

Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения

М.Е. Стаценко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

С.В. Туркина, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Ю.Е. Лопушкова, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

М.А. Косивцова, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>, marinalekcandrovna@yandex.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. Количество больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с каждым годом увеличивается. Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдается вторичная митохондриальная дисфункция. В связи с этим привлекают внимание исследователей препараты, оказывающие терапевтические эффекты на уровне митохондрий, одним из которых является мелдоний. Он хорошо зарекомендовал себя в лечении различных заболеваний, однако оценка клинической эффективности мелдония у коморбидных пациентов с ХСН и ХОБЛ до настоящего времени не проводилась.

Цель исследования. Изучить влияние мелдония в составе базисной терапии на клиническое состояние, основные функциональные параметры сердца и легких и качество жизни пациентов с ХСН и ХОБЛ.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое исследование было включено 60 пациентов с ХСН II А-стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН 2020 г.) и ХОБЛ I III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021 г.) в стадии ремиссии (возраст 45–70 лет). Больные были разделены на две группы: 1-я – основная (n = 30) с ХСН и ХОБЛ, принимали в дополнение к базисной терапии мелдоний в дозировке 1 000 мг/сут, 2-я – контрольная (n = 30), находилась только на базисной терапии ХСН и ХОБЛ. Период наблюдения – 12 нед.

Результаты. У больных с ХСН и ХОБЛ в динамике терапии с включением мелдония наблюдалось уменьшение выраженности клинических симптомов, достоверное улучшение основных структурно-функциональных параметров сердца, функции внешнего дыхания, качества жизни (КЖ).

Выводы. Установлено значимое благоприятное влияние комбинированной терапии с включением мелдония на клинико-функциональные параметры сердца и легких, показатели КЖ у больных ХСН и ХОБЛ, что позволяет рекомендовать мелдоний в составе комбинированной терапии у коморбидных больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, митохондриальная дисфункция, эндотелий, мелдоний

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Косивцова М.А. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(6):13–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease

Mikhail E. Statsenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Yuliya E. Lopushkova, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Marina A. Kosivtsova, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>, marinalekcandrovna@yandex.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. The number of patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing every year. In both CHF and COPD, secondary mitochondrial dysfunction is observed. In this regard, the attention of researchers is attracted by drugs that have their therapeutic effects at the level of mitochondria, one of which is meldonium. Meldonium has proven itself in the treatment of various diseases, however, the evaluation of the clinical efficacy of meldonium has not yet been carried out in comorbid patients with CHF and COPD.

Aim. To study the effects of meldonium as part of basic therapy on the clinical condition, the main functional parameters of the heart and lungs, and the quality of life in patients with CHF and COPD.

Materials and methods. The randomized open study included 60 patients with CHF II A stage, II–III FC (clinical recommendations of the RSC, OSSN 2020) and COPD I–III degree of airflow limitation (GOLD 2021 classification) in remission (age 45–70 years). The patients were divided into 2 groups: the 1st group – the main group (n = 30) with CHF and COPD took meldonium at a dosage of 1000 mg/day in addition to the basic therapy, the 2nd group – the control group (n = 30) was only on basic therapy for CHF and COPD. The observation period is 12 weeks.

Results. In patients with CHF and COPD, in the dynamics of therapy with the inclusion of meldonium, as a result, the severity of clinical symptoms decreased, improvement was revealed in the main structural and functional parameters of the heart, external respiration function, and quality of life. Conclusions: a significant beneficial effect of combination therapy with the inclusion of meldonium on the clinical and functional parameters of the heart and lungs, indicators of quality of life in patients with CHF and COPD has been established, which makes it possible to recommend the use of meldonium as part of combination therapy in comorbid patients.

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, mitochondrial dysfunction, endothelium, meldonium

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Kosivtsova M.A. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(6):13–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом количество пациентов с ХСН и ХОБЛ неуклонно растет. Сочетание данных заболеваний плохому прогнозу и высокой летальности у этой категории пациентов [1, 2]. Тесная взаимосвязь ХСН и ХОБЛ обусловлена общими факторами риска: возрастом, табакокурением, гиподинамией, нерациональным питанием [3].

Больные с ХОБЛ имеют высокий риск развития ХСН. Частота встречаемости ХСН среди пациентов ХОБЛ составляет в среднем 10–20%. В то же время ХОБЛ при ХСН наблюдается в 9–13% случаев. Известно, что ХСН способствует ухудшению прогноза и увеличению частоты госпитализаций у больных ХОБЛ. Также отмечено увеличение распространенности ХСН и сердечно-сосудистых осложнений при нарастании степени тяжести ХОБЛ. ХОБЛ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности [1, 2]. 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 [4–6].

Одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования при ХСН и ХОБЛ является гипоксия органов и тканей. На фоне гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (РААС и САС) осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты: повреждение кардиомиоцитов, апоптоз, ишемия в результате микрососудистой дисфункции, нарушение транспорта внутриклеточного кальция, что приводит к ремоделированию правого и левого желудочков с формированием симптомокомплекса ХСН [2, 7–12].

В основе реализации многих указанных реакций лежит т. н. вторичная митохондриальная дисфункция, которая сопровождается в т. ч. поражением сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [13–17].

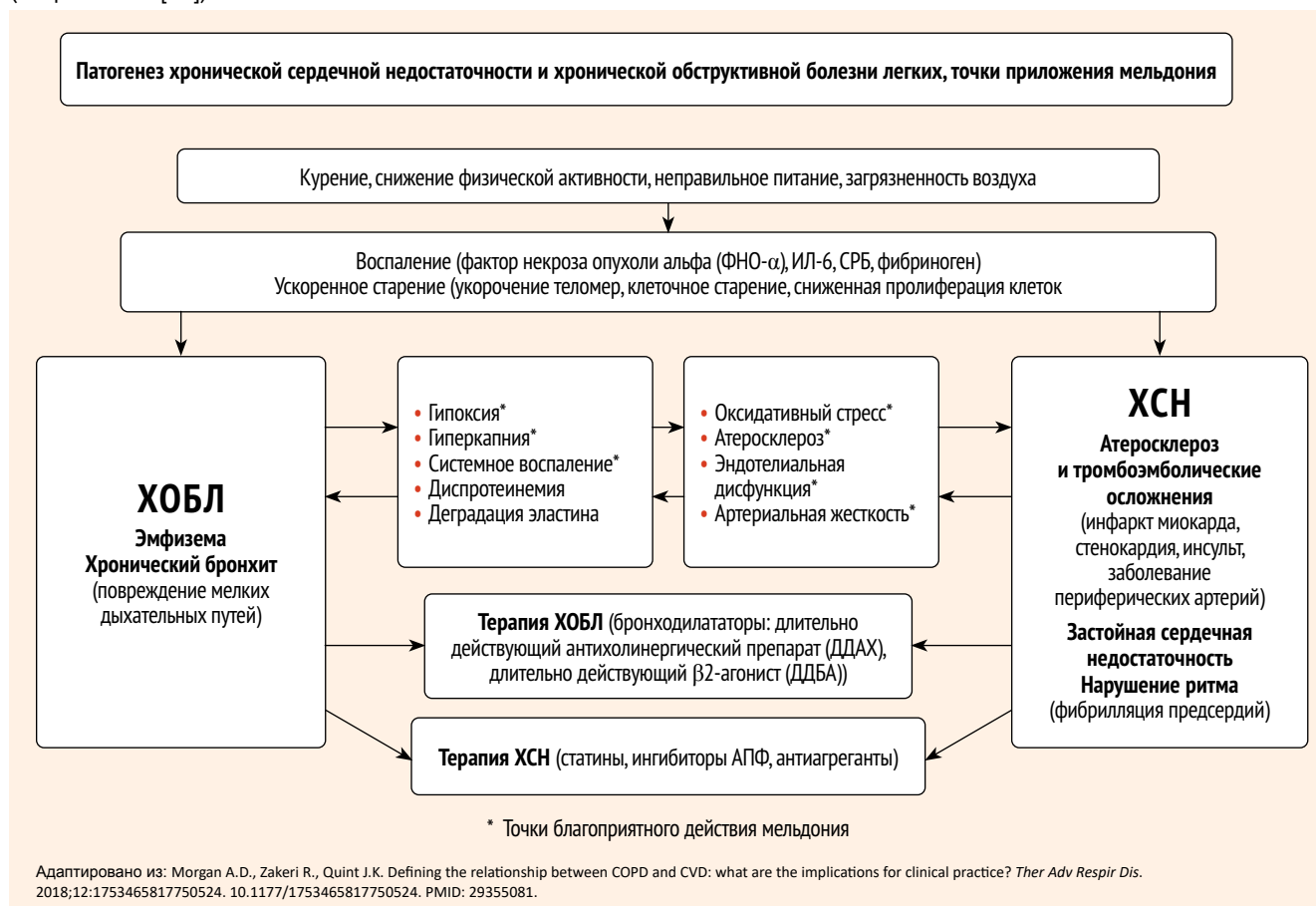
При наличии у больного ХСН повреждается структура и функция митохондрий. В результате активизируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), выработка активных форм кислорода (АФК) и накопление ионов кальция в митохондриях. Развивается асептическое воспаление в кардиомиоцитах, которое способствует снижению сердечной функции, увеличению размеров кардиомиоцитов, их преждевременному старению и гибели. Формируется фиброз миокарда, и ХСН прогрессирует [15, 18–21].

В основе митохондриальной дисфункции при ХОБЛ, как правило, лежит хроническое воздействие сигаретного дыма, который инициирует воспалительную реакцию в макрофагах и эпителиальных клетках, приводя к хронической воспалительной реакции (выработка IL-1, TNF-α и интерферона-γ). Происходит образование активных форм кислорода (АФК), запускается перекисное окисление липидов (ПОЛ), формируется карбонильный стресс, который способствует образованию неоантигенов в форме карбонилированного собственного белка, а это стимулирует образование аутоантител, в т. ч. в легочном эпителии и эндотелии сосудов [16, 17, 22]. Также АФК в сосудистом русле связываются с NO в стенке сосуда, образуя мощный окислитель – пероксинитрит. Он окисляет белки, участвующие в сократительной функции миокарда, и блокирует ионные каналы в митохондриях, приводя к их дисфункции. Пероксид водорода, образующийся при дисфункции митохондрий, усугубляет воспаление в сосудистой стенке и способствует кальцификации гладкомышечных клеток сосудов, в т. ч. коронарных, что увеличивает прогрессирование ХСН.

Дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами (увеличение ЭТ-1, снижение концентрации NO в крови), изменения сосудистого русла непосредственно в бронхиальной стенке вносят значимый вклад в формирование необратимой бронхиальной обструкции и хронической легочной гипертензии [23–25].

Оба заболевания – ХСН и ХОБЛ усугубляют течение друг друга за счет общих звеньев патогенеза, в т. ч. на уровне

- **Рисунок.** Патогенез хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких, точки приложения мельдония (адапт. из [36])
- **Figure.** Pathogenesis of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease, endpoints of meldonium therapy (adapted from [36])



митохондриальной дисфункции. Таким образом, больные с XCH и ХОБЛ представляют собой особый фенотип пациентов, который требует персонализированного подхода к обследованию и лечению ввиду более тяжелого клинического состояния этой категории пациентов.

В имеющихся клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ у больных XCH позиционируются пролонгированные агонисты β_2 -адренорецепторов и М-холинолитики и их комбинация, а также применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при частых обострениях ХОБЛ. Для терапии XCH у таких коморбидных с ХОБЛ больных рекомендованы к использованию: ИАПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), кардиоселективные β -блокаторы, диуретики [2]. Однако до сих пор существует много вопросов, связанных с недостаточной эффективностью базисной терапии. В связи с этим привлекают внимание препараты, действующие на уровне митохондрий. Одним из корректоров вторичной митохондриальной дисфункции является мельдоний (оригинальный препарат Милдронат®, «Гриндекс», Латвия), который принадлежит к группе цитопротекторов – антигипоксантов, обеспечивающий защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Особенностью механизма его действия является блокирование попадания длинноцепочечных жирных

кислот в митохондрии (при этом короткоцепочечные жирные кислоты свободно проникают в митохондрии), тем самым предупреждается повреждение и гибель митохондрий. Милдронат хорошо зарекомендовал себя в лечении больных с ИБС, XCH, у пациентов с поражением нервной системы, астеническим синдромом [26–35]. Возможный механизм действия и точки приложения мельдония с учетом патогенеза XCH и ХОБЛ представлены на *рисунке* [36].

Однако всесторонняя оценка клинической эффективности применения мельдония у коморбидных пациентов с XCH и ХОБЛ до настоящего времени не проводилась.

Цель исследования – изучить влияние мельдония в дополнение к базисной терапии на клиническое состояние, параметры функции сердца и легких, выраженность эндотелиальной дисфункции и качество жизни у пациентов с XCH и ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное открытое исследование было включено 60 пациентов с XCH II A-стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН 2020 г.) и ХОБЛ I III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021 г.) в стадии ремиссии. У всех больных в анам-

незе был перенесенный инфаркт миокарда давностью от года до 5 лет. Исследование было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол №193-2014.

Критерии исключения из исследования: неконтролируемая злокачественная артериальная гипертония, стенокардия напряжения IV ФК, нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда, фибрилляция предсердий, декомпенсированная ХСН, тяжелые заболевания эндокринной системы и другие состояния, которые могли повлиять на результаты исследования.

Все пациенты были разделены на две группы: 1-я – основная (n = 30 пациентов) с ХСН и ХОБЛ, принимали в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний (Милдронат и др.) в дозировке 1 000 мг/сут, 2-я группа – контрольная (n = 30 пациентов), находилась только на базисной терапии ХСН и ХОБЛ. Период наблюдения за пациентами составил 12 нед. Больные были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, тяжести проявлений ХСН и ХОБЛ, а также по принимаемым дозам базисной терапии сердечной недостаточности (эналаприл 5,5–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг) и ХОБЛ: олодатеола гидрохлорид/тиотропия бромид (2,5 мкг/2,5 мкг/сут) или тиотропия бромид (0,0225 мг/сут). Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Исходно и через 12 нед. терапии оценивали: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ%), градиент давления в легочной артерии, концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови, параметры функции внешнего дыхания (ФВД), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), показатели качества жизни пациентов.

ФВ ЛЖ% и градиент давления в легочной артерии определяли на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Анализировали показатели ФК ХСН, ТШХ, ШОКС до и после проводимой терапии.

Показатели ФВД определяли на аппарате Spirosoft Fukuda 3000 (Япония).

SpO₂ до и после проведения теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата «ЛАКК – ОП» (Россия).

Концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме изучали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia).

NO определяли колориметрическим методом по совокупности NO³⁻ и NO²⁻ с помощью реакции Грисса (R&D Systems, США, Канада), уровень ЭТ-1 – количественным сэндвич-иммуноферментным методом (R&D Systems, США, Канада).

Для оценки качества жизни использовали Миннесотский опросник, определяющий качество жизни у больных ХСН. Учитывались физический, психологический, общий и медицинский компоненты [37–39].

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Переменная	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)	2-я группа (только базисная терапия)	p
Количество больных	30	30	p > 0,05
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	p > 0,05
ИМТ, кг/м ²	28,2 [26,1; 33,3]	27,6 [24,5; 34,4]	p > 0,05
Женщины, %	7 (23,4%)	4 (18,3%)	p > 0,05
Мужчины, %	23 (76,6%)	26 (86,7%)	p > 0,05
АГ, %	100	100	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	p > 0,05
ЧСС, уд/мин	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	p > 0,05
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	p > 0,05
ХСН, ФК	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	p > 0,05
ТШХ, м	305,0 [250,0; 320,0]	310,0 [200,0; 330,0]	p > 0,05
Шкала ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	p > 0,05
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,0 [20,0; 40,0]	31,0 [25,0; 36,0]	p > 0,05
ИКЧ, пачка/лет	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	p > 0,05
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	p > 0,05
ОФВ1	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	p > 0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	p > 0,05

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХСН ФК – функциональный класс ХСН, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ИКЧ – индекс курящего человека, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Тиффно.

CAT – тест, оценивающий качество жизни больных ХОБЛ. Выраженность одышки анализировали по шкале Medical Research Council Scale (mMRC).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, а Q25 и Q75 – проценти 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. Достоверными считали различия показателей при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В конце 12 нед. терапии у больных обеих групп наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ, однако значения не достигли критериев достоверности (табл. 2). Так, в 1-й группе больных ФВ ЛЖ увеличилась на 2,1%, во 2-й группе – на 1,0% ($p > 0,05$). Градиент давления в легочной артерии статистически значимо уменьшился только в 1-й группе больных на -4,8% в сравнении с группой контроля. Отмечено снижение концентрации NT-proBNP в обеих группах пациентов. Так, в основной группе уровень NT-proBNP снизился на 10,5%, а в группе контроля – на 1,3% (в обеих группах недостоверно). Обращает на себя внимание, что на фоне проводимой терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ наблюдалось достоверное снижение ФК ХСН (с 2,5 балла [2,0; 3,0] до терапии vs 2,0 балла [2,0; 3,0]), значимо улучшилось клиническое состояние пациентов, о чем свидетельствует уменьшение баллов по шкале ШОКС с 6,0 балла [5,0; 7,0] исходно до 5,0 балла [4,0; 6,0] через 12 нед. комбинированной терапии (терапии с мельдонием). В группе контроля значение ШОКС у пациентов практически не изменилось. При включении мельдония в состав комбинированной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечено улучшение переносимости физической нагрузки при проведении ТШХ (305,0 м [250,0; 320,0] до лечения vs 320,0 м [280,0; 360,0]; $p < 0,05$). В контрольной группе пациентов с ХСН и ХОБЛ статистически значимых изменений со стороны ФК ХСН, показателей ШОКС и ТШХ через 12 нед. терапии не установлено. Разница между группами по показателям оценки ФК ХСН и ШОКС статистически значима.

Важно отметить, что при применении мельдония в составе комбинированной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ было выявлено достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД): увеличилась жизненная емкость легких (ЖЕЛ) с 66,5 до 71,0%, вырос индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) с 65,0 до 69,0% через 12 нед. терапии. В группе сравнения у пациентов, принимавших только препараты базисной терапии ХСН и ХОБЛ, статистически значимых изменений ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ не было (табл. 3). Установлено достоверное различие между исследуемыми группами при оценке мгновенной объемной скорости при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅). Так, в основной группе прирост этого показателя составил 12,5% в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось.

Наряду с улучшением показателей ФВД, в основной группе больных статистически значимо улучшился показатель уровня насыщения крови кислородом SpO₂ после проведения ТШХ (93,0% [91,0; 94,0] vs 94,0% [93,0; 95,0]), в группе контроля значимых изменений этого показателя не наблюдалось (92,0% [91,0; 93,0] vs 93,0% [92,0; 93,0]).

ФЖЕЛ% – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁% – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ% – жизненная емкость легких, ОФВ₁/ФЖЕЛ% – индекс Тиффно, МОС 25% – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС 50% – мгновенная

● **Таблица 2.** Структурно-функциональные параметры сердца на фоне терапии

● **Table 2.** Structural and functional parameters of the heart while receiving therapy

Показатели	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)		2-я группа (только базисная терапия)	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
ФВ ЛЖ, %	47,0 [42,0; 53,0]	48,0 [40,0; 56,0]	48,5 [46,0; 54,0]	49,0 [41,0; 54,0]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,0 [20,0; 40,0]	29,5 [20,0; 32,0]*	31,0 [25,0; 36,0]	30,0 [25,0; 35,0]
NT-proBNP, фмоль/мл	227,5 [112,2; 421,2]	203,4 [113,0; 330,5]	219,0 [183,9; 362,7]	216,1 [151,7; 347,1]
ФК ХСН, баллы	2,5 [2,0; 3,0]	2,0*# [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]
ТШХ, м	305,0 [250,0; 320,0]	320,0* [280,0; 360,0]	310,0 [200,0; 330,0]	320,0 [220,0; 340,0]
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	5,0*# [4,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]

* $p < 0,05$ внутри группы. # $p < 0,05$ между группами.

● **Таблица 3.** Параметры функции внешнего дыхания на фоне терапии (Me [Q 25; Q75])

● **Table 3.** Parameters of the pulmonary function test while receiving therapy (Me [Q 25; Q75])

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

* $p < 0,05$ внутри группы. # $p < 0,05$ между группами. ФЖЕЛ% – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁% – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ% – жизненная емкость легких, ОФВ₁/ФЖЕЛ% – индекс Тиффно, МОС 25% – мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС 50% – мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС 75% – мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ.

● **Таблица 4.** Качество жизни больных, включенных в исследование (Me [Q 25; Q75])

● **Table 4.** Quality of life of patients included in the study (Me [Q 25; Q75])

Показатели	1-я группа (базисная терапия + мельдоний)		2-я группа (только базисная терапия)	
	исходно	12 нед.	исходно	12 нед.
Оценка одышки по шкале Medical Research Council Scale (mMRC), баллы	3,0 [2,0; 4,0]	2,0* [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]
Оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), баллы	25,0 [21,0; 29,0]	21,5* [14,0; 27,0]	26,0 [17,0; 32,0]	23,5 [17,0; 32,0]
Миннесотский опросник (MLHFQ), общий балл	51,5 [40,0; 63,0]	49,5* [39,0; 60,0]	49,0 [27,0; 65,0]	46,0 [31,0; 65,0]
Миннесотский опросник (MLHFQ), физический компонент	25,5 [18,0; 29,0]	24,0* [18,0; 31,0]	22,0 [16,0; 32,0]	21,5 [15,0; 32,5]
Миннесотский опросник (MLHFQ), психологический компонент	12,5 [6,0; 17,0]	11,0 [6,0; 16,0]	11,0 [5,0; 15,0]	10,5 [5,0; 15,0]
Миннесотский опросник (MLHFQ), общий и медицинский компоненты	13,0 [8,0; 18,0]	12,5 [7,0; 17,0]	14,5 [8,0; 23,5]	14,5 [6,5; 23,5]

* $p < 0,05$ внутри группы. * $p < 0,05$ между группами.

объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС 75% – мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ.

По результатам наших предыдущих исследований было установлено, что пациенты с ХСН и ХОБЛ имеют более тяжелое клиническое состояние и выраженное нарушение эндотелиальной функции сосудов в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. У больных с сопутствующей ХОБЛ отмечались достоверно более низкие значения NO и высокие показатели ЭТ-1 в крови [11, 12, 40].

Концентрация NO в крови у больных с ХСН и ХОБЛ, находящихся на терапии с включением мельдония, через 12 нед. достоверно увеличилась с 38,0 мкмоль/л (32,7; 56,2) до 51,5 мкмоль/л (42,2; 65,7), а уровень ЭТ-1 статистически значимо снизился с 1,7 пг/мл (1,1; 1,9) исходно до 1,5 пг/мл (0,9; 1,6) в конце терапии в отличие от больных, которые получали только препараты базисной терапии, где уровень NO и ЭТ-1 через 12 нед. терапии практически не изменился (37,9 мкмоль/л [32,7; 48,4] до vs 38,0 мкмоль/л [35,3; 50,0] после и 1,2 пг/мл [1,0; 1,8] до vs 1,1 пг/мл [0,5; 1,8] после соответственно).

Качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ достоверно улучшилось только в 1-й группе пациентов в сравнении со 2-й, где статистически значимых изменений не наблюдалось (табл. 4). В основной группе больных с ХСН и ХОБЛ, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, отмечено уменьшение выраженности одышки по шкале mMRC на 33,3%, (с 3,0 балла [2,0; 4,0] исходно до 2,0 балла [2,0; 3,0] после 12-недельной терапии,

$p < 0,05$), разница между группами достоверна. Статистически значимо снизилось количество баллов при проведении оценочного CAT-теста на 14,0%.

При анализе Миннесотского опросника был установлен вклад каждого компонента на качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ. Так, физический компонент составил 46,9%, психологический – 20,2%, общий и медицинский компоненты – 32,9%. Таким образом, наибольшее влияние на качество жизни больных с ХСН и ХОБЛ оказывает физическое состояние пациентов. После проведенной терапии в основной группе больных отмечено достоверное снижение общего количества баллов по Миннесотскому опроснику на 3,8%. В группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний, отмечалось достоверное уменьшение набранных баллов по физическому компоненту Миннесотского опросника на 5,8% в сравнении с группой больных, находящихся только на терапии базисными препаратами. В группе контроля значимых достоверных изменений по шкале mMRC, показателям CAT-теста, Миннесотского опросника не отмечалось.

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных 1-й группы наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между: SpO_2 и ФЖЕЛ ($r = 0,48$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ЖЕЛ ($r = 0,65$; $p < 0,05$), МОС 25% ($r = 0,42$; $p < 0,05$), МОС 50% ($r = 0,38$; $p < 0,05$), МОС 75% ($r = 0,48$; $p < 0,05$), а также шкалой mMRC и ФЖЕЛ ($r = -0,48$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,50$; $p < 0,05$), ЖЕЛ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), МОС 25% ($r = -0,46$; $p < 0,05$), МОС 50% ($r = -0,55$; $p < 0,05$), МОС 75% ($r = -0,49$; $p < 0,05$), CAT-тестом ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Установлена корреляционная связь между CAT-тестом и ТШХ ($r = -0,45$; $p < 0,05$), Миннесотским опросником ($r = 0,50$; $p < 0,05$) у пациентов с ХСН и ХОБЛ по окончании 12-недельной терапии с включением мельдония в состав комбинированной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Благоприятное воздействие терапии с включением мельдония в состав базисной терапии у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, обусловлено механизмом действия мельдония на митохондриальную функцию. Милдронат обратимо ингибирует превращение гамма-бутиробетаина (ГББ) в карнитин, переносащий длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии, при этом активируется менее кислородозатратный процесс образования АТФ из глюкозы, что особенно важно в условиях гипоксии [26, 41–44].

Милдронат известен как лекарственный препарат, оказывающий негемодинамический антиишемический эффект, кардиопротективное действие, что подтверждается полученными результатами. У пациентов с ХСН и ХОБЛ, находящихся на 12-недельной терапии с включением мельдония отмечено снижение уровня NT-proBNP в крови и увеличение ФВ ЛЖ. Статистически значимо улучшилась переносимость физической нагрузки и отмечена большая дистанция при проведении ТШХ, снижение количества

набранных баллов по шкале ШОКС у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, в сравнении с больными, находящимися исключительно на терапии базисными препаратами. Подобное действие Милдроната описано и в ряде других работ, где на фоне его применения у больных с ХСН отмечалось улучшение клинического состояния, увеличивалась толерантность к физической нагрузке, снижался функциональный класс сердечной недостаточности [27, 44–47]. Обнаруженные особенности терапии с включением мельдония связаны с тем, что при меньшем поступлении длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии прекращается накопление недоокисленных продуктов в митохондриях и, вероятно, снижается количество АФК. Окислительный стресс, дисбаланс между антиоксидантами и свободными радикалами вызывает побочные эффекты за счет снижения биодоступности NO, аргинина и АТФ, опосредующих развитие хронического воспаления, и дисфункцию эндотелия [48]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что мельдоний при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ корректирует нарушенную эндотелиальную функцию сосудов, о чем свидетельствует повышение уровня NO и снижение уровня ЭТ-1 в крови, чего не наблюдалось в группе контроля [40, 49–51, с. 76]. По-видимому, при уменьшении АФК в сосудистом русле происходит снижение связывания АФК с NO в эндотелии сосудов, тем самым увеличивается его концентрация в крови и снижается уровень ЭТ-1 в сосудистом русле. Уменьшение активности низкоинтенсивного системного воспалительного процесса, индукция NO способствует улучшению притока крови к органам и тканям [41, 51–53]. Вместе с тем при действии Милдроната за счет снижения концентрации карнитина компенсаторно увеличивается выработка ГББ, который по своей геометрии напоминает ацетилхолин. 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 [54]. Это не могло не сказаться на улучшении показателей оценки функции внешнего дыхания у пациентов с ХСН и ХОБЛ, получающих мельдоний в составе базисной терапии. Вероятно, расширение крупных бронхов обусловлено непосредственным влиянием ГББ на ацетилхолиновые рецепторы бронхов, что способствовало улучшению бронхиальной проходимости и улучшению показателей функции внешнего дыхания у пациентов с ХСН и ХОБЛ, находящихся на терапии с включением мельдония, в сравнении с больными группы контроля. Изменение параметров ФВД также может свидетельствовать о благоприятном влиянии мельдония в составе базисной терапии больных с ХСН и ХОБЛ на проходимость мелких дыхательных путей. Возможно, это связано с коррекцией мельдонием эндотелиальной дисфункции, улучшением состояния эндотелиальной выстилки в бронхиальном дереве, снижением активности воспаления в мелких бронхиолах, улучшением их кровоснабжения и улучшением проходимости. В работе И.Н. Мышкина и соавт. был также установлен

благоприятный эффект мельдония на проходимость дыхательных путей у пациентов с ХСН и ХОБЛ [45].

Улучшение бронхиальной проходимости способствовало достоверному повышению уровня SpO_2 в крови у пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не наблюдалось. Особенно важно, что SpO_2 в этой группе больных увеличился в ходе проведения ТШХ. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении гипоксии на фоне улучшения ФВД.

Применение мельдония в составе комбинированной терапии в течение 12 нед. сопровождалось статистически значимым улучшением показателей качества жизни по всем опросникам. Вероятно, улучшение проходимости дыхательных путей, эндотелиальной функции сосудов, уменьшение гипоксии органов и тканей способствовало улучшению коронарного кровотока. Это, в свою очередь, привело к улучшению структурно-функциональных параметров сердца и уменьшению прогрессирования ХСН (увеличение ФВ ЛЖ, достоверное снижение систолического давления в легочной артерии, снижение концентрации NT-proBNP). На фоне улучшения клинического состояния больных и увеличения толерантности к физической нагрузке (увеличение проходимой дистанции при ТШХ, снижение ФК, уменьшение количества набранных баллов по шкале ШОКС) повысилось качество жизни больных. Обращает на себя внимание достоверное снижение количества набранных баллов по физическому компоненту Миннесотского опросника, что отражает взаимосвязь между клиническим состоянием и качеством жизни больных. Статистически значимое уменьшение количества набранных баллов по CAT-тесту, а также достоверные корреляционные связи между Миннесотским опросником и CAT-тестом подтверждают тесную взаимосвязь обоих заболеваний. Применение мельдония в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ благоприятно влияет на клиническое состояние и качество жизни таких пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Включение мельдония 1 000 мг/сут в состав 12-недельной комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ сопровождается улучшением клинического течения ХСН, статистически значимым снижением систолического давления в легочной артерии, уменьшением ФК ХСН, увеличением показателя ТШХ.
2. Применение в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ мельдония способствует статистически значимому увеличению значений показателей ЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, SpO_2 после ТШХ, МОС 75%, что свидетельствует об улучшении функции внешнего дыхания у этой категории пациентов.
3. Отмеченное в ходе 12-недельной комбинированной терапии с мельдонием улучшение клинического состояния больных с ХСН и ХОБЛ может быть опосредовано улучшением эндотелиальной функции сосудистого русла, достоверным увеличением концентрации NO и снижением ЭТ-1 в крови.

4. Назначение мельдония в дополнение к базисной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни пациентов как с ХОБЛ, так и ХСН, статистически значимому снижению набранных баллов по САТ-тесту, шкале mMRC, Миннесотскому опроснику. Отмечено достоверное снижение количества набранных

баллов по физическому компоненту Миннесотского опросника на фоне приема мельдония в составе базисной терапии больных с ХСН и ХОБЛ.



Поступила / Received 27.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2022
Принята в печать / Accepted 15.01.2022

Список литературы / References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Шляхто Е.В. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrabbekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Shlyakhto E.V. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
2. Малавин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью: национальные клинические рекомендации. М.: 2018. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/%D0%A5%D0%9E%D0%91%D0%9B%D0%B8%D0%B8%D0%A5%D0%A1%D0%9D%D0%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82.pdf>. Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V., Arutyunov G.P., Babak S.L., Boytsov S.A. et al. *Diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: national clinical guidelines*. Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/%D0%A5%D0%9E%D0%91%D0%9B%D0%B8%D0%B8%D0%A5%D0%A1%D0%9D%D0%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%B8%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82.pdf>.
3. Токмачев Р.Е., Мухоморова М.С., Будневский А.В., Токмачев Е.В., Овсянников Е.С. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):62–68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>. Tokmachev R.E., Mukhomorova M.S., Budnevsky A.V., Tokmachev E.V., Ovsyannikov E.S. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2018;17(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
4. Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н. Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(6S):51–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2674>. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Hazova E.V., Hasanov N.R., Oslopov V.N. Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Kardiologiya*. 2019;59(6S):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2674>.
5. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(2S):47–55. <https://doi.org/10.18087/cardio.2486>. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2019;59(2S):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2486>.
6. Долбин С.С., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Малавин А.Г., Ли В.В., Высоцкая Н.В., Задонченко В.С. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2020;5(5):69–77. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.69-77>. Dolbin S.S., Adasheva T.V., Samorukova E.I., Malyavin A.G., Lee V.V., Vyotskaya N.V., Zadionchenko V.S. Cardiovascular risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2020;5(5):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.69-77>.
7. Тепляков А.Т., Каложин В.В., Каложина Е.В. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):162–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>. Teplyakov A.T., Kalozhin V.V., Kalozhina E.V. Pathology of peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2017;16(1):162–178. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-162-178>.
8. Жила О.В., Шапорова Н.Л., Меншутина М.А., Ачкасова В.В., Кадинская М.И., Галкина О.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2012;11(1):15–20. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/471>. Zhila O.V., Shaporova N.L., Menshutina M.A., Achkasova V.V., Kadinskaya M.I., Galkina O.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease associated with smoking and smoking cessation. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(1):15–20. (In Russ.) Available at: <https://www.microcirc.ru/jour/article/view/471>.
9. Almagro P., Acosta E., Navarro A., Murillo M.F., Valdivielso S., de la Sierra A. Study of arterial stiffness in patients with an acute coronary event and chronic obstructive pulmonary disease confirmed by spirometry. *Rev Clin Esp*. 2019;219(5):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.01.007>.
10. Бородин А.В., Кароли Н.А., Ребров А.П. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и с отсутствием хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4(4). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21327>. Borodkin A.V., Karoli N.A., Rebrov A.P. Features of chronic heart failure in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;4(4). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21327>.
11. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. Изучение жесткости магистральных артерий и уровня С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2019;1(1):107–111. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. Study of arterial stiffness and C-reactive protein level in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2019;1(1):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.107-111>.
12. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. Изучение вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(4):277–283. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283>. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Study of Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2021;11(4):277–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283>.
13. Chistiakov D.A., Shkurat T.P., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Annals of Medicine*. 2018;50(2):121–127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>.
14. Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Grechko A.V., Starodubova A.V., Ivanova E., Nikiforov N.G., Orekhov A.N. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Vascular Disease, Tumorigenesis, and Diabetes. *Front Mol Biosci*. 2021;8:671908. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.671908>.
15. Bahaghghat H.K., Darwesh A.M., Sosnowski D.K., Seubert J.M. Mitochondrial Dysfunction and Inflammation in Heart Failure: Novel Roles of CYP-Derived Eoxylipids. *Cells*. 2020;9(7):1565. <https://doi.org/10.3390/cells9071565>.
16. Ryter S.W., Rosas I.O., Owen C.A., Martinez F.J., Choi M.E., Lee C.G. et al. Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenic Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):266–272. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-585MG>.
17. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur Res Rev*. 2020;29:200165. <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>.
18. Лобанова О.А., Голованова Н.Э., Гайковская Л.Б. Роль митохондриальной дисфункции и нарушений энергетического обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(6):606–616. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29404824>. Lobanova O.A., Golovanova N.E., Gaykovaya L.B. The role of mitochondrial dysfunction and energy metabolism disorders in the pathogenesis of chronic heart failure. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(6):606–616. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29404824>.

19. Zhou B., Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716–3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>.
20. Li H., Hastings M.H., Rhee J., Trager L.E., Roh J.D., Rosenzweig A. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res.* 2020;126(4):533–551. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889>.
21. Miyamoto S. Autophagy and cardiac aging. *Cell Death Differ.* 2019;26(4):653–664. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0286-9>.
22. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):71–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004>.
23. Theodorakopoulou M., Alexandrou M., Bakaloudi D., Pitsiou G., Stanopoulos I., Kontakiotis T., Boutou A. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ Open Research.* 2021;7(2):00983–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00983-2020>.
24. Кремис И.С., Букреева Е.Б., Геренг Е.А., Боярко В.В., Буланова А.А., Зенгер Г.В. Морфометрическая характеристика сосудов микроциркуляторного русла бронхиального дерева у курящих лиц, страдающих и не страдающих хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2018;33(1):79–85. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-79-85>.
25. Kremis I.S., Bukreeva E.B., Gereng E.A., Boyarko V.V., Bulanova A.A., Zenger G.V. Morphometric characteristics of microvasculature vessels of the bronchial tree in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(1):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-79-85>.
26. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014;4(1):11–15. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-4-11-15>.
27. Akhmineeva A.K., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. Pathogenetic features of endothelial dysfunction at respiratory-cardiac comorbidity. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2014;4(1):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-4-11-15>.
28. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мeldonium. *Медицинский совет.* 2021;14(4):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
29. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;14(4):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.
30. Dzerve V. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Meldonate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118>.
31. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України. Кардіоневрологія.* 2012;1(57):48–53. Режим доступа: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
32. Belovol A.N., Knyazkova I.I. Therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome. *Liki Ukraine. Kardionevrologiya.* 2012;1(57):48–53. Available at: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1730>.
33. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль rFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив.* 2014;86(1):54–59. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2014/ta2014_1_pp/rol-rfox-ingibitorov-v-lechenii-bolnykh-s-ostroy-ischemiy-miokarda.
34. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. The role of rFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/terapevticheskiy-arkhiv/ta2014/ta2014_1_pp/rol-rfox-ingibitorov-v-lechenii-bolnykh-s-ostroy-ischemiy-miokarda.
35. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2017;57(4):58–63. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>.
36. Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of short-term therapy with meldonium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>.
37. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека.* 2017;(339):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
38. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of medical correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary heart disease and comorbid pathology. *Farimateka.* 2017;(339):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
39. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека.* 2005;(13):99–104. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
40. Sustina Z.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in ischemic stroke: the effectiveness of Meldonate. *Farimateka.* 2005;(13):99–104. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
41. Логинова И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига; 2012. Режим доступа: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf7.pdf.
42. Loginina I.P., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in neurology.* Riga; 2012. Available at: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf7.pdf.
43. Танашиян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., Федин П.А., Медведев Р.Б., Болотова Т.А. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):14–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>.
44. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Shabalina A.A., Fedin P.A., Medvedev R.B., Bolotova T.A. Chronic forms of cerebrovascular accidents and neuroprotection: clinical efficacy of the use of meldonium (Mildronate). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10):14–21. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010114>.
45. Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры). *Медицинский алфавит.* 2020;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
46. Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V. Efficacy and safety of Meldonate in treatment of postinfectious asthenic syndrome (clinical examples). *Medical Alphabet.* 2020;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
47. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>.
48. Токмачев Р.Е., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Кожевникова С.А. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром: особенности клинико-инструментального, лабораторного статуса и качества жизни больных с сочетанной патологией. *Врач-аспирант.* 2017;82(3):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29060818>.
49. Tokmachev R.E., Kravchenko A.Ya., Budnevsky A.V., Kozhevnikova S.A. Chronic heart failure and metabolic syndrome: the characteristics of clinical, instrumental, laboratory status and life quality of patients with associated pathology. *Postgraduate Doctor.* 2017;82(3):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29060818>.
50. Либис Р.А., Душина А.Г., Олейник Е.А. Особенности течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(6):513–519. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-513-519>.
51. Libis R.A., Dushina A.G., Oleynik E.A. Peculiarities of chronic heart failure with preserved ejection fraction in patients with essential hypertension. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2013;19(6):513–519. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-6-513-519>.
52. Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом. *Наука и здравоохранение.* 2020;22(2):93–99. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.2.011>.
53. Orynbasarova B.A., Shalgumbayeva G.M., Dautov D.H., Petrova Ju.V., Yurkovskaya O.A., Zhazykbaeva L.K. Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction. *Science & Healthcare.* 2020;22(2):93–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.2.011>.
54. Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Особенности эндотелиальной функции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник ВолгГМУ.* 2017;62(2):74–77. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1499680067-vestnik-2017-2-2930.pdf>.
55. Lopushkova Yu.E., Shilina N.N. Features of endothelial function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of VolgSMU.* 2017;62(2):74–77. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1499680067-vestnik-2017-2-2930.pdf>.
56. Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. Рига: АО Гриндекс; 2013. Режим доступа https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
57. Dzerve V.Ya., Kalvinsh I.Ya. *Mildronat in cardiology. Research review.* Riga: AO Grindeks; 2013. (In Russ.) Available at: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
58. Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;(7):146–155. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.

- Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova Kh.M. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Therapy*. 2020;(7):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
43. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95278>.
 44. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. *Терапия*. 2020;40(6):139–149. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern possibilities of therapy for metabolic cardiomyopathy and heart failure. *Therapy*. 2020;40(6):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.139-149>.
 45. Мышкина И.Н., Абдукаримова Г., Абитова Р., Агibalов С., Исламова Г., Шируллаев И. Оптимальные подходы к метаболической реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники. *Вестник КазНМУ*. 2014;2(2):29–31. Режим доступа: <https://news.kaznmu.kz/wp-content/uploads/2014/06/Вестник-КазНМУ-№-22-2014.pdf>.
Myshkina I.N., Abdulkarimova G., Abitova R., Agibalov S., Islamova G., Shirullaev I. Optimal approaches to metabolic rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease in a polyclinic. *Vestnik KazNMU*. 2014;2(2):29–31. (In Russ.) Available at: <https://news.kaznmu.kz/wp-content/uploads/2014/06/Вестник-КазНМУ-№-22-2014.pdf>.
 46. Сычева А.С., Царегородцев С.В., Кебина А.Л., Верткин А.Л. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач*. 2019;(2):11. Режим доступа: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V., Kebina A.L., Vertkin A.L. Efficiency of meldonium application in complex treatment of patients with chronic heart failure decompensation. *Lechaschi Vrach*. 2019;(2):11. (In Russ.) Available at: <https://journal.lvrach.ru/jour/article/view/677/667>.
 47. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILLS II. *Здоров'я України*. 2010;(7):24–25. Режим доступа: <https://www.health-ua.com/article/14279-effektivnost-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-rezultaty>.
Dzerve V. Efficacy of Mildronat in treatment of coronary heart disease: results of the study MILLS II. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2010;(7):24–25. (In Russ.) Available at: <https://www.health-ua.com/article/14279-effektivnost-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-rezultaty>.
 48. Castellon X., Bodanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endotelian Dysfunction. *Eging Dis*. 2016;7(1):81–89. <https://doi.org/10.14336/D.2015.0803>.
 49. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В., Урлапова Е.И. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. *Терапия*. 2020;(5):94–101. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V., Uralpova E.I. The effect of meldonium on arterial stiffness and the level of C-reactive protein in complex therapy of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2020;(5):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
 50. Лопушкова Ю.Е. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. В: Петров В.И. (ред.). *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Волгоград. 19–22 апреля 2017 г.* Волгоград: Изд-во ВолгГМУ; 2017. 864 с. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2017-12/77385-sbornik_75_konferencii_volggnu_-19-22_aprelja_2017.pdf.
Lopushkova Yu.E. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. In: Petrov V.I. (ed.). *Advanced topics of experimental and clinical pharmacology: proceedings of the 75th Open Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students of Volgograd State Medical University with international participation. Volgograd. April 19–22, 2017* Volgograd: Volgograd State Medical University Publishing House; 2017. 864 p. (In Russ.) Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2017-12/77385-sbornik_75_konferencii_volggnu_-19-22_aprelja_2017.pdf.
 51. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. Особенности эндотелиальной функции и микроциркуляторных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. В: *XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием): сборник тезисов. Москва, 18–20 ноября 2020 г.* М.; 2020. Режим доступа <https://congress2020.rmnot.ru/nkt-menu/congress-rmaterial.html>.
Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Features of endothelial function and microcirculatory disorders in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. In: *XV National Congress of Physicians (with international participation): collection of abstracts. Moscow, November 18–20, 2020*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <https://congress2020.rmnot.ru/nkt-menu/congress-rmaterial.html>.
 52. Premer C., Kanelidis A., Hare J., Schulman I. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006>.
 53. Хейло Т.С., Данилоторская Ю.А., Назаренко Г.Б., Мартынов А.И. Оценка влияния 6-недельной терапии мельдонием (Милдронат®) на показатели бульбарной капилляроскопии у пациентки с хронической ишемической болезнью сердца и головного мозга. *Терапия*. 2020;(3):105–110. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.
Heylo T.S., Danilogsorkaya J.A., Nazarenko G.B., Martynov A.I. Estimation of the influence of 6 week therapy by meldonium (mildronate) at bulbar capillaroscopy indexes in chronic ischemic heart and brain disease female patient. *Therapy*. 2020;(3):105–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.3.105-110>.
 54. Зыков К.А., Викентьев В.В., Голобородова И.В., Копченков И.И., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф., Соколов Е.И. Применение короткодействующих бронходилататоров у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией на современном этапе. *Медицинский совет*. 2021;(12):91–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.
Zykov K.A., Vikentyev V.V., Goloborodova I.V., Kopchenov I.I., Bondarev O.V., Guseva T.F., Sokolov E.I. The use of short-acting bronchodilators in patients with chronic bronchoobstructive pathology at the present stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):91–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-91-99>.

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com

Лопушкова Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

Косивцова Марина Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; marinalekandrovna@yandex.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head the Department of Internal Diseases of the Pediatric and Dental Faculties of the Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com

Yuliya E. Lopushkova, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

Marina A. Kosivtsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; marinalekandrovna@yandex.ru