое было включено 123 пациента, в возрасте 45 - 70 лет. 1 группа (основная - 60 человек) была представлена пациентами с ХСН ишемического генеза I - II стадии, II–III функционального класса [92] и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021) вне обострения, 2 группа (контрольная - 63 пациента), с изолированной ХСН ишемического генеза I - II стадии, II–III функционального класса. У всех больных, включенных в исследование в анамнезе, был перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ) давностью от 1 года до 5 лет. Исходная клинико - демографическая характеристика и базисная терапия пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Исходная клинико - демографическая характеристика и базисная терапия включенных больных

Переменная	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Количество больных	60	63	0,732
Возраст, лет	64 [61; 67]	65 [60; 70]	0,577
ИМТ	29,7 [26,1; 34,2]	30,4 [26,5; 33,3]	0,814
Женщины, n (%)	11 (18,4%)	10 (15,8%)	0,701
Мужчины, n (%)	49 (81,6%)	53 (84,1%)	0,712
АГ, % больных	100	100	1,000
САД, мм рт.ст.	130,0 [120; 140]	130,0 [120; 130]	0,703
ДАД, мм рт.ст.	80,0 [75; 80]	80,0 [75; 80]	0,760
ЧСС, уд/мин.	67 [60; 72]	64 [59; 71]	0,726
Длительность ХСН, лет	2,0 [1; 4]	2,0 [1; 5]	0,262
ФК ХСН	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,211
ТШХ, м	320,0 [250,0;340,0]	320,0 [275,0;350,0]	0,161
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 6,5]	5,0 [4,0; 7,0]	0,160
NT-proBNP, пг/мл	231,7 [187,2; 383,0]	227,1 [164,4; 300,8]	0,270
ИКЧ, лет	30,0 [0; 40]*	15,0 [0; 27,5]	p<0,01
Эналаприл, мг/сут.	5,0 [5,0; 10,0]	5,0 [5,0; 10,0]	0,476
Бисопролол, мг/сут.	2,5 [2,5; 5,0]	5,0 [2,5; 5,0]	0,343
Спиронолактон, мг/сут.	25,0 [25,0; 50,0]	25,0 [25,0; 50,0]	0,875
Торасемид, мг/сут.	5,0 [2,5; 5,0]	5,0 [2,5; 5,0]	0,366
Аторвастатин, мг/сут.	20 [10,0; 20,0]	20 [10,0; 20,0]	0,280
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут.	100 [75; 100]	100 [75; 100]	0,676
Ивабрадин, мг/сут., % больных	5,0 [5,0; 7,5] 6,6%	6,2 [5,0; 7,5] 6,3%	0,730

Примечания: * – разница между группами при $p < 0,05$, ИМТ - индекс массы тела, АГ - артериальная гипертензия, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ТШХ – тест 6 – минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, NT-proBNP - концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ИКЧ – индекс курящего человека пачка/лет.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести течения ХСН, концентрации NT-proBNP, характеру проводимой базисной терапии ХСН. Пациентам ХСН и ХОБЛ дополнительно назначались Олодатерола гидрохлорид/тиотропий бромид (2,5 мкг/2,5 мкг/сут.) или титотропия бромид (0,0225 мг/сут.), Будесонид/формотерол (160,0/4,5 мкг/сут.). Отмечены достоверные различия между группами по показателю индекса курящего человека (ИКЧ). В

группе больных с ХСН и ХОБЛ ИКЧ был статистически значимо выше в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.

При изучении показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в обеих группах, выявлены достоверные различия по всем параметрам, что было опосредовано наличием сопутствующей ХОБЛ в основной группе больных (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 - Показатели ФВД и уровень насыщения крови кислородом в изучаемых группах

Переменная	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
ФЖЕЛ, %	58,0 [46,0; 71,5]*	85,0 [76,0; 89,0]	p<0,01
ОФВ ₁ , %	53,0 [41,0; 64,5]*	90,0 [83,0; 95,0]	p<0,01
ЖЕЛ, %	69,5 [55,5; 77,0]*	88,0 [78,0; 93,0]	p<0,01
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65,0 [58,5; 67,0]*	88,0 [84,0; 93,0]	p<0,01
МОС ₂₅ , %	37,0 [25,0; 52,5]*	94,0 [72,0; 109,0]	p<0,01
МОС ₅₀ , %	30,0 [19,0; 41,0]*	93,0 [77,0; 106,0]	p<0,01
МОС ₇₅ , %	34,0 [25,5; 43,0]*	78,0 [70,0; 103,0]	p<0,01
SpO ₂ , %	96,0 [95; 97]*	97,0 [96; 98]	p<0,01
SpO ₂ после ТШХ, %	93,0 [91,0; 93,0]*	95,0 [94; 95]	p<0,01

Примечания: *— достоверность различий между группами при p<0,05, ФЖЕЛ % – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ % – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ % – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ % – форсированная жизненная емкость легких, МОС₂₅ % – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС₅₀ % – мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС₇₅ % – мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом, SpO₂ после ТШХ, % – уровень насыщения крови кислородом после проведения теста 6- минутной ходьбы.

Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) исходно был статистически значимо ниже в основной группе больных (96,0%), в сравнении с пациентами с изолированной ХСН (97,0%). Также в этой группе было отмечено достоверное снижение уровня насыщения крови кислородом после проведения ТШХ на 3,1% (96,0% исходно vs 93,0% после ТШХ; p<0,01), в сравнении с больными с изолированной ХСН, где SpO₂ после ТШХ уменьшилась на 2,0% (97,0% исходно vs 95,0% после ТШХ; p>0,05).

У больных с ХСН и ХОБЛ были установлены достоверные корреляционные связи средней силы между показателями ФВД и уровнем насыщения крови

кислородом: SpO_2 и $ОФВ_1$ ($r=0,32$), SpO_2 и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r=0,32$), SpO_2 и проходимость крупных бронхов - $МОС_{25}$ ($r=0,38$), SpO_2 и проходимость бронхов среднего калибра - $МОС_{50}$ ($r=0,36$), SpO_2 и проходимость мелких бронхов - $МОС_{75}$ ($r=0,35$), выявлены статистически значимые корреляционные взаимоотношения слабой силы между SpO_2 после ТШХ и $МОС_{25}$ ($r=0,25$). Полученные результаты позволяют предположить, что у больных с ХСН и ХОБЛ, гипоксия органов и тканей связана, прежде всего, с нарушением ФВД. У пациентов с изолированной ХСН не были выявлены корреляционные связи между показателями ФВД и уровнем SpO_2 .

После проведения теста 6 – минутной ходьбы у пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечалось статистически значимое снижение уровня насыщения крови кислородом в сравнении с исходными показателями сатурации, чего не наблюдалось в группе больных с изолированной ХСН.

Таким образом, при одинаковой тяжести течения ХСН в обеих группах, уровень гипоксии был наиболее выражен в группе больных с ХСН и ХОБЛ.

3.2 Особенности структурно – функционального состояния сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Для оценки структурно - функциональных параметров сердца, всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование. Статистически значимых различий по значению систолической функции (ФВ ЛЖ%) в обеих группах не наблюдалось. ФВ ЛЖ% в основной группе с ХСН и ХОБЛ составила 48,5%, в группе с изолированной ХСН - 52,0%.

При анализе структурно – функциональных параметров правых отделов сердца у больных ХСН и ХОБЛ выявлены достоверно большие размеры правого предсердия (37,0 [34,5; 40,5] мм х 56,0 [47,0; 62,0] мм) и правого желудочка (39,0 [36,0; 41,5] мм), в сравнении с группой больных с изолированной ХСН, где размеры ПП (35,0 [34,0; 37,0] мм х 51,0 [45,0; 54,0] мм) и правого желудочка (28,0 [27,0; 34,0] мм) были меньше. Также, обращает на себя внимание статистически значимое увеличение градиента среднего давления в легочной артерии у больных с ХСН и ХОБЛ (31,0 [25,0; 37,0] мм рт.ст.), в сравнении с пациентами с изолированной ХСН (14,0 [12,0; 20,0] мм рт.ст.). Данные представлены в таблице № 3.2.1.

Таблица 3.2.1 - Структурно – функциональные параметры сердца в изучаемых группах

Переменная	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
ФВ ЛЖ, %	48,5 [42,0; 54,5]	52,0 [44,0; 57,0]	0,126
Частота встречаемости сохраненной ФВ, % больных	45,0	58,0	0,149
Частота встречаемости промежуточной ФВ, % больных	38,3	29,0	0,274
Частота встречаемости сниженной ФВ, % больных	16,7	13,0	0,563
ЛП поперечный размер, мм	38,0 [36,0; 42,5]	37,0 [35,0; 41,0]	0,341
ЛП продольный размер, мм	55,0 [54,0; 58,0]	54,0 [50,0; 57,0]	0,08
ПП поперечный размер, мм	37,0 [34,5; 40,5]*	35,0 [34,0; 37,0]	p<0,01
ПП продольный размер, мм	56,0 [47,0; 62,0]*	51,0 [45,0; 54,0]	p<0,01
ПЖ, мм	39,0 [36,0; 41,5]*	28,0 [27,0; 34,0]	p<0,01
Градиент среднего давления в легочной артерии, мм рт.ст.	31,0 [25,0; 37,0]*	14,0 [12,0; 20,0]	p<0,01
КДР ЛЖ, мм	54,5 [48,5; 58,0]	52,0 [47,0; 57,0]	0,254
КСР ЛЖ, мм	37,5 [35,0; 43,0]	35,0 [32,0; 40,0]	0,073
ТЗСЛЖ, мм.	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 11,5]	0,375
МЖП, мм.	11,0 [10,0; 12,5]*	10,5 [10,0; 11,6]	0,037
DT, мс	200,0 [172,5; 230,0]*	225,0 [200,0; 270,0]	p<0,01
IVRT, мс	130,0 [102,5; 150,0]	140,0 [115,0; 150,0]	0,290
Е/А, у.е.	0,8 [0,6; 1,5]	0,8 [0,7; 1,3]	0,989
ИММЛЖ, г/м ²	114,5 [98,1; 135,5]*	102,7 [88,8; 120,6]	0,030
ММЛЖ, г	233,8 [188,1; 288,5]*	204,0 [181,4; 241,9]	0,034

Продолжение таблицы 3.2.1

Переменная	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Нормальная геометрия ЛЖ (НГ), % больных	23,3%	23,8%	0,947
Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР), % больных	26,6%	38,0%	0,177
Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ), % больных	11,6%	14,2%	0,712
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ), % больных	38,5%*	24,0%	0,041
Патологические типы ремоделирования ЛЖ, (КГ ЛЖ +ЭГ ЛЖ), % больных	50,1%	38,2%	0,091
ДД норма, % больных	0	0	-
ДД I тип, % больных	78,3%*	95,2	p <0,01
ДД II тип, % больных	21,7%*	4,8	p <0,01
ДД III тип, % больных	-	-	

Примечания: * – достоверность различий между группами при $p < 0,05$, ФВ ЛЖ% - фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, DT - время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT - время изоволюметрического расслабления, Е/А - соотношение максимальной скорости раннего быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости позднего наполнения левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка, КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ДД - диастолическая дисфункция.

Достоверно большие размеры правого предсердия, правого желудочка и статистически значимое повышение градиента среднего давления в легочной артерии у больных основной группы обусловлены наличием сопутствующей ХОБЛ [121].

У больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН, отмечалось статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН (11,0 мм. vs 10,5 мм.). Также, в основной группе больных отмечалось достоверно большие

значения ММЛЖ (233,8 г) и ИММЛЖ (114,5 г/м²), в сравнении с группой контроля, где ММЛЖ составила 204,0 г, а ИММЛЖ - 102,7 г/м².

В обеих группах наблюдалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). В основной группе больных ГЛЖ встречалась в 50,1% случаев, в группе с изолированной ХСН – 38,2% ($p=0,09$). Прогностически неблагоприятная - эксцентрическая ГЛЖ статистически значимо чаще встречалась в 1 группе больных (38,5%), в сравнении с пациентами 2 группы (24,0%).

Средние значения ФВ ЛЖ% между собой в обеих группах не различались. В изучаемых группах была выявлена диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ I и II типов. ДД I типа составила 78,3% в группе пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ, в группе с изолированной ХСН - 95,2%, ($p<0,01$). II тип ДД в основной группе наблюдался достоверно чаще (21,7%), в сравнении с группой сравнения (4,8%), ($p<0,01$). ДД III типа отсутствовала в обеих группах.

Таким образом, при статистически сравнимых значениях ФК сердечной недостаточности в обеих группах – у больных с ХСН и ХОБЛ обнаружены достоверно более значимые неблагоприятные изменения структурно – функциональных параметров сердца, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.

3.3 Особенности показателей вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдается перестройка работы вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатической нервной регуляции. Сочетанная активация симпатической нервной системы у пациентов с

ХСН и ХОБЛ может приводить к развитию злокачественных аритмий и возникновению внезапной сердечной смерти [7, 8, 9, 65, 81, 118, 132, 170].

У пациентов обеих групп выявлялся ригидный ритм ($SDNN < 50$ мс). В 1 группе пациентов частота встречаемости $SDNN$ фон < 50 мс составила 73,3%, во 2 группе – 70,0%. При этом, в основной группе больных наблюдалось статистически более значимое снижение показателей variability ритма сердца: $SDNN$ фон - 33,5 мс, CV фон - 3,1%, TP фон - 1185,0 мс² в сравнении с больными группы контроля, где $SDNN$ фон составил 35,0 мс, CV фон - 3,8%, TP фон - 1364,0 мс². Полученные данные могут свидетельствовать о преобладании действия симпатической нервной системы у больных с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.

Статистически значимо низкое значение показателя $pNN50$ фон (1,1%) в основной группе больных, в сравнении с группой контроля (2,7%) свидетельствует о снижении активности парасимпатического отдела нервной системы.

Преобладание активности симпатической нервной системы, способствует нарастанию напряженности регуляторных систем, что выражалось в статистически значимом увеличении показателей SI фон (229,7 у.е.) и IN фон (161,7 у.е.) в основной группе больных в сравнении с группой контроля, где SI составил - 138,9 у.е., IN фон - 134,8 у.е. ($p < 0,05$), (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 - Показатели variability сердечного ритма в изучаемых группах в фоновом режиме

Показатель	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
$SDNN$ фон, мс	33,5 [19,0; 47,0]*	35,0 [27,0; 55,0]	0,044
$SDNN$ фон < 50 мс, n (%)	73,3 %	70,0 %	0,684
CV фон, %	3,1 [2,0; 5,1]*	3,8 [2,7; 5,6]	0,029
TP фон, мс ²	1185,0[520,0;1863,0]*	1364,0[750,0; 3312,0]	0,024
LF/HF фон, у.е.	0,7 [0,48;1,3]	0,8 [0,5; 1,3]	0,358
ULF фон, %	15,4 [9,4; 26,5]	18,4 [8,2; 31,9]	0,795
VLF фон, %	13,8 [9,0; 26,8]	17,2 [9,7; 28,6]	0,430
LF фон, %	23,9 [17,8; 33,0]	25,6 [18,0; 33,4]	0,828
HF фон, %	35,8 [18,4; 51,3]	28,9 [15,7; 46,0]	0,347

Продолжение таблицы 3.3.1

Показатель	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
(SI) фон, у.е.	229,7 [96,7; 528,5]*	138,9 [79,3; 265,1]	0,012
pNN50 фон, %	1,1 [0,0; 5,6]*	2,7[0,9; 14,4]	0,034
RMSSD фон, мс	25,0 [13,0; 47,0]	22,0 [15,0; 49,0]	0,990
RMSSD фон <20 мс,п (%)	40,3%	34,6%	0,513
ИН фон, у.е.	161,7 [81,4; 435,1]*	134,8 [58,9; 220,7]	0,039

Примечания: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$, SDNN фон — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; CV фон % - коэффициент вариации; TP фон - суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF фон - коэффициент вагосимпатического баланса; ULF фон % - ультранизкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; VLF фон % - очень низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; LF фон % - низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; HF фон % - высокочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; SI фон - индекс напряжения регуляторных систем; pNN50 фон % - процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD фон - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН фон – индекс напряжения.

При оценке фонового состояния ВРС в изучаемых группах установлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости больных с гиперсимпатикотонией в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ (51,0%), в сравнении с больными с изолированной ХСН (34,5%). Полученные данные, также свидетельствуют о наличии у пациентов основной группы преобладания активности симпатического отдела нервной системы. По – видимому, в связи с этим отмечалась наибольшая напряженность регуляторных систем наряду со снижением активности парасимпатического отдела нервной регуляции у больных с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 - Фоновое состояние вегетативной нервной системы в изучаемых группах

Тип вегетативного тонуса	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Ваготония (ИН <30), %	9,0	16,3	0,112
Эйтония (ИН=30-90), %	27,3	27,4	0,495
Симпатикотония (ИН=90-160), %	12,7	21,8	0,091
Гиперсимпатикотония (ИН>160), %	51,0*	34,5	0,032

Примечания: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ИН – индекс напряжения.

При проведении ортостатической пробы у больных с ХСН и ХОБЛ отмечались достоверно более низкие показатели SDNN орто (27,7мс) и CV орто (3,2%), в сравнении с группой контроля, где SDNN орто составил 36,5мс, CV орто - 4,5%. Выявленные различия могут свидетельствовать о более выраженном снижении вариабельности сердечного ритма в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ и статистически значимом нарастании активности симпатического отдела нервной системы в виде увеличения: индекса напряжения (ИН орто = 269,9 у.е.), напряженности регуляторных систем- (SI орто - 293,6 у.е.), в сравнении с пациентами с изолированной ХСН, где ИН орто составил 157,6, SI орто - 209,5 у.е. На фоне гиперсимпатикотонии, напряженности регуляторных систем в положении стоя у больных с ХСН и ХОБЛ установлено снижение активности парасимпатической регуляции, выражающееся в уменьшении pNN50 орто (0,5%), в сравнении с группой контроля (pNN50 орто -1,1%; $p_{1-2}=0,035$). Отмечено достоверное увеличение HF% орто в основной группе больных (19,3%), в сравнении с группой контроля (HF орто - 9,6%), статистически значимое снижение индекса вагосимпатического баланса (-1,1%), в сравнении с группой контроля, где LF/HF орто составил 2,0%. Данные представлены в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 - Показатели вариабельности сердечного ритма в изучаемых группах при проведении ортостатической пробы

Показатель	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
SDNN орто, мс	27,5 [21,0; 47,0]*	36,0 [26,0; 55,0]	0,021
SDNN орто <50 мс, n (%)	75,8%	70,9%	0,539
CV орто, %	3,21 [2,4; 5,8]*	4,5 [3,0; 7,2]	0,030
TP орто, мс ²	524,0 [330,0; 1511]*	970,0 [485,0; 1982,0]	0,043
LF/ HF орто, у.е.	1,14 [0,54; 2,35]*	2,0 [0,9; 3,8]	0,019
ULF орто, %	34,1 [8,7; 49,0]	32,8 [15,9; 47,5]	0,748
VLF орто, %	16,6 [9,8; 25,7]	18,7 [11,7; 25,7]	0,202
LF орто, %	24,4 [12,1; 32,5]	23,5 [11,1; 36,0]	0,367
HF орто, %	19,3 [6,9; 46,0]*	9,6 [5,6; 28,2]	0,038
(SI), у.е.	293,6 [116,1; 591,0]*	209,5 [78,8; 296,7]	0,033
pNN50, %	0,5 [0,0; 1,7]*	1,1 [0,3; 2,9]	0,035
RMSSD, мс	17,0 [10,0; 64,0]	17,5 [11,0; 51,0]	0,911
RMSSD <20 мс, n (%)	50,8%	51,9%	0,902

Продолжение таблицы 3.3.3

Показатель	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
ИН2, у.е.	269,9 [88,2; 444,1]*	157,6 [51,56; 279,7]	0,036
ИН2/ИН1	1,2 [0,3; 2,7]	1,4 [0,6; 2,5]	0,449

Примечания: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$, SDNN орто — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; CV орто % - коэффициент вариации; TP орто - суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF орто - коэффициент вагосимпатического баланса; ULF орто % - ультранизкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; VLF орто % - очень низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; LF орто % - низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; HF орто % - высокочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; SI орто - индекс напряжения регуляторных систем; pNN50 орто % - процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD орто - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН орто – индекс напряжения.

У пациентов с ХСН и ХОБЛ были обнаружены достоверные корреляционные связи между показателями ВРС в фоновом режиме и параметрами ФВД: ЖЕЛ% и ИНфон ($r = -0,27$), SDNNфон ($r = 0,24$), CVфон ($r = 0,20$), RMSSDфон ($r = 0,26$), ULFфон ($r = -0,28$); ОФВ₁/ФЖЕЛ % и VLFфон ($r = -0,19$), LFфон ($r = 0,20$).

Выявлены статистически значимые связи между показателями ВРС в фоновом режиме и уровнем NT-проBNP в крови у больных ХСН и ХОБЛ: NT-проBNP и SIфон ($r = 0,35$), ИНфон ($r = 0,30$), SDNNфон ($r = -0,32$), CVфон ($r = -0,28$), TPфон ($r = -0,36$), VLFфон ($r = 0,34$), RMSSDфон ($r = -0,23$), кроме того, показателями ВРС и уровнем насыщения крови кислородом: VLFфон и SpO₂% ($r = 0,16$), LFфон и SpO₂% ($r = 0,19$). При оценке корреляционных взаимоотношений при положении пациентов стоя в основной группе больных наблюдались статистически значимые связи между SIорто и ЖЕЛ% ($r = -0,29$), ОФВ₁ ($r = -0,31$), МОС₅₀ ($r = -0,26$).

3.4 Особенности состояния магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Снижение эластичности магистральных артерий характерно для больных ХСН [69, 120, 131, 162], поэтому в обеих изучаемых группах определялось увеличение жесткости сосудов. «Золотым стандартом» для определения жесткости артериальной стенки является оценка скорости распространения каротидно-феморальной пульсовой волны (СРПВ). При анализе ригидности магистральных артерий в основной группе пациентов выявлено достоверное увеличение СРПВ Сэ до 9,9 м/с и СРПВ См до 9,6 м/с в основной группе больных, по сравнению с группой контроля, где СРПВ Сэ составил 8,6 м/с, а СРПВ См- 8,9 м/с, ($p < 0,05$).

Процент больных с СРПВ Сэ > 10 м/с. и СРПВ См > 10 м/с. статистически значимо чаще наблюдался в 1 группе, в сравнении со 2 группой (48,3% vs 30,1%) и (40,0% vs 25,3%) соответственно. Данные представлены в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 - Показатели состояния магистральных артерий в изучаемых группах

Переменная	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
СРПВ Сэ, м/с	9,9 [8,6; 11,4]*	8,6 [8,0; 10,2]	0,001
СРПВ Сэ > 10 м/с, %	48,3*	30,1	0,038
СРПВ См, м/с	9,6 [8,5; 11,0]*	8,9 [7,6; 10,3]	0,019
СРПВ См > 10 м/с, %	40,0%*	25,3%	0,041
См/Сэ, м/с	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,8; 1,0]	0,321
Парадоксальные реакции при проведении окклюзионной пробы, %	20,0*	9,5	0,049

Примечания: * – достоверность различий между группами при $p < 0,05$, СРПВ Сэ. – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, СРПВ См. – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.

Отмечено достоверное увеличение частоты встречаемости парадоксальных реакций при проведении окклюзионной пробы в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ в сравнении с больными с изолированной ХСН (20,0% vs 9,5%) соответственно, что может свидетельствовать о более выраженных нарушениях эндотелиальной функции сосудов в группе пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ.

У пациентов основной группы были выявлены статистически значимые корреляционные связи между показателями жесткости магистральных артерий - СРПВ Сэ и возрастом ($r=0,30$), СРПВ Сэ и временем изоволюметрического расслабления-IVRT ($r= -0,34$), СРПВ См и ФВ ЛЖ ($r= -0,29$), СРПВ См и тестом 6-минутной ходьбы - ТШХ ($r= -0,32$), СРПВ См и шкалой одышки после проведения ТШХ - BORG ($r= 0,36$), СРПВ См и шкалой одышки по шкале Medical Research Council Scale – mMRC ($r= 0,29$).

Таким образом, у больных ХСН и ХОБЛ скорость распространения пульсовой волны была достоверно выше, как по сосудам эластического, так и мышечного типов в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. У больных с коморбидной патологией парадоксальная проба встречалась статистически значимо чаще, в сравнении с группой больных с изолированной ХСН, что свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции.

3.5 Особенности микроциркуляции у больных ХСН и ХОБЛ

Изменения микроциркуляторного русла вносят значительный вклад в развитие патологических процессов у больных, как с ХСН, так и ХОБЛ [144, 169].

Для изучения микроциркуляторных нарушений у пациентов с ХСН и ХОБЛ, и больных с изолированной ХСН анализировали регуляцию микрокровотока,

типы и показатели микроциркуляции (МКЦ). В обеих изучаемых группах пациентов были выявлены изменения функционирования микроциркуляторного звена. При коморбидности ХСН и ХОБЛ нарушения МКЦ встречались статистически значимо чаще.

При оценке регуляции микроциркуляторного русла были выявлены достоверные различия в основной группе больных по сравнению с группой контроля. Частота встречаемости резервного кровотока крови в пределах нормы после проведения окклюзионной пробы в группе больных с ХСН и ХОБЛ наблюдалась достоверно реже (26,6%), в сравнении с группой больных с изолированной ХСН (49,2%). Установлено статистически значимое преобладание нарушений активности микроциркуляторного русла в основной группе пациентов (66,7%), в сравнении с больными группы контроля (15,8%). Изменения регуляции МКЦ, обусловленные нарушениями эндотелиального компонента в 1 группе больных, встречались достоверно чаще (73,3%), в сравнении со 2 группой, где нарушения активности эндотелиального компонента выявлено в 54,0% случаев ($p=0,026$). Нарушения венозного оттока (застой, умеренные нарушения) в группе пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ наблюдались статистически значимо больше (78,4%) в сравнении с группой больных с изолированной ХСН (58,8%; $p=0,019$), (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1 - Регуляция МКЦ в изучаемых группах

Показатели	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
	Показатель микроциркуляции		
Пределы нормы, %	25,0	36,5	0,167
	Резервный кровоток крови		
Пределы нормы, %	26,6*	49,2	$p<0,01$
	Устойчивость регуляции		
Устойчивая, %	17,0	12,7	0,502
	Активность микроциркуляторного русла		
Пределы нормы, %	33,3*	84,2	$p<0,01$
Снижение активности, %	66,7*	15,8	$p<0,01$

Продолжение таблицы 3.5.1

Показатели	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Эндотелиальный компонент			
Снижение активности, %	35,0	23,8	0,172
Пределы нормы, %	26,7*	46,0	0,026
Увеличение активности, %	38,3	30,2	0,343
Нейрогенный компонент			
Снижение активности, %	15,0	9,5	0,351
Пределы нормы, %	51,7	51,0	0,938
Повышение активности, %	33,3	39,5	0,475
Миогенный компонент			
Снижение активности, %	28,4	28,6	0,980
Пределы нормы, %	61,6	57,1	0,611
Повышение активности, %	10,0	14,3	0,466
Венозный отток			
Застой, %	23,4	23,8	0,958
Пределы нормы, %	21,6*	41,2	0,019
Умеренные нарушения, %	55,0*	35,0	0,025
Потребление кислорода тканями			
Пределы нормы, %	30,0	25,4	0,568
Дыхательная проба			
Снижение активности, %	53,3	54,0	0,938
Не изменена, %	11,7	20,6	0,181
Повышение активности, %	35,0	25,4	0,245

Примечание: *- достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

При анализе типов МКЦ в исследуемых группах было выявлено достоверное преобладание патологического – гиперемического типа МКЦ в группе больных с ХСН и ХОБЛ (38,4%), в сравнении с группой пациентов с изолированной ХСН (23,8%). Данные представлены в таблице 3.5.2.

Таблица 3.5.2 - Типы микроциркуляции в изучаемых группах

Тип МКЦ	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Гиперемический тип	38,4%*	23,8%	0,040
Спастический тип	16,6%	19,0%	0,318
Нормоциркуляторный тип	45,0	57,2 %	0,088

Примечание: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$.

Анализ показателей МКЦ в основной группе пациентов выявил достоверно более высокие значения индекса дыхательной пробы (ИДП) - (48,0%), нейрогенного тонуса (13,8 перф. ед.) и миогенного тонуса (15,1 перф. ед.), в сравнении с группой контроля, где ИДП составил 32,6%, нейрогенный тонус – 11,7 перф. ед., миогенный тонус – 13,2 перф. ед. РКК в группе больных с ХСН и ХОБЛ был статистически значимо ниже (118,4%), в сравнении с группой с изолированной ХСН (127,6%). Увеличение миогенного тонуса микрососудов возможно связано с более выраженными изменениями магистральных артерий больных основной группы, так как СРПВ является пассивным фактором регуляции МКЦ [59]. Данные представлены в таблице 3.5.3.

Таблица 3.5.3 - Показатели МКЦ в изучаемых группах

Параметры МКЦ	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
ПМ, перф. ед.	24,6 [18,5; 27,5]	23,0 [19,5; 27,0]	0,633
М, перф. ед.	18,0 [14,7; 20,3]	18,1 [15,1; 21,0]	0,430
Кv, усл. Ед.	3,8 [2,9; 5,8]	4,4 [3,2; 8,2]	0,174
Ан/СКО, перф. ед.	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,4; 0,5]	0,198
Ам/СКО, перф. ед.	0,3 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]	0,655
Аэ/СКО, перф. ед.	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]	0,627
ИДП, %	48,0 [22,8; 64,1]*	32,6 [15,3; 56,4]	0,049
РКК, %	118,4 [109,8; 141,8]*	127,6 [115,8; 143,6]	$p < 0,01$
АД, перф. ед.	0,3 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	0,213
ЭЗКТ, перф. ед.	17,6 [11,3; 25,1]	17,1 [12,1; 22,9]	0,344
М нутритивная, перф.ед.	16,3 [11,3; 20,4]	16,3 [13,4; 21,9]	0,195
Ан, перф. ед.	2,6 [1,4; 3,7]	2,5 [1,5; 3,2]	0,902

Продолжение таблицы 3.5.3

Параметры МКЦ	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Ам, перф. ед.	2,7 [1,2; 3,5]	2,5 [1,3; 3,5]	0,838
Аэ, перф. ед.	1,8 [0,7; 2,8]	1,8 [1,1; 2,5]	0,997
Нейрогенный тонус, перф. ед.	13,8 [10,3; 18,4]*	11,7 [9,6; 14,7]	0,048
Миогенный тонус, перф. ед.	15,1 [12,7; 19,5]*	13,2 [10,8; 16,0]	0,014
ПШ, перф. ед.	1,0 [0,9; 1,4]	1,1 [0,8; 1,4]	0,838

Примечание: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ПМ – показатель микроциркуляции, М – средняя перфузия, К_v – коэффициент вариации, А_н – амплитуда нейрогенных колебаний, А_м – амплитуда миогенных колебаний, А_э – амплитуда эндотелиальных колебаний, СКО – среднее квадратичное отклонение, ИДП – индекс дыхательной пробы, РКК – резервный кровоток крови, А_д – амплитуда дыхательных волн, σ – модуляция кровотока, Н тонус – нейрогенный тонус, М тонус – миогенный тонус, ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса, М нутритивная – нутритивная перфузия, ПШ – показатель шунтирования.

При оценке параметров МКЦ в зависимости от типов микроциркуляции, также были выявлены статистически значимые различия между группами.

При анализе гиперемического типа МКЦ в основной группе больных на фоне достоверно высоких значений эндотелийзависимого компонента тонуса сосудов (табл. 3.5.4) отмечалось снижение средней перфузии МКЦ (М), в сравнении с группой контроля. Сниженный показатель М (средняя перфузия МКЦ) в основной группе больных, а также достоверно высокие значения ИДП, нейрогенного тонуса в сочетании с достоверно высокими значениями М нутритивного звена (М_н) свидетельствуют о застое крови в микроциркуляторном русле, о нарушении венозного оттока крови из МКЦ, нарушениях артериоло - веноулярного функционирования [38]. Достоверно более высокие значения эндотелийзависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ) в основной группе пациентов указывают на более выраженные нарушения функционирования эндотелия сосудистого русла [43], в сравнении с группой контроля. На фоне достоверно более неблагоприятных изменений микроциркуляции при гиперемическом типе МКЦ у больных ХСН и ХОБЛ, также наблюдалось

статистически значимое снижение показателя средней перфузии (М), свидетельствующего о снижении микрокровотока в органах и тканях.

На основании полученных данных установлено, что при патологическом – гиперемическом типе МКЦ в группе больных с ХСН и сопутствующей ХОБЛ отмечались достоверно более неблагоприятные изменения со стороны микрокровотока в сравнении с группой пациентов с изолированной ХСН. Данные представлены в таблице 3.5.4.

Таблица 3.5.4 - Показатели МКЦ при гиперемическом, спастическом, нормоциркуляторном типах микроциркуляции в изучаемых группах

ТИП МКЦ	Показатели МКЦ	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Гиперемический тип	ПМ, перф. ед.	26,6 [25,3; 30,5]	28,43 [24,5; 32,1]	0,442
	М, перф. ед.	19,3 [16,4; 21,0]*	21,2 [18,5; 22,0]	0,038
	Kv, усл. Ед.	3,2 [2,8; 3,9]	3,5 [2,9; 4,1]	0,314
	Ан/СКО, перф. ед.	0,4 [0,38; 0,52]	0,4 [0,4; 0,5]	0,595
	Ам/СКО, перф. ед.	0,4 [0,39; 0,48]	0,4 [0,36; 0,46]	0,836
	Аэ/СКО, перф. ед.	0,3 [0,23; 0,43]	0,3 [0,30; 0,39]	0,491
	ИДП, %	39,1[18,5; 69,3]*	17,9 [11,2; 39,4]	0,042
	РКК, %	109,2 [104,8; 112,3]	110,6 [106,6; 114,6]	0,201
	АД, перф. ед.	0,3 [0,27; 0,33]	0,30 [0,28; 0,35]	0,554
	ЭЗКТ, перф. ед.	21,9 [13,6; 25,0]*	14,6 [12,0; 17,6]	0,047
	М нутритивная, перф.ед.	28,4 [23,5; 32,7]*	20,4 [15,8; 22,3]	p < 0,01
	Нейрогенный тонус, перф. ед.	14,4 [11,3; 15,9]	11,4 [10,9; 12,7]	0,040
	Миогенный тонус, перф. ед.	13,0 [10,8; 16,1]	12,2 [10,6; 14,5]	0,460
	ПШ, перф. ед.	0,9 [0,88; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	0,374
Спастический тип	ПМ, перф. ед.	6,5 [5,0; 14,7]	12,1 [6,8; 14,6]	0,496
	М, перф. ед.	5,5 [4,04; 13,7]	11,1 [5,8; 13,1]	0,456
	Kv, усл. Ед.	24,4 [18,9; 40,9]	14,2 [11,0; 34,6]	0,056
	Ан/СКО, перф. ед.	0,6 [0,55; 0,68]	0,5 [0,55; 0,64]	0,821
	Ам/СКО, перф. ед.	0,3 [0,29; 0,44]	0,3 [0,27; 0,37]	0,496
	Аэ/СКО, перф. ед.	0,5 [0,41; 0,57]	0,4 [0,30; 0,62]	0,674
	ИДП, %	73,8[52,5; 93,9]*	31,8 [26,9; 53,4]	0,029
	РКК, %	298,2 [186,5; 392,9]	223,0 [187,4; 300,5]	0,674
	АД, перф. ед.	0,3 [0,25; 0,44]	0,2 [0,19; 0,43]	0,380
	ЭЗКТ, перф. ед.	51,5 [17,1; 74,2]*	18,3 [13,5; 27,6]	0,041
	М нутритивная, перф. ед.	4,1 [1,3; 7,5]	4,9 [2,5; 7,1]	0,922

Продолжение таблицы 3.5.4

ТИП МКЦ	Показатели МКЦ	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
	Нейрогенный тонус, перф. ед.	34,1 [23,4; 62,6]*	15,6 [13,5; 17,2]	0,043
	Миогенный тонус, перф. ед.	34,2 [23,0; 55,8]	31,7 [26,5; 48,4]	0,965
	ПШ, перф. ед.	1,6 [1,4; 2,1]	1,8 [1,4; 2,3]	0,380
Нормоциркуляторн ый тип	ПМ, перф. ед.	24,1 [19,0; 27,3]	23,2 [21,7; 25,2]	0,895
	М, перф. ед.	18,0 [14,6; 20,4]	18,0 [16,3; 20,6]	0,644
	Kv, усл. Ед.	3,7 [2,9; 5,1]	4,4 [3,2; 5,4]	0,435
	Ан/СКО, перф. ед.	0,4 [0,36; 0,55]	0,4 [0,40; 0,59]	0,236
	Ам/СКО, перф. ед.	0,3 [0,34; 0,48]	0,4 [0,38; 0,54]	0,122
	Аэ/СКО, перф. ед.	0,3 [0,25; 0,46]	0,3 [0,28; 0,42]	0,756
	ИДП, %	41,0 [20,8; 60,1]	36,1 [13,7; 47,4]	0,288
	РКК, %	125,4 [122,3; 145,5]	128,6 [120,5; 139,2]	0,863
	АД, перф. ед.	0,3 [0,28; 0,31]	0,2 [0,26; 0,33]	0,460
	ЭЗКТ, перф. ед.	17,7 [11,6; 22,0]	18,0 [12,2; 22,8]	0,937
	М нутритивная, перф.ед.	16,6 [12,0; 21,3]	16,2 [13,5; 22,1]	0,793
	Нейрогенный тонус, перф. ед.	12,6 [10,0; 17,2]	11,5 [9,5; 16,0]	0,653
	Миогенный тонус, перф. ед.	14,9 [11,8; 18,6]	13,3 [11,0; 15,7]	0,253
	ПШ, перф. ед.	1,0 [0,82; 1,36]	1,0 [0,7; 1,4]	0,874

Примечание: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ПМ – показатель микроциркуляции, М – средняя перфузия, Kv – коэффициент вариации, Ан – амплитуда нейрогенных колебаний, Ам – амплитуда миогенных колебаний, Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний, СКО – среднеквадратичное отклонение, ИДП – индекс дыхательной пробы, РКК – резерв кровотока, АД – амплитуда дыхательных волн, σ – модуляция кровотока, Н тонус – нейрогенный тонус, М тонус – миогенный тонус, ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса, М нутритивная – нутритивная перфузия, ПШ – показатель шунтирования.

Анализ показателей МКЦ при спастическом типе МКЦ в изучаемых группах показал достоверно более высокие значения ИДП (73,8%), ЭЗКТ (51,5 перф.ед.) и нейрогенного тонуса (34,1 перф.ед.) в сравнении с группой контроля, где ИДП составил 31,8%, ЭЗКТ – 18,3 перф.ед., нейрогенный тонус -15,6 перф.ед. У пациентов основной группы выявлено достоверное более выраженное нарушение эндотелиальной функции (увеличение ЭЗКТ) микрососудистого русла, в сравнении с группой контроля.

В результате исследования установлено, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с больными с изолированной ХСН статистически значимо чаще наблюдались нарушения со стороны регуляции микрокровотока в виде нарушений работы: резервного кровотока, активности микроциркуляторного русла, эндотелиальной функции, венозного оттока.

В результате проведенного корреляционного анализа были установлены достоверные связи между показателями МКЦ и ФВД (М нутритивного звена и проходимость мелких бронхов (МОС_{75}): ($r=-0,25$), РКК и ЖЕЛ ($r= 0,29$)), структурно - функциональными параметрами сердца (РКК и МЖП ($r= -0,26$), K_v и ТЗСЛЖ ($r= -0,25$), МЖП ($r= -0,32$), КСР ($r= -0,32$)), вариабельностью ритма сердца (РКК и $\text{SDNN}_{\text{фон.}}$ ($r= 0,30$), ИН орто ($r=-0,27$)), клиническим состоянием больных (Ам/СКО и ФК ХСН ($r=0,29$)), и качеством жизни как ХСН (по Миннесотскому опроснику) (Ам/СКО и физическим компонентом ($r=0,28$), Аэ/СКО и психологическим компонентом ($r= -0,25$), Аэ и общим компонентом ($r= -0,26$), Ад и общим компонентом ($r=-0,27$)), так и по течению ХОБЛ (COPD Assessment Test) (средняя перфузия МКЦ (М) и САТ – тест ($r= -0,30$)).

На фоне изменений регуляции МКЦ в группе больных с ХСН и ХОБЛ выявлены достоверные изменения показателей МКЦ: более высокие показатели индекса дыхательной пробы, нейрогенного тонуса, миогенного тонуса и достоверно более низкие значения резервного кровотока. На фоне изменений регуляции и параметров МКЦ у больных ХСН и ХОБЛ изменялся тип МКЦ в сторону преобладания патологического – гиперемического типа МКЦ. Выявленные различия микроциркуляции в изучаемых группах свидетельствуют о более значимых нарушениях МКЦ у больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.

3.6 Особенности эндотелиальной функции у больных ХСН и ХОБЛ

Нарушение функции эндотелия сосудистого русла может приводить к изменениям функционирования микроциркуляторного звена и состояния магистральных артерий. Эндотелиальная дисфункция может лежать в основе атерогенеза, задержки соли и воды в сосудистом русле (отечный синдром), ремоделирования периферических сосудов и нарушения их вазомоторной активности (снижение толерантности к физической нагрузке) [56, 68, 69, 115, 125, 127].

При сравнении нарушений эндотелиальной функции сосудистого русла у больных в изучаемых группах, статистически более значимые нарушения были выявлены в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Анализ жесткости магистральных артерий с проведением окклюзионной пробы выявил достоверное преобладание частоты встречаемости парадоксальных реакций в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ (20,0%), в сравнении с больными с изолированной ХСН (9,5%; $p=0,049$), что свидетельствует о более выраженных нарушениях сосудистого эндотелия в основной группе больных, в сравнении с группой контроля.

Нарушения работы эндотелиального компонента при оценке регуляции микроциркуляции (МКЦ) в 1 группе больных встречались достоверно чаще (73,3%), в сравнении со 2 группой, где нарушения активности эндотелиального компонента встречались в 54,0% случаев ($p = 0,026$).

При оценке параметров МКЦ в основной группе пациентов отмечалось достоверно более выраженное нарушение эндотелиальной функции микрососудистого русла (увеличение параметра ЭЗКТ) в сравнении с группой контроля. При гиперемическом типе МКЦ в основной группе пациентов ЭЗКТ составил 21,9 перф. ед. в сравнении с группой контроля, где ЭЗКТ был 14,6 перф.ед. ($p=0,047$). При спастическом типе МКЦ в группе больных с ХСН и

ХОБЛ показатель ЭЗКТ был статистически значимо больше, в сравнении с больными с изолированной ХСН (51,5 перф. ед. vs 18,3 перф.ед.; $p=0,041$) соответственно.

В ходе исследования, также проводилась оценка плазменного компонента эндотелиальной функции у больных ХСН с ХОБЛ и пациентов с изолированной ХСН. В основной группе больных наблюдались достоверно более высокие значения ЭТ - 1 (1,9 пг/мл), в сравнении с группой контроля, где ЭТ - 1 составил 1,0 пг/мл. В группе пациентов с ХСН и ХОБЛ выявлен статистически значимо более низкий уровень NO (32,5 мкмоль/л), в сравнении с группой контроля, где NO составил 38,1 мкмоль/л (таблица 3.6.1.).

Таблица 3.6.1 - Концентрация NO и ЭТ-1 в крови в изучаемых группах

Показатель	1 группа (ХСН и ХОБЛ)	2 группа (ХСН изолированная)	p
ЭТ-1, пг/мл	1,9 [1,1; 2,0]	1,0 [0,8;1,4]	0,008*
NO, мкмоль/л	32,5 [13,2; 37,9]	38,1 [33,2; 43,5]	0,025*

Примечания: * - достоверные различия между группами при $p<0,05$, NO - оксид азота, ЭТ – 1 – эндотелин – 1.

Достоверно более низкое содержание NO и статистически значимо более высокая концентрация ЭТ-1 в крови могут лежать в основе более неблагоприятных изменений сосудистого русла в основной группе больных.

При проведении корреляционного анализа в группе больных с ХСН и ХОБЛ была установлена достоверная связь между показателями жесткости магистральных артерий и уровнем NO и ЭТ-1 в крови: СРПВ Сэ и ЭТ- 1 ($r=0,56$), СРПВ См и ЭТ-1 ($r=0,62$), СРПВ Сэ и NO ($r=-0,61$), СРПВ См и NO ($r=-0,46$), NO и ЭТ-1 ($r=-0,7$).

Также, в основной группе пациентов были установлены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между параметрами МКЦ и концентрацией NO и ЭТ-1 в крови: ЭТ-1 и РКК ($r=-0,27$), ЭТ-1 и ИДП ($r=0,29$), ЭТ-1 и ПШ ($r=0,30$), NO и показателем МКЦ (ПМ) ($r=0,33$), NO и средней перфузией (М) ($r=0,34$), NO и нейрогенным тонусом сосудов ($r=-0,54$), NO и

эндотелийзависимым компонентом тонуса сосудов (ЭЗКТ) ($r=-0,44$), NO и амплитудой эндотелиальных колебаний (Аэ) ($r=0,30$).

При проведении парного линейного регрессионного анализа была установлена достоверная зависимость показателей СРПВ Сэ и СРПВ См от концентрации уровня ЭТ-1 и NO в крови. При увеличении ЭТ-1 в крови на 1 пг/мл СРПВ Сэ увеличивается на 0,43 м/с ($Y_{\text{СРПВ Сэ}} = 0,08 + 0,43 * X_{\text{ЭТ-1}}$) (рис.3), а СРПВ См на 0,40 м/с ($Y_{\text{СРПВ См}} = 0,23 + 0,40 * X_{\text{ЭТ-1}}$) (рис. 4).

$$Y_{\text{СРПВ Сэ}} = 0,08 + 0,43 * X_{\text{ЭТ-1}}$$

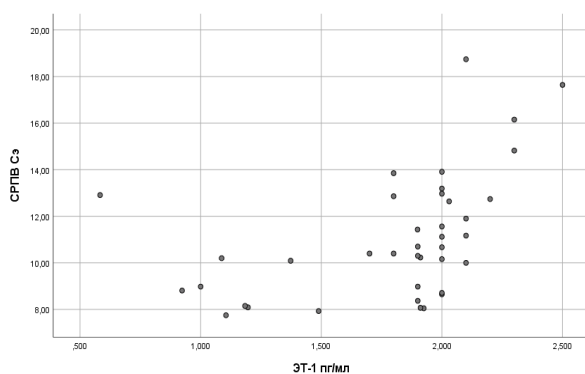


Рисунок 3 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость СРПВ Сэ от уровня ЭТ-1 в крови

$$Y_{\text{СРПВ См}} = 0,23 + 0,40 * X_{\text{ЭТ-1}}$$

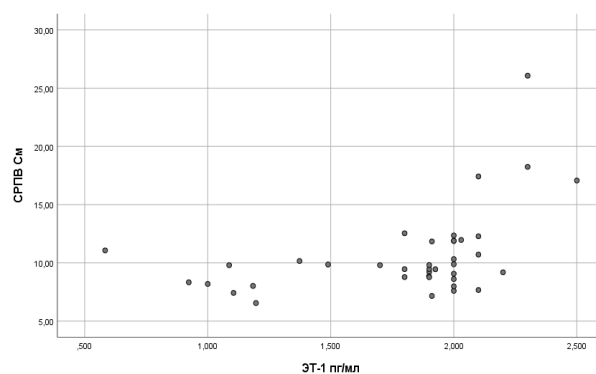


Рисунок 4 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость СРПВ См от уровня ЭТ-1 в крови

При снижении NO в крови на 1 мкмоль/л СРПВ Сэ увеличивается 0,02 м/с (рис. 5), а СРПВ См увеличивается на 0,03 м/с (рис. 6).

$$Y_{\text{СРПВ Сэ}} = 1,53 - 0,02 * X_{\text{NO}}$$

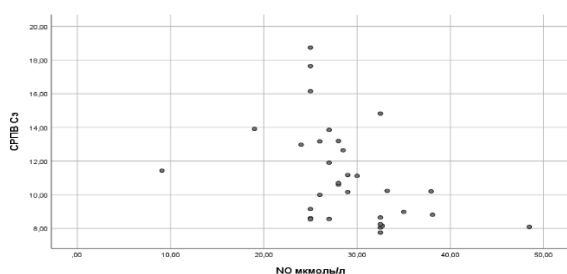


Рисунок 5 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость СРПВ Сэ от уровня NO в крови

$$Y_{\text{СРПВ См}} = 1,5 - 0,03 * X_{\text{NO}}$$

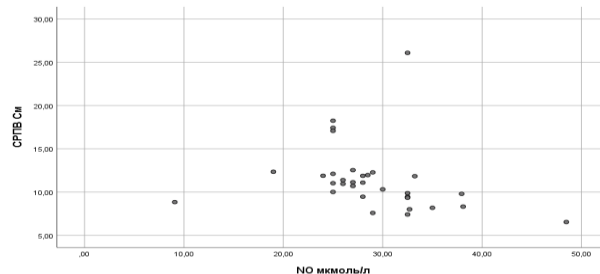


Рисунок 6 - График регрессионной функции, характеризующей зависимость СРПВ См от уровня NO в крови

Таким образом, проведенный статистический анализ свидетельствует о том, что ухудшение эндотелиальной функции сосудистого русла влечет за собой увеличение ригидности магистральных артерий и приводит к неблагоприятным изменениям в работе микроциркуляторного звена.

