

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ СИБИРСКИЙ ГО-
СУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФИСЕНКО АННА ЮРЬЕВНА

МЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В АСПЕКТЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

14.01.04-внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Г.Э. Черногорюк

ТОМСК-2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Глава I. Мышечная дисфункция как системное проявление клинического течения ХОБЛ и возможности ее коррекции.....	14
1.1. ХОБЛ – глобальная проблема современного здравоохранения.....	14
1.2. Системные проявления заболевания.....	15
1.3. Дисфункция скелетной мускулатуры при ХОБЛ: влияние на качество жизни, клинические проявления ХОБЛ; патогенез.....	17
1.4. Системные проявления в фазе обострения ХОБЛ.....	21
1.5. Дисфункция скелетной мускулатуры в аспекте митохондриальных нарушений. Роль янтарной кислоты в регуляции энергетического обмена.....	22
1.6. Стандарты терапии ХОБЛ в фазу обострения.....	27
1.7. Понятие о митохондриальной дисфункции. Опыт применения регуляторов энергетического обмена в клинической медицине – энерготропная терапия, ее рациональные основы.....	30
1.8. Лекарственное средство - «Янтарь-антитокс».....	34
Глава II. Клинические группы и методы исследования.....	36
2.1. Характеристика клинических групп.....	36
2.2. Критерии диагностики.....	38
2.3. Методы исследования.....	41
2.3.1. Клинико-anamnestическое обследование.....	41
2.3.2. Лабораторные исследования.....	42
2.3.3. Заполнение медицинских вопросников специального назначения.....	43
2.3.3.1. Оценка тяжести состояния пациента по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).....	43
2.3.3.2. Оценка выраженности депрессивного расстройства по самоопроснику CES-D.....	44
2.3.4. Функциональное обследование.....	44
2.3.4.1. Оценка толерантности к физической нагрузке и мышечной силы.....	44

2.3.4.2. Методы оценки трофологического статуса больных.....	45
2.3.4.3. Исследование функции внешнего дыхания.....	45
2.3.5. Цитохимический метод.....	46
2.3.6. Клинико-фармакологическое исследование.....	48
2.3.7. Методы лечения.....	51
2.3.8. Статистический анализ.....	52
Глава III. Результаты собственных наблюдений.....	53
3.1. Взаимосвязь силовых характеристик скелетной мускулатуры с клиническими проявлениями ХОБЛ.....	53
3.2. Митохондриальные нарушения и их связь с мышечной дисфункцией у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения.....	57
3.2.1. Активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови при обострении ХОБЛ тяжелой степени.....	57
3.2.2. Соотношение паттернов активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови с клиническими характеристиками обострения ХОБЛ.....	63
3.3. Сравнительная оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс».....	69
3.4. Сравнительная оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по различным фенотипам.....	75
3.4.1. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по индексу массы тела.....	75
3.4.2. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства	

«Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по обратимости бронхо-обструкции.....	82
3.4.3. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по частоте обострений в год.....	90
3.5. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов с различным типом обострений.....	98
3.6. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов с компенсированным хроническим легочным сердцем.....	110
Глава IV. Обсуждение результатов.....	120
Выводы.....	128
Практические рекомендации.....	129
Список литературы.....	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ – аденозиндифосфат
АОЗ – антиоксидантная защита
АТФ – аденозинтрифосфат
Ацетил-КоА – ацетил коэнзим А
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ДН – дыхательная недостаточность
ДСМ – дисфункция скелетной мускулатуры
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иГКС – ингаляционные кортикостероиды
ИЗЛ – изолимонная кислота
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИРК – индивидуальная регистрационная карта
ЛС – лекарственное средство
МАЛ - малонат
МПК – минеральная плотность кости
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НСТ – нитросиний тетразолий
ОП – остеопороз
ОС – основная среда (в данной работе имеются ввиду эндогенные субстраты)
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РЭО – регуляторы энергетического обмена
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
СРБ – С-реактивный белок

США – Соединенные Штаты Америки
ФАД – флавинадениндинуклеотид
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХЛС – хроническое легочное сердце
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД – частота дыхательных движений в 1 минуту
ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 минуту
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЯНТ – янтарная кислота
6MWD (6МШТ) – 6 minute walking distance – расстояние, пройденное за 6 минут
BODE – Body mass index, Obstruction, Dyspnoea, Exercise capacity
CD – cluster of differentiation
GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Ht – гематокрит
IL-6 – interleukin-6
MRS - шкала Medical Research Council Dyspnoea Scale
NF- κ B – ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) — универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа.
PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
PI_{max} – максимального респираторного давления вдоха
SaO₂ – сатурация кислорода
TNF- α – tumor necrosis factor-alpha
PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких является на сегодняшний день одной из важнейших проблем здравоохранения. По данным Всемирной Организацией Здравоохранения, предполагается, что в 2020 году ХОБЛ выйдет на 5-ое место по наносимому болезнями в глобальном масштабе ущербу и к 2020 г. займет третье место в структуре смертности от хронических заболеваний. В течение ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости ХОБЛ в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции [139].

В последние годы обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ: дисфункция скелетных мышц, а также снижение питательного статуса, немаловажную роль играют и сердечно-сосудистые эффекты, анемии, остеопороз и др. [6;94;91;169]. Становится всё более очевидным, что системные проявления заболевания выражено влияют на выживаемость пациентов, а также на развитие сопутствующих заболеваний.

Одним из наиболее значимых из их числа являются дисфункции дыхательных (*m. diaphragma*, *m. intercostales externi*) и локомоторных мышц (*m. vastus lateralis*, *m. latissimus dorsi*) [164], в мультифакториальном патогенезе которых ведущие роли принадлежат системным эффектам воспаления, окислительного и нитрозативного стрессов [182]. Так, в мышечных клетках, наряду со снижением активности ферментов цикла лимонной кислоты и β -окисления жирных кислот, падением активностей цитохромоксидазы, цитратсинтазы, уменьшением числа митохондрий и их (фракционной) площади, показаны потеря митохондриями цитохрома «с», снижение внутриклеточного отношения восстановленный/окисленный глутатион, усиление образования активных форм кислорода и торможение транспорта электронов по дыхательной цепи в области I – III её комплексов, что, в конечном итоге, обуславливает снижение эффективности синтеза АТФ [93]. Имеются сведения, что эти сдвиги в наибольшей степени выражены у больных ХОБЛ со сниженным индексом массы тела [146]. Таким образом, альтерация митохондриального аппарата миоцитов лежит в основе по-

тери мышечной массы, формирования мышечной слабости и снижения толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ.

Направления лечения обострений ХОБЛ сегодня направлены на то, чтобы улучшить бронхиальную проходимость у пациентов, купировать воспалительные процессы, на современную антибактериальную терапию, а также на респираторную поддержку. Выбор средств, которые бы смогли повысить эффективность лечения обострений ХОБЛ, должен лежать и в сфере влияния на системные внепульмональные проявления заболевания, в частности, направлен на восстановление функции скелетных мышц.

Коррекция дисфункции скелетной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ разработана недостаточно. Коррекцию мышечной дисфункции при ХОБЛ предлагают проводить методами сбалансированного питания, включением в рацион пищевых добавок [157]. В нарушении функции поперечно-полосатой мускулатуры немалое значение играет малоподвижный образ жизни больных. Это подтверждается значимой эффективностью физической реабилитации этой группы пациентов, а также тем фактом, что происходит значительное положительное влияние дозированного увеличения физических нагрузок на длительность жизни [137]. У большей половины пациентов происходит прекращение физических нагрузок ввиду снижения силы и быстрого развития усталости скелетных мышц, в частности, речь идет о мускулатуре нижних конечностей [143].

У этой категории больных недостаточно исследован вопрос о возможности фармакологической коррекции дисфункции скелетных мышц, существенно влияющей на клинические проявления болезни, качество жизни пациентов.

Одним из направлений современной медицины является изучение роли митохондрий в формировании физиологических и патологических состояний организма [16;44;92;159]. В исследовании Naimi AI (2011) было показано, что изменение сократимости миоцитов скелетных мышц при ХОБЛ происходит ввиду митохондриальной дисфункции [93].

Роль митохондрий в формировании физиологического состояния организма была предметом исследования и в нашей стране, в частности в группе М.Н.

Кондрашовой, задолго до современного подъема интереса к этому вопросу в международном сообществе. Сложилось хорошо известное в России оригинальное представление, согласно которому субстраты окисления в митохондриях играют роль регуляторов физиологического состояния. Началось с наиболее яркого явления - огромного преимущества окисления янтарной кислоты как источника энергии в митохондриях над другими субстратами. На основе этого возникло предположение, что окисление янтарной кислоты является основным источником энергообеспечения при состоянии активности в отличие от состояния покоя [33].

Известно, что янтарная и кетоглутаровая кислоты способны регулировать реакции, ответственные за синтез АТФ в митохондриях [134]. Внутренний приток вещества к сукцинатдегидрогеназе (СДГ) происходит при помощи глутамат-оксалоацетаттрансферазного шунта [135]. Внеклеточная янтарная кислота реализует регуляторный эффект посредством сопряженного с G-белком орфан-рецептора GPR91 [128]. Это в свою очередь позволило обосновать применение некоторых метаболитов цикла Кребса (в первую очередь янтарной кислоты) для оптимизации процессов выработки митохондриями АТФ. Фармакологи объединили эти метаболиты в группу соединений - регуляторов энергетического обмена [75].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать влияние функционального состояния скелетной мускулатуры на клинические проявления ХОБЛ в период обострения, изучить механизм дисфункции скелетной мускулатуры в аспекте системных митохондриальных нарушений и оценить клиническую эффективность стимулятора быстрого метаболического кластера митохондрий.

ЗАДАЧИ

1. Оценить участие дисфункции скелетной мускулатуры в формировании клинических проявлений обострения ХОБЛ.
2. Исследовать функциональное состояние митохондриального аппарата клеток (методом оценки активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови) при обострении ХОБЛ.
3. Дать оценку состоянию клеточной энергопродукции в лимфоцитах крови после лечения обострения ХОБЛ с использованием протокола, включающего регулятор энергетического обмена – янтарную кислоту.
4. В сравнительном аспекте изучить динамику клинических проявлений обострения ХОБЛ и функциональное состояние скелетной мускулатуры, при лечении с использованием стандартного протокола и при дополнении стандартного протокола лечения регулятором энергетического обмена (лекарственным средством на основе янтарной кислоты) у пациентов с различными типами обострений ХОБЛ, с различным питательным статусом, с различными фенотипическими особенностями и осложнениями ХОБЛ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые установлено, что при ХОБЛ тяжелой степени показатели скорости в вентиляционных характеристиках легких напрямую зависят от силы скелетных мышц. В группе же здоровых добровольцев такая взаимосвязь отсутствует.

Показано, что при системной дисфункции скелетной мускулатуры в виде уменьшения динамометрических показателей увеличивается степень одышки, уменьшается уровень переносимости пациентами физической нагрузки, увеличиваются сводные клинические характеристики ХОБЛ, такие как: BODE-индекс, снижается сатурация крови кислородом, увеличивается темп сердечной деятельности и частота дыхания.

Впервые выявлено, что митохондриальные нарушения при ХОБЛ 3-4 степени проявляются изменением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови: по сравнению с контрольной группой паттерны активности фермен-

та смещены к «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием». После двухнедельного приема внутрь лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, состояние активизации СДГ в лимфоцитах становится сопоставимым с показателями здоровых добровольцев (контрольная группа).

Впервые показано, что позитивные проявления паттернов активности СДГ «покой» и «активация», в сравнении с паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием», у пациентов с ХОБЛ ассоциируются с большей безжировой (мышечной) массой тела, с большей силой скелетных мышц, с увеличением значений $ОФВ_1$ после лечения обострения ХОБЛ.

В работе доказано, что включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, оказывает положительный клинический эффект, заключающийся в увеличении силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличении скоростных показателей вентиляции легких, повышении толерантности к физическим нагрузкам, увеличении сатурации крови кислородом, снижении темпа сердечных сокращений и частоты дыхания. При добавлении в стандартный протокол лечения янтарной кислоты, в сравнении с лечением обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола, более значительно снижаются интегральные характеристики обострений ХОБЛ – BODE-индекс и респираторный индекс.

Установлено, что положительный клинический эффект от включения в схему лечения обострений ХОБЛ препарата янтарной кислоты не зависит от индекса массы тела, проявляется при всех типах обострений по N.R. Anthonisen; в одинаковой степени положительный эффект реализуется при фенотипах болезни с частыми и редкими обострениями, при обратимой и необратимой бронхиальной обструкции.

Показана высокая клиническая эффективность препарата, содержащего янтарную кислоту, при лечении обострений ХОБЛ у пациентов с хроническим компенсированным легочным сердцем, у которых клинический эффект проявляется значительным возрастанием толерантности к физической нагрузке, увеличением силы скелетной мускулатуры и мышц, участвующих в дыхании, сни-

жении темпа сердечных сокращений и частоты дыхания, увеличением сатурации крови кислородом, выраженным снижением интегральных показателей, характеризующих тяжесть обострения – респираторного индекса и BODE-индекса.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В работе показана необходимость оценки состояния скелетной мускулатуры как одного из основных системных проявлений ХОБЛ для использования в клинической практике в качестве показателя мониторинга результатов лечения обострений болезни. В исследовании доказана клиническая эффективность янтарной кислоты для включения в схему комбинированной фармакотерапии обострений ХОБЛ тяжелых степеней. В работе установлена высокая клиническая эффективность янтарной кислоты, включенной в стандартную схему лечения обострений у пациентов с ХОБЛ, осложненной компенсированным ХЛС.

ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Силовые характеристики скелетной мускулатуры при обострении тяжелой ХОБЛ находятся в прямой взаимосвязи с силой мышц, участвующих в дыхательном цикле, значениями $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, дистанцией, проходимой пациентом в 6-мин шаговом тесте, показателем сатурации кислорода и связаны обратным соотношением с темпом сердечных сокращений, частотой дыхания и с индексом BODE.
2. Митохондриальные нарушения при ХОБЛ 3-4 степени проявляются изменением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови: по сравнению с контрольной группой паттерны активности фермента смещены к «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием». После двухнедельного приема внутрь лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, состояние активизации СДГ в лимфоцитах становится сопоставимым с показателями здоровых добровольцев (контрольная группа).
3. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, оказывает положительный клинический эффект, который проявляется при всех типах обострений, в одинако-

вой степени реализуется при фенотипах болезни с частыми и редкими обострениями, при обратимой и необратимой бронхиальной обструкции, при ХОБЛ, осложненной компенсированным легочным сердцем.

АПРОБАЦИЯ

Материалы исследования доложены и обсуждены на Европейском респираторном конгрессе (Барселона, 2010 г), (Вена, 2012 г), XII Российском конгрессе молодых ученых с международным участием «Науки о человеке» (Томск, 2011 г), IV всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2011 г), международной заочной научно-практической конференции «Вопросы естественных наук: биология, химия, физика» (Новосибирск, 2012 г) на проблемной комиссии по внутренним болезням, на заседаниях кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ

Полученные результаты используются в работе отделения пульмонологии Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница» (главный врач - М.А. Лукашов). Полученные впервые при выполнении исследования, научные данные внедрены в программу учебного процесса студентов лечебно-профилактического факультета, проходящих подготовку на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины. На основании данных диссертации получен патент «Способ ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких».

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По материалам исследования опубликовано 22 печатные работы, в том числе 4 в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Получен патент на изобретение РФ № 2425369 «Способ ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких».

ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 182 источника (из них 87 – отечественных и 95 - зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 2-мя рисунками и содержит 36 таблиц.

ГЛАВА I. МЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК СИСТЕМНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХОБЛ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких – глобальная проблема современного здравоохранения

ХОБЛ поражает от 4—6% до 10—25% среди взрослых и отличается устойчивостью роста распространенности, как в развитых, так и развивающихся странах. Это одно из десяти заболеваний, экономические расходы на которое весьма велики. ХОБЛ - заболевание, смертность от которого продолжает увеличиваться [82;105]. «Исследования глобального ущерба от заболеваний» предполагает, что интересующая нас патология, занимавшая 6-е место в структуре смертей в 1990 г., к 2020 г. перейдет уже на 3-е место, а к 2030 г. – на 4 –е место в структуре причин смерти. Увеличение смертности обусловлено распространяющейся эпидемией курения, снижением смертности вследствие других причин (например, от ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний) и ростом продолжительности жизни в мире (GOLD 2011) [21;145]. В Европейском союзе непосредственные траты на пульмонологические болезни занимают примерно 6% от всего бюджета здравоохранения, интересно, что траты на лечение ХОБЛ доходят до 56% от них (38,6 млрд. евро). Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ. (GOLD 2011) [21].

В России насчитывается около 1 млн. больных ХОБЛ, а по мнению академика А.Г. Чучалина, фактическое количество больных с этой патологией может быть выше 11 млн., выходит, что каждый одиннадцатый пациент с ХОБЛ внесен в статистическую отчетность [30]. Российские данные по этой причине до сих пор неизвестны [127]. По данным GOLD 2011, программа по оценке ущерба от ХОБЛ включала исследования в различных частях света, в результате были выявлены значительно более тяжелые, чем были описаны ранее, формы заболевания и существенная распространенность ХОБЛ (3-11%) среди некурящих.

1.2. Системные проявления заболевания

ХОБЛ характеризуется повреждением легких, а также системными проявлениями [167]. Из них – патологическое изменение в питательном статусе: ненормальная композиция тела, ненормальный аминокислотный метаболизм, увеличенные энергозатраты в состоянии покоя. Дисфункция скелетных мышц включает в свое понятие: гипотрофию и атрофию скелетной мускулатуры, уменьшение в функциональных возможностях мышц; другими органами, вошедшими в этот процесс, являются нервная система и обмен в опорно-двигательном аппарате [81]. Наличие сопутствующих заболеваний при ХОБЛ оказывает выраженное влияние на качество жизни и выживаемость пациентов [101]. Ограничение скорости воздушного потока и, особенно, гипервентиляция оказывают отрицательное влияние на работу сердца и газообмен. Циркулирующие в крови воспалительные медиаторы способствуют потере мышечной массы и кахексии, а также могут провоцировать развитие или усугублять течение сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, остеопороз, нормоцитарная анемия, диабет, метаболический синдром и депрессия (GOLD 2011) [21].

Концепция системной воспалительной реакции при ХОБЛ относительно нова. Системные реакции возникают под непосредственным воздействием клеток воспаления на легочную ткань, гипоксии, влияния одышки на обменные процессы и факторов риска. При ранних степенях заболевания воспалительный

процесс еще обратим. Затем воспаление дыхательных путей становится хроническим. Локализация воспаления— малые дыхательные пути, активный процесс затрагивает и крупные бронхи, а также легочную паренхиму, легочные сосуды [114]. Патоморфологические изменения - это хроническое воспаление с ростом числа специфических типов воспалительных клеток в разных отделах легких. Структурные перемены, характеризующиеся чередованием процессов повреждения и восстановления. Вообще, воспалительные и структурные метаморфозы увеличиваются с утяжелением степени ХОБЛ, сохраняются после прекращения курения [21].

До настоящего понятия ХОБЛ на основе определения индекса массы тела пациентов разделяли по бронхитическим и эмфизематозным фенотипам заболевания с разным прогнозом в итоге. Сейчас же акцентируется весомость индекса массы тела у больных ХОБЛ как прогностического фактора, выступающего самостоятельно, независимо от степени бронхообструкции.[175]. Низкий уровень питания, потеря в весе становятся в итоге проявляемыми в уменьшении силы и выносливости дыхательных мышц, за счет уменьшения мышечной массы и силы мышечных волокон [181]. Снижение массы тела идет из-за уменьшения доли жировой и мышечной тканей. Связано это с тем, что обменные клеточные процессы в условиях гипоксии переходят на анаэробный тип, а он является неэкономичным с большим расходом субстратов. Существует тесная связь в развитии кахексии с увеличением содержания ФНО- α в периферической крови [97;178]. «Необъяснимое» снижение массы тела встречается в 10—15% случаев с легкими и среднетяжелыми степенями ХОБЛ и в 50% больных — с тяжелыми.

Нарушение метаболизма в опорно–двигательном аппарате больных ХОБЛ –один из системных проявлений заболевания. Проведены эпидемиологические исследования по распространению нарушений в уровне метаболизма костной ткани у пациентов. Это приведено в работах N. Ambrosino (2007). Остеопороз (ОП) - 30–60% случаев, остеопения – 35–72% случаев, переломы тел позвонков: лечение этой клинической ситуации не проводилось в 49%, установлено, что

применение ингаляционных стероидных гормонов было в 57%, а системных кортикостероидов в 63% исследуемых больных [81]. SE Bolton и соавт. Показали - потеря тощей массы тела и плотности в костной ткани - параллельные процессы, связанные с тяжестью заболевания, в основе этих процессов заложено разрушение белка, находящегося в структуре клеточного и экстраклеточного матрикса [97]. В эксперименте *in vitro* доказано, что провоспалительные цитокины ФНО α и ИЛ-6 напрямую стимулируют активность остеокластов и усиливают резорбцию костной ткани [6].

Есть сведения о том, что экстрапульмональные проявления ХОБЛ, это и мучительная головная боль [154], а также половая дисфункция у мужчин [110] и наличие анемии у пациентов [95;102]. Болезнь принято рассматривать и как одну из причин полицитемии. В трудах А. Chambellan и соавт. (ANTADIR study) по изучению 2524 больных ХОБЛ, длительно находящихся на кислородной поддержке в домашних условиях, пациенты с анемией - 12,6% из них мужчин и 8,2% —женщин, с присутствием полицитемии в крови —8,4%. Эта анемия по генезу - анемия хронических заболеваний, основная ее причина - системное воспаление. Сывороточные цитокины и хемокины патологическим образом изменяют гемопоэз, вероятные механизмы анемии при этом, возможно, - укорочение жизненного цикла эритроцитов, изменение мобилизации, утилизации железа, нарушение активности ответной реакции костного мозга на эритропоэтин.

У этих пациентов отмечаются существенные изменения в функции эндокринной системы. Известно, что концентрация тестостерона в крови заметно снижается. В стандарт терапии рекомендуется включать тестостерон [81]. Изменена концентрация гормона роста, анаболических гормонов, лептина, а также гормонов щитовидной железы[116].

1.3. Дисфункция скелетной мускулатуры при ХОБЛ: влияние на качество жизни, клинические проявления ХОБЛ; патогенез

Значимую роль играет другой экстрапульмональный эффект ХОБЛ – дисфункция скелетной и в том числе – дыхательной мускулатуры, которая прогрессирует параллельно со снижением функционального резерва легких и нарастанием одышки, приводя к еще большей детренированности больных и снижению толерантности к физическим нагрузкам. Значительное изменение в физической выносливости больных ХОБЛ объяснимо возникновением высокой утомляемости дыхательной мускулатуры ввиду развившегося ограничения воздушного потока. Но большая часть пациентов вынуждена отказаться от выполнения нагрузки по причине снижения силы и появления выраженной усталости скелетной мускулатуры, в частности мышц нижних конечностей [143]. ДСМ характеризуется как саркопенией (потерей мышечных клеток), так и нарушением функции оставшейся мышечной ткани. Это вызывается несколькими факторами: отсутствие двигательной активности, плохой рацион, воспаление, гипоксия. Важно отметить, что ДСМ является устранимой причиной непереносимости физической нагрузки [21].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ДСМ, изучены недостаточно. В исследованиях F. Pitta и соавт., больные ХОБЛ (возраст — 64 ± 7 лет, $ОФВ_1$ — $43 \pm 18\%$) за сутки двигались лишь 44 ± 26 мин. Общее время нагрузки больных ХОБЛ в данной работе хорошо коррелирует с силой скелетных мышц, это свидетельствует о существенной роли малоподвижного образа жизни в развитии ДСМ, выявлена в этой группе так называемая атрофия от бездействия.

Главная причина нарушения толерантности к физическим нагрузкам при ХОБЛ - развитие одышки, в ряде случаев пациенты вынуждены ввиду этого факта прекращать выполнение физической нагрузки, в основе же лежит утомления мышц ног, ввиду развития ДСМ. В ее возникновении ведущую роль играют 2 феномена: атрофия мышц (митохондриальные нарушения, потеря сократительных белков); а также дисфункция «оставшейся» мускулатуры [7]. Дыхательные мышцы вовлекаются в патологический круг значительно позже. Быстро начинают нарастать и признаки дыхательной недостаточности. ДСМ

оказывает влияние на характеристики внешнего дыхания [52]. Известно, что при ХОБЛ ДСМ обусловлена множеством факторов:

- изменением геометрии грудной стенки и положения диафрагмы вследствие легочной гиперинфляции;
- патологическим укорочением сарколеммы мышечных волокон диафрагмы;
- местной активацией протеаз и оксидативным стрессом респираторных мышц;
- естественным старением и системными факторами [81].

Развитию системной миопатии способствуют длительный прием больными системных глюкокортикостероидов и белковое голодание. Детренированность мышц имеет свою морфологическую картину. На гистологических препаратах отмечается уменьшение соотношения мышечных волокон I и II типа, их атрофия, а также снижение мышечной капилляризации. Миопатия у больных ХОБЛ частично обратима под воздействием адекватной медикаментозной терапии и реабилитационных усилий [52].

Механизмы, лежащие в основе процесса гипотрофии скелетных мышц, связаны с системными воспалительными эффектами, изменениями в эндокринной системе и в питательном статусе пациентов [81]. S. Bernard и соавт. оценили силу и поперечную площадь квадрицепсов, а также мышц туловища (*pectoralis major* и *latissimus dorsi*) и у пациентов с ХОБЛ [155]. Снижение силы мышц туловища (в том числе – дыхательных) показало более умеренные изменения в сторону снижения — на 15—16% при сопоставлении с контролем. Сила всех мышц у обследуемых была снижена весьма значительно, больше эти изменения касались квадрицепсов (снижение силы на 28% по сравнению с таковой в контроле), также было выяснено, что поперечная площадь изучаемых скелетных мышц у пациентов, включенных в исследование, была ниже, чем у пациентов группы сравнения, примерно на 30%. Процессы, лежащие в основе истощения мышечной массы и снижения ее функции, не были полностью разграничены [116]. Интересная особенность в ДСМ у пациентов—выраженное различие в соотношении сократительных мышечных волокон: снижение уровня миофибрилл I типа (медленных, оксидативных) и повышение доли миофибрилл типа

Пв (быстрых, гликолитических). Уменьшение миофибрилл I типа в скелетных мышцах означает то, что мы имеем право предположить о весьма выраженном снижении оксидативной способности мышц [6]. Центральная роль развития скелетных миопатий принадлежит ФНО α [178]. Это реализуется следующими «прямыми» эффектами — трансформацией в содержании циркулирующих гормонов и катаболических цитокинов, нарушением чувствительности тканей к данным факторам, а также анорексией. Негативное действие ФНО α на скелетные мышцы реализуется «непрямым» путем — через активацию фактора NF- κ B, который, в свою очередь, нарушает дифференцировку и восстановление мышечной ткани [6;166].

Дефицит массы тела за счет снижения массы скелетных мышц встречается у 20-50% больных ХОБЛ. Модель развития усталости скелетной мускулатуры по Jagoe и соавт. (2003) соотносится со стадийностью течения ХОБЛ. На ранней стадии ХОБЛ изменения белкового обмена проявляются в виде усиления синтеза протеина и его деградации. Предрасполагающий фактор - вторичное по отношению к одышке, постепенное снижение физической активности. Во время обострения заболевания основная роль в патогенезе мышечной дисфункции принадлежит гипоксемии, ацидозу и острому воспалению, на фоне которых нарушается энергетический баланс мышечных волокон. На поздних стадиях ХОБЛ наблюдается снижение синтеза белка при нарастании мышечного протеолиза, что обусловлено значительным снижением мышечной активности, хроническим воспалением, нарастающей гипоксемией, снижением выработки анаболических гормонов, нарушениями процесса апоптоза [52].

Существует множество методов исследования, позволяющих выявить и оценить степень выраженности мышечной дисфункции при ХОБЛ. Наиболее доступным является определение мышечной массы путем расчета ИМТ. Более точным показателем является индекс массы, свободной от жировой ткани. Применяются последовательное измерение диаметра конечностей и биопсия мышц с иммуногистохимическим исследованием. Силу и выносливость крупных скелетных мышц (четырёхглавой мышцы бедра, двуглавой мышцы плеча)

изучают динамометрия и велоэргометрия, а их сократительную функцию – электромиография.

1.4. Системные проявления в фазе обострения ХОБЛ

Частые обострения являются одним из наиболее значимых факторов, которые и определяют качество жизни больных ХОБЛ, а также выраженность активности прогрессии патологии и экономические потери от нее [167]. Значение обострений в медико-социальном аспекте определяется высокой летальностью у этих пациентов. Внутрибольничная летальность поступивших в стационар с обострением, проявляющимся гиперкапнией с ацидозом, составляет приблизительно 10% [152]. Согласно определению GOLD 2011, обострение ХОБЛ определяется как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за границы их обычных ежедневных вариаций, и требующее изменения терапии. Частота, с которой возникают обострения, значительно различается у разных пациентов. Внимание заостряется на том, что обострения способствуют снижению функции легких, ухудшению состояния здоровья и увеличению риска смерти, а оценка риска обострений рассматривается как оценка неблагоприятного клинического исхода в целом.

Исследовательской работой MA Spruit, R Gosselink, et al. [165], в 2003 году было отмечено значительное снижение силы скелетной мускулатуры на 3-8 сутки от момента госпитализации, восстанавливающейся до показателей, измеренных перед развитием обострения, только к 90 дню от его начала. Большое значение имеет наличие ДСМ у пациентов в фазу обострения как фактора, отягощающего клиническое течение.

Обострение проявляется развитием экстрапульмональных проявлений, в основе которых лежит системное воспаление [121;168]. Уровень снижения мышечной силы обратно связан с увеличением концентрации в периферической крови такого медиатора как ИЛ-8, Malo O и соавт. [171] в 2002 году указа-

ли на тот факт, что происходит увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови при обострении ХОБЛ по сравнению со стабильной фазой заболевания.

Обострение ХОБЛ проявляется внелегочными эффектами (преимущественно – сердечной недостаточностью и дисфункцией скелетных мышц), а также - системным воспалением, что выражено еще более интенсивно, чем при стабильном течении заболевания. Соответствуя Федеральному руководству от 2004, клиника обострения ХОБЛ складывается из уровня выраженности респираторных симптомов, а также проявлений ДН, в пульмонологической практике терапевтические меры воздействия направлены на их купирование. В глобальной стратегии GOLD 2011 представлена интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента, которая объединяет в себе оценку симптомов со спирометрической классификацией и/или оценкой риска обострений. Для симптоматической оценки предложено использование шкалы MRS или CAT, причем степень ≥ 2 по шкале MRS и количество баллов ≥ 10 по шкале CAT свидетельствуют о высоком уровне выраженности симптомов.

1.5. Дисфункция скелетной мускулатуры в аспекте митохондриальных нарушений. Роль янтарной кислоты в регуляции энергетического обмена

Скелетная мышечная дисфункция значительно влияет на качество жизни, а митохондрии являются одними из клеточных органелл, которые участвуют в патогенезе этого процесса при ХОБЛ [122]. В митохондриях скелетных мышц повышается проницаемость мембраны, что способствует апоптозу. Спектрофотометрически выявлены аномальные митохондрии в скелетной и дыхательной мускулатуре у больных с умеренной ХОБЛ [88,89]. Недавно стали исследоваться прогибиторы (РНВ1 и РНВ2) - универсальные белки, расположенные на внутренней мембране митохондрий, регулирующие поддержание их нормальной функции и морфологии. Прогибиторы взаимодействуют с НАДН - протеиновым комплексом, который необходим для оксидоредуктазной деятельности внутри клеток. Однако, их работа в эпителии легких, особенно у курильщиков и больных с воспалительными заболеваниями легких, связанными с увеличени-

ем окислительного стресса, таких как ХОБЛ, неизвестна. Были изучены образцы тканей от 45 мужчин: 20 больных ХОБЛ (возраст: $65,7 \pm 5,8$ лет, курение: $84,6 \pm 33,6$ пачка-лет, $ОФВ_1 = 63,8\% \pm 9,4$), 15 без ХОБЛ, курящих (возраст: $59 \pm 12,1$ лет, курение: $52,5 \pm 20,8$ пачка-лет, $ОФВ_1 = 78,5 \pm 4,7$) и 10 некурящих. Проводилась количественная ПЦР диагностика в реальном времени. Анализ показал, что угнетение функции этих белков у пациентов с ХОБЛ не может быть отнесено исключительно на счет курения и что степень угнетения связана также с обструкцией дыхательных путей. Значительное снижение уровня этих белков при ХОБЛ и в отсутствие ХОБЛ у курящих по сравнению с некурящими, возможно, отражает изменение митохондриальной функции за счет снижения митохондриальной стабильности, особенно это выражено при ХОБЛ [119].

Так, в мышечных клетках, наряду со снижением активности ферментов цикла лимонной кислоты и β -окисления жирных кислот, падением активностей цитохромоксидазы, цитратсинтазы, уменьшением числа митохондрий и их (фракционной) площади, показаны потеря митохондриями цитохрома с, снижение внутриклеточного отношения восстановленный/окисленный глутатион, усиление образования активных форм кислорода и торможение транспорта электронов по дыхательной цепи в области I – III её комплексов, что, в конечном итоге, обуславливает снижение эффективности синтеза АТФ [93]. Имеются сведения, что эти сдвиги, в наибольшей степени, выражены у больных ХОБЛ со сниженным индексом массы тела [146]. Таким образом, альтерация митохондриального аппарата миоцитов лежит в основе потери мышечной массы, формирования мышечной слабости и снижения толерантности к физической нагрузке при ХОБЛ.

Существуют доказательства о снижении функции мышц опорно-двигательного аппарата при ХОБЛ и о снижении митохондриального окислительного потенциала в них. Показано, что в четырехглавой мышце бедра митохондриальная функция изменяется у пациентов с ХОБЛ, по сравнению со здоровыми (исследование было проведено на биопсийном материале). Регулятор-

ные механизмы, лежащие в основе этих функциональных нарушений, остаются пока до конца неизученными [93].

Изменения в скелетной мускулатуре пациентов косвенно повышают их смертность. Есть свои сходства и различия в процессах между двумя наиболее изученными мышцами при ХОБЛ: четырехглавой мышцей бедра и диафрагмой, эти знания могут быть полезны в выяснении механизмов, лежащих в основе изменений мышц. Хотя окислительный стресс присутствует в обоих мышцах, другие мышечные изменения четко различаются. Например, окислительный метаболизм изменяется в них в противоположных направлениях, также у четырехглавой мышцы бедра наблюдается преждевременная утомляемость [108].

В исследованиях митохондриальной функции в четырехглавой мышце бедра и наружных межреберных мышцах больных ХОБЛ на биопсийном материале изучались: митохондриальное потребление кислорода, синтез АТФ, цитрат-синтаза, цитохромоксидаза, а также активные формы кислорода. В обеих мышцах, цитохромоксидазная деятельность была увеличена. В митохондриях мышц пациентов с ХОБЛ показана блокада электрон-транспортной цепи и избыточная продукция активных форм кислорода. Одновременное участие мышц обеих групп в патологическом процессе предполагает системные, а не местные механизмы, которые начинают запускаться уже на относительно ранних стадиях (Глобальная Инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких II пересмотр) развития болезни [88;89]. Также выявлена аномальная адаптация скелетных мышц к окислительно-восстановительному стрессу после физической нагрузки. Увеличение окислительного стресса в скелетных мышцах может побудить к развитию митохондриальной дисфункции. По данным исследования больных с низким и нормальным индексом массы тела с использованием биопсии четырехглавой мышцы бедра у пациентов с низким индексом массы тела показана дисфункция электронно-транспортной цепи, которая и может привести к снижению физической выносливости [146].

Одним из направлений современной медицины является изучение роли митохондрий в формировании физиологических и патологических состояний организма [16;44; 92;159].

Роль митохондрий в формировании физиологического состояния организма была предметом исследования и в нашей стране, в частности, в группе Кондрашовой М.Н., задолго до современного подъема интереса к этому вопросу в международном сообществе. Сложилось хорошо известное в России оригинальное представление, согласно которому субстраты окисления в митохондриях играют роль регуляторов физиологического состояния. Началось с наиболее яркого явления - огромного преимущества окисления ЯНТ как источника энергии в митохондриях над другими субстратами. На основе этого возникло предположение, что окисление ЯНТ является основным источником энергообеспечения при состоянии активности в отличие от состояния покоя [33]. Регуляция ЯНТ выходит за границы митохондрий. Ранними работами группы Кондрашовой М.Н. еще в 1976 и 1982 годах показано, что в низких микромолярных концентрациях ЯНТ осуществляет регуляцию гипоталамуса в организме и стимулирует выброс адреналина и норадреналина [32;43]. Эти гормоны в свою очередь активируют образование и окисление ЯНТ [32;33;43;67;83]. Выявление двустороннего взаимодействия субстрата окисления ЯНТ и гормонов адреналина и норадреналина привело к представлению о существовании в организме субстратно-гормональной системы регуляции [56;87;132]. М.Н. Кондрашова связывает симпатическую и парасимпатическую нервную систему с процессами в митохондриях [66], а действие низких доз ЯНТ было названо сигнальным [62;135;144;176]. Этот термин применительно к ЯНТ независимо появился значительно позже в работе по обнаружению рецептора к ЯНТ в организме [128], что является важным подтверждением представлений о существовании субстратно-гормональной системы, которая должна включать специальные рецепторы. Интересно заметить, что рецепторы обнаружили только именно к этому субстрату цикла Кребса. Известно, что ЯНТ способна регулировать реакции, ответственные за синтез АТФ в митохондриях [135]. Обширные по те-

матике и территории исследования по применению ЯНТ для оздоровления и лечения, проводящиеся в России на протяжении уже значительного времени, представляют мощную практическую поддержку представлений о ее физиологической роли, сложившихся на основании исследований на животных [18;64;67;73;75;76;77]. В основе эффекта препарата, содержащего ЯНТ, лежит её способность активизирования реакций быстрого метаболического кластера митохондрий, основным ядром которого является сукцинатдегидрогеназа (СДГ) [52]. Именно ввиду высокой скорости окисления преимущественно ЯНТ посредством реакций, происходящих в кластере, достигается выраженное усиление выхода АТФ [64]. Внутренний приток субстрата в клетку для СДГ осуществляется через глутаматоксалоацетаттрансферазный шунт [33;52], экзогенная ЯНТ влияет на клетку через сопряженный с G-белком орфан-рецептор GPR91 [128]. Это позволило обосновать применение некоторых метаболитов цикла Кребса (в первую очередь ЯНТ) для оптимизации процессов выработки митохондриями АТФ. Фармакологи объединили эти метаболиты в группу соединений - регуляторов энергетического обмена (РЭО) [75]. Направления в лечении пациентов с обострением ХОБЛ сегодня направлены на то, чтобы добиться улучшения бронхиальной проходимости, купирование воспаления, своевременную антибактериальную терапию, а также на респираторную поддержку. Поиск средств, которые бы смогли эффективным образом повысить результат от лечения обострений ХОБЛ, лежит в сфере воздействия на системные внепульмональные проявления болезни, в частности, на то, чтобы восстановить функцию скелетной мускулатуры. Вопрос коррекции нарушения дисфункции скелетной мускулатуры у пациентов с ХОБЛ на сегодняшний день исследован недостаточно. Коррекцию мышечной дисфункции при ХОБЛ предлагают проводить следующими методами: сбалансированное питание, пероральный прием пищевых добавок [157], легочная реабилитация с акцентом на дыхательную физиотерапию, дыхательные упражнения, бронхиальный дренаж, контроль над кашлем [125]. В нарушении функции поперечно-полосатой мускулатуры немалое значение играет малоподвижный образ жизни больных. Это подтверждает-

ся значимой эффективностью физической реабилитации у этой группы пациентов, а также ощутимым положительным эффектом от дозированного увеличения физических нагрузок на длительность жизни [137]. Основными целями легочной реабилитