

Булуева Хава Аюбовна

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Воронеж 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: **Никитин Анатолий Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Бурдули Николай Михайлович**
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней №5

Прибылов Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней ФПО

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится 25 апреля 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 394036, г.Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте университета <http://www.vrngmu.ru>

Автореферат разослан _____ 2018 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета



А.Я.Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Частое сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ИБС представляет важную социальную проблему современной медицины (Куценко М.А., Чучалин А.Г.,2014; Калинина А.М.и соавт.,2016, Бокерия Л.А. и соавт.,2015, Шальнова С.А. и соавт.,2014, Naughney J. et al.,2014,). Сочетание ИБС и ХОБЛ, согласно эпидемиологическим исследованиям, в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет до 62,5 % и число таких больных продолжает постоянно расти (Карпов Р.С., и соавт,2004; Чучалин А.Г., 2008; Шальнова С.А. и соавт.,2014). Имеется доказанная корреляционная взаимосвязь между табакокурением и развитием хронических заболеваний органов дыхания с одной стороны и атеросклерозом коронарных артерий с другой (Айсанов З. Р. и соавт,2014; Белевский А.С. и соавт,2015; Vansilal S. et al.,2015) .

Сердечно-сосудистая и респираторная патологии имеют общие факторы риска, патогенетические особенности развития и прогрессирования заболевания (Оганов Р.Г.,2015, 2017; Чучалин А.Г.и соавт.,2014; Casanova C., et al.,2005). Эндотелиальная дисфункция, являясь звеном патогенеза, провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов при ИБС. Эндотелиальные клетки чувствительны к повреждающим факторам, таким как деформация сдвига, свободные радикалы, воспалительные цитокины или холестерин (Рагино Ю.И. и соавт., 2014; Мусихина Н.А. и соавт.,2015). Обострение ХОБЛ признается важным фактором риска развития коронарной патологии, так как при этом усугубляются метаболические нарушения, усиливается гипоксия и гипоксемия (Чучалин А.Г.,2008; Прибылов С.А.,2011; Sun Q. et al.,2005). В качестве нового фактора метаболических расстройств рассматривается оксидативный стресс (Гинзбург Е.Б. и соавт., 2015; Чернышева Е.Н. и соавт., 2013).

Сочетание ХОБЛ и ИБС представляет определенные трудности при выборе тактики лечения, поскольку наличие взаимоотношающихся заболеваний представляет определенные трудности. При ИБС, используемые для лечения больных ХОБЛ препараты (β_2 -агонисты, теофиллины), могут вызвать

кардиотоксические эффекты, так как при обострении ХОБЛ усиливается гипоксия и гипоксемия, увеличивается объем бронхолитической терапии (Лещенко И.В. и соавт., 2002; Чучалин А.Г., 2008). С другой стороны, β -блокаторы, используемые у больных ИБС, могут ухудшить бронхиальную проходимость (Козлова Л.И., Айсанов З.Р., 2005; Hanneke J van der Woude, et al., 2005). Вместе с тем, при проведении общепринятой медикаментозной терапии не обеспечивается в полной мере коррекция процессов липидной перекисидации и хронического субклинического воспаления.

Разработка немедикаментозных методов лечения ХОБЛ у больных ИБС в сочетании с применением коэнзима Q_{10} , обладающего кардиотрофическими, кардиопротективными, антиоксидантными свойствами открывает новые перспективы в лечении кардиологических больных. Проводится интенсивное изучение эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в терапии больных ИБС и ХОБЛ (Амиров Н.Б., 2008; Гейниц А.В., 2008; Никитин А.В. и соавт., 2014). Показано наличие антиоксидантного, гиполипидемического, противовоспалительного эффектов НИЛИ (Бурдули Н.М., 2016; Васильева Л.В. и соавт., 2000; Никитин А.В. и соавт., 2008, 2014). Данное исследование было проведено в связи с широким применением лазеротерапии (ЛТ) в лечении внутренних болезней, показаниями к использованию коэнзима Q_{10} в кардиологии и единичными данными о целесообразности его применения при коморбидности ХОБЛ и ИБС.

Степень разработанности темы исследования. Имеются исследования, показывающие ухудшение прогноза у больных ХОБЛ при наличии коморбидности (Авдеев С.Н. и соавт., 2008, Никитин А.В., и соавт., 2016). На сегодняшний день недостаточно изучены проблемы влияния терапии ИБС на исходы лечения и прогноза у больных при коморбидности с ХОБЛ, так как рекомендации посвящаются проблемам лечения больных с отдельно взятой патологией. Целесообразность применения НИЛИ в сочетании с коэнзимом Q_{10} , при комплексном лечении коморбидных больных нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования:

Целью диссертационной работы является повышение эффективности терапии больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения на основе использования в комплексном лечении низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀.

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

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

обоснование эффективности предлагаемой методики лечения в коррекции гемодинамических, спирометрических нарушений, уменьшении аритмического синдрома, снижении продукции провоспалительных цитокинов, нивелировании оксидативного стресса.

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

Теоретическая и практическая значимость

1. Доказано, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией ФК II, улучшает клинико-функциональные показатели и позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта и более длительной ремиссии, чем в контрольной группе.
2. Включение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II, позволяет уменьшить длительность и число обострений, продлить ремиссию, тем самым повысить качество жизни пациентов
3. Данные, полученные в результате проведенного исследования, позволяют рекомендовать предложенный метод для лечения больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, стабильной стенокардии напряжения ФК II.

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенная методика с включением лазеротерапии и коэнзима Q₁₀ в комплексную терапию больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца способствует восстановлению функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем и приводит к более ранней нормализации основных клинико-лабораторных и функциональных признаков заболеваний
2. Включение совместной комбинации в комплексное лечение больных ХОБЛ и ИБС приводит к улучшению энергообмена и стимуляции антиоксидантной защиты с помощью коэнзима Q₁₀ и оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения.

3. За счет коррекции оксидативных, гипоксических, воспалительных факторов, применение комплексной терапии с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, повышает эффективность лечения, сопровождается сокращением сроков госпитализации, удлинением ремиссии, уменьшением числа обострений и улучшает качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. Результаты научной работы внедрены в лечебную работу кардиологического отделения БУЗ ВО ВГКБ № 20 г. Воронежа и кардиологического отделения РКГВВ г.Грозного.

Апробация работы. Основные результаты, полученные при выполнении работы, докладывались и обсуждались на Всероссийской молодежной научной школе (25-26 сентября 2012, Воронеж), на 23 межрегиональной научно-практической конференции (29 апреля 2013, г.Липецк), на 3 съезде терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа (май 2016, Ставрополь), Российском Национальном конгрессе кардиологов (сентябрь, 2016, Екатеринбург), VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (2016, Ростов-на-Дону).

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

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

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

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Для решения поставленных задач по повышению эффективности лечения больных с ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК II на базе РКГВВ г.Грозного за период 2013-2016 гг. было обследовано 104 больных, из них 28 (27%) женщин и 76 (73%) мужчин в возрасте от 45 до 75 лет с учетом длительности основного и сопутствующего заболеваний, эффективности предшествующего лечения. Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ХОБЛ и ИБС устанавливали согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10), составленной Всемирной организацией здравоохранения, Женева, 1992.

Критерии включения больных в исследование: а) наличие ХОБЛ средней степени тяжести в стадии обострения, сочетающейся с ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФКII, ХСН не выше ФК II (по NYHA); б) возраст от 45 до 75 лет. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика; врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии с жизнеопасными нарушениями ритма сердца; системные заболевания соединительной ткани; почечная и печеночная недостаточность; признаки тяжелой сердечной и легочной недостаточности, в том числе в стадии декомпенсации.

При включении пациентов в исследование и в процессе лечения осуществлялся сбор анамнеза, контроль за клиническими проявлениями болезни с оценкой клинических, лабораторных признаков заболевания, результатов

инструментальных исследований. Исследования проводились на 1-3, 9-11 день стационарного лечения и через 3 месяца наблюдения.

Все обследованные лица были разделены на две группы:

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

2 группа: больные ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения ФК П, получавшие, наряду со стандартным медикаментозным лечением, коэнзим Q10 и лазеротерапию (СТ+К+ЛТ) (n=60, мужчин -44 и женщин – 16 человек).

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

При изучении соматического статуса было установлено, что у 92 чел (88%) имела место сопутствующая патология: хронический гастродуоденит 38 чел, остеохондроз различных отделов позвоночника – 61 чел, ожирение – 5 чел, полиостеоартрит – 20 чел., другие заболевания – 12 чел. Артериальная гипертензия I-II степени имелаась у 65 больных (62,5% случаев). При этом 1-я степень АГ отмечалась у 50 (77%) больных, 2-я – у 15 (23%) пациентов. У 42 больных имелаась полиморбидная патология.

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

Функциональное исследование внешнего дыхания выполняли методом спирометрии на анализаторе «Спиросифт», и компьютерном диагностическом комплексе «RDS-Pneumo ver.4.5», с построением кривой «поток-объем» и расчетом объемных и скоростных показателей. Эхокардиографию (Vivid-3 (GE) и MyLab 70 (Esaote)) проводили по стандартным протоколам (в том числе использовали субкостифоидальный доступ) с расчетом размерных, объемных и скоростных параметров. Исследование эндотелийзависимой ва-

зодилатации (ЭЗВД) проводилось линейным датчиком 7,5 МГц (Vivid-3). Холтеровское мониторирование ЭКГ и АД (ХМ ЭКГ) проводили на системе «Кардиотехника 04-8» и «Кардиотехника 04-АД3» (СПб) по стандартному протоколу. Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «МАС -1200 ST». Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовали тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке (6-МШТ). Перед началом и в конце теста оценивали одышку по шкале Борга, пульс и, при возможности, насыщению гемоглобина крови кислородом, определяемому пульсоксиметрией (SpO₂).

Исследование общей окислительной способности сыворотки крови проводили энзиматическим тестом при помощи реактивов фирмы Labor Diagnostika Nord (Германия), ОАА с помощью реактивов фирмы CanAg Diagnostics AB (Швеция), супероксиддисмутазу (Cu/Zn-форма) определяли с использованием реактивов фирмы Bender MedSystem (Австрия) с использованием планшетного ридера «Униплан» («Пикон», Россия). Определение уровня ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α проводили с помощью набора реактивов для иммуноферментного определения (ЗАО "Вектор-Бест", Россия).

Для оценки качества жизни нами использовалась русифицированная версия общего опросника SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey).

При лечении ХОБЛ все пациенты получали базисную терапию: ингаляционные М-холиноблокаторы короткого действия, β_2 -адреномиметики короткого действия, комбинированные препараты, ингаляционные антихолинэргические препараты длительного действия, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, по показаниям антибактериальные препараты и муколитические препараты.

Для лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения ФК II больные получали: БАБ, изосорбида мононитрат или динитрат, БКК, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловую кислоту. Статины получали лишь 29 (28%) пациентов. При включении в исследование

лечение больных ИБС скорректировано в соответствии с рекомендациям Российского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 г.: проведена титрация доз БАБ до максимально переносимой, скорректированы дозы вазодилатирующих средств, назначены БКК III поколения, оттитрованы дозы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с учетом переносимости. Коэнзим Q₁₀ назначали по 60 мг в сутки. Продолжительность лечения 2-3 месяца.

Лазеротерапия проводилась с помощью полупроводникового терапевтического аппарата «Матрикс-ВЛОК» (Россия). Для лечения нами выбрана методика надвенозного лазерного облучения крови (кубитальной вены в области локтевого сгиба), использована излучающая головка КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5мВт и длиной волны 0,63 мкм в непрерывном режиме. Курс состоял из 10 ежедневных процедур.

В настоящем исследовании у больных с ХОБЛ в сочетании с ИБС нами апробирована комбинированная методика коррекции оксидативных, гипоксических, воспалительных факторов при совместном применении ЛТ и коэнзима Q₁₀ на фоне стандартного лечения. Данный метод обосновывает необходимость восстановления функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с коморбидной патологией. Данная комбинация улучшает энергообмен и систему антиоксидантной защиты при применении коэнзима Q₁₀, а также оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие с помощью ЛТ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0, формирование базы данных вели с помощью таблиц Excel MS Office 2007. Количественные данные представлены как медиана (Me) и верхняя и нижняя квартили (25%;75%). Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Оценивая результаты проведенного исследования, нами отмечено, что у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС при добавлении к традиционному лечению НИЛИ и коэнзима Q_{10} в среднем на 4 дня раньше, чем в группе 1 уменьшались одышка и кашель, количество хрипов в легких, размеры печени, в среднем на 5 дней раньше уменьшалась тахикардия и пастозность голеней. Продолжительность обострения в группе 1 в среднем составила $19,6 \pm 2,1$ дня, в группе 2 составила в среднем $16,1 \pm 1,2$ дня, т.е. на $3,5 \pm 0,9$ дня меньше при СТ+К+ЛТ.

Изучение лабораторных показателей на момент исследования выявило ускорение СОЭ у 80 (76,9%) больных, лейкоцитоз у 71 (68,3%) больных, нейтрофильный сдвиг формулы влево у 63 (60,6%). Отмечены более ранние сроки нормализации таких лабораторных показателей как лейкоцитоз на $5,6 \pm 0,6$ дня, СОЭ на $3,8 \pm 0,2$ дня, СРБ на $3,8 \pm 0,4$ дня. Отмечено уменьшение количества приступов стенокардии на $1,5 \pm 0,5$ в сутки, уменьшение приема короткодействующих нитратов на $1,4 \pm 1,0$ таблетки.

Таким образом, при добавлении к СТ больным ХОБЛ с ИБС комбинации НИЛИ с коэнзимом Q_{10} , отмечается более выраженный противовоспалительный эффект и укорочение сроков обострения заболевания.

Наряду с клиническими проявлениями обострения, у больных ХОБЛ с ИБС регистрировались нарушения бронхиальной проходимости, которые соответствовали средней степени тяжести. После курса лечения в группе 2 достоверно увеличивались все показатели (рис.1), но наиболее существенно ($p < 0,001$) показатели ОФВ₁ на 13%, индекс Тиффно на 15%, ПОС на 33%.

Учитывая роль в патогенезе ИБС сердца состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма были проанализированы

ООС, ОАА крови и активность фермента СОД. Результаты представлены в таблице 1.

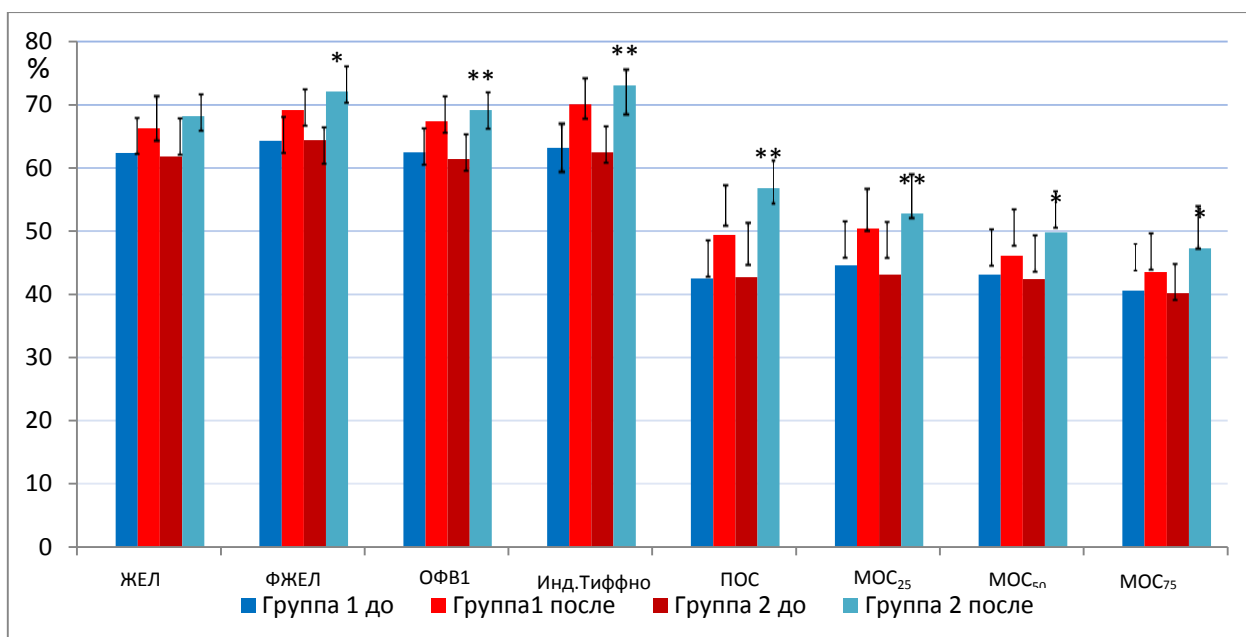


Рис. 1 Показатели спирографии до и после лечения

Установлено наличие оксидативного стресса (увеличение ООС и снижение уровня СОД) до и после различных методов лечения. После курса терапии отмечено снижение ООС крови и усиление антиоксидантных защитных механизмов (повышение СОД). В группе 2 эти изменения носили более выраженный характер, достигая степени достоверности по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$).

Таблица 1

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

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

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

Учитывая тесную взаимосвязь ХОБЛ и ИБС с хроническим воспалением, нами были подвергнуты анализу данные об активности про- и противовоспалительных цитокинов при разных методиках терапии. В качестве про-воспалительных цитокинов нами изучались интерлейкины крови – 6, -8, ФНО- α , а противовоспалительных – ИЛ-4 (таблица 2).

Таблица 2

Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов крови у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией

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

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

У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до лечения отмечен достоверно высокий уровень ИЛ -6 – 10,2 (8,45; 11,24) пг/мл. ($p < 0,001$), который после лечения снижался в обеих группах, но оставался достоверно выше, чем у здоровых, и составлял в группе 1 - 7,36 (6,85; 8,02) пг/мл ($p < 0,05$), в группе 2- 5,22 (4,94; 5,98) пг/мл. В процессе лечения отмечено значимое снижение уровня ИЛ-8, в группе 1 до 21,8 (20,1; 24,2) пг/мл, что было выше, чем в группе 2, где его уровень составил 18,6 (17,5; 19,9) пг/мл ($p < 0,05$).

Максимальная концентрация ФНО- α выявлена у больных до лечения - 25,1 (17,9; 27,71) пг/мл, что превышало показатель ФНО- α у здоровых лиц ($p < 0,001$). В группе 1 после лечения уровень снизился до 13,84 (10,11; 15,09) пг/мл, тем не менее, он был выше, чем в группе 2, где его содержание не превысило 10,04 (8,15; 13,92) пг/мл. В процессе лечения отмечено снижение уровня ФНО- α , более значимое в группе 2, но превышающее показатели у здоровых лиц ($p < 0,001$).

В процессе лечения отмечено повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в изучаемых группах больных: в группе 1 - 3,15 (2,64; 4,01) пг/мл, а в группе 2 - 4,72 (3,57; 5,16) (2,64; 4,01) пг/мл ($p=0,008$ и $p<0,001$).

Исследование эндотелиальной функции у больных ХОБЛ с ИБС проводили амбулаторно через 3 месяца после начала терапии коэнзимом Q_{10} в составе комплексной терапии. Оценивали ЭЗВД плечевой артерии при манжеточной пробе. Рассчитывали изменение диаметра артерии (ΔD) и интегральный показатель, характеризующий эндотелиальную дисфункцию - коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (K).

В группе стандартной МТ статистически значимых изменений не выявлено. В группе 2 отмечается достоверный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией во всех подгруппах: в 1 подгруппе он составил 15%, во 2- 16%, в 3- 14%. Коэффициент чувствительности плечевой артерии к концу курса лечения достоверно увеличился во всех подгруппах на 36%, 50%, 46% соответственно. Диаметр сосуда остался без существенных изменений. При проведении пробы с нитроглицерином статистически значимой разницы достичь не удалось, но имелась тенденция к увеличению просвета плечевой артерии в группе 2.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ в сочетании с ИБС коэнзима Q_{10} и ЛТ позволяет уменьшить проявления дисфункции сосудистого эндотелия, что свидетельствует о перспективности использования данного подхода у коморбидных больных.

У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС после проведенного комплексного лечения с использованием ЛТ и коэнзима Q_{10} отмечалась тенденция к уменьшению размерных показателей (КДР на 6%, КСР на 8%), толщины стенок (ЗСЛЖ на 10%, МЖП на 2%) обоих желудочков, однако статистически достоверной разницы по изучаемым показателям выявлено не было. Отмечалась уменьшение объемных показателей левого желудочка (3%), увеличение фракции выброса левого желудочка (на 4%), улучшение диастоличес-

ской функции левого желудочка, однако, статистически достоверных различий за период наблюдения получено не было.

В соответствии с протоколом ХМ ЭКГ, количественно оценивались выявленные эпизоды депрессии сегмента ST, учитывались максимальная глубина снижения сегмента ST и суммарное время ишемии. На рисунке 2 приведены данные, отражающие изменения этих показателей у изучаемых групп больных на фоне комплексного лечения, включающего кроме стандартной терапии коэнзим Q10 и ЛТ.

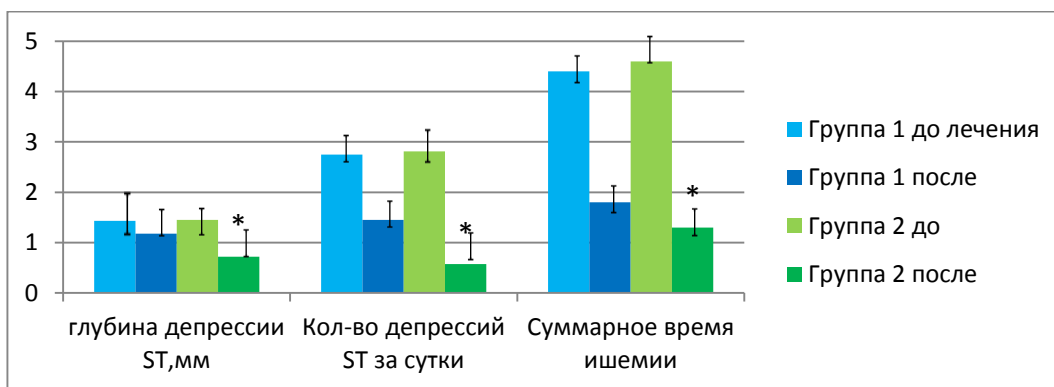


Рис.2. Динамика показателей ишемии миокарда в изучаемых группа до и после лечения

Двукратное уменьшение глубины депрессии сегмента ST считали достоверным ($p < 0,05$). В группе 1 отмечена тенденция к сокращению времени ишемии и количества эпизодов депрессии сегмента ST. В группе 2 комбинированной терапии выявлено статистически достоверное уменьшение глубины, продолжительности депрессии ST, а так же количество эпизодов ишемического смещения ST. При этом индекс ишемии уменьшился на 12,5% в первой и на 23,4% во второй группе больных. В настоящее время доказано, что уменьшение глубины и продолжительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ассоциируются со снижением риска нежелательного исхода заболевания.

Через 12 недель комбинированной (СТ+ЛТ+К) терапии, у пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС суточный прием нитроглицерина снизился в среднем с 4,8 до 2,6 таблетки (на 45,8%), в то время как в группе 1 только на 20,8% (до 3,8 таблеток). Снижение потребности в нитратах мы расценили как

проявление антиишемического эффекта. Таким образом, комбинированная терапия оказала более выраженное положительное влияние на изучаемые параметры.

В целом среди всех обследованных длительность ходьбы при 6-МШТ достоверно возросла с $409,8 \pm 15,1$ до $481,1 \pm 17,5$ м ($p < 0,05$). При этом в группе 1 прирост при 6-МШТ был менее 50 м и составил всего 11% (с $408 \pm 19,7$ - $453,9 \pm 18,4$ м), в тоже время в группе 2 прирост пройденного расстояния составил в среднем 66 м (с $409,0 \pm 11,2$ до $475,7 \pm 12,8$ м) и был статистически достоверным ($p < 0,001$).

Применение комплексной терапии (СТ+ЛТ+К) позволило сократить количество бронхолитических средств у больных ХОБЛ средней степени тяжести с сопутствующей ИБС (табл.3) и сократить и объем применяемых антиангинальных препаратов у больных.

Исходно 75% больных (45 чел) получали БАБ: к 10 процедуре лазеротерапии у 13 больных (29%) удалось снизить дозы БАБ, к 12 неделе терапии больные группы 2 продолжали прием коэнзима Q_{10} , при этом дозу препаратов удалось уменьшить у 28 чел. (62%). К 12 неделе комплексной терапии количество больных, принимавших нитропрепараты сократилось с 27 больных (45% от исходного количества) до 8 больных, т.е снизился на 70%. Также сократилось количество больных, принимавших БКК. Исходно 26% больных (16 чел) получали БКК: к 10 процедуре объем препаратов уменьшился на 9% во 2 группе больных. К концу 12 недели лечения объем препаратов уменьшился на 23% (у 4 больных). В группе 1 объем препаратов достоверно не изменился. Средняя длительность лечения в условиях стационара была достоверно меньше в группе 2 и составила $11,5 \pm 1,2$; в группе сравнения – $13,1 \pm 1,1$ дней.

Качество жизни оценивали при поступлении в стационар, на 10-11 день терапии, через 12 недель терапии с использованием опросника SF36. Оценку

проводили по семи шкалам опросника SF-36, по шкале интенсивности боли (рис. 3).

Таблица 3

Динамика снижения количества применяемых бронхолитических средств больными ХОБЛ с ИБС под влиянием различных видов терапии (%).

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

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

У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС были получены достоверно более низкие показатели по SF-36 и более высокий показатель по шкале интенсивности боли.

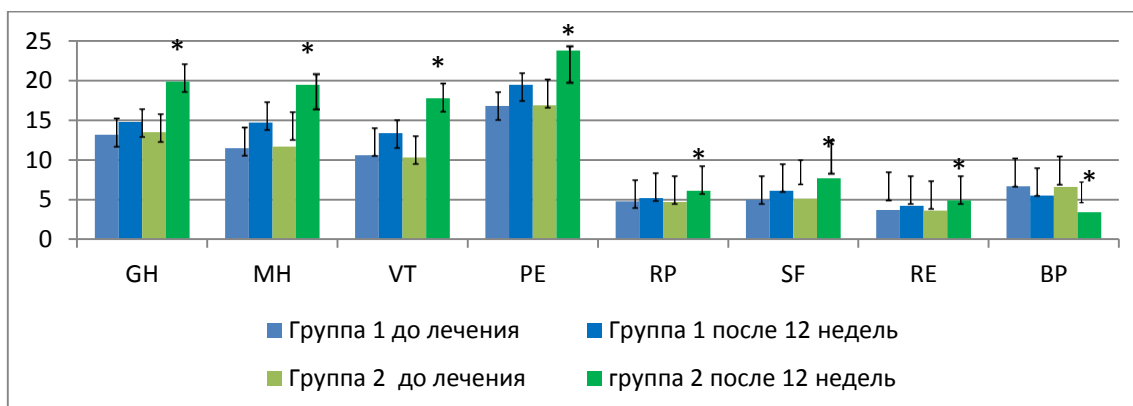


Рис. 3. Результаты оценки качества жизни больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до лечения и после 12 недель терапии

Общее здоровье в группе 2 возросло на $6,4 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$), психическое здоровье на $7,8 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), жизнеспособность возросла на $7,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), физическое функционирование возросло на $6,9 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), ролевое физическое функционирование на $1,4 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), социальное функционирование на $2,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$), ролевое эмоциональное функционирование на $1,3 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05$), средний показатель шкалы интенсивности боли стал меньше на $3,2 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$). Таким образом, комбинированная терапия, включающая МТ, ЛТ и коэнзим Q₁₀ является эффективным методом лечения. Катамнестическое наблюдение

нами было проведено через шесть месяцев для оценки длительности ремиссии при разных методах лечения.

Продолжительность безрецидивного периода (ремиссии) в группе 2 статистически значимо превышало сроки ремиссии в группе только стандартной МТ. В группе 1 ремиссия составила от 2,9 до 3,5 месяцев, в то время как в группе 2 от 4,7 до 5,5 месяцев.

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

ВЫВОДЫ

1. Течение хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения характеризуется снижением антиоксидантной защиты и уменьшением эффективности медикаментозного лечения.
2. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения и коэнзима Q₁₀ у больных с хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II ФК способствует более ранней нормализации основных клинических признаков заболевания в среднем на $3,5 \pm 0,9$ дня и показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ на 13%, индекс Тиффно на 15%, ПОС на 33%.) по сравнению с стандартной медикаментозной терапией.
3. Сравнительный анализ эффективности терапии показал, что низкоинтенсивное лазерное излучение в сочетании с коэнзимом Q₁₀ в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II ФК способствует уменьшению выраженности ишемического синдрома (индекс ишемии миокарда на 23,4%), уменьшению аритмического синдрома (уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол на 64%, желудочковых на

88%), увеличению толерантности к физической нагрузке по сравнению с стандартизированной медикаментозной терапией на 16%.

4. Применение коэнзима Q₁₀ в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II ФК способствует повышению СОД на 47%, ООА плазмы на 86%, что свидетельствует о его антиоксидантной и антигипоксической активности.

5. Нормализация клинико-лабораторных показателей в более ранние сроки, удлинение сроков ремиссии от 3,2 до 5,1 месяцев, уменьшение количества обострений при включении комбинированной терапии НИЛИ и коэнзима Q₁₀ в комплексное лечение коморбидных больных ХОБЛ с ИБС привело к улучшению качества жизни по результатам опросника SF-36 шкалам: общее здоровье на 6,4 балла, психическое здоровье на 7,8 балла, жизнеспособность возросла на 7,5 балла, физическое функционирование на 6,9 балла, ролевое физическое функционирование на 1,4, социальное функционирование на 2,6, ролевое эмоциональное функционирование на 1,3, средний показатель шкалы интенсивности боли стал меньше на 3,2 балла.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное лечение больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС рекомендуется включить коэнзим Q₁₀ в суточной дозе 60 мг и надвенное лазерное облучение крови с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,63 мкм в импульсном режиме (мощность 10 Вт, частота 1500 Гц, время экспозиции 30 мин) курсом 10 ежедневных процедур, что способствует улучшению клинического состояния больных и повышению эффективности лечения.

2. Данный метод способствует более быстрой нормализации клинических, лабораторных и функциональных признаков заболевания, увеличивает период ремиссии, обладает антигипоксическим, антиоксидантным, противовоспалительным, бронхолитическим действием, что позволяет снизить дозу

принимаемых лекарственных препаратов и улучшает качество жизни больных.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Динамика функциональных антиоксидантных и гормональных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких при комбинированном лечении низкоинтенсивным лазерным излучением / В.А. Никитин, В.Т. Бурлачук, Л.А. Титова, Х.А. Булуева // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 263-266.**
- 2. Использование лазеро- и хромотерапии в лечении хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией / А.В. Никитин, С.И. Маркс, Ю.В. Мишина, Х.А. Булуева // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 369-371.**
- 3. Комбинированное лечение низкоинтенсивным лазерным излучением больных хронической обструктивной болезнью легких / В.Т. Бурлачук, В.А. Никитин, Л.А. Титова, Х.А. Булуева // Лазерная микродиссекция в биологии и медицине : материалы Всерос. молодежн. науч. школы (25-26 сент. 2012). – Воронеж : Научная книга, 2012. – С. 14-18.**
- 4. Результаты применения лазерного излучения у больных бронхиальной астмой с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Х.А. Булуева, Е.М. Толстых, М.А. Золотарева, А.А. Эльжуркаев // Лазерная микродиссекция в биологии и медицине : материалы Всерос. молодежн. науч. школы (25-26 сент. 2012). – Воронеж : Научная книга, 2012. – С. 78-82.**
- 5. Использование лазеро- и хромотерапии в лечении хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией / А.В. Никитин, С.И. Маркс, Ю.В. Мишина, Х.А. Булуева // Лазерная микродиссекция в биологии и медицине : материалы Всерос. молодежн. науч. школы (25-26 сент. 2012). – Воронеж : Научная книга, 2012. – С. 88-92.**
- 6. Титова Л.А. Способ коррекции содержания кортизола у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Титова, В.А. Никитин, Х.А. Бу-**

- луева // Физиотерапия и курортология: проблемы, решения, перспективы : сб. ст. ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж : Изд-во ВГУ, 2012. – С. 258-261.
7. Особенности липидного спектра, вариабельности сердечного ритма и артериального давления у больных с метаболическим синдромом / Е.В. Гостева, А.В. Никитин, Х.А. Булуева, Л.Р. Эльжуркаева // Здоровьесбережение: теория и практика : материалы 23 межрегион. науч.-практ. конф., 29 апр. 2013 г. – Липецк, 2013. – С. 125-128.
8. Никитин А.В. Влияние триметазина на состояние кардиореспираторной системы у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / А.В. Никитин, Л.В. Васильева, Х.А. Булуева // Консилиум. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 48-51.
9. Роль стероидных гормонов и оксидативного статуса в формировании бронхообструкции у больных ХОБЛ / В.Т. Бурлачук, В.А. Никитин, Л.А. Титова, Х.А. Булуева // Здоровьесбережение: теория и практика : материалы 23 межрегион. науч.-практ. конф., 29 апр. 2013 г. – Липецк, 2013. – С. 128-129.
10. Структурно-функциональные нарушения миокарда при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / В.А. Никитин, Х.А. Булуева, Л.В. Васильева, Е.В. Гостева // Материалы 3 съезда терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа. – Ставрополь, 2016. – С. 91.
11. Метаболические нарушения у больных ишемической болезнью сердца и их коррекция с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / Л.В. Васильева, А.В. Никитин, С.В. Жемчужников, Е.М. Васильева, Х.А. Булуева // Материалы 3 съезда терапевтов Северо-Кавказского Федерального округа. – Ставрополь, 2016. – С. 65-66.
12. Влияние азилсартана на ремоделирование левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.В. Васильева, А.В. Никитин, Е.В. Гостева, С.А. Конаныхина, Х.А. Булуева // Кардиология 2016: вызовы и пути решения : материалы Рос. Нац. конгресса, сент. 2016. - Екатеринбург, 2016. – С. 463-464.

13. Применение коэнзима Q10 у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Гостева, А.В. Никитин, Л.В. Васильева, Х.А. Булуева, С.А. Кононыхина, М.А. Золотарева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 173-176.

14. Динамика переносимости физических нагрузок и качества жизни у больных с фибрилляцией предсердий после аблации атриовентрикулярного узла (Материалы форума: VI научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа) / Л.В. Васильева, В.Н. Белов, Е.А. Белова, Е.М. Васильева, Х.А. Булуева, С.А. Конаныхина // Кардиваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Спец. вып. С. 35.

15. Влияние комбинированной терапии на суточный профиль артериального давления у пожилых больных (Материалы форума: VI научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа) / Е.В. Гостева, Л.В. Васильева, А.В. Никитин, Х.А. Булуева, С.А. Конаныхина // Кардиваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Спец. вып. – С. 45.

16. Эффективность периндоприла в коррекции метаболических нарушений у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / Л.В. Васильева, А.В. Никитин, С.В. Жемчужников, Е.М. Васильева, Х.А. Булуева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 265-273.

17. Эффективность антиоксидантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей стабильной стенокардией / В.А. Никитин, Х.А. Булуева, Е.В. Гостева, Л.В. Васильева, М.А. Золотарева, Е.Ю. Сулова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 806-811.

Список сокращений

БАБ- бета адреноблокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

МОС₂₅₋₅₀₋₇₅- мгновенная объемная скорость после выдоха 25%,50%,75% ФЖЕЛ

ПОС выд – пиковая скорость выдоха

ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких
ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация
ХМ ЭКГ – суточная запись ЭКГ по методу Холтера