3.7 Показатели липидного и углеводного обменов у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Основная роль в развитии артериальной жесткости и микроциркуляторных нарушений отводится нарушениям липидного обмена и последующим атеросклеротическим изменениям сосудов [37]. Также, изменения инсулинорезистентности могут влиять на развитие сосудистых повреждений и сосудистых нарушений [78]. Одним из показаний для назначения липидснижающей терапии является перенесенный острый инфаркт миокарда [18].

Соответственно, всем пациентам, включенным в исследование, были назначены препараты из группы статинов. Уровень липидов и глюкозы в крови, достоверно не отличался в двух группах. Полученные результаты представлены в таблице 3.7.1.

Таблица 3.7.1 - Показатели липидного обмена и глюкозы крови в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
ОХС, ммоль/л	4,5 [3,6; 5,4]	4,3 [3,7; 5,2]	0,677
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,4]	1,1 [0,9;1,3]	0,670
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,6;3,2]	2,3 [1,8;3,3]	0,965
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1;2,0]	1,5 [1,1;2,0]	0,381
Индекс атерогенности	2,9 [2,0;3,7]	2,7 [2,1;3,6]	0,901
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 [4,7;5,3]	5,0 [4,8;5,3]	0,779
Метаболический индекс	6,1 [3,6;9,2]	5,7 [4,1;7,8]	0,233

Примечания: ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды.

Индекс атерогенности и метаболический индекс, отражающие инсулинорезистентность, были выше в группе больных с ХСН и ХОБЛ, однако значения не достигли критериев достоверности. Частота встречаемости метаболического синдрома в основной группе больных составила 40,0%, в группе контроля – 33,3% ($p>0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что увеличение жесткости магистральных артерий и ухудшение функционирования микроциркуляторного звена у больных ХСН и ХОБЛ могут быть связаны не только с нарушениями липидного обмена, но и развитием эндотелиальной дисфункции сосудистого русла.

3.8 Особенности качества жизни больных с ХСН и ХОБЛ

Качество жизни — многомерное субъективное понятие, на которое влияет множество причин. Качество жизни, связанное со здоровьем, зависит от совокупности физических, эмоциональных и социальных факторов, индивидуально воспринимаемых каждым человеком. Поддержание хорошего качества жизни (КЖ) также важно, как и выживание для большинства пациентов с хроническим прогрессирующим заболеванием [136].

На фоне более тяжелого клинического состояния больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН, можно предположить, что качество жизни с коморбидной патологией будет хуже в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.

Для определения качества жизни у пациентов с ХСН и ХОБЛ, и больных с изолированной ХСН использовался Миннесотский опросник. В основной группе больных наблюдалось достоверное увеличение баллов по всем составляющим Миннесотского опросника - качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ статистически значимо хуже, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Данные представлены в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1 - Качество жизни больных по Миннесотскому опроснику в изучаемых группах

Миннесотский опросник	Основная группа (ХСН и ХОБЛ) (n = 60)	Контрольная группа (ХСН) (n = 63)	p
Физический компонент, балл	22,0[18,0; 29,0]*	18,0[12,0; 26,0]	0,004
Психологический компонент, балл	10,0[5,0; 15,0]*	5,0[2,0; 10,0]	0,003
Общий компонент, балл	5,0[3,0; 8,0]*	3,0[2,0; 6,0]	0,036
Медицинский компонент, балл	8,0[4,0; 12,0]*	5,0[2,0; 8,0]	0,004
Общий и медицинский компоненты, балл	13,0[8,0; 19,0]*	5,0[1,0; 10,0]	p <0,01
Средний балл	49,0[36,5; 65,0]*	29,0[21,0; 39,0]	p <0,01

Примечания: * -достоверные различия между группами при p<0,05.

У больных в основной группе наблюдалось достоверное ухудшение состояния по физическому компоненту (трудности со сном, необходимость отдыха днем, трудности работы по дому, чувство нехватки воздуха, усталость, трудности поднимания по лестнице, трудности с нахождением вдали от дома, невозможность заниматься спортом и хобби, трудности в общении с членами семьи и друзьями), психологическому состоянию (чувство бремени для родственников и друзей, потеря самоконтроля, беспокойство, трудности с концентрацией внимания и запоминания, депрессия), по общим компонентам (трудности с зарабатыванием денег на жизнь, сложности сексуальной жизни, меньшее употребление любимой пищи), медицинским компонентам

(медицинские расходы, отек лодыжек ног, необходимость госпитализаций, побочное действие лекарств).

В результате проведенного корреляционного анализ были установлены статистически значимые связи между показателями качества жизни и параметрами микроциркуляторного звена, степенью насыщения крови кислородом, структурно – функциональными параметрами сердца, вариабельностью сердечного ритма.

В группе больных с ХСН и ХОБЛ были установлены достоверные корреляционные связи между физическим компонентом Миннесотского опросника и показателем МКЦ - Ам/СКО (амплитудой миогенных колебаний) ($r=0,28$) и параметром ВРС - CV (коэффициент вариации микрокровотока), ($r=0,30$). Нарушения микрогемоциркуляции влияет на физическую составляющую качества жизни больных ХСН и ХОБЛ.

Психологический компонент Миннесотского опросника статистически значимо коррелировал с показателем МКЦ - Аэ/СКО (амплитудой эндотелиальных колебаний) ($r=-0,25$), размерами левого предсердия ($r=0,36$). Изменение реактивности микроциркуляторного звена, связанное с эндотелиальной дисфункцией, а также прогрессирование ХСН неблагоприятно влияет на психологическое состояние пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Выявлена достоверная корреляционная связь между общим компонентом Миннесотского опросника и показателями МКЦ: амплитудой эндотелиальных колебаний микрокровотока ($r=-0,26$), амплитудой дыхательной волны ($r= -0,27$); между общим компонентом Миннесотского опросника и структурно - функциональными параметрами сердца: с размерами левого предсердия ($r= 0,38$), ФВ ЛЖ ($r= -0,30$), КСР ($r= 0,34$), КДР ($r= 0,36$). Также общий компонент Миннесотского опросника статистически значимо коррелировал с уровнем насыщения крови кислородом ($r= -0,29$). Нарушение микроциркуляции, гипоксия и прогрессирование сердечной недостаточности неблагоприятно отображается на общей составляющей качества жизни больных с ХСН и ХОБЛ.

Установлена достоверная связь между медицинским компонентом Миннесотского опросника и структурно-функциональными параметрами сердца: размерами левого предсердия ($r=0,33$), размерами правого предсердия ($r=0,33$), ФВ ЛЖ ($r=-0,27$); между медицинским компонентом Миннесотского опросника и показателями variability ритма сердца: SDNN ($r=-0,27$), CV ($r=-0,28$), индексом напряжения ($r=0,25$), RMSSD ($r=-0,32$). Дисбаланс вегетативной регуляции и изменение структурно – функциональных параметров сердца в сторону прогрессирования сердечной недостаточности отрицательно влияет на медицинскую составляющую качества жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ.

При анализе корреляционных взаимоотношений, наблюдалась статистически значимая связь между средним баллом Миннесотского опросника и структурно - функциональными параметрами сердца: ФВ ЛЖ ($r=-0,29$), размерами правого предсердия ($r= 0,27$), конечным диастолическим размером левого желудочка ($r=0,28$). Соответственно, можно предположить, что статистически значимое влияние на качество жизни больных ХСН оказывает сопутствующая ХОБЛ. Структурно – функциональные изменения сердца с расширением границ правого предсердия, снижением ФВ ЛЖ и увеличением КДР левого желудочка влияют на общее состояние и качество жизни больных с коморбидной патологией.

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ неразрывно связано с изменениями микроциркуляторного русла, уровнем насыщения крови кислородом, структурно - функциональными параметрами сердца и variability сердечного ритма.

Глава 4. Изучение влияния мельдония в составе базисной терапии на клинический статус, функцию внешнего дыхания, сатурацию, структурно – функциональные параметры сердца, вариабельность ритма сердца, состояние магистральных артерий, микроциркуляцию, эндотелиальную функцию, качество жизни у больных с ХСН и ХОБЛ

На II этапе исследования проводилось изучение эффективности 12 – недельной комплексной терапии с включением мельдония на клиническое состояние, ФВД и сатурацию, структурно – функциональные параметры сердца, вариабельность сердечного ритма, состояние магистральных артерий, микроциркуляцию, эндотелиальную функцию, углеводный и липидный обмены, качество жизни у больных с ХСН и ХОБЛ.

Для решения поставленных задач во II этап было включено 60 больных в возрасте 45-70 лет с ХСН I - II стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН 2020г.) и ХОБЛ I – III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021) в стадии ремиссии. Все больные перенесли инфаркт миокарда давностью от года до 5 лет.

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – основная, 30 пациентов с ХСН и ХОБЛ получали в составе комплексной терапии мельдоний в дозе 1000 мг/сутки перорально, 2-я группа – контрольная, 30 пациентов, которые принимали только базисные препараты для лечения ХСН и ХОБЛ. Больные находились под наблюдением в течение 12 недель.

Пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, степени тяжести ХСН и ХОБЛ, а также по дозам принимаемых препаратов для терапии ХСН (эналаприл 5,0 - 20 мг, бисопролол 5-10 мг, торасемид 2,5-10 мг, спиронолактон 25-50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг., аторвастатин 20 мг/сут.) и лечения ХОБЛ (Олодатерола гидрохлорид/тиотропий бромид (2,5 мкг/2,5 мкг/сут.) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут.)),

Будесонид/формотерол. Клинико – демографическая характеристика больных, включенных в исследование представлена в таблице № 4.0.1

Таблица 4.0.1 - Клинико – демографическая характеристика пациентов

Параметры	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)	2 группа контрольная (базисная терапия)	p1-2
Количество больных, n	30 чел.	30 чел.	1,000
Мужчины, (%)	23 (76,6%)	26 (86,7%)	0,312
Женщины, (%)	7 (23,4%)	4 (18,3%)	0,626
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	0,622
АГ, %	100	100	1,000
САД, мм рт.ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	0,260
ДАД, мм рт.ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	0,774
ЧСС, уд/мин.	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	0,212
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,224
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	0,970
ХСН, ФК	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,272
ТШХ, м.	305,0 [250,0;320,0]	310,0[200,0;330,0]	0,737
Шкала ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,730
ФВ ЛЖ, %	47,0 [42,0; 53,0]	48,5 [46,0; 54,0]	0,423
NT-proBNP, пг/мл	227,5 [180,2; 421,2]	219,0 [183,9;362,7]	0,534
ИКЧ (пачка/лет)	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	0,398
ОФВ ₁ , %	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	0,247
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	0,260
Количество обострений ХОБЛ $\geq$ 2раз/год (или $\geq$ 1 тяжелое, требующее госпитализации в стационар), %	20,0	20,0	1,000
Количество обострений ХОБЛ< 2раз/год, %	80,0	80,0	1,000

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН ФК – функциональный класс ХСН, ТШХ – тест 6- минутной ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН, NT-proBNP - концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ИКЧ – индекс курящего человека пачка/лет, ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

4.1 Клинический статус больных ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония

В основной группе больных на фоне применения мельдония в составе комплексной терапии у больных ХСН и ХОБЛ наблюдалось достоверное снижение ФК ХСН на 20,0% ($p_{1-2}<0,05$), статистически значимо уменьшилось количество баллов по шкале ШОКС на 16,6% ($p_{1-2}<0,05$), отмечалось улучшение переносимости физической нагрузки при проведении ТШХ на 4,9% ($p_{1-2}>0,05$).

В контрольной группе пациентов с ХСН и ХОБЛ, получающих только базисную терапию ХСН и ХОБЛ, статистически значимых изменений со стороны ФК ХСН, показателей ШОКС и ТШХ через 12 недель наблюдения не установлено. Установлена достоверная разница между изучаемыми группами по количеству баллов ШОКС на фоне терапии ($p_{1-2}<0,01$), ФК ХСН через 12 недель терапии ($p_{1-2}<0,01$). На основании полученных данных, можно предположить, что добавление мельдония к базисной терапии ХСН и ХОБЛ способствовало улучшению клинического состояния таких коморбидных больных.

В основной группе больных уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (NT-proBNP) снизился на 10,5%, в группе контроля на 1,3%, однако значения в обеих группах не достигли критериев достоверности. Оценка влияния включения мельдония в состав комбинированной терапии пациента с ХСН и ХОБЛ на показатели, характеризующие течение ХОБЛ у этой категории пациентов, продемонстрировала статистически значимое уменьшение одышки, как исходно на 33,3% (по шкале mMRC), так и после проведения теста 6-минутной ходьбы на 25,0% (по шкале BORG).

В группе контроля через 12 недель терапии статистически значимых изменений по шкалам mMRC и BORG не отмечалось (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Клиническая характеристика пациентов на фоне 12-недельной терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа (только базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
ФК ХСН	2,5 [2,0; 3,0]	2,0# [2,0; 3,0]	-20,0*	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0
ТШХ, м	305,0 [250,0;320,0]	320,0# [280,0;360,0]	4,9	310,0 [200,0;330,0]	320,0 [220,0;340,0]	3,2
Шкала ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	5,0# [4,0; 6,0]	-16,6*	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0
NT-proBNP, пг/мл	227,5 [180,2; 421,2]	203,4 [113,0;330,5]	-10,5	219,0 [183,9;362,7]	216,1 [151,7;347,1]	-1,3
Шкала mMRC, баллы	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 # [2,0; 3,0]	-33,3*	3,0 [2,0;4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0
Оценка одышки по шкале BORG, баллы	4,0 [3,0; 4,5]	3,0# [2,5; 3,0]	-25,0	4,0 [3,0;4,5]	3,5 [3,0; 4,0]	-12,5
Шкала BODE, баллы	4,0 [4,0;6,0]	3,5 # [2,0;5,0]	-12,5	4,5 [3,0; 6,0]	4,0 [3,0; 6,0]	-11,1
Шкала BODE, % выживаемости	57,0 [57,0; 67,0]	67,0# [57,0; 80,0]	17,5	62,0 [57,0; 67,0]	67,0 [57,0; 67,0]	8,0

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p<0,05$, # - достоверность различий внутри группы при $p<0,05$, ФК ХСН – функциональный класс ХСН, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида в плазме крови, mMRC - оценка одышки по шкале Medical Research Council Scale, BORG - оценка одышки после проведения теста 6- минутной ходьбы, BODE - шкала оценки риска смерти от пульмонологической патологии (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity).

Обращает на себя внимание достоверная разница между группами по количеству набранных баллов по шкале mMRC ($p_{1-2}<0,01$). Можно предположить, что включение мельдония в состав комплексной терапии ХСН и ХОБЛ улучшает клиническое состояние больных.

Также в основной группе пациентов установлено достоверное уменьшение количества баллов по шкале BODE (оценке риска смертности у больных с ХОБЛ) на 12,5%. Это сопровождалось увеличением вероятности выживаемости больных с ХСН и ХОБЛ на 17,5% ($p<0,05$) (таблица 4.1.1).

Статистически значимая разница между группами на фоне терапии по шкале ШОКС, ФК ХСН, шкале mMRC свидетельствуют о целесообразности включения мельдония в состав комплексной терапии ХСН и ХОБЛ, за счет

улучшения клинического состояния таких коморбидных больных как по выраженности клиники ХСН, так и по течению ХОБЛ.

4.2 Функция внешнего дыхания и сатурация у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12 - недельной комплексной терапии с включением мельдония

Применение мельдония в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ привело к тенденции увеличения ЖЕЛ с 66,5% до 70,5%, повысился индекс $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ с 65,0% до 68,0% через 12 недель терапии, однако значения не достигли критериев достоверности. В группе сравнения статистически значимых изменений ЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ не было. Установлено достоверное различие между исследуемыми группами при оценке показателя $МОС_{75}$, оценивающего проходимость мелких бронхов. В основной группе выявлен прирост $МОС_{75}$ на 12,5%, в сравнении с группой контроля, где изменений этого показателя не наблюдалось. Обращает на себя внимание статистически значимая разница между группами на фоне терапии по показателю $МОС_{75}$ ($p_{1-2}=0,04$), что свидетельствует о том, что мельдоний может способствовать улучшению показателей ФВД.

Наряду с улучшением показателей ФВД в основной группе больных статистически значимо повысился показатель уровня насыщения крови кислородом SpO_2 после проведения ТШХ (с 93,0% до 94,0%), в группе контроля значимых изменений этого показателя не наблюдалось. Данные представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 - Влияние комбинированной терапии с включением мельдония на параметры ФВД и уровень насыщения крови кислородом

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		Δ %
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
ФЖЕЛ, %	57,0 [48,0; 71,0]	58,0 [49,5; 69,5]	1,7	61,0 [47,0; 76,0]	62,0 [46,0; 71,0]	1,6
ОФВ ₁ , %	48,5 [37,0; 60,0]	49,0 [39,0; 61,0]	1,0	54,0 [41,0; 68,0]	54,0 [41,0; 70,0]	0
ЖЕЛ, %	66,5 [56,0; 73,0]	70,5 [57,0; 79,0]	6,0	68,0 [54,0; 78,0]	69,0 [62,0; 82,0]	1,4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65,0 [57,0; 69,0]	68,0 [59,0; 70,0]	4,6	66,5 [62,0; 69,0]	68,0 [62,0; 70,0]	2,2
МОС ₂₅ , %	42,5 [29,0; 57,0]	44,0 [32,0; 57,0]	3,5	35,0 [25,0; 52,0]	35,0 [23,0; 49,0]	0
МОС ₅₀ , %	26,0 [18,0; 41,0]	28,0 [18,0; 44,0]	7,6	32,0 [21,0; 39,0]	33,0 [21,0; 42,0]	3,1
МОС ₇₅ , %	32,0 [20,0; 43,0]	36,0 [21,0; 44,0]	12,5*	37,0 [29,0; 43,0]	37,0 [29,0; 53,0]	0
SpO ₂ , %	96,0 [96,0; 97,0]	96,5 [96,0; 98,0]	0,5	96,0 [95,0; 97,0]	96,0 [95,0; 97,0]	0
SpO ₂ после ТШХ, %	93,0 [91,0; 94,0]	94,0 [93,0; 95,0] #	1,0	92,0 [91,0; 93,0]	93,0 [92,0; 93,0]	1,0

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$, # - достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$, ФЖЕЛ % – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ % – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ % – жизненная емкость легких, МОС₂₅, % – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС₅₀, % - мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС₇₅, % - мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом, SpO₂ после ТШХ - уровень насыщения крови кислородом после проведения теста 6-минутной ходьбы.

Достоверная разница между группами на фоне терапии по показателю МОС₇₅ может свидетельствовать о положительном влиянии мельдония на показатели ФВД у больных с ХСН и ХОБЛ.

4.3 Структурно – функциональные параметры сердца у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония

Включение мельдония в состав комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ в течение 12 недель, способствовало улучшению структурно – функциональных параметров сердца. Данные представлены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1 - Влияние комбинированной терапии с включением мельдония на структурно – функциональные параметры сердца

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
ФВ ЛЖ, %	47,0 [42,0; 53,0]	48,0 [40,0; 56,0]	2,1	48,5 [46,0; 54,0]	49,0 [41,0; 54,0]	1,0
Сохраненная ФВ ЛЖ, %	40,0	43,4	3,4	50,0	53,3	3,3
Промежуточн ая ФВ ЛЖ, %	43,4	40,0	-3,4	33,4	33,4	0
Сниженная ФВ ЛЖ, %	16,6	16,6	0	16,6	13,3	-3,3
ЛП поперечный размер, мм	38,0 [36,0; 42,0]	37,0 [36,0; 41,0]	-2,6	38,5 [36,0; 43,5]	37,5 [36,0; 45,0]	-2,5
ЛП продольный размер, мм	55,0 [53,0; 57,0]	54,0 [52,0; 57,0]	-1,8	56,0 [54,0; 61,0]	56,0 [54,0; 61,0]	0
ПП поперечный размер, мм	36,0 [34,0; 41,0]	35,5 [34,0; 39,0]	-1,3	37,0 [35,0; 40,0]	37,0 [34,0; 41,0]	0
ПП продольный размер, мм	54,5 [47,0; 57,0]	52,0 [47,0; 56,0]	-4,5	56,5 [53,0; 62,0]	56,0 [53,0; 61,0]	-0,8
ПЖ, мм	39,5 [37,0; 41,0]	39,5 [36,0; 40,0]	0	39,0 [35,0; 42,0]	39,0 [36,0; 43,0]	0
Градиент среднего давления в легочной артерии, мм рт.ст.	31,0 [20,0; 40,0]	29,5 [20,0; 32,0]#	-4,8	31,0 [25,0; 36,0]	30,0 [25,0; 35,0]	-3,2

Продолжение таблицы 4.3.1

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
КДР ЛЖ, мм	56,0 [50,0; 58,0]	54,0 [47,0; 58,0]	-3,5	54,0 [48,0; 58,0]	53,5 [48,0; 59,0]	-0,9
КСР ЛЖ, мм	39,0 [36,0; 42,0]	39,5 [31,0; 46,0]	1,2	37,0 [35,0; 43,0]	37,5 [34,0; 43,0]	1,3
ТЗСЛЖ, мм	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0
МЖП, мм	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 11,0]	0	11,0 [10,0; 13,0]	11,5 [10,0; 12,5,0]	4,5
ИММЛЖ, г/м ²	114,8 [98,6; 130,1]	108,6 [94,2; 126,2]	-5,4	111,5 [89,4; 144,4]	111,2 [94,7; 140,2]	-0,2
ММЛЖ, г	230,7 [194,1; 280,1]	223,6 [171,2; 272,5]	-3,0	235,9 [175,8; 313,9]	230,1 [188,0; 305,2]	-2,4
ДД 1 тип, %	83,4	90,0	6,6	73,4	73,4	0
ДД 2 тип, %	16,6	10,0	-6,6	26,6	26,6	0

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$, # - достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ДД – диастолическая дисфункция.

Через 12 недель терапии у пациентов обеих групп отмечен прирост ФВ ЛЖ ($2,1\Delta\%$ vs $1,0\Delta\%$ в основной и контрольной группах соответственно). Однако значения не достигли критериев значимости, как в основной, так и в контрольной группах. В основной группе пациентов выявлено достоверное снижение градиента среднего давления в легочной артерии на $-4,8\%$ в сравнении с группой контроля, где градиент давления в легочной артерии уменьшился на $3,2\%$. Разница между группами статистически не значима (таблица 4.3.1).

В основной группе пациентов отмечалось увеличение частоты встречаемости нормальной геометрии ЛЖ (10% vs 0% , в основной и контрольной группах соответственно, $p_{1-2} = 0,03$). Данные представлены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2 - Влияние комбинированной терапии с включением мельдония на ремоделирование левого желудочка

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (только базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
НГ ЛЖ, %	16,8	26,8	10,0*	30,0	30,0	0
КР ЛЖ, %	26,6	23,3	-3,3	26,6	26,6	0
КГ ЛЖ (КГ), %	6,6	16,6	10,0	16,6	20,1	3,5
ЭГ ЛЖ (ЭГ), %	50,0	33,3	-16,7*	26,8	23,3	-3,5
КГ ЛЖ + ЭГ ЛЖ, %	56,6	49,9	-6,7	43,4	43,4	0

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, НГ ЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ, КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Таким образом, применение мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ способствовало благоприятным изменениям геометрии сердца за счет снижения частоты встречаемости патологических типов ремоделирования ЛЖ, что по данным проведенных ранее исследований является важным фактором снижения сердечно - сосудистой смертности [76].

4.4 Вариабельность ритма сердца у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12-недельной комплексной терапии с включением мельдония

Важными показателями, оценивающими состояние вегетативной нервной системы является изучение вариабельности ритма сердца (BPC). По значениям показателей BPC в фоновом режиме можно определить тип вегетативного тонуса.

На фоне приема мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ установлено статистически значимое увеличение показателя SDNNфон на 20,5% (36,5% исходно vs 44,0% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где прирост SDNNфон составил 3,0% (33,0% исходно vs 34,0% после терапии), ($p_{1-2}=0,035$). Частота встречаемости SDNNфон <50 мс в 1 группе больных достоверно

уменьшилась на 16,7%, в сравнении со 2 группой, где статистически значимых изменений не наблюдалось ($p_{1-2}=0,04$). В группе больных ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний выявлено достоверное увеличение ТР фон на 39,5% (1369,0 мс² исходно vs 1910,0 мс² через 12 недель терапии), в сравнении с группой пациентов, находившихся только на терапии базисными препаратами, где ТР фон повысился на 5,5% (1085,0 мс² исходно vs 1145,0 мс² через 12 недель терапии). Данные представлены в таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1 - Показатели вариабельности ритма сердца на фоне проводимой терапии в изучаемых группах в положении лежа

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
SDNN фон, мс	36,5 [19,0; 50,0]	44,0 [27,0; 67,0]#	20,5*	33,0 [19,0; 40,0]	34,0 [19,5; 46,5]	3,0
SDNN фон < 50 мс, п (%)	70,0%	53,3%#	-16,7	80,0%	76,6%	-3,4
CV фон, %	3,2 [2,1; 6,2]	3,8 [2,8; 6,5]	18,7	3,1 [2,0; 4,8]	3,3 [2,0; 5,1]	6,4
ТР фон, мс ²	1369,0 [639,0; 2208,0]	1910,0# [708,0; 8792,0]	39,5*	1085,0 [367,0; 1633,0]	1145,0 [431,5; 1874,5]	5,5
LF/ HF фон, у.е.	0,8 [0,5; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	12,5	0,9 [0,6; 1,3]	1,1 [0,6; 1,8]	22,2
VLF фон, %	12,6 [9,1; 21,9]	14,6 [12,1; 22,3]	15,8	15,6 [9,0; 35,4]	17,2 [9,1; 21,8]	10,2
LF фон, %	24,5 [20,1; 29,9]	26,6 [19,0; 31,2]	8,5	22,9 [17,6; 35,6]	24,2 [19,7; 43,8]	5,7
HF фон, %	36,7 [26,1; 51,1]	41,3 [26,4; 46,9]	12,5	35,8 [20,1; 49,5]	38,0 [20,8; 49,7]	6,1
(SI) фон, у.е.	218,3 [96,7; 347,2]	135,3# [44,3; 257,2]	-38,0*	208,9 [94,8; 548,4]	180,5 [72,4; 325,0]	-13,5
pNN50 фон, %	2,0 [0,6; 4,9]	3,3 [0,6; 14,1]	65,0*	1,5 [0,7; 12,6]	1,8 [0,3; 13,9]	20,0
RMSSD фон, мс	27,0 [19,0; 59,0]	32,0 [13,5; 88,0]	18,5	18,0 [13,0; 43,0]	19,0 [13,0; 58,0]	5,5
RMSSD фон<20 мс, п (%)	36,6%	30,0%	-6,6	43,3%	40,0%	-3,3
ИИ1 фон, у.е.	115,8 [58,5; 338,0]	80,5 [35,7; 265,8]	-30,4*	136,3 [65,1; 222,9]	132,7 [50,4; 298,1]	-2,6

Примечания: * - достоверные различия на фоне лечения между группами, # - достоверные различия на фоне лечения внутри групп, SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; CV % - коэффициент вариации; TP - суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF - коэффициент вагосимпатического баланса; VLF % - очень низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; LF % - низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; HF % - высокочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; SI - индекс напряжения регуляторных систем; pNN50, % - процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН – индекс напряжения.

В 1 группе пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение SI фон на 38,0% (218,3 у.е. исходно vs 135,3 у.е. через 12 недель терапии), в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось и SI фон уменьшился на 13,5% (208,9 у.е. исходно vs 180,5 у.е. на фоне терапии). Разница между группами статистически значима. Индекс напряжения (ИН) снизился на 30,4% в группе пациентов ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний (115,8 у.е. vs 80,5 у.е.), в сравнении с группой контроля, где ИН снизился на 2,6% (136,3 у.е. vs 132,7 у.е.).

Показатель pNN50 фон достоверно увеличился в основной группе больных на 65,0% (2,0% исходно vs 3,3% через 12 недель терапии), в сравнении с группой контроля, где pNN50 фон повысился на 20,0% (1,5% исходно vs 1,8% через 12 недель терапии). Результаты представлены в таблице 4.4.1.

Таким образом, статистически значимая разница между группами через 12 недель терапии по таким показателям как: SDNNфон ($p_{1-2}=0,03$), TP фон ($p_{1-2}<0,001$), pNN50 фон ($p_{1-2}<0,001$), (SI) фон ($p_{1-2}=0,03$), индексу напряжения ($p_{1-2}=0,003$) может свидетельствовать о том, что, применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ способствует уменьшению напряженности регуляторных систем и увеличению активности парасимпатической нервной регуляции.

На фоне применения мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ, изменения показателей ВРС в фоновом режиме приводило к изменению типов вегетативного тонуса нервной системы в основной группе пациентов. В 1 группе больных выявлено достоверное снижение частоты встречаемости

гиперсимпатикотонии на 10,0% (43,3% исходно vs 33,3% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где данный показатель не изменился (50,0% до и после терапии). Данные представлены в таблице 4.4.2.

Таблица 4.4.2 - Тип вегетативного тонуса на фоне терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
Ваготония, %	6,6	13,4	6,8	10,0	10,0	0
Эйтония, %	36,6	40,0	3,4	20,0	23,3	3,3
Симпатикотония, %	13,3	13,3	0	20,0	16,7	-3,3
Гиперсимпатикотония %	43,3	33,3	-10,0*	50,0	50,0	0

Примечание: * - достоверные различия на фоне лечения между группами.

Разница между группами по частоте встречаемости гиперсимпатикотонии на фоне терапии достоверна ($p=0,03$). Вероятно, применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ способствует уменьшению активности симпатической нервной регуляции.

Известно, что преобладание активности симпатической нервной системы может приводить к сердечно – сосудистым осложнениям [9].

Отмеченное достоверное снижение частоты встречаемости гиперсимпатикотонии на фоне применения мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ является важным клиническим эффектом у таких коморбидных пациентов. Возможно, применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ может приводить к снижению риска возникновения сердечно – сосудистых осложнений у данной категории больных [65].

Одним из показателей, оценивающим состояние ВНС является ортостатическая проба. Ортостатическая проба позволяет определить адекватность процессов адаптации при переходе пациента из положения лежа в

положение стоя, изучить реактивность обоих отделов ВНС, а также исследовать функциональные резервы механизмов ВНС [60].

При применении мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ отмечались благоприятные изменения вариабельности сердечного ритма, которые регистрировались в положении пациентов стоя. Данные представлены в таблице 4.4.3.

Таблица 4.4.3 - Показатели вариабельности ритма сердца на фоне проводимой терапии в изучаемых группах в положении стоя

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
SDNN орто, мс	27,0 [21,0; 58,0]	45,0 [26,0; 71,0]#	66,6*	28,5 [19,5; 40,5]	30,5 [21,0; 44,0]	7,0
SDNN орто <50 мс, п (%)	76,6	56,6	-20,0*	76,6	73,3	-3,3
CV орто, %	3,1 [2,4; 5,7]	4,5 [2,5; 7,9]	45,1*	3,1 [2,4; 6,2]	3,3 [2,2; 7,2]	6,4
TP орто, мс ²	524,0 [344,0; 1911,0]	1383,0 [339,0; 3285,0]	163,9 *	594,0 [297; 1391,0]	758,0 [346,5; 1714,0]	27,6
LF/ HF орто, у.е.	1,1 [0,6; 2,3]	1,1 [0,8; 3,3]	0	1,1 [0,5; 2,7]	1,1 [0,7; 4,8]	0
VLF орто, %	16,3 [10,0; 19,2]	13,9 [11,4; 24,7]	-14,7*	17,4 [8,0; 26,6]	17,1 [9,9; 27,8]	-1,7
LF орто, %	25,4 [9,1; 34,3]	25,4 [16,5; 30,0]	0	21,3 [14,7; 28,8]	21,4 [15,4; 32,6]	0,4
HF орто, %	23,6 [6,6; 46,0]	25,6 [6,9; 42,7]	8,4	15,0 [6,1; 48,9]	15,5 [6,6; 36,4]	3,3
(SI) орто, у.е.	272,1 [116,1; 599,2]	138,2# [59,9; 491,4]	-49,2*	252,1 [90,5; 556,0]	236,7 [129,3; 538,3]	-6,1
pNN50 орто, %	1,0 [0,1; 2,6]	1,3 [0,1; 5,9]	30,0*	1,0 [0,1; 2,5]	1,0 [0,1; 5,3]	0
RMSSD орто, мс	17,0 [10,0; 75,0]	40,0# [13,5; 110,0]	135,2 *	19,0 [11,0; 55,0]	19,0 [13,0; 58,0]	0
RMSSD орто <20 мс, п (%)	53,3	36,6%	-16,7*	46,6%	46,6%	0
ИН2 орто, у.е.	203,4 [56,5; 432,2]	85,1 [31,7; 304,0]	-58,1*	185,3 [74,3; 387,9]	157,6 [48,0; 377,0]	-14,9

Примечания: * - достоверные различия на фоне лечения между группами, # - достоверные различия на фоне лечения внутри групп, SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; CV % - коэффициент вариации; TP - суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF

- коэффициент вагосимпатического баланса; VLF % - очень низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; LF % - низкочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; HF % - высокочастотный компонент variability в % от суммарной мощности колебаний; SI - индекс напряжения регуляторных систем; pNN50, % - процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИИ – индекс напряжения.

В конце 12 недель терапии отмечено достоверное увеличение показателя SDNN орто в основной группе пациентов на 66,6% vs 7,0% в группе контроля. Частота встречаемости SDNN орто < 50 мс в 1 группе больных статистически значимо уменьшилась на 20,0%, в сравнении со 2 группой, где значимых изменений не наблюдалось. В группе больных, принимающих мельдоний в течение 12 недель в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ установлено достоверное увеличение коэффициента вариации сердечного ритма на 45,1%, суммарной мощности спектра (TP орто) на 163,9%, pNN50 орто на 30,0%, RMSSD орто на 135,2%. Также выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости RMSSD орто < 20 мс на 16,7%, что в целом свидетельствует о нарастании активности парасимпатической нервной регуляции. В группе контроля (пациенты базисной терапии ХСН и ХОБЛ) в отличие от группы контроля по данным показателям достоверных изменений не отмечено.

Обращает на себя внимание, что на фоне увеличения активности парасимпатической нервной регуляции установлено статистически значимое увеличение волн VLF в 1 группе пациентов на 14,7%, увеличение CV на 45,1%, а также снижение показателей SI на 49,2% и индекса напряжения системы на 58,1% ($p_{1-2} < 0,001$), в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не произошло.

Выявленные достоверные различия по показателям ВРС в положении стоя: SDNN орто ($p_{1-2} < 0,001$), по частоте встречаемости SDNN орто < 50 мс ($p_{1-2} = 0,02$), TP орто ($p_{1-2} = 0,03$), pNN50 орто ($p_{1-2} < 0,001$), RMSSD орто ($p_{1-2} < 0,001$), RMSSD орто < 20 мс ($p_{1-2} < 0,001$), SI ($p_{1-2} < 0,001$) и индекса напряженности системы ($p_{1-2} < 0,001$) позволяют предположить, что применение мельдония в составе

комплексной терапии ХСН и ХОБЛ уменьшает активность симпатической нервной системы во время проведения ортостатической пробы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование мельдония в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ может способствовать улучшению адаптационных возможностей сердечно - сосудистой системы.

Таким образом, применение мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ способствует улучшению вариабельности ритма сердца, что проявляется в преобладании активности парасимпатической регуляции и уменьшении напряженности регуляторных систем, как в положении пациентов лежа, так и в положении стоя, достоверному снижению частоты встречаемости гиперсимпатикотонического типа ВНС.

По данным литературы, гиперсимпатикотония увеличивает риск возникновения фатальных нарушений ритма у пациентов с ХСН и ХОБЛ [8, 65, 159].

Таким образом, установлено, что применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ обладает вегетокоррегирующим действием и способствует снижению гиперсимпатикотонии, тем самым уменьшает риск возникновения фатальных нарушений ритма у коморбидных больных.

4.5 Состояние магистральных артерий у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12 - недельной комплексной терапии с включением мельдония

Установлена положительная динамика показателей, характеризующих эластичность магистральных артерий в основной группе больных на фоне применения мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ, в сравнении с группой контроля. Данные представлены в таблице 4.5.1.

Таблица 4.5.1 - Показатели эластичности магистральных артерий на фоне проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
СРПВ Сэ, м/с	8,8 [8,2; 11,4]	8,4# [7,7; 9,4]	-4,5	9,7 [8,9; 10,2]	9,6 [8,9; 10,2]	-1,0
СРПВ Сэ > 10 м/с, % больных	43,3	20,0#	-23,3*	53,3	50,0	-3,3
СРПВ См, м/с	9,8 [8,2; 11,4]	8,5# [7,1; 9,1]	-13,2*	9,4 [8,7; 10,7]	9,3 [8,6; 10,6]	-1,0
СРПВ См > 10 м/с; % больных	46,6	10,0#	-36,6*	33,3	33,3	0
См/Сэ, у.е.	0,95 [0,9; 1,1]	0,96 [0,8; 1,1]	1,0	0,91 [0,8; 0,9]	0,90 [0,8; 0,9]	-1,0
Парадоксальные пробы, %	16,6	13,3	-3,3	23,3	23,3	0

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$, # - достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$, Сэ - скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа, См - скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.

В основной группе больных на фоне приема мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ через 12 недель терапии отмечалось достоверное снижение СРПВ Сэ на 4,5%, в сравнении с группой контроля, где СРПВ Сэ уменьшилась на 0,9%.

В 1 группе пациентов через 12 недель терапии с включением мельдония установлено статистически значимое снижение СРПВ См на 13,2%, в сравнении со 2 группой, где СРПВ См снизилась на 1,0%, ($p_{1-2} = 0,03$).

Обращают на себя внимание достоверные различия по частоте встречаемости СРПВ > 10 м/с, как по сосудам эластического ($p_{1-2} < 0,01$), так и мышечного типам ($p_{1-2} < 0,01$), что может свидетельствовать о благоприятном влиянии мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ на эластичность магистральных артерий.

В группе больных ХСН и ХОБЛ, принимавших в составе комплексной терапии мельдоний частота встречаемости СРПВ Сэ > 10 м/с уменьшилась на 23,3% vs 3,3% в группе контроля. Частота встречаемости СРПВ См > 10 м/с

статистически значимо снизилась на 36,6% в основной группе пациентов, в сравнении с группой контроля, где данный показатель достоверно не изменился.

Через 12 недель терапии с включением мельдония в состав комплексной терапии ХСН и ХОБЛ установлены достоверные корреляционные взаимоотношения между СРПВ и структурно – функциональными параметрами сердца (СРПВ См и Е/А ($r = -0,36$), размерами левого предсердия ($r = -0,37$), ФВ ЛЖ ($r = -0,36$)), вариабельностью ритма сердца (СРПВ Сэ и вагосимпатическим балансом (LF/ HFфон) ($r = -0,40$), высокочастотным компонентом ВРС (HFфон) ($r = 0,48$), ИНфон ($r = 0,37$), шкалой ШОКС (СРПВ Сэ и ШОКС ($r = 0,42$)).

Таким образом, отмеченные в ходе проводимого исследования положительные эффекты мельдония на ригидность магистральных артерий, статистически значимое уменьшение частоты встречаемости СРПВ >10 м/с, а также наличие достоверных корреляционных связей со структурно – функциональными параметрами сердца, ВРС, шкалой ШОКС может свидетельствовать о возможности влияния на риск возникновения сердечно - сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и ХОБЛ [75, 158].

4.6 Микроциркуляция у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония

Применение мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ способствовало улучшению состояния микроциркуляторного звена кровообращения у этой категории коморбидных пациентов. При оценке регуляции МКЦ в основной группе больных отмечался статистически значимый прирост процента частоты встречаемости нормального показателя РКК на 53,3%

(16,7% исходно vs 70% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось, более того, показатель РКК вырос на 2,3% (34,3% исходно vs 36,6% через 12 недель наблюдения, $p_{1-2} < 0,01$), (таблица 4.6.1).

Снижение активности эндотелиального компонента в основной группе больных на фоне терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии встречалось достоверно реже на 15,4%, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не отмечалось. Разница между группами статистически значима.

При оценке регуляции МКЦ установлено достоверное уменьшение частоты встречаемости нарушений венозного оттока в 1 группе пациентов на 27,0% (87,0% исходно vs 60,0% на фоне терапии), в сравнении со 2 группой, где изменения были не значимы и прирост составил 0,6% (29,4% исходно vs 30,0% через 12 недель), ($p_{1-2} < 0,01$), (таблица 4.6.1).

Также, в группе больных, принимавших в течение 12 недель мельдоний в составе комбинированной терапии, выявлено улучшение потребления кислорода тканями ($\Delta\% = 1,0\%$). В контрольной группе пациентов показатель, характеризующий потребление кислорода тканями, снизился на 12,4%. Данные представлены в таблице 4.6.1.

Таблица 4.6.1 - Регуляция МКЦ на фоне проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа Основная (базисная терапия + мельдоний)		Δ%	2 группа Контрольная (базисная терапия)		Δ%
	исходно	Через 12 недель		исходно	Через 12 недель	
	Показатель микроциркуляции					
Пределы нормы, %	26,6	46,7	20,1	22,5	16,6	-5,9
	Резервный кровоток крови					
Пределы нормы, %	16,7	70#	53,3*	34,3	36,6	2,3

Продолжение таблицы 4.6.1

Показатели	1 группа Основная (базисная терапия + мельдоний)		Δ%	2 группа Контрольная (базисная терапия)		Δ%
	исходно	Через 12 недель		исходно	Через 12 недель	
	Показатель микроциркуляции					
	Устойчивость регуляции					
Устойчивая, %	13,0	20	7,0	17,7	10,0	-7,7
	Активность микроциркуляторного русла					
Пределы нормы, %	61,3	73,3	12,0	76,5	70	-6,5
	Эндотелиальный компонент					
Снижение активности, %	42,1	26,7	-15,4*	29,5	26,6	-2,9
Пределы нормы, %	22,5	33,4	10,9	29,4	40	10,6
Увеличение активности, %	35,4	39,9	4,5	41,1	33,4	-7,7
	Нейрогенный компонент					
Снижение активности, %	16,1	26,6	10,5	17,7	20	2,3
Пределы нормы, %	54,8	50,0	-4,8	47,0	40,0	-7,0
Повышение активности, %	29,1	23,4	-5,7	35,3	40	4,7
	Венозный отток					
Пределы нормы, %	13,0	40#	27,0*	29,4	30	0,6
	Потребление кислорода тканями					
Пределы нормы, %	29,0	30	1,0*	32,4	20,0	-12,4
	Дыхательная проба					
Снижение активности, %	51,5	70	18,5	52,9	43,3	-9,6
Не изменена, %	13,0	10,0	-3,0	11,8	13,3	1,5
Повышение активности, %	35,5	20	-15,5	35,3	43,4	-8,1

Примечание: * - достоверные различия на фоне лечения между группами, # - достоверные различия на фоне лечения внутри групп.

Обращает на себя внимание статистически значимая разница на фоне терапии между группами в регуляции резервного кровотока крови ($p < 0,01$),

активности эндотелиального компонента ($p=0,04$), нормализации венозного оттока ($p<0,01$), потребления кислорода тканями ($p=0,02$). Можно предположить, что включение мельдония в состав комплексной терапии ХСН и ХОБЛ улучшает регуляцию микроциркуляторного русла.

Через 12 недель терапии в основной группе больных с ХСН и ХОБЛ, принимавших в дополнение к базисной терапии мельдоний отмечались благоприятные изменения показателей, характеризующих микрокровооток, в сравнении с группой контроля. Данные представлены в таблице 4.6.2.

Таблица 4.6.2 - Показатели МКЦ на фоне проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа Основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа Контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
ПМ, перф. ед.	24,4 [19,0; 26,6]	24,5 [22,6; 28,9]	0,4	24,1 [17,7; 26,2]	23,9 [17,0; 27,9]	-0,8
М, перф. ед.	18,2 [15,6; 19,6]	18,9 [17,6; 21,2]	3,8	17,8 [13,4; 20,5]	17,7 [13,0; 20,2]	-0,5
Кv, усл. ед.	3,3 [2,9; 4,8]	3,7 [3,0; 6,8]	12,1	3,9 [3,0; 8,1]	3,7 [2,6; 10,1]	-5,1
РКК, %	114,8 [107,6; 25,4]	130,8# [119,0; 140,4]	13,5*	126,0 [114,5; 155,3]	126,2 [116,1; 62,4]	0,1
Ан/СКО, перф. ед.	0,44 [0,38; 0,56]	0,40 [0,33; 0,50]	-9,0	0,47 [0,38; 0,55]	0,46 [0,38; 0,57]	-2,1
Ам/СКО, перф. ед.	0,39 [0,34; 0,47]	0,37 [0,33; 0,44]	-5,1	0,42 [0,35; 0,48]	0,43 [0,38; 0,52]	2,3

Продолжение таблицы 4.6.2

Показатели	1 группа Основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа Контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
Аэ/СКО, перф. ед.	0,33 [0,23; 0,46]	0,42 [0,31; 0,49]	27,2*	0,39 [0,27; 0,46]	0,36 [0,26; 0,44]	-7,6
Ан, перф. ед.	2,8 [1,9; 3,9]	2,4 [1,4; 3,5]	- 14,2*	2,2 [1,1; 3,4]	3,0 [0,75; 4,1]	36,6
Ам, перф. ед.	2,9 [1,4; 3,5]	2,1 [0,9; 3,3]	-27,5	2,1 [0,5; 3,5]	2,5 [0,5; 3,6]	19,0
Аэ, перф. ед.	1,8 [0,9; 2,8]	2,1 [1,4; 3,4]	16,6	1,7 [0,6; 2,7]	1,9 [0,6; 2,8]	11,7
Ад, перф. ед.	0,31 [0,28; 0,33]	0,29 # [0,24; 0,33]	-6,4	0,30 [0,26; 0,33]	0,31 [0,26; 0,34]	3,3
ИДП, %	45,2 [19,4; 64,1]	23,8 # [11,4; 43,1]	- 47,3*	38,1 [18,8; 60,9]	47,2 [16,2; 64,5]	23,8
Сигма (σ), перф. ед.	7,0 [4,0; 9,0]	7,0 [4,0; 9,0]	0	6,0 [2,0; 8,0]	6,0 [1,0; 10,0]	0
Н тонус, перф. ед.	13,7 [11,0; 15,7]	13,3 [9,7; 16,7]	-2,9	15,0 [10,5; 20,6]	15,0 [10,9; 19,5]	0
М тонус, перф. ед.	14,4 [12,7; 19,4]	15,0 [13,0; 18,1]	4,1	16,0 [12,5; 20,6]	18,4 [8,3; 51,7]	15,0
ЭЗКТ, перф. ед.	20,5 [13,7; 4,1]	14,3 [12,9; 8,9]	- 30,2*	16,9 [11,1; 32,6]	18,0 [12,5; 28,2]	6,5
ПШ, перф. ед.	1,0 [0,8; 1,4]	1,0 [0,8; 1,1]	0	1,0 [0,9; 1,4]	1,3 [0,8; 6,8]	30,0
М нутритивная, перф. ед.	17,5 [11,7; 20,9]	15,3 [12,9; 19,5]	-12,5	15,1 [11,4; 18,3]	17,9 [13,0; 20,6]	18,5

Примечание: * - достоверные различия между группами при $p < 0,05$, ПМ – показатель микроциркуляции, М – средняя перфузия, Kv – коэффициент вариации, РКК – резерв кровотока, Ан – амплитуда нейрогенных колебаний, Ам – амплитуда миогенных колебаний, Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний, СКО – среднеквадратичное отклонение, ИДП – индекс дыхательной пробы, Ад – амплитуда дыхательных волн, σ – модуляция кровотока, Н тонус – нейрогенный тонус, М тонус – миогенный тонус, ЭЗКТ – эндотелий зависимый компонент тонуса, ПШ – показатель шунтирования, М нутритивная – нутритивная перфузия.

Показатель эндотелий – зависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ) в группе больных, принимавших мельдоний в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ снизился на 30,2%, в сравнении с группой контроля, где ЭЗКТ увеличился на 6,5% ($p_{1-2}<0,01$). На фоне снижения тонуса сосудов, обусловленного эндотелиальной дисфункцией, в основной группе больных увеличился показатель Аэ/СКО на 27,2%. В группе контроля Аэ/СКО уменьшился на 7,6 % ($p_{1-2}<0,01$).

Амплитуда нейрогенных колебаний микроциркуляторного русла в основной группе больных уменьшилась на 14,2%, в сравнении со 2 группой, где Ан увеличилась на 36,6% ($p_{1-2}<0,01$).

Вероятно, отмеченные благоприятные изменения эндотелиальной функции и снижение нейрогенного тонуса микрососудов способствовали статистически значимому уменьшению амплитуды дыхательной волны на 6,4% и индекса дыхательной пробы (ИДП) в 1 группе больных на 47,3%. В группе контроля ИДП увеличился на 23,8%.

Обращает на себя внимание статистически значимая разница между группами на фоне терапии по амплитуде нейрогенных колебаний ($p_{1-2}<0,01$), индексу дыхательной пробы ($p_{1-2}<0,01$). Возможно, включение мельдония в состав комплексной терапии ХСН и ХОБЛ способствовало благоприятным изменениям микрокровотока в основной группе больных.

В группе пациентов, принимавших мельдоний в составе комбинированной терапии в течение 12 недель отмечался рост резервного кровотока крови (РКК) на 13,5%, в сравнении со 2 группой, где РКК повысился на 0,1%, ($p_{1-2}=0,01$), а показатель шунтирования (ПШ) в группе контроля увеличился на 30,0%, в сравнении с основной группой, где ПШ остался прежним ($p_{1-2}<0,01$).

Отмеченное положительное влияние мельдония на показатели РКК и ПШ можно объяснить, как улучшением эндотелиальной функции микрососудистой стенки, так и отмеченными ранее благоприятными эффектами препарата на эластичность сосудистой стенки.

Существенные благоприятные изменения в регуляции микрокровотока и показателях МКЦ привели к изменениям типов МКЦ в основной группе пациентов. Таблица 4.6.3.

Таблица 4.6.3 - Типы МКЦ на фоне проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа Основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа Контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
Гиперемический тип, %	50,0	23,3#	-26,7*	26,7	23,4	-3,3
Спастический тип, %	10,0	10,0	0	23,3	20,0	-3,3
Патологические типы МКЦ (гип.+спаст.), %	60,0%	33,3%#	-44,5*	50,0%	43,4%	-6,6%
Нормоциркуляторный тип МКЦ, %	40,0%	66,7%#	23,4*	50,0%	56,6%	6,6%

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p<0,05$, # - достоверность различий внутри группы при $p<0,05$.

В основной группе больных наблюдалось достоверное уменьшение частоты встречаемости патологического – гиперемического типа МКЦ и статистически значимого увеличения нормоциркуляторного типа МКЦ на 23,4%. В группе контроля частота встречаемости гиперемического типа МКЦ уменьшилась на 3,3% ($p>0,05$), а встречаемость нормоциркуляторного типа МКЦ увеличилась на 6,6% ($p>0,05$). Обращает на себя внимание статистически значимая разница между группами по частоте встречаемости патологических типов МКЦ ($p_{1-2}<0,01$) и нормоциркуляторного типа МКЦ ($p_{1-2}=0,03$) на фоне терапии. Вероятно, применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ может способствовать улучшению микрокровотока и увеличению частоты встречаемости нормального типа МКЦ.

На фоне терапии с включением мельдония в состав комплексной терапии больных ХСН и ХОБЛ выявлены достоверные корреляционные связи между показателями МКЦ и параметрами ФВД (амплитудой дыхательных волн (Ад) и

проходимостью бронхов крупного калибра (MOC_{25}) ($r=-0,38$)), степенью насыщения крови кислородом (Ад и SpO_2 после ТШХ ($r=-0,52$), Мшунтир. и SpO_2 после ТШХ ($r=-0,40$)). Возможно, улучшение микроциркуляции способствует увеличению показателей ФВД и повышению степени насыщения крови кислородом.

Установлены статистически значимые связи между параметрами МКЦ и структурно – функциональными параметрами сердца: Аэ/СКО и IVRT ($r=0,40$), градиентом давления в легочной артерии ($r=-0,39$), размерами правого предсердия ($r=-0,53$), размерами левого предсердия ($r=-0,37$); Ан/СКО и размерами правого желудочка ($r=-0,36$); ИДП и размерами правого предсердия ($r=0,50$); РКК и размерами правого предсердия ($r=-0,39$), РКК и размерами правого желудочка ($r=-0,45$), РКК и ИММЛЖ ($r=-0,40$); амплитудой нейрогенных колебаний (Ан) и толщиной задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) ($r=0,41$), Ан и размерами правого желудочка (ПЖ) ($r=0,43$); амплитудой миогенных колебаний (Ам) и ТЗСЛЖ ($r=0,37$), Ам и ПЖ ($r=0,45$); М нутритивного звена и ФВ ЛЖ ($r=0,44$). Стабилизация функционирования МКЦ способствовало улучшению структурно – функциональных параметров сердца.

Выявлены достоверные корреляционные связи между показателями МКЦ и вариабельностью ритма сердца в фоновом режиме (Ам/СКО и ИНфон ($r=0,40$), Ад и активностью парасимпатического отдела нервной регуляции (pNN50) ($r=-0,40$), Ам и pNN50 ($r=-0,41$), показателем шунтирования крови (ПШ) и высокочастотным компонентом ВРС (HFфон) ($r=-0,43$), амплитуда эндотелиальных колебаний (Аэ) и pNN50 ($r=-0,46$)), а также в положении стоя (Ан/СКО и ИН орто ($r=0,37$), Ам/СКО и суммарной мощностью спектра (ТР орто) ($r = -0,41$), Ад и LF/HF орто ($r=0,41$), Ад и VLF орто ($r=0,41$), ПШ и ИН орто ($r=0,46$)). Благоприятные изменения микроциркуляторного русла способствовали снижению напряженности регуляторных систем, стабилизации вагосимпатического баланса, снижению активности симпатического отдела нервной регуляции.

На фоне терапии с включением мельдония в основной группе больных отмечались достоверные корреляционные связи между параметрами МКЦ и шкалой BORG (РКК и BORG ($r=-0,46$), шкалой MRC и ПМ ($r=0,42$), РКК ($r=-0,38$), АД ($r=0,50$), оценивающие выраженность одышки у больных с сопутствующей ХОБЛ. Выявлены статистически значимые связи между изменениями МКЦ и шкалой BODE: Ан и BODE ($r=0,48$), Ам и BODE ($r=0,49$). Возможно, улучшение МКЦ способствует снижению выраженности одышки и риска смертности у больных с сопутствующей ХОБЛ.

Таким образом, у пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний в течение 12 недель, установлено достоверное улучшение регуляции МКЦ, показателей микрокровотока, типов МКЦ, что может способствовать улучшению трофических процессов в органах и тканях (газообмен, транспорт питательных веществ, терморегуляция), способствуя улучшению клинического состояния этой категории коморбидных пациентов [69].

4.7 Эндотелиальная функция у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12-недельной комплексной терапии с включением мельдония

В ходе проводимого исследования оценивалась выраженность эндотелиальной дисфункции по показателям NO и ЭТ-1 в крови. При оценке плазменного компонента в основной группе больных наблюдалось статистически значимое снижение ЭТ-1 на 11,7%, в сравнении с группой контроля, где концентрация ЭТ-1 уменьшилась на 8,3%. Уровень NO в крови у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ достоверно увеличился на 35,5%, в сравнении с группой базисной терапии, где этот показатель повысился на 0,2%. Обращает на себя внимание статистически

значимая разница на фоне терапии между группами по концентрации NO в крови (таблица 4.7.1).

Таблица 4.7.1 - Концентрация NO и ЭТ-1 на фоне проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа Основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа Контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
ЭТ-1, пг/мл	1,7 [1,1; 1,9]	1,5# [0,9; 1,6]	-11,7	1,2 [1,0; 1,8]	1,1 [0,5; 1,8]	-8,3
NO, мкмоль/л	38,0 [32,7; 56,2]	51,5# [42,2; 65,7]	35,5*	37,9 [32,7; 48,4]	38,0 [35,3; 50,0]	0,2

Примечание: *- достоверность различий между группами при $p < 0,05$, # - достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$.

Вероятно, применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ благоприятно влияет на эндотелиальную функцию микрососудистого русла и увеличивает выработку NO в крови, что, в свою очередь, способствует вазодилатации и улучшению трофики органов и тканей [48, 64, 104].

Оценка влияния мельдония на эндотелиальную функцию у больных ХСН и ХОБЛ, проводилась также по показателям реакций при проведении окклюзионной пробы. Выявлено снижение частоты встречаемости парадоксальных реакций уменьшилась на 3,3%, тогда как в группе контроля данный показатель не изменился. Разница между группами статистически не значима (таблица 4.7.1). Кроме того, возможность положительного влияния мельдония на выраженность эндотелиальной дисфункции была установлена нами и на уровне микроциркуляторного русла. При анализе регуляции микрокровотока на фоне терапии выявлена статистически значимая разница между изучаемыми группами по активности эндотелиального компонента. В основной группе больных на фоне применения мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ отмечалось уменьшение частоты встречаемости сниженной активности эндотелиального компонента микрокровотока, в сравнении с группой контроля

($p_{1-2}=0,04$). Выявлена статистически значимая разница между группами на фоне терапии по активности эндотелиального компонента при анализе МКЦ по показателям: РКК ($p_{1-2}=0,01$), амплитуде эндотелиальных колебаний ($p_{1-2}<0,01$), ЭЗКТ ($p_{1-2}<0,01$) (табл. 4.6.2). Можно предположить, что благоприятные изменения эндотелия микрососудистого русла связаны с применением мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ.

Через 12 недель терапии установлена заметная достоверная корреляционная связь в основной группе больных между концентрацией ЭТ-1 в крови и нейрогенным тонусом микрососудистого русла ($r=0,56$) и уровнем NtproBNP в крови ($r=0,65$), концентрацией NO в крови и размерами правого желудочка ($r=-0,67$), Миннесотским опросником ($r=0,69$). Возможно, на фоне снижения ЭТ-1 в крови в основной группе пациентов способствовало снижению нейрогенного тонуса микрососудистого русла и уменьшению концентрации NtproBNP в крови. Увеличение NO в кровотоке способствовало благоприятным структурно – функциональным изменениям правого желудочка и улучшению качества жизни больных ХСН и ХОБЛ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о системном действии мельдония на микро- и макрососудистое русло у пациентов с ХСН и ХОБЛ, что также может способствовать улучшению клинического состояния этих пациентов.

4.8 Показатели углеводного и липидного обменов у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония

В основной группе больных на фоне применения мельдония в составе комплексной терапии у больных ХСН и ХОБЛ наблюдалось достоверное

снижение метаболического индекса (значение выше 7,0 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности) [16] на 28,5%, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось (табл. 4.8.1).

Таблица 4.8.1 - Показатели липидного и углеводного спектра на фоне 12-недельной проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа (только базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
ОХС, ммоль/л	4,6 [4,0; 5,5]	4,7 [3,9; 5,3]	2,1	4,4 [3,6; 5,5]	4,5 [3,5; 5,2]	2,2
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,3 [1,1; 1,4]	8,3	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [1,9; 3,0]	2,5 [1,9; 2,9]	0	2,3 [1,6; 3,2]	2,5 [1,7; 3,5]	8,6
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,8]	1,4 [1,0; 2,1]	0	1,3 [0,9; 2,1]	1,4 [1,0; 1,8]	7,6
Индекс Атерогенности	3,0 [2,0; 3,3]	2,5 [2,1; 3,1]	-16,6	2,8 [2,0; 4,0]	2,6 [2,1; 4,4]	-7,1
Глюкоза крови, ммоль/л	5,1 [4,8; 5,3]	5,0 [5,0; 5,3]	-1,9	5,0 [4,7; 5,3]	5,0 [5,0; 5,3]	0
Метаболический индекс по Ройтбергу	5,6 [3,0; 8,5]	4,0# [2,9; 6,6]	-28,5*	6,0 [3,1; 8,5]	5,9 [2,9; 8,7]	-1,6

Примечание: * - достоверность различий между группами при $p < 0,05$; # - достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$.

Обращает на себя внимание достоверная разница между группами через 12 недель терапии. Благоприятное влияние мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ на ряд показателей углеводного, липидного спектра и инсулинорезистентности, вероятно, связано с возможностью мельдония уменьшать интенсивность перекисного окисления липидов и повышать активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [51, 130, 133, 163, 166].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии нежелательных эффектов при 12 - недельной терапии с включением мельдония на углеводный и липидный метаболизм у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

4.9 Качество жизни у больных с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комплексной терапии с включением мельдония

В группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний отмечалось достоверное улучшение качества жизни. При анализе Миннесотского опросника, используемого для оценки качества жизни больных ХСН в основной группе больных, выявлено статистически значимое снижение количества баллов по физическому компоненту на 5,8%, в сравнении с группой больных, находящихся только на терапии базисными препаратами, где количество баллов уменьшилось на 2,2%. Данные представлены в таблице 4.9.1.

Таблица 4.9.1 - Качество жизни больных, на фоне проводимой терапии в изучаемых группах

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
Оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), баллы	25,0 [21,0;29,0]	21,5# [14,0;27,0]	-14,0	26,0 [17,0;32,0]	23,5 [17,0;32,0]	-9,6

Продолжение таблицы 4.9.1

Показатели	1 группа основная (базисная терапия + мельдоний)		$\Delta\%$	2 группа контрольная (базисная терапия)		$\Delta\%$
	исходно	12 недель		исходно	12 недель	
Миннесотский опросник (MLHFQ), физический компонент	25,5 [18,0;29,0]	24,0# [18,0;31,0]	-5,8	22,0 [16,0;32,0]	21,5 [15,0;32,5]	-2,2
Миннесотский опросник (MLHFQ), психологический компонент	12,5 [6,0;17,0]	11,0 [6,0;16,0]	-12,0	11,0 [5,0;15,0]	10,5 [5,0;15,0]	-4,5
Миннесотский опросник (MLHFQ), общий и медицинский компоненты	13,0 [8,0;18,0]	12,5 [7,0;17,0]	-3,8	14,5 [8,0;23,5]	14,5 [6,5;23,5]	0
Миннесотский опросник (MLHFQ), средний балл	51,5 [40,0;63,0]	49,5# [39,0;60,0]	-3,8*	49,0 [27,0;65,0]	48,0 [31,0;65,0]	-2,0

Примечания: * - достоверные различия на фоне лечения между группами, # - достоверные различия на фоне лечения внутри групп, MLHFQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

У больных основной группы на фоне приема мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ увеличилась выносливость по выполнению различных видов физической нагрузки и уменьшилась усталость при их выполнении (работа по дому, поднятие по лестнице, занятия спортом и хобби). Также улучшился сон, менее трудным стало общение с членами семьи и друзьями, уменьшилась необходимость отдыха днем, стало реже беспокоить чувство нехватки воздуха, менее трудным стало нахождение вдали от дома.

Кроме того, в основной группе больных выявлено достоверное уменьшение среднего балла по Миннесотскому опроснику на 3,8%, в сравнении с группой контроля, где средний балл снизился на 2,0% ($p_{1-2} > 0,05$).

Обращает на себя внимание статистически значимая разница между группами на фоне терапии по среднему баллу Миннесотского опросника, что

может свидетельствовать о благоприятном воздействии мельдония на качество жизни больных с ХСН.

По данным опросника COPD Assessment Test (CAT - тест), оценивающего состояние больных с ХОБЛ, в основной группе больных отмечалась достоверное уменьшение количества баллов на 14,0%, в сравнении со 2 группой, где количество баллов по CAT - тесту снизилось только на 9,6%, что свидетельствует об улучшении качества жизни больных с сопутствующей ХОБЛ.

Через 12 недель терапии с включением мельдония в состав комплексной терапии больных ХСН и ХОБЛ уменьшились симптомы, связанные с наличием ХОБЛ (уменьшился кашель и количество отделяемой мокроты, снизилась одышка, реже возникало ощущение сдавления в грудной клетке, повысилась переносимость физической нагрузки, появилась уверенность в своем состоянии при нахождении вдали от дома, улучшился сон). Можно предположить, что применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ может способствовать улучшению качества жизни больных с ХОБЛ.

На фоне терапии с включением мельдония в основной группе пациентов выявлена статистически значимая (умеренной силы) корреляционная связь между CAT – тестом и Миннесотским опросником ($r=0,50$). Данные комплексной оценки результатов Миннесотского опросника и CAT – теста свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ на фоне 12- недельной комбинированной терапии с включением мельдония.

Глава 5. Обсуждение результатов собственных исследований

Снижение эластичности магистральных артерий в сочетании с нарушениями в микроциркуляторном русле являются одним из ключевых моментов в развитии тяжелого клинического состояния больных ХСН и ХОБЛ, а также фактором сердечно - сосудистой смерти у этой категории пациентов [109, 140, 149, 157, 166, 169]. Увеличение ригидности магистральных артерий с увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) >10 м/с по магистральным артериям, является независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений [75, 139, 158]. Нарушения работы микроциркуляторного русла также играют важную роль как в развитии сердечно – сосудистых заболеваний [166], так и ХОБЛ [133]. В настоящее время признано, что патофизиология сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в основном обусловлена нарушением микроциркуляции миокарда [140].

Легочная сосудистая сеть имеет решающее значение для газообмена в легких с общей площадью поверхности легочных сосудов 90 м^2 . При оценке легочного микрососудистого кровотока с использованием магнитно-резонансной томографии отмечено его снижение, коррелирующее с тяжестью ХОБЛ [149].

Легочно-сосудистые нарушения при хронической обструктивной болезни легких, опосредованные персистирующим хроническим воспалительным процессом, эндотелиальная дисфункция также является объектом терапевтического вмешательства в связи с их ролью в прогрессировании легочной гипертензии и легочного сердца [145].

Поэтому целью нашего исследования стало изучение клинической значимости оценки нарушений эластических свойств магистральных артерий и микроциркуляции у больных с ХСН и ХОБЛ, а также оптимизация терапии у этой категории пациентов путем включения цитопротектора - мельдония в состав

комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ. Также, одной из задач работы явилось выявление корреляционных взаимосвязей между изменениями эластичности магистральных артерий, показателями микроциркуляции, эндотелиальной функцией и степенью насыщения крови кислородом, параметрами функции внешнего дыхания, тяжестью ХСН, вегетативным балансом, качеством жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Нами установлено, что у коморбидных больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН имеют место более тяжелые нарушения эластических свойств магистральных артерий. Статистически значимо чаще встречались парадоксальные реакции при проведении окклюзионной пробы, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции, среди пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ, по сравнению с больными с ХСН без ХОБЛ.

При изучении ригидности магистральных артерий в основной группе пациентов выявлено достоверное увеличение средних значений СРПВ Сэ до 9,9 м/с и СРПВ См до 9,6 м/с в основной группе больных, по сравнению с группой контроля, где средние значения СРПВ Сэ составил 8,6 м/с, а СРПВ См- 8,9 м/с, ($p < 0,05$). Процент больных с СРПВ Сэ > 10 м/с. и СРПВ См > 10 м/с. статистически значимо чаще наблюдался в 1 группе, в сравнении со 2 группой (48,3% vs 30,1%) и (40,0% vs 25,3%) соответственно.

Следует отметить, что изменения ригидности магистральных артерий отмечается как у больных ХСН, так и у пациентов с ХОБЛ. Увеличение жесткости магистральных артерий при наличии у пациента ХСН и ХОБЛ может быть представлено как системное проявление обоих заболеваний, так и выступать как один из механизмов взаимоотношения при этой коморбидности [22, 150]. В свою очередь, увеличение СРПВ > 10 м/с, как по сосудам эластического, так и мышечного типов, свидетельствует о поражении сосудов и является независимым маркером фатальных и нефатальных сердечно – сосудистых событий [75, 116, 139], что свидетельствует о более высоком риске развития сердечно - сосудистых осложнений у больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН [75, 139, 158].

Нами установлены, достоверно более значимые изменения в микроциркуляторном русле, эндотелиальной функции у больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с ХСН без ХОБЛ. При оценке регуляции МКЦ были выявлены статистически значимые различия в основной группе больных по сравнению с группой контроля по частоте встречаемости параметров в пределах нормы: резервного кровотока крови (26,6% vs 49,2%), нарушению активности микроциркуляторного русла (66,7% vs 15,8%). При этом, статистически значимо чаще в основной группе больных, в сравнении с группой контроля отмечались нарушения эндотелиального компонента (73,3% vs 54,0%), венозного оттока (78,4% vs 58,8%). Изменения в регуляции микроциркуляторного русла отражались в изменениях показателей МКЦ в основной группе больных в виде достоверно более высоких значений индекса дыхательной пробы (ИДП) - (48,0%), нейрогенного тонуса (13,8 перф. ед.) и миогенного тонуса (15,1 перф. ед.), в сравнении с группой контроля, где ИДП составил 32,6%, нейрогенный тонус – 11,7 перф. ед., миогенный тонус – 13,2 перф. ед. РКК в группе больных с ХСН и ХОБЛ был статистически значимо ниже (118,4%), в сравнении с группой с изолированной ХСН (127,6%). Увеличение миогенного тонуса микрососудов возможно связано с более выраженными изменениями магистральных артерий больных основной группы, так как СРПВ является пассивным фактором регуляции МКЦ [59]. При этом, увеличение тонуса сосудов микроциркуляторного звена, возможно, приводит к застою в МКЦ, в результате чего наблюдалось увеличение ИДП и снижение резервных возможностей микрокровоотока в ответ на окклюзионную пробу в основной группе больных. В результате изменений в МКЦ в группе больных с ХСН и ХОБЛ отмечалось достоверное увеличение нейрогенного тонуса, чтобы улучшить микрокровооток. Однако, в условиях коморбидной патологии ХСН и ХОБЛ формируется порочный круг. Вероятно, на фоне увеличения ЭЗКТ в 1 группе больных достоверно увеличился нейрогенный тонус, а это в свою очередь, спровоцировало подъем ИДП.

Можно предположить, что увеличение нейрогенного тонуса приводит к спазмированию сосудов микроциркуляторного звена за счет активации

симпатического отдела нервной регуляции (нами было установлено преобладание гиперсимпатикотонии в основной группе больных, в сравнении с группой контроля), в результате наблюдается застой крови [38], наиболее выраженный у больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН.

Также, стоит отметить, что изменения показателей МКЦ привели к увеличению частоты встречаемости патологических типов МКЦ. В основной группе больных было выявлено достоверное преобладание патологического – гиперемического типа МКЦ (38,4%), в сравнении с группой пациентов с изолированной ХСН (23,8%).

В основной группе больных, в сравнении с группой контроля отмечалась достоверная разница в показателях при патологических типах МКЦ. При гиперемическом типе МКЦ в основной группе больных были выявлены достоверно более выраженные изменения показателей, характеризующих эндотелиальную функцию сосудов, нарушения артериоло - веноулярного функционирования, застой крови, снижение перфузии тканей. При спастическом типе МКЦ в основной группе больных отмечались достоверно более выраженные изменения показателей, характеризующие более высокий тонус сосудистого русла, наиболее тяжелые нарушения эндотелиальной функции сосудов (таблица 3.5.4). Таким образом при патологических типах МКЦ в группе больных с ХСН и ХОБЛ были обнаружены более грубые нарушения микроциркуляции в сравнении с пациентами с изолированной ХСН, что, вероятно обусловлено коморбидной патологией.

По мнению ряда авторов, в основе нарушений макрососудистого русла и микроциркуляторного звена лежит эндотелиальная дисфункция, которая начинает формироваться еще до выраженных клинических проявлений [56, 68, 69, 92, 115, 125, 127].

Поэтому, одной из поставленных задач было исследовать эндотелиальную функцию сосудистого русла у больных ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. В основе эндотелиальной дисфункции как при ХСН, так и

при ХОБЛ лежит хронический воспалительный ответ, в том числе, в сосудистой стенке. На фоне хронического сосудистого воспаления, включающего повреждение эндотелия, возникает дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами (увеличение ЭТ-1, снижение концентрации NO в крови).

Анализ эндотелиальной функции сосудистого русла при проведении окклюзионной пробы во время исследования жесткости магистральных артерий выявил преобладание частоты встречаемости парадоксальных реакций в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ (20,0%), в сравнении с больными с изолированной ХСН (9,5%; $p=0,04$), что свидетельствует о более выраженных нарушениях сосудистого эндотелия в основной группе больных, в сравнении с группой контроля. Также обнаружилась статистически более значимая эндотелиальная дисфункция при оценке регуляции микровотока, показателей и типов МКЦ в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ в сравнении с больными с изолированной ХСН.

При оценке регуляции МКЦ нарушения эндотелиального компонента в 1 группе больных встречались достоверно чаще (73,3%), в сравнении со 2 группой, где нарушения активности эндотелиального компонента выявлялись в 54,0% случаев ($p=0,02$). Анализ жесткости магистральных артерий с проведением окклюзионной пробы установил достоверное преобладание частоты встречаемости парадоксальных реакций в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ (20,0%), в сравнении с больными с изолированной ХСН (9,5%; $p=0,04$), что свидетельствует о более выраженной эндотелиальной дисфункции в основной группе больных, в сравнении с группой контроля. Нарушения эндотелиального компонента при оценке регуляции микроциркуляции (МКЦ) в 1 группе больных встречались достоверно чаще (73,3%), в сравнении со 2 группой, где нарушения активности эндотелиального компонента встречались в 54,0% случаев ($p=0,02$). При оценке параметров МКЦ в основной группе пациентов отмечалось достоверно более выраженное нарушение эндотелиальной функции микрососудистого русла как при гиперемическом, так и спастическом типе МКЦ (таблица 3.5.4). Достоверно более значимые нарушения эндотелиальной функции

в основной группе больных обусловлены, вероятнее всего, коморбидной патологией за счет общих звеньев патогенеза [19, 68, 122].

В ходе исследования также проводилась оценка плазменного компонента эндотелиальной функции у больных ХСН с ХОБЛ и пациентов с изолированной ХСН. В основной группе больных наблюдались достоверно более высокие средние значения ЭТ - 1 (1,9 пг/мл), в сравнении с группой контроля, где средние значения ЭТ - 1 составил 1,0 пг/мл. В группе пациентов с ХСН и ХОБЛ выявлен статистически значимо более низкий уровень средних значений в крови NO (32,5 мкмоль/л), в сравнении с группой контроля, где NO составил 38,1 мкмоль/л (таблица 3.6.1.). При оценке параметров МКЦ в основной группе пациентов отмечалось достоверно более выраженное нарушение эндотелиальной функции микрососудистого русла (увеличение параметра ЭЗКТ) в сравнении с группой контроля. При гиперемическом типе МКЦ в основной группе пациентов ЭЗКТ составил 21,9 перф. ед. в сравнении с группой контроля, где ЭЗКТ был 14,6 перф.ед. ($p=0,04$). При спастическом типе МКЦ в группе больных с ХСН и ХОБЛ показатель ЭЗКТ был статистически значимо больше, в сравнении с больными с изолированной ХСН (51,5 перф. ед. vs 18,3 перф.ед.; $p=0,04$) соответственно.

Вероятно, эндотелиальная дисфункция, наиболее выраженная у больных с ХСН и ХОБЛ, послужила причиной более тяжелых нарушений микроциркуляции у таких коморбидных больных. Также нарушение эндотелиальной функции является одним из факторов риска повышенной ригидности сосудов, что могло служить причиной повышенной ригидности магистральных артерий у пациентов с ХСН и ХОБЛ [56, 68, 69, 88, 115, 125, 127].

Были установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями жесткости магистральных артерий и уровнем NO и ЭТ-1 в крови: СРПВ Сэ и ЭТ- 1 ($r=0,56$), СРПВ См и ЭТ-1 ($r=0,62$), СРПВ Сэ и NO ($r=-0,61$), СРПВ См и NO ($r=-0,46$), NO и ЭТ-1 ($r=-0,7$). Также, в основной группе пациентов были обнаружены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между параметрами МКЦ и концентрацией NO и ЭТ-1 в крови: ЭТ-1 и РКК ($r=-0,27$), ЭТ-1 и ИДП ($r=0,29$), ЭТ-1 и ПШ ($r=0,30$), NO и показателем МКЦ (ПМ)

($r=0,33$), NO и средней перфузией (М) ($r=0,34$), NO и нейрогенным тонусом сосудов ($r=-0,54$), NO и эндотелийзависимым компонентом тонуса сосудов (ЭЗКТ) ($r=-0,44$), NO и амплитудой эндотелиальных колебаний (Аэ) ($r=0,30$). Полученные результаты могут свидетельствовать о взаимосвязи патологических процессов между эндотелиальной дисфункцией сосудистого русла и микроциркуляторными нарушениями, повышенной ригидностью магистральных артерий.

При проведении парного линейного регрессионного анализа была выявлена достоверная зависимость показателей СРПВ Сэ и СРПВ См от концентрации уровня ЭТ-1 и NO в крови, что также может свидетельствовать о том, что изменение эндотелиальной функции сосудистого русла влечет за собой увеличение ригидности магистральных артерий и ухудшение работы микроциркуляторного звена.

В ходе проводимого исследования установлены статистически значимые корреляционные связи между жесткостью сосудистой стенки и уровнем насыщения крови кислородом, структурно - функциональными параметрами сердца у больных с ХСН и ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе больных с ХСН и ХОБЛ отмечался статистически значимо более низкий уровень насыщения крови кислородом ($SpO_2-96,0\%$), в сравнении с пациентами с изолированной ХСН ($97,0\%$). Также в основной группе было отмечено достоверное снижение уровня насыщения крови кислородом после проведения ТШХ на $3,1\%$ ($96,0\%$ исходно vs $93,0\%$ после ТШХ; $p<0,01$), в сравнении с больными с изолированной ХСН, где SpO_2 после ТШХ уменьшилась на $2,0\%$ ($97,0\%$ исходно vs $95,0\%$ после ТШХ; $p>0,05$).

Вероятно, на фоне гипоксии, хронического воспаления, оксидативного стресса происходит активации нейрогуморальных систем (ренин – ангиотензин – альдостероновой (РААС) и симпато – адреналовой систем (САС)), а это неблагоприятно влияет на работу сердца. Осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты: повреждение кардиомиоцитов, апоптоз, ишемия, нарушение транспорта внутриклеточного кальция, что в

результате приводит к структурно-функциональному (гипертрофия, диастолическая и систолическая дисфункция, фиброз) и электрическому (фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма) ремоделированию правого и левого желудочков с формированием симптомокомплекса ХСН. Происходит ремоделирование камер сердца, изначально приводя к увеличению правых, а затем и левых отделов сердца. Увеличивается градиент давления в легочной артерии, нарастает легочная гипертензия. Постепенно формирующаяся легочная гипертензия приводит к увеличению нагрузки на правый желудочек. Снижается ударный объем правого желудочка и уменьшается наполнение левого желудочка. Начинает формироваться систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ [121]. В ходе проведенной нами работы при статистически сравнимых значениях ФК сердечной недостаточности в обеих группах – у больных с ХСН и ХОБЛ обнаружены достоверно более значимые неблагоприятные изменения структурно – функциональных параметров сердца, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. В основной группе больных выявлены достоверно большие размеры правого предсердия (37,0 [34,5; 40,5] мм x 56,0 [47,0; 62,0] мм) и правого желудочка (39,0 [36,0; 41,5] мм), в сравнении с группой больных с изолированной ХСН, где размеры ПП (35,0 [34,0; 37,0] мм x 51,0 [45,0; 54,0] мм) и правого желудочка (28,0 [27,0; 34,0] мм) были меньше. В группе больных ХСН и ХОБЛ отмечалось статистически значимое увеличение градиента среднего давления в легочной артерии у больных с ХСН и ХОБЛ (31,0 [25,0; 37,0] мм рт.ст.), в сравнении с пациентами с изолированной ХСН (14,0 [12,0; 20,0] мм рт.ст.). Данные представлены в таблице № 3.2.1.

Изменения структурно – функциональных параметров сердца, хроническая гипоксия и гиперкапния может приводить к усугублению вегетативного дисбаланса, проявляющегося в изменении деятельности симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы (ВНС) как у больных ХСН, так и у больных ХОБЛ.

В ряде научных работ описаны изменения параметров в сторону снижения вариабельности ритма сердца (ВРС) и преобладании активности симпатического

отдела нервной системы, как у пациентов с ХСН, так и у больных с ХОБЛ [2, 9, 118]. Причинами преобладания активности симпатической нервной регуляции у больных ХСН являются: хронический воспалительный ответ в стенках сосудистого русла, уменьшение кровотока в органах и тканях, нарастающая гипоксия, активация РААС и САС [163]. В основе развития вегетативной дисфункции сердца у больных с ХОБЛ лежат сходные с ХСН патогенетические механизмы: хронический воспалительный ответ в бронхиальном дереве, нарушения микрогемодикуляции, изменения эндотелиальной функции, активация РААС и САС, нарастающая гипоксия и гиперкапния [132].

В ходе проведенного нами исследования, установлено преобладание активности симпатической нервной системы над парасимпатической у больных с ХСН и ХОБЛ, в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Важно, что отмеченные изменения ВРС коррелировали с выраженностью микроциркуляторных нарушений: Ам/СКО и LF/HF ($r=0,33$), HFфон. ($r=-0,31$), HFорто ($r=-0,28$); РКК и SDNNфон. ($r=0,30$), Kv ($r=0,30$), ИН орто ($r=-0,27$), что может свидетельствовать о взаимосвязи амплитуды миогенных колебаний микрососудов и коэффициентом вагосимпатического баланса (LF/HF). Также отмечалась статистически значимая связь, свидетельствующая о том, что вариабельность ритма сердца (SDNN) связана с реактивностью микроциркуляторного звена (РКК) и коэффициентом вариации микрокровотока (Kv).

При оценке фонового состояния ВРС в изучаемых группах отмечалось статистически значимое увеличение частоты встречаемости больных с гиперсимпатикотонией в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ (51%), в сравнении с больными с изолированной ХСН (34,5%). Гиперсимпатикотония у больных с ХСН и ХОБЛ провоцирует вазоконстрикцию, что приводит к нарастанию тяжести ХСН и увеличению риска внезапной смертности [1, 2, 9]. Отмеченная нами в ходе проведенного клинического исследования гиперсимпатикотония может увеличивать электрическую неоднородность ткани миокарда стенки желудочков и

способствовать формированию жизнеугрожающих аритмий у коморбидного пациента с ХСН и ХОБЛ [7, 9, 65].

Достоверный рост значений стресс – индекса и индекса напряжения регуляторных систем, а также гиперсимпатикотония, выявленные у больных с ХСН и ХОБЛ также являются независимыми предикторами риска внезапной смерти и общей смертности. В свою очередь, резкое снижение показателя PNN50 (значение которого определяется преимущественным влиянием парасимпатического отдела), свидетельствует о снижении вагусной активности и нарушении баланса вегетативных влияний на синусовый ритм, что является неблагоприятным признаком и коррелирует, так же как и SDNN, с повышенным риском внезапной смерти [1, 2, 9].

Качество жизни — многомерное субъективное понятие, на которое влияет множество причин. Качество жизни, связанное со здоровьем, зависит от совокупности физических, эмоциональных и социальных факторов, индивидуально воспринимаемых каждым человеком. Поддержание хорошего качества жизни (КЖ) также важно, как и выживание для большинства пациентов с хроническим прогрессирующим заболеванием [136].

По данным ряда авторов качество жизни больных ХСН и ХОБЛ резко снижено за счет наличия коморбидной патологии [25,62, 89].

В ходе проведенного исследования выявлено, что у больных с ХСН и ХОБЛ по данным Миннесотского опросника наблюдалось достоверное ухудшение качества жизни. Отмечено более значимое, по сравнению с пациентами с изолированной ХСН изменения по таким компонентам как физический (в 1 группе 22,0 балла vs во 2 группе 18,0 баллов; $p_{1-2}=0,004$). Статистически значимо ухудшалось и психологическое состояние пациента с ХСН, коморбидного с ХОБЛ (в 1 группе 10,0 баллов vs во 2 группе 5,0 баллов; $p_{1-2}=0,003$). Также отмечалось статистически значимое ухудшение качества жизни больных ХСН и ХОБЛ в сравнении с больными с изолированной ХСН по общим компонентам опросника (в 1 группе 5,0 баллов vs во 2 группе 3,0 баллов; $p_{1-2}=0,036$) и медицинским компонентам (в 1 группе 8,0 баллов vs во 2 группе 5,0 баллов; $p_{1-2}=0,004$).

$z=0,004$). В итоге средний балл по Миннесотскому опроснику у больных основной группы был достоверно выше в сравнении с пациентами с изолированной ХСН (в 1 группе 49,0 баллов vs во 2 группе 29,0 баллов; $p<0,01$).

Обращает на себя внимание, что установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями качества жизни и нарушениями в микроциркуляторном звене у этой категории коморбинных пациентов, степенью насыщения крови кислородом, структурно – функциональными параметрами сердца, вариабельностью сердечного ритма.

Нарушения микрогемоциркуляции повлияли на физическую составляющую качества жизни больных ХСН и ХОБЛ. В группе больных с ХСН и ХОБЛ были установлены достоверные корреляционные связи между физическим компонентом Миннесотского опросника и показателем МКЦ - Ам/СКО (амплитудой миогенных колебаний) ($r=0,28$) и параметром ВРС - CV (коэффициент вариации микрокровотока) ($r=0,30$).

Психологический компонент Миннесотского опросника статистически значимо коррелировал с показателем МКЦ - Аэ/СКО (амплитудой эндотелиальных колебаний) ($r=-0,25$), размерами левого предсердия ($r=0,36$). Изменение реактивности микроциркуляторного звена, связанное с эндотелиальной дисфункцией, а также прогрессирование ХСН неблагоприятно влияло на психологическое состояние пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Выявлена достоверная корреляционная связь между общим компонентом Миннесотского опросника и показателями МКЦ: амплитудой эндотелиальных колебаний микрокровотока ($r=-0,26$), амплитудой дыхательной волны ($r=-0,27$); между общим компонентом Миннесотского опросника и структурно - функциональными параметрами сердца: с размерами левого предсердия ($r=0,38$), ФВ ЛЖ ($r=-0,30$), КСР ЛЖ ($r=0,34$), КДР ЛЖ ($r=0,36$).

Установлена достоверная связь между медицинским компонентом Миннесотского опросника и структурно-функциональными параметрами сердца: размерами левого предсердия ($r=0,33$), размерами правого предсердия ($r=0,33$), ФВ ЛЖ ($r=-0,27$); между медицинским компонентом Миннесотского опросника и

показателями вариабельности ритма сердца: SDNN ($r=-0,27$), CV ($r=-0,28$), индексом напряжения ($r=0,25$), RMSSD ($r=-0,32$).

Дисбаланс вегетативной регуляции и изменение структурно – функциональных параметров сердца в сторону прогрессирования сердечной недостаточности отрицательно влияет на медицинскую составляющую качества жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ.

При анализе корреляционных взаимоотношений наблюдалась статистически значимая связь между средним баллом Миннесотского опросника и структурно - функциональными параметрами сердца: ФВ ЛЖ ($r=-0,29$), размерами правого предсердия ($r=0,27$), конечным диастолическим размером левого желудочка ($r=0,28$). Чем ниже была ФВ ЛЖ, больше размеры правого предсердия и КДР ЛЖ, тем хуже качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ в целом.

Базисная терапия пациентов с ХСН, ХОБЛ достаточно разработана [19]. Однако, необходимо отметить, что терапия, назначаемая пациентам в условиях коморбидности сложна. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторы (БАБ), которые входят в состав базисной терапии пациентов с ХСН ишемического генеза могут усугубить течение ХОБЛ (прогрессирует одышка, увеличивается риск развития кашля, чаще беспокоят приступы бронхообструкции). В то же время, использование β_2 – агонистов и глюкокортикостероидов (ГКС), применяемых для лечения ХОБЛ, могут негативно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы в условиях патологии (увеличивается риск развития аритмий, артериальной гипертензии) [56]. В связи с этим растет интерес к препаратам, использование которых в составе комбинированной терапии коморбидного пациента, могли бы улучшить ее результаты в связи с наличием у них дополнительных фармакологических свойств, определяющих одновременное положительное патогенетическое воздействие как при ХСН, так и ХОБЛ.

Для многих коморбидных состояний, в том числе, для ХСН с сопутствующей ХОБЛ характерны нарушения метаболизма, включающие дисбаланс между процессами оксидативного стресса и антиоксидантами.

Известно, что ХСН сопровождается повреждением структуры и функции митохондрий за счет активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), выработки активных форм кислорода (АФК) и накопления ионов кальция в митохондриях. За счет дисфункции митохондрий, в кардиомиоцитах развивается асептическое воспаление, которое приводит к увеличению размеров кардиомиоцитов, их преждевременному старению и гибели, в итоге приводя к снижению сердечной функции. В результате формируется фиброз миокарда и ХСН прогрессирует [42, 141, 144, 161, 171].

При ХОБЛ нарушение митохондриальной функции обусловлено, как правило, воздействием сигаретного дыма, который инициирует воспалительную реакцию в макрофагах и эпителиальных клетках, приводя к хронической воспалительной реакции (выработка IL-1, TNF- α и интерферона- γ) [142]. В нашем исследовании индекс курящего человека (ИКЧ) в группе больных ХСН и ХОБЛ был значимо выше в сравнении с группой изолированной ХСН (1 группа 30,0 vs 2 группа 15,0).

За счет воспалительной реакции происходит образование АФК, запускается ПОЛ, формируется карбонильный стресс. В результате идет образование неоантигенов в форме карбонилированного собственного белка, что способствует образованию аутоантител, как в легочном эпителии, так и эндотелии сосудов [113, 142, 143]. Кроме того, в основе нарушений работы эндотелия сосудов может также лежать вторичная митохондриальная дисфункция, которая сопровождается, в том числе, поражением сердечно – сосудистой и бронхолегочной систем [141, 143, 147, 167, 168]. АФК могут связываться с NO в стенке сосуда, образуя мощный окислитель - пероксинитрит. Пероксинитрит способствует окислению белков, участвующих в сократительной функции миокарда, и блокирует работу ионных каналов в митохондриях, приводя к их дисфункции. Пероксид водорода, образующийся при дисфункции митохондрий усугубляет воспаление в

сосудистой стенке и способствует кальцинации гладкомышечных клеток сосудов, как в коронарных, что увеличивает прогрессирование ХСН, так и сосудах бронхиального дерева, что вносит значимый вклад в формирование необратимой бронхиальной обструкции и хронической легочной гипертензии [52, 68, 126]. Одним из препаратов, который мог бы оказывать благоприятное воздействие на перечисленные неблагоприятные патогенетические события, является мельдоний. Мельдоний является цитопротектором, антигипоксантом и антиоксидантом, способствует обеспечению защиты и энергосбережению клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний продемонстрировал положительный эффект в лечении больных с ИБС, ХСН [5, 15, 84, 86, 100, 123].

Поэтому, в задачи второго этапа нашего исследования входило изучение эффективности 12 – недельной комплексной терапии с включением мельдония на клиническое состояние, ФВД и сатурацию, структурно – функциональные параметры сердца, вариабельность сердечного ритма, состояние магистральных артерий, микроциркуляцию, эндотелиальную функцию, углеводный и липидный обмены, качество жизни у больных с ХСН и ХОБЛ. В этот этап было включено 60 больных в возрасте 45-70 лет с ХСН I - II стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН 2022г.) и ХОБЛ I – III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021г.) вне обострения. Все больные перенесли инфаркт миокарда давностью от года до 5 лет.

В ходе проводимого исследования оценивалось влияние базисной терапии с включением мельдония на выраженность эндотелиальной дисфункции по показателям NO и ЭТ-1 в крови. При оценке плазменного компонента в основной группе больных наблюдалось статистически значимое снижение ЭТ-1 в крови на 11,7%, в сравнении с группой контроля, где концентрация ЭТ-1 уменьшилась на 8,3%. Концентрация NO в крови у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ достоверно увеличился на 35,5%, в сравнении с группой базисной терапии, где этот показатель повысился на 0,2% ($p_{1-2} < 0,01$).

Возможный благоприятный эффект действия мельдония на эндотелиальную выстилку сосудов можно объяснить его действием на работу митохондрий [146, 147, 156, 159]. За счет действия мельдония на митохондрии и уменьшения образования карнитина резко увеличивается концентрации уровня ГББ в крови. Родство строения гамма – бутиробетаина (ГББ) и ацетилхолина опосредует активацию ацетилхолиновых (Ацх) рецепторов при увеличении ГББ в плазме, в том числе в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов с последующей индукцией биосинтеза оксида азота, который способствует вазодилатации сосудистого русла [48, 64, 104], сводя к минимуму образование пероксинитритов, которые ухудшают эндотелиальную функцию [155]. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [51, 101]. За счет возможности мельдония нивелировать последствия нежелательного накопления жирных кислот в клетке, уменьшается концентрация маркеров апоптоза и некроза, повышается антиоксидантная защита клеток всех органов и систем [54, 165], что также актуально и при нарушении работы микрососудистого русла, сочетающихся с липотоксичностью [166]. Этот эффект был отмечен и нами в ходе 12-ти недельного назначения мельдония в дозе 1000 мг в составе комбинированной терапии пациентам с ХСН и ХОБЛ. Было отмечено положительное влияние мельдония на показатели, характеризующие состояние микроциркуляторного русла. В основной группе больных на фоне применения мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ отмечалось уменьшение частоты встречаемости сниженной активности эндотелиального компонента микрокровотока, в сравнении с группой контроля ($p_{1-2}=0,04$). Выявлена статистически значимая разница между группами на фоне терапии по активности эндотелиального компонента при анализе МКЦ по показателям: РКК ($p_{1-2}=0,01$), амплитуде эндотелиальных колебаний ($p_{1-2}<0,01$), ЭЗКТ ($p_{1-2}<0,01$).

Благоприятные изменения реактивности эндотелия микроциркуляторного звена отразились и на регуляции микрокровотока. При оценке регуляции МКЦ в основной группе больных отмечался статистически значимый прирост процента

частоты встречаемости нормального показателя РКК на 53,3% (16,7% исходно vs 70% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось, более того, показатель РКК вырос на 2,3% (34,3% исходно vs 36,6% через 12 недель наблюдения, $p_{1-2} < 0,01$). Снижение активности эндотелиального компонента в основной группе больных на фоне терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии встречалось достоверно реже на 15,4%, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не отмечалось. Разница между группами статистически значима. Установлено достоверное уменьшение частоты встречаемости нарушений венозного оттока в 1 группе пациентов на 27,0% (87,0% исходно vs 60,0% на фоне терапии), в сравнении со 2 группой, где изменения были не значимы и прирост составил 0,6% (29,4% исходно vs 30,0% через 12 недель), ($p_{1-2} < 0,01$). Также, в группе больных, принимавших в течение 12 недель мельдоний в составе комбинированной терапии, выявлено улучшение потребления кислорода тканями ($\Delta\% = 1,0\%$). В контрольной группе пациентов показатель, характеризующий потребление кислорода тканями, снизился на 12,4%.

Через 12 недель терапии в основной группе больных с ХСН и ХОБЛ, принимавших в дополнение к базисной терапии мельдоний отмечались благоприятные изменения показателей, характеризующих микрокровооток, в сравнении с группой контроля. Показатель ЭЗКТ в группе больных, принимавших мельдоний в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ снизился на 30,2%, в сравнении с группой контроля, где ЭЗКТ увеличился на 6,5% ($p_{1-2} < 0,01$). На фоне снижения тонуса сосудов, обусловленного эндотелиальной дисфункцией, в основной группе больных увеличился показатель Аэ/СКО на 27,2%. В группе контроля Аэ/СКО уменьшился на 7,6 % ($p_{1-2} < 0,01$). Амплитуда нейрогенных колебаний микроциркуляторного русла в основной группе больных уменьшилась на 14,2%, в сравнении со 2 группой, где А_н увеличилась на 36,6% ($p_{1-2} < 0,01$). Отмеченные благоприятные изменения эндотелиальной функции и снижение нейрогенного тонуса микрососудов способствовали статистически значимому уменьшению амплитуды дыхательной волны на 6,4% и индекса дыхательной

пробы (ИДП) в 1 группе больных на 47,3%. В группе контроля ИДП увеличился на 23,8%. В группе пациентов, принимавших мельдоний в составе комбинированной терапии в течение 12 недель отмечался рост резервного кровотока крови (РКК) на 13,5%, в сравнении со 2 группой, где РКК повысился на 0,1%, ($p_{1-2}=0,01$), а показатель шунтирования (ПШ) в группе контроля увеличился на 30,0%, в сравнении с основной группой, где ПШ остался прежним ($p_{1-2}<0,01$).

Существенные благоприятные изменения в регуляции микрокровоотока и показателях МКЦ при включении в терапию мельдония привели к изменениям типов МКЦ в основной группе пациентов. В основной группе больных наблюдалось достоверное уменьшение частоты встречаемости патологического – гиперемического типа МКЦ и статистически значимого увеличения нормоциркуляторного типа МКЦ на 23,4%. В группе контроля в конце 12 недель лечения частота встречаемости гиперемического типа МКЦ уменьшилась на 3,3% ($p>0,05$), а встречаемость нормоциркуляторного типа МКЦ увеличилась на 6,6% ($p>0,05$).

Улучшение эндотелиальной функции сосудов, не могло не отразиться на состоянии сосудов крупного калибра. Выявлена положительная динамика со стороны эластичности магистральных артерий в основной группе больных на фоне применения мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ, в сравнении с группой контроля. В группе больных ХСН и ХОБЛ на фоне приема мельдония в дополнение к базисной терапии через 12 недель отмечалось достоверное снижение СРПВ Сэ на 4,5%, а СРПВ См на 13,2%. В группе контроля СРПВ Сэ уменьшилась на 0,9%, СРПВ См снизилась на 1,0%, ($p_{1-2}=0,03$).

В группе больных ХСН и ХОБЛ, принимавших в составе комплексной терапии мельдоний частота встречаемости СРПВ Сэ > 10 м/с уменьшилась на 23,3% vs 3,3% в группе контроля ($p_{1-2}<0,01$). Частота обнаружения СРПВ См > 10 м/с статистически значимо снизилась на 36,6% в основной группе пациентов, сравнении с группой контроля, где данный показатель не изменился ($p_{1-2}<0,01$). Полученные данные могут свидетельствовать о благоприятном влиянии

мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ на эластичность магистральных артерий.

Благоприятный эффект мельдония на состояние магистральных артерий можно объяснить его воздействием на эндотелиальную выстилку сосудистого русла и индукцией биосинтеза оксида азота, который способствует вазодилатации сосудистого русла, и, возможно, снижению ригидности магистральных артерий [48, 64, 70, 83].

Обращает на себя внимание достоверное снижение СРПВ См в группе больных, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, чего не наблюдалось в группе пациентов, получавших только базисную терапию. Разница между группами в нашем исследовании была статистически значима. Возможно, данный благоприятный эффект связан с тем, что сосуды мышечного типа могут изменять свой тонус, в зависимости от факторов регуляции, одним из которых является эндотелиальный компонент [40].

Отмеченное нами в ходе проведенного исследования уменьшение частоты встречаемости СРПВ (Сэ) и СРПВ (См) >10 м/с, имеет важное клиническое значение, так как может говорить о возможности влияния на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и ХОБЛ [75, 159].

Снижение ригидности магистральных сосудов, улучшение микроциркуляторных показателей, в частности уменьшение респираторных флюктуаций, по данным ИДП на 47,3% ($p_{1-2} < 0,01$) и Ад на 6,4% (0,31 исходно vs 0,29; $p < 0,05$) отмеченные нами в ходе проводимого исследования оценки эффективности 12-ти недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ сопровождалась регрессией венозного застоя на 27% ($p_{1-2} < 0,01$), что может свидетельствовать об улучшении оттока крови из микроциркуляторного русла, на фоне чего улучшилось потребление кислорода тканями ($p_{1-2} = 0,02$).

В ходе второго этапа исследования отмечено положительное влияние мельдония на показатели вариабельности ритма сердца. При применении мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ установлено

статистически значимое увеличение показателя SDNNфон на 20,5% (36,5% исходно vs 44,0% на фоне терапии), в сравнении с группой контроля, где прирост SDNNфон составил 3,0% (33,0% исходно vs 34,0% после терапии), ($p_{1-2}=0,035$). Частота встречаемости SDNNфон<50 мс в 1 группе больных достоверно уменьшилась на 16,7% (70,0% исходно vs 53,3% через 12 недель терапии), в сравнении со 2 группой где статистически значимых изменений не наблюдалось (80,0% исходно vs 76,6% через 12 недель терапии). В группе больных ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний выявлено достоверное увеличение TP фон на 39,5% (1369,0 мс² исходно vs 1910,0 мс² через 12 недель терапии), в сравнении с группой пациентов, находившихся только на терапии базисными препаратами, где TP фон повысился на 5,5% (1085,0 мс² исходно vs 1145,0 мс² через 12 недель терапии). В 1 группе пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение SI фон на 38,0% (218,3 у. е. исходно vs 135,3 у.е. через 12 недель терапии), в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось и SI фон уменьшился на 13,5% (208,9 у.е. исходно vs 180,5 у.е. на фоне терапии). Разница между группами статистически значима. Индекс напряжения (ИН) снизился на 30,4% в группе пациентов ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний (115,8 у. е. vs 80,5 у.е.), в сравнении с группой контроля, где ИН снизился на 2,6% (136,3 у.е. vs 132,7 у.е.).

На фоне применения мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ, изменения показателей ВРС в фоновом режиме приводило к изменению типов вегетативного тонуса нервной системы в основной группе пациентов. В 1 группе больных выявлено достоверное снижение частоты встречаемости гиперсимпатикотонии на 10,0% (с 43,3% до 33,3%), в сравнении с группой контроля, где данный показатель не изменился (50,0%; $p_{1-2}=0,03$). Отмеченные эффекты мельдония в составе комбинированной терапии пациента с ХСН и ХОБЛ свидетельствуют о вегетокорректирующем действии и могут иметь важное клиническое значение, способствуя снижению риска внезапной сердечно – сосудистой смерти у этой категории пациентов [9].

На фоне снижения показателей активности симпатической нервной системы отмечалось увеличение показателя $pNN50_{\text{фон}}$ на 65,0% (2,0% исходно vs 3,3% через 12 недель терапии), в сравнении с группой контроля, где $pNN50_{\text{фон}}$ повысился на 20,0% (1,5% исходно vs 1,8% через 12 недель терапии). Полученные результаты могут говорить об увеличении активности парасимпатической нервной регуляции, что, в свою очередь, также может снижать риск развития сердечно – сосудистых осложнений у данной категории коморбидных больных [2, 9, 65].

Также, можно предположить, что снижение частоты выявления гиперсимпатикотонии ведет к уменьшению нейрогенного тонуса и тем самым способствует дилатации микрососудистого русла [38], что отражалось в нашем исследовании в виде снижения нейрогенного тонуса на 14,2% ($p_{1-2} < 0,01$) и уменьшения застоя в микроциркуляторном звене (табл. 4.6.1).

В ходе второго этапа исследования проводилась оценка состояния ВНС также при проведении ортостатической пробы, позволяющей определить адекватность процессов адаптации ВНС при переходе пациента из положения лежа в положение стоя. Изучалась реактивность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также исследовались функциональные резервы механизмов ВНС [60].

В группе больных ХСН и ХОБЛ, принимавших в составе комплексной терапии мельдоний отмечались благоприятные изменения ВНС в положении стоя. В основной группе больных через 12 недель терапии отмечалось достоверное увеличение показателя $SDNN_{\text{орто}}$ на 66,6% vs 7,0% в группе контроля. Частота встречаемости $SDNN_{\text{орто}} < 50$ мс в 1 группе больных статистически значимо уменьшилась на 20,0%, в сравнении со 2 группой, где значимых изменений не наблюдалось. В группе больных, принимающих мельдоний в течение 12 недель в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ установлено достоверное увеличение коэффициента вариации сердечного ритма на 45,1%, суммарной мощности спектра ($TP_{\text{орто}}$) на 163,9%, $pNN50_{\text{орто}}$ на 30,0%, $RMSSD_{\text{орто}}$ на 135,2%. Также выявлено статистически значимое снижение частоты

встречаемости RMSSD орто < 20 мс на 16,7%. В группе контроля (пациенты базисной терапии ХСН и ХОБЛ) в отличие от группы контроля по данным показателям достоверных изменений не отмечено. На основании полученных результатов, можно предположить о нарастании активности парасимпатической нервной регуляции. Также в основной группе пациентов отмечалось статистически значимое увеличение волн VLF на 14,7%, а также снижение показателей SI на 49,2% и индекса напряжения системы на 58,1% ($p_{1-2} < 0,001$), в сравнении с группой контроля, где достоверных изменений не наблюдалось.

Таким образом, применение мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ приводило к улучшению вариабельности ритма сердца, что проявлялось в вегетокоррегирующем влиянии: уменьшении напряженности регуляторных систем, как в положении пациентов лежа, так и в положении стоя, способствовало достоверному снижению частоты встречаемости гиперсимпатикотонического типа ВНС, что может снижать риск возникновения фатальных нарушений ритма у коморбидных больных [8, 65, 159].

Уменьшение эндотелиальной дисфункции сосудов, улучшение микроциркуляции, снижение ригидности магистральных артерий и стабилизация работы вегетативной нервной системы благоприятно повлияли на клиническое состояние больных ХСН и ХОБЛ.

В основной группе больных на фоне 12 - ти недельного применения 1000 мг мельдония в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечалась тенденция к улучшению показателей ФВД, определяющих клиническое состояние больного с ХОБЛ: отмечалась тенденция к увеличению жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с 66,5% до 70,5% через 12 недель терапии. В группе сравнения, получающих базисную терапию ХОБЛ, статистически значимых изменений ЖЕЛ не произошло. В основной группе больных отмечался прирост показателя МОС₇₅ на 12,5%, в сравнении с группой контроля, где изменений обсуждаемого показателя не наблюдалось ($p_{1-2} = 0,04$).

Благоприятное действие мельдония на показатели ФВД возможно объяснить несколькими механизмами его действия на бронхиальное дерево.

Мельдоний обратимо ингибирует превращение гаммабутиробетайна (ГББ) в карнитин. ГББ имеет сходство с ацетилхолиновыми рецепторами [48]. Ацетилхолиновые рецепторы располагаются не только в эндотелии сосудов, но и в большом количестве в бронхах крупного калибра, тогда как в бронхах мелкого калибра преобладают β – адренорецепторы [11, 72].

Увеличение концентрации NO в кровотоке, отмеченное нами при 12-ти недельном применении мельдония в составе комбинированной терапии, возможно, улучшало активность NANC - рецепторов (нехолинергических и неадренергических), чувствительных к уровню NO в крови, способствуя тем самым бронходилатации. Кроме того, улучшение эндотелиальной функции, может опосредовать нормализацию работы M2 - ацетилхолиновых рецепторов [11], усиливая бронходилатацию, проходимость бронхов разного калибра, в том числе мелких. В проведенном нами исследовании показатель МОС₇₅ увеличился на 12,5. В работе И.Н. Мышкина и соавт. в 2014г. был также установлен благоприятный эффект мельдония на проходимость дыхательных путей у пациентов с ХСН и ХОБЛ [58].

Уменьшение бронхообструкции, по всей видимости, способствовало увеличению уровня насыщения крови кислородом и снижению гипоксии органов и тканей. В нашем исследовании в основной группе пациентов отмечалось достоверное увеличение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) после проведения ТШХ (с 93,0% до 94,0%), а в группе контроля значимых изменений этого показателя не наблюдалось.

Увеличение насыщаемости крови кислородом способствовало снижению гипоксии органов и тканей, что особенно важно в условиях коморбидности ХСН и ХОБЛ. Увеличение сатурации приводило к улучшению клинического состояния больных основной группы в виде статистически значимого уменьшения одышки по шкале mMRC на 33,3% ($p_{1-2} < 0,01$), по шкале BORG на 40,0%, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось. Также в основной группе пациентов выявлено достоверное уменьшение количества набранных баллов по шкале BODE (оценка риска смертности у больных с ХОБЛ) на 12,5%,

сопровождалось увеличением вероятности выживаемости больных с ХСН и ХОБЛ на 17,5% ($p < 0,05$), в сравнении с группой контроля, где достоверных изменений не отмечалось.

Применение мельдония в дозе 1000 мг в сутки в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ на протяжении 12-ти недель благоприятно отразилось и на структурно – функциональных параметрах сердца. В основной группе пациентов отмечалось достоверное снижение градиента среднего давления в легочной артерии на -4,8% в сравнении с группой контроля, где градиент среднего давления в легочной артерии уменьшился на 3,2%. На фоне проводимой терапии с включением мельдония в основной группе больных отмечалось увеличение частоты встречаемости нормальной геометрии ЛЖ, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось ($p_{1-2} = 0,03$). Таким образом, применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ способствовало благоприятным изменениям геометрии сердца, что по данным проведенных ранее исследований является важным фактором снижения сердечно-сосудистой смертности [76].

Благоприятное воздействие мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ на структурно – функциональные параметры сердца опосредованы его положительным действием на эндотелиальную функцию микрососудистого русла, увеличением выработки NO в крови, действием на коронарные артерии [48, 64, 104]. Важным эффектом, присущим мельдонию, является возможность влияния на поступление длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, переключение выработки энергии с окисления жирных кислот на гликолиз, требующий меньше кислорода, что более благоприятно в условиях ишемии, наблюдающейся при ХСН [48], что не могло не найти отражения в клиническом состоянии пациента с ХСН. В основной группе больных, на фоне применения мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ отмечалось достоверное снижение ФК ХСН на 20,0% ($p_{1-2} < 0,05$), статистически значимо уменьшилось количество баллов по шкале ШОКС на 16,6% ($p_{1-2} < 0,05$), выявлено улучшение переносимости физической нагрузки при проведении ТШХ на 4,9% ($p_{1-2} > 0,05$), в

сравнении с группой контроля, где значимых изменений данных показателей не выявлено. Подобное действие мельдония описано и в ряде других работ, где на фоне применения мельдония у больных с ХСН отмечалось улучшение клинического состояния больных, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, снижался функциональный класс сердечной недостаточности [17, 58, 98, 102, 123].

Таким образом, у пациентов с ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний в течение 12 недель, установлено достоверное улучшение клинического состояния как по течению ХСН, так и по клиническим проявлениям ХОБЛ. Применение мельдония в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ в течение 12 недель способствовало статистически значимым улучшениям показателей качества жизни по опросникам.

Улучшение клинического состояния больных ХСН и ХОБЛ не могло не отразиться на качестве жизни коморбидных больных. При анализе Миннесотского опросника, используемого для оценки качества жизни больных ХСН в основной группе больных, выявлено статистически значимое снижение количества баллов по физическому компоненту на 5,8%, в сравнении с группой контроля, где количество баллов уменьшилось на 2,2%.

Также, в основной группе больных отмечалось достоверное уменьшение среднего балла по Миннесотскому опроснику на 3,8%, в сравнении с группой контроля, где средний балл снизился на 2,0% ($p_{1-2} > 0,05$).

При оценке опросника COPD Assessment Test (CAT - тест), анализирующего состояние больных с ХОБЛ, в основной группе больных отмечалась достоверное уменьшение количества баллов на 14,0%, в сравнении со 2 группой, где количество баллов по CAT - тесту снизилось только на 9,6%. Важно, что достоверное уменьшение количества набранных баллов по CAT – тесту коррелировало с улучшением показателей Миннесотского опросника, подтверждая тесную взаимосвязь обоих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХСН и ХОБЛ часто встречаются в практической деятельности врачей. Наличие коморбидной патологии ХСН и ХОБЛ способствует более тяжелому течению каждого из заболеваний. Снижение эластичности магистральных артерий в сочетании с нарушениями в микроциркуляторном русле являются значимыми моментами в развитии тяжелого клинического состояния больных ХСН и ХОБЛ, а также факторами сердечно - сосудистых осложнений у этой категории пациентов. Учитывая тесную взаимосвязь между изменениями эластичности магистральных артерий и микроциркуляторного русла и клиническим состоянием пациентов, рекомендуется исследовать СРПВ и состояние МКЦ, с целью стратификации кардиоваскулярного риска и оптимизации терапии.

Рекомендуется применение мельдония в дозе 1000 мг/сут. в течение 12 недель в комплексной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ, который способствует повышению эластичности магистральных артерий, улучшает микроциркуляцию, а также клиническое состояние и качество жизни.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение эластических свойств магистральных артерий и состояние микроциркуляции у больных ХСН и ХОБЛ является актуальным научно – практическим направлением, так как с каждым годом количество таких коморбидных больных увеличивается. Исследований, посвященных этой проблеме недостаточно. Индивидуальный подход, оптимизация терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ позволит снизить количество и частоту возникновения сердечно – сосудистых осложнений у данной категории пациентов, а также будет способствовать повышению качества жизни.

Выводы

1. Ригидность магистральных артерий у больных с ХСН и ХОБЛ была достоверно выше в сравнении с пациентами с изолированной ХСН: СРПВ Сэ – 9,9 м/с vs 9,6 м/с; СРПВ См - 9,6 м/с vs - 8,9 м/с. Процент больных с СРПВ Сэ>10 м/с и СРПВ См>10 м/с статистически значимо чаще наблюдался у пациентов с коморбидной патологией: 48,3% vs 30,1% и 40,0% vs 25,3%.
2. У больных ХСН и ХОБЛ установлено достоверное нарушение регуляции микроциркуляции, а также значимое ухудшение показателей МКЦ, характеризующих эндотелиальную функцию, сосудистый тонус и венозный отток. Частота встречаемости гиперемического типа МКЦ в группе больных ХСН и ХОБЛ составило 38,4%, а в группе с изолированной ХСН достоверно реже – 23,8%.
3. В группе больных с ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН отмечены статистически значимо чаще нарушения функции эндотелия магистральных артерий. У больных ХСН и ХОБЛ установлена достоверная корреляционная связь между эластичностью магистральных артерий и выраженностью эндотелиальной дисфункции: при росте ЭТ-1 в крови на 1 пг/мл СРПВ Сэ увеличивается на 0,43 м/с, а СРПВ См на 0,40 м/с. При снижении уровня NO в крови на 1 мкмоль/л СРПВ Сэ увеличивается на 0,02 м/с, а СРПВ См на 0,03 м/с. Установлены достоверные корреляционные связи между концентрацией ЭТ-1, NO и параметрами МКЦ у пациентов с ХСН и ХОБЛ: при увеличении в плазме ЭТ-1 и снижении NO выявлено ухудшение МКЦ.
4. При статистически сравнимых значениях ФК сердечной недостаточности в оцениваемых группах, у больных с ХСН и ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное увеличение размеров правого предсердия (37,0 мм x 56,0мм vs 35,0 мм x 51,0 мм), правого желудочка (39,0 мм vs 28,0 мм), градиента среднего давления в легочной артерии (31,0 мм рт.ст. vs 14,0 мм рт.ст), ИММЛЖ

(114,5 г/м² vs 102,7 г/м²), значимо чаще встречался неблагоприятный тип ремоделирования - эксцентрическая ГЛЖ (38,5% vs 24,0%). В группе пациентов с ХСН и ХОБЛ достоверно преобладал гиперсимпатикотонический тип ВНС, в сравнении с группой контроля (51,0% vs 34,5%; $p=0,03$). Уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) был статистически значимо ниже в основной группе больных в сравнении с пациентами контрольной группы, как исходно (96,0% vs 97,0%), так и после проведения ТШХ (93,0% vs 95,0%). Качество жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ было достоверно хуже в сравнении с пациентами с изолированной ХСН по данным Миннесотского опросника. Показатели углеводного и липидного обменов в изучаемых группах статистически значимо не различались.

5. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями жесткости магистральных артерий и клиническим состоянием пациентов: СРПВ См и ФВ ЛЖ, ТШХ, шкалой BORG, шкалой mMRC, что свидетельствует о высокой клинической значимости оценки эластических свойств магистральных артерий у пациентов ХСН и ХОБЛ. В основной группе больных установлены достоверные связи между параметрами микроциркуляторного звена (A_m/CKO) и ФК ХСН ($r=0,29$), качеством жизни больных по Миннесотскому опроснику и $A_э$ ($r=-0,26$). Показатели РКК и МКЦ нутритивного звена достоверно коррелировали с параметрами ФВД (РКК и ЖЕЛ ($r=0,29$), $МОС_{75}$ ($r=-0,25$) соответственно и САТ - тестом ($r=-0,30$). Полученные результаты демонстрируют важность оценки состояния МКЦ у пациентов ХСН и ХОБЛ.

6. 12-недельная терапия с включением мельдония в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ по сравнению с базисной терапией приводила к достоверным благоприятным изменениям показателей эластичности магистральных артерий, улучшению регуляции МКЦ и показателей МКЦ. В основной группе пациентов через 12 недель терапии установлено достоверное увеличение частоты встречаемости МКЦ нормоциркуляторного типа на 23,4% в сравнении с группой контроля. Отмечались благоприятные изменения плазменного компонента эндотелиальной функции сосудистого русла в группе

больных, принимавших в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний: увеличился уровень NO на 35,5% и уменьшился ЭТ-1 в крови на 11,7%, в сравнении с группой пациентов, находившихся исключительно на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ.

7. Применение мельдония в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ в течение 12 недель приводило к достоверному снижению ФК ХСН и значимому уменьшению количества баллов по шкалам mMRC, BORG, BODE, CAT – тесту, а также по шкале ШОКС и Миннесотскому опроснику. 12-недельная терапия с включением мельдония в состав комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ по сравнению с базисной терапией сопровождалась достоверным увеличением обнаружения нормальной геометрии ЛЖ на 10%, уменьшением частоты встречаемости гиперсимпатикотонии, а также улучшением показателей ВРС. Через 12 недель терапии с включением мельдония в дозе 1000 мг/сут. не отмечалось неблагоприятной динамики со стороны углеводного и липидного обменов.

Практические рекомендации

1. У пациентов с ХСН и ХОБЛ рекомендовано изучение СРПВ магистральных артерий и эндотелиальной функции, с целью повышения качества стратификации определения риска сердечно - сосудистых событий.
2. У пациентов с ХСН и ХОБЛ рекомендовано проведение анализа МКЦ, позволяющий выявить патологический тип МКЦ, коррелирующий с параметрами ФВД, ФК ХСН, качеством жизни.
3. Учитывая тесную взаимосвязь между показателями МКЦ и уровнем насыщения крови кислородом, пациентам с ХСН и ХОБЛ рекомендовано проведение оценки уровня SpO_2 не только исходно, но и после проведения теста 6-минутной ходьбы, что помогает прогнозировать функциональный резерв переносимости физической нагрузки.
4. Наличие тесной взаимосвязи между СРПВ, показателями МКЦ и параметрами вариабельности ритма сердца позволяет рекомендовать проводить анализ ВРС для определения риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ХСН и ХОБЛ.
5. С целью коррекции нарушений эластичности магистральных артерий, улучшения микроциркуляции и эндотелиальной функции макро- и микрососудистого русла, уровня насыщения крови кислородом, улучшения структурно - функциональных параметров сердца, ФВД, показателей ВРС, клинического состояния и качества жизни больных ХСН и ХОБЛ рекомендовано применение мельдония в дозе 1000 мг/сут. в составе комплексной терапии в течение 12 недель.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Ад - дыхательный тонус микрососудов

Ам – миогенный тонус микрососудов

Ам/СКО - амплитуда миогенных колебаний

Ан – нейрогенный тонус

Ан/СКО – амплитуда нейрогенных колебаний

АОП - активная ортостатическая проба

АТФ - аденозинтрифосфатная кислота

АФК - активные формы кислорода

Ацх – ацетилхолин

Аэ – эндотелиальный тонус микрососудов

Аэ/СКО - амплитуда эндотелиальных колебаний

БАБ – бета – блокаторы

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГББ – Гамма – бутиробетаин

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД - диастолическая дисфункция

Е/А - соотношение максимальной скорости раннего быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости позднего наполнения левого желудочка

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЖК – жирные кислоты

ИА - индекс атерогенности

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДП – индекс дыхательной пробы

ИКЧ- индекс курящего человека

ИЛ 56 - интерлейкин - 56

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ - индекс массы тела

ИН – индекс напряженности

КГ ЛЖ - концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КДР - конечный диастолический размер левого желудочка

КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование ЛЖ

КСО ЛЖ - конечный систолический объема левого желудочка

КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП - левое предсердие

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

М - средняя величина перфузии в микроциркуляторном русле на исследуемом участке за определенный промежуток времени

МА – магистральные артерии

МЖП - толщина межжелудочковой перегородки

МЖПд — ширина межжелудочковой перегородки в конце диастолы

МИ – метаболический индекс

МКЦ – микроциркуляция

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

Мн – перфузия нутритивного звена

МОС₂₅ - мгновенную объемную скорость в момент выдоха 25% ФЖЕЛ

МОС₅₀ - мгновенную объемную скорость в момент выдоха 50% ФЖЕЛ

МОС₇₅ - мгновенную объемную скорость в момент выдоха 75% ФЖЕЛ

НГ ЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ

ОБ – объем бедер

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОП – окклюзионная проба

ОТ – объем талии

ОТС ЛЖ - Относительная толщина стенки левого желудочка

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду

ОФВ₁/ФЖЕЛ - индекс Генслера

ОХС – общий холестерин

ПЖ - правый желудочек

ПМ – показатель микроциркуляции

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПП – правое предсердие

ПШ - показатель шунтирования.

РААС - ренин – ангиотензин – альдостероновая система

РКК – резервный кровоток крови

САД – систолическое артериальное давление

САС - симпато – адреноловая система

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СЖК - свободные жирные кислоты

СКО – среднеквадратичное отклонение

СРПВ См – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа

СРПВ Сэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки ЛЖ

ТЗСЛЖд — толщина задней (нижне-латеральной) стенки ЛЖ в конце диастолы

ТР - суммарная мощность спектра ВРС

ТШХ - тест 6- минутной ходьбы

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс ХСН

ФНО 5α - фактор некроза опухоли 5α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

ХСНпФВ - хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

ХСНсФВ - хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН

ЭГ ЛЖ - эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭЗКТ - эндотелий-зависимый компонент тонуса сосудов

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ – 1 – эндотелин – 1

BODE - шкала оценки риска смерти от пульмонологической патологии (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity)

BORG – шкала одышки у больных ХОБЛ

CAT – тест –тест оценки качества жизни больных ХОБЛ (COPD Assessment Test)

DT - время замедления раннего диастолического наполнения

HF % - высокочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний

IVRT - время изоволюметрического расслабления

Kv – коэффициент вариации

LF % - низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний

LF/ HF - коэффициент вагосимпатического баланса

MLHFQ - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

mMRC – шкала одышки (Medical Research Council Scale)

NANC – нехолинергические и неадренергические рецепторы

NO - оксид азота

NT-proBNP - концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида

pNN50 (%) - процентное соотношение последовательных интервалов NN

RMSSD (мс) - квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN.

SDNN - стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R

SI – стресс – индекс

SpO₂ - степень насыщения крови кислородом

SpO₂ после ТШХ - уровень насыщения крови кислородом после проведения теста 6-минутной ходьбы

ULF % - ультранизкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний

VLF % - очень низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айсанов, З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З.Р. Айсанов, А.Г. Чучалин, Е.Н. Калманова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S8. – С. 24-36.
2. Акрамова, Э.Г. Особенности временных показателей variability ритма сердца при хронической обструктивной болезни лёгких // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 172-177.
3. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием / М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, С.В. Туркина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 25-30.
4. Бабунц, И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма: учебно-методическое пособие / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех – Ставрополь : Принтмастер, 2002. – 112 с.
5. Беловол, А.Н. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Ліки України. Кардіоневрологія. – 2012. - № 1(57). – С. 48–53.
6. Бондарь, В.Г. Сравнительная оценка показателей микроциркуляции у курящих лиц и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В.Г. Бондарь, И.В. Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №. 3. – С. 17-21.
7. Будневский, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С.

69–73.

8. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Т.Ю. Войченко, В.В. Горбунов, А.В. Говорин [и др.] // Байкальский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 40-43.

9. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В.М. Газизянова, О.В. Булашова, Е.В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 112, № 1. – С. 15-20.

10. Ватутин, Н.Т. Коморбидность ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № . – С. 364–371.

11. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Диагностические и прогностические аспекты: монография / Т.И. Елисеева, И.И. Балаболкин, Л.В. Ошевенский [и др.]. – Нижний Новгород: 2009г. – 152 с.

12. Виноградова, Н.Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н.Г. Виноградова, Д.С. Поляков, И.В. Фомин // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 91–100.

13. Вишняк, Д.А. Динамика параметров функции внешнего дыхания и развитие коронарных Катастроф у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на севере / Д.А. Вишняк, М.А. Попова // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 117-125.

14. Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией / В.П. Золотницкая, Н.А. Кузубова, О.Н. Титова [и др.] //

Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 767–775.

15. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко [и др.] // Фарматека. – 2017. – № 6(339). – С. 75-80.

16. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун [и др.] // РФК. - 2014. - №3. – С. 264-274.

17. Дзерве, В.Я. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Zdorovje Ukraini. – 2010. - № 7. – С. 24 -25.

18. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1(38). – С. 7-40.

19. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации. / А.Г. Малявин, А.И. Мартынов, Т.В. Адашева [и др.] М.; 2018. 61 с. Режим доступа: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ и ХСН рекомендации проект.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ_и_ХСН_рекомендации_проект.pdf).

20. Димова, Е.А. Особенности течения острого инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А.Димова, И.Г. Меньшикова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 66. – С. 18-21.

21. Динамика показателей микроциркуляции у больных хроническими ишемическими заболеваниями центральной нервной и сердечно-сосудистой систем / Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, Е.Г. Гладышева //

Терапия. – 2021. – № 8. – С. 54-62.

22. Драпкина, О.М. Жесткость сосудистой стенки при хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, В.А. Дадаева // Клиницист. – 2013. – Т.7, № 3-4. – С. 27-30.

23. Драпкина, О.М. Новые способы оптимизации противоишемической терапии / О.М. Драпкина, Е.И. Козлова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 82-84.

24. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / О.М. Драпкина, М.В. Фадеева // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 224-231.

25. Евдокимов, В.В. Особенности клинико-функциональных изменений у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ / В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.Н. Ющук // РМЖ. – 2019. – №12. – С. 8-13.

26. Илюхин, О.В. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / О.В. Илюхин, М.В. Илюхина, Е.Л. Калганова // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 16-18.

27. Калашник, Д.Н. Коморбидный больной хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: возможности ранней диагностики легочной гипертензии в амбулаторных условиях / Д.Н. Калашник, И.С. Корольчук // Медицинский совет. – 2021. – №12. – С. 146–153.

28. Калвиныш, И.Я. Милдронат механизм действия и перспективы применения: монография / И.Я. Калвиныш. – Рига: АО «Гриндекс», 2001. – С. 39. – (Научная мысль).

29. Кароли, Н.А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров //

Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 38–42.

30. Кароли, Н.А. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2S. – С. 47–55.

31. Кароли, Н.А. Применение бета-адреноблокаторов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких и хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, №1. – С. 70-75.

32. Кароли, Н.А. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 38–45.

33. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2024) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2024. – № 2(47). – С. 6-76.

34. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8-158.

35. Клинические рекомендации РФ 2022г. Россия. [сайт]. – URL: <https://gkb05.ru/wp-content/uploads/2023/10/kr-po-hsn-22g.pdf> – Режим доступа: свободный.

36. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики

/ Р.Е. Токмачев, М.С. Мухортова, А.В. Будневский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 62-68.

37. Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий / Б.Б. Генкель, А.О. Салашенко, О.А. Алексеева, И.И. Шапошник // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 4. – С. 49-56.

38. Крупаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва: Медицина, Шико, 2005. – 254 с.

39. Кудряшева, И.А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И.А. Кудряшева, Н.Е. Новикова, А.Х. Ахминеева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 1. – С. 162-163.

40. Куликов В.П. Основы сосудистой гемодинамики. Лекция (тезисы). Алтайский медицинский институт последипломного образования. [сайт]. – URL: <https://amipdo.ru/uploads/l20122017-1.pdf>. – Режим доступа: свободный.

41. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие для врачей / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин. – Москва: Российский университет дружбы народов ГНЦ лазерной медицины, 2012г. – 32с.

42. Лобанова, О.А. Роль митохондриальной дисфункции и нарушений энергетического обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности / О.А. Лобанова, Н.Э. Голованова, Л.Б. Гайковая // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – №103(6). – С. 606-616.

43. Лобов, Г. И. Регуляция микроциркуляторного кровотока в кисти у пациентов с радиоцефалической артериовенозной фистулой для гемодиализа / Г.И. Лобов, А.С. Гурков // Вестник науки Сибири. – 2014г. – №4(14). – С.291-296

44. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109–117.
45. Мельдоний-Мик® и Милдронат®: особенности фармакологического действия и эквивалентность / Д.А. Рождественский, Э.А. Доценко, Ю.Я. Бобков, И.Н. Алексеева // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2011. – № 6(22). – С. 47-50.
46. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы) / Г.Н. Ходырев, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, С.Л. Дмитриева // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 3-4. – С. 60-70.
47. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких / В.С. Куваев, Ю.В. Богданова, М.А. Селихова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – Т. 74, №5. – С. 121-124.
48. Милдронат в кардиологии, обзор исследований: монография / В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш. - Рига: АО «Гриндекс», 2013. – 74 с. – (Научная мысль).
49. Милдронат в кардиологической практике — итоги, новые направления, перспективы / В.П. Михин, Ю.М. Поздняков, Ф.Е. Хлебодаров, О.Н. Кольцова // КВТиП. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mildronat-v-kardiologicheskoy-praktike-itogi-novye-napravleniya-perspektivy> (дата обращения: 11.09.2024).
50. Михин, В.П. Возможности применения цитопротекторов в комплексной терапии хронической формы ишемической болезни сердца / В.П. Михин, Н.Ю. Боровкова, А.В. Шулындин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 410-419.

51. Михин, В.П. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией / В.П. Михин, П.Ю. Тюриков // Медицинский совет. – 2016. - № 13. – С. 56-60.
52. Морфометрическая характеристика сосудов микроциркуляторного русла бронхиального дерева у курящих лиц, страдающих и не страдающих хронической обструктивной болезнью легких / И.С. Кремис, Е.Б. Букреева, Е.А. Геренг [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т33, №1. – С. 79-85.
53. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.
54. Недогода, С.В. Мельдоний как наднозологический препарат // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 57-61.
55. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ - смена парадигмы / С.Н. Авдеев, И.В. Лещенко, З.Р. Айсанов [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 3. – С. 292-297.
56. Овчаренко, С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? // РМЖ. – 2018. – Т. 26, № 10-1. – С. 36-39.
57. Определение клинических особенностей и анализ концентрации маркера NT-proBnp у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и хронической обструктивной болезни легких / Т.А. Дзюрич, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев, О.Е. Коломацкая // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 26-35.
58. Оптимальные подходы к метаболической реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники / И.Н.

Мышкина, Г. Абдукаримова, Р. Абитова [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – № 2-1. – С. 29-31.

59. Ослякова, А.О. Оценка резервных возможностей системы микроциркуляции в условиях гипоксии / А.О. Ослякова, А.Ю. Бубнов, И.А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 99.

60. Особенности активной ортостатической пробы у больных хронической сердечной недостаточностью / В.А. Кузнецов, П.В. Шебеко, Т.Н. Енина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12 (116). – С. 54-58.

61. Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В.М. Газизянова, О.В. Булашова, Е.В. Хазова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6S. – С. 51-60.

62. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, Е.В. Щербинина, И.В. Фомин // Медицинский альманах. – 2017. – № 3(48). – С. 206-210.

63. Особенности ремоделирования правых отделов сердца у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.И. Чесникова, Т.А. Дзюрич, В.А. Сафроненко [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 28-37.

64. Оценка влияния 6-недельной терапии мельдонием (Милдронат®) на показатели бульбарной капилляроскопии у пациентки с хронической ишемической болезнью сердца и головного мозга / Т.С. Хейло, Ю.А. Данилогорская, Г.Б. Назаренко, А.И. Мартынов // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 3(37). – С. 105-110.

65. Оценка диагностических критериев сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью

легких / Т.А. Дзюрич, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S10. – С. 4-12.

66. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом / Б.А. Орынбасарова, Г.М. Шалгумбаева, Д.Х. Даутов [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 93-99.

67. Патент № 2265391 С2 Российская Федерация, МПК А61В 5/02. Метод определения эндотелийзависимой вазодилатации артерий путем оценки изменений скорости распространения пульсовой волны на фоне реактивной гиперемии : № 2004102316/14 : заявл. 26.01.2004 : опубл. 10.12.2005 / О. В. Илюхин, Ю. М. Лопатин, М. В. Илюхина [и др.] ; заявитель Волгоградский государственный медицинский университет.

68. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4(146). – С. 11-15.

69. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, В.В. Калюжин, Е.В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 162-178.

70. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова, М.А. Косивцова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 13-22.

71. Превентивная цитопротекция при социально значимых заболеваниях / А.С. Скотников, Г.Н. Гороховская, А.М. Шилов [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 8. – С. 29-43.

72. Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с

хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе / К.А. Зыков, В.В. Викентьев, И.В. Голобородова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 91–99.

73. Применение натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности / С.Н. Борисов, Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин [и др.] // II Российский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 10-14.

74. Прогностические маркеры развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // Кардиология. – 2018. – Т. 58, приложение 9. – С. 39–47.

75. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4–19.

76. Солдатова, О. А. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда, при формировании хронической сердечной недостаточности // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2017. – №1. – С.91-98.

77. Состояние микроциркуляторного русла при сочетанном течении ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов старческого возраста / С.В. Булгакова, Е.А. Овчинникова, Н.О. Захарова, Е.В. Тренева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 1. – С. 1-16.

78. Состояние сосудистой стенки при ожирении / В.А. Дадаева, А.А. Федорович, М.А. Михайлова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т.23, № 5. – С. 158-163.

79. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности

клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца / В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров, Д.Х. Калимуллина, З.Ф. Гимаева // Медицина труда и экология человека. – 2016. – №1. – С. 51-61.

80. Стаценко, М.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко // Фарматека. – 2013. – № 15. – С. 9-15.

81. Стаценко, М.Е. Изучение вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / М.Е. Стаценко, Ю.Е. Лопушкова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 4(60). – С. 277-283.

82. Стаценко, М.Е. Место Р-FOX- ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно – сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.Н. Толстов // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т.88, № 2. – С. 102-110.

83. Стаценко, М.Е. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 62.

84. Стаценко, М.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний / М.Е. Стаценко, С В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 110-117.

85. Стаценко, М.Е. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде / М.Е. Стаценко, Н.Н. Шилина, С.В. Туркина // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 4. – С. 30-35.

86. Стаценко, М.Е. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой

ишемией миокарда / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Н.Н. Шилина // Терапевтический архив. – 2014. – № (86)1. – С. 54-59.

87. Стратификация сердечно – сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.С. Долбин, Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова [и др.] // Терапия. – 2020. – Т.39, №5. – С.69-77.

88. Терапевтические аспекты кардиологической практики: Сборник лекций. – Москва: Российское кардиологическое общество, 2020. – 212 с. – (В помощь практикующему врачу; 2).

89. Фомин, И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 7-13.

90. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации РФ. / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] Российское респираторное общество 2018. Режим доступа: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2019/11/Рекомендации-по-ХОБЛ-2018.pdf>

91. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром: особенности клинико-инструментального, лабораторного статуса и качество жизни больных с сочетанной патологией / Р.Е. Токмачев, А.Я. Кравченко, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 82, № 3.

92. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374.

93. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.

94. Чаулин, А.М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков //

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 91-99.

95. Чаулин, А.М. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Д.В. Дупляков // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 26-31.

96. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Клинические рекомендации РФ 2021. Россия. Хроническая обструктивная болезнь легких.

97. Шилов, А.М. Возможности препаратов с метаболической направленностью при коррекции ишемических синдромов / А.М. Шилов, Л.В. Князева // Лечащий врач. – 2013. – №. 7. – С. 59.

98. Шишкова, В.Н. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности / В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов // Терапия. – 2020. – № 40(6). – С. 139-149.

99. Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В.В. Евдокимов, А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, Г.В. Воронина // Consilium Medicum. – 2019. Т. 21, № 3. – С. 45–51.

100. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая, Н.Н. Шилина // Кардиология. – 2017. - № 57(4). – С. 58-63.

101. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома / В.П. Михин, М.А. Чернятина, Г.В. Панченко [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 11. – С. 11-19.

102. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / А.С.

Сычева, С.В. Царегородцев, А.Л. Кебина, А.Л. Верткин // Лечащий врач. – 2019. – № 2. – С. 11.

103. Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях коморбидности / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 20-22.

104. Эффективность применения мельдония у больных ХСН / Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн, А.С. Скотников [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 118-122.

105. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // J Hypertens. 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 1953-2041.

106. A Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril. / A. Ancion, J. Tridetti, M.L. Nguyen Trung // Cardiol Ther. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 179-191.

107. Alvar G. Agusti, Claus Vogelmeier. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. = Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. / D. Singh, A. Agusti, A. Anzueto [et al.], European Respiratory Journal. – 2019. Vol. 53, № 5. - 1900164.

108. Arterial stiffness in COPD / I. Vivodtzev, R. Tamisier, J.P. Baguet [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145, № 4. – P. 861-75.

109. Arterial Stiffness Increases Over Time in Relation to Lung Diffusion Capacity: A Longitudinal Observation Study in COPD / M. Roeder, N.A. Sievi, D. Kohlbrenner

[et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2020. – № 23(15). – P. 177-187.

110. Arterial Stiffness Is Independently Associated with Emphysema Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D.A. McAllister, J.D. MacLay, N.L. Mills [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2007. – Vol. 176, № 12. – P. 1208-14.

111. Association of worsening arterial stiffness with incident heart failure in asymptomatic patients with cardiovascular risk factors / H. Aisu, M. Saito, S. Inaba, [et al.] // *Hypertens Res.* – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 173-180.

112. Barnes, P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin Chest Med.* – 2014. – № 35(1). – P. 71-86.

113. Barnes, P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities // *Annu Rev Physiol.* – 2017. – № 79. – P. 517-539.

114. Bytyçi, I. Mortality in heart failure patients. / I. Bytyçi, G. Bajraktari // *Anatol J Cardiol.* – 2015. – №15(1). – P.63-8.

115. Cahill, P.A. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health / P.A. Cahill, E.M. Redmond // *Atherosclerosis.* – 2016. – № 248. – P. 97–109.

116. Cardoso, C.R.L. Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension / C.R.L. Cardoso, G.C. Salles, G.F. Salles // *Hypertension.* – 2019. – № 73(3). – P. 728-735.

117. Chhabra S.K., Gupta M. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease-heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 225-38.

118. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update / Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. [et al.] // *Int Arch Med.* – 2014. – № 7. – P. 43.

119. Chronic obstructive pulmonary disease and longterm mortality in elderly subjects with chronic heart failure / G. Testa, F. Cacciatore, A. Bianco [et al.] // *Aging. Clin. Exp. Res.* – 2017. – Vol. 29, № 6. P. 1157–1164.

120. Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart

failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study / K. Takagi, S. Ishihara, N. Kenji [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P.171-176.

121. Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Case Controlled Studies / A. Zhyvotovska, D. Yusupov, H. Kamran [et al.] // *Int J Clin Res Trials*. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 137.

122. Du Brock, H.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction / H.M. Du Brock, O.F. AbouEzzeddine, M.M. Redfield // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 8:e0201836.

123. Dzerve, V. MILSS I Study MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I" // *Medicina (Kaunas)*. – 2011. – Vol. 47, № 10. – P. 544-51.

124. Effect of gastric banding on aminoterminal pro-brain natriuretic peptide in the morbidly obese / U. Hanusch-Enserer, K.M. Hermann, E. Cauza [et al.] // *Obes Res*. – 2003. – № 6. – P. 695-8.

125. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update / P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E.H. Tang // *Acta. Physiol. (Oxf)*. – 2017. – № 219 (1). – P. 22–96.

126. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods / M.P. Theodorakopoulou, M.E. Alexandrou, D.R. Bakaloudi [et al.] // *ERJ Open Res*. – 2021. – № 7(2). – P. 00983-2020

127. Endothelin / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // *Pharmacol. Rev*. – 2016. – № 68 (2). – P. 357–418.

128. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – № 22. – P. 1342-1356.

129. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A.P. Maggioni,

- U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 808–817.
130. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A.P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 1076–1084.
131. Feola, M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review // *J Geriatr Cardiol*. – 2021. – № 18(2). – P. 135–140.
132. Florea, V.G. The autonomic nervous system and heart failure / V.G. Florea, J.N. Cohn // *Circ Res*. – 2014. – Vol. 114, № 11. – P. 1815-26.
133. Green, C.E. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C.E. Green, A.M. Turner // *Respir Res*. – 2017. – № 18(1). – P. 20.
134. Güder, G. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity / G. Güder, S. Störk // *Herz*. – 2019. – Vol. 44, № 6. P. 502-508.
135. Hawkins, N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists / N.M. Hawkins, M.C. Petri, M.R. Macdonald // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 2457, № 21. – P. 2127–38.
136. Health-Related Quality of Life Among Heart Failure Patients Attending an Outpatient Clinic in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital Northwest, Ethiopia, 2020: Using Structural Equation Modeling Approach / G. Ewnetu Tarekegn, L. Derseh Gezie, T. Yemanu Birhan, F. Ewnetu // *Patient Relat Outcome Meas*. – 2021. – № 12. – P. 279-290.
137. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine / V. Della Corte, A. Tuttolomondo, R. Pecoraro [et al.] // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22, № 30. – P. 4658-4668.
138. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R.A. Koeth, Z. Wang, B.S. Levison [et al.] // *Nat Med*. – 2013. – № 5. – P. 576-85.
139. Laurent, S. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging / S. Laurent, L.

- Marais, P. Boutouyrie // *Can J Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 669-79.
140. Miličić, D. Microcirculation and Heart Failure / D. Miličić, N. Jakuš, D. Fabijanović // *Curr Pharm Des.* – 2018. – Vol. 24(25). – P. 2954-2959.
141. Mitochondrial Dysfunction and Inflammaging in Heart Failure: Novel Roles of CYP-Derived Epoxy lipids / H.K. Bahaghighat, A.M. Darwesh, D.K. Sosnowski, J.M. Seubert. // *Cells.* – 2020. – Vol.9, № 7. – P. 1565.
142. Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenic Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society* / S.W. Ryter, I.O. Rosas, C.A. Owen [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 266–S272.
143. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease / S.M. Cloonan, K. Kim, P. Esteves [et al.] // *European Respiratory Review.* – 2020. – № 29.
144. Miyamoto, S. Autophagy and cardiac aging // *Cell Death Differ.* – 2019. – № 26(4). – P. 653–664.
145. Morgan, A.D. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? / A.D. Morgan, R. Zakeri, J.K. Quint // *Ther Adv Respir Dis.* – 2018. – Vol. 12.
146. Muscle carnitine availability plays a central role in regulating fuel metabolism in the rodent / C. Porter, D. Constantin-Teodosiu, D. Constantin [et al.] // *J. Physiol.* – 2017. – № 595 (17). – P. 5765–5780
147. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity / M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts [et al.] // *Pharmacol Res.* – 2016. – № 113 (Pt B). – C. 771-80.
148. Pulmonary Function and Arterial Stiffness in Chronic Heart Failure / L. Li, B. Hu, S. Gong [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2016. Vol. 2016. – P.5478394.
149. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study / K. Hueper, J. Vogel-Claussen, M.A. Parikh [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – № 192(5). – P. 570-80.
150. Pulse wave velocity (PWV) in patients with moderate COPD and

cardiovascular risk: The effect of an inhaled long-acting β 2-agonist/corticosteroid (SUMMIT) / C. Crim, R. Brook, J. Anderson, S. Kilbride // *Eur Resp J.* – 2016. – № 48: OA3312.

151. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Lang Roberto, P. Badano Luigi, Victor Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.

152. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P.277-314.

153. Risk classification in primary prevention of CVD according to QRISK2 and JBS3 'heart age', and prevalence of elevated high-sensitivity C reactive protein in the UK cohort of the EURIKA study / I. Johns, K.E. Moschonas, J. Medina [et al.] // *Open Heart.* – 2018. – Vol. 17, № 5(2):e000849.

154. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi, J.M. FitzGerald // *Lancet Respir Med.* – 2015. – № 8. – P. 631-9.

155. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications / H.J. Hsieh, C.A. Liu, B. Huang [et al.] // *J Biomed Sci.* 2014 . – № 21(1). – P. 3.

156. Speijer, D. How to deal with oxygen radicals stemming from mitochondrial fatty acid oxidation / D. Speijer, G.R. Manjeri, R. Szklarczyk // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2014. – № 369. – P. 20130446.

157. Structural analysis of retinal blood vessels in patients with COPD during a pulmonary rehabilitation program / A.W. Vaes, M.A. Spruit, K. Van Keer [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10(1). – P. 31

158. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic

- obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. / P. Almagro, E. Acosta, A. Navarro // *Rev Clin Esp (Barc)*. – 2019. – Vol. 219, № 5. – P. 251-255.
159. Sympathetic and Vagal Nerve Activity in COPD: Pathophysiology, Presumed Determinants and Underappreciated Therapeutic Potential / J. Spiesshoefer, B. Regmi, M.M. Ottaviani [et al.] // *Front Physiol*. – 2022. – № 13. – P. 919422.
160. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease / J.D. Maclay, D.A. McAllister, R. Rabinovich [et al.] // *Thorax*. 2012. – № 7. – P. 606-12.
161. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure / H. Li, M.H. Hastings, J. Rhee [et al.] // *Circ. Res*. – 2020. – № 126 (4). – P. 533–551.
162. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors / M. Feola, M. Testa, C. Ferreri [et al.] // *J Clin Med*. – 2019. – Vol.18, № 8(10). – P. 1721.
163. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Van Bilsen, H.C. Patel, J. Bauersachs [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – № 19(11). – P. 1361-1378.
164. The carotid chemoreceptor contributes to the elevated arterial stiffness and vasoconstrictor outflow in chronic obstructive pulmonary disease / D.B. Phillips, C.D. Steinback, S.É. Collins [et al.] // *J Physiol*. – 2018. – Vol. 596, № 15. – P. 3233-3244.
165. The effects of meldonium on the acute ischemia/reperfusion liver injury in rats / S. Đurašević, N. Jasnić, J. Đorđević [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, №. 1. – P. 1305.
166. The Human Microcirculation Regulation of Flow and Beyond / D.D. Gutterman, D.S. Chabowski, A.O. Kadlec [et al.] // *Circ Res*. – 2016. – № 118(1). – P. 157-72.
167. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review / D.A. Chistiakov, T.P. Shkurat, A.A. Melnichenko [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2018. – Vol. 50, №. 8. – P. 121-127.
168. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis,

and Diabetes / O.A. Zhunina, N.G. Yabbarov, A.V. Grechko [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2021. – Vol. 8, №. APR. – P. 671908.

169. Tudor, R.M. Pulmonary Arteries and Microcirculation in COPD With Pulmonary Hypertension: Bystander or Culprit? / R.M. Tudor, M.D. Carlyne, C.D. Cool // *Chest*. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P. 4-6.

170. van Gestel, AJ Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A.J. van Gestel, J. Steier // *J Thorac Dis*. – 2010. – № 4. – P.215-22.

171. Zhou, B. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure / B. Zhou, R. Tian // *J Clin Invest*. – 2018. – № 128(9). – P. 3716-3726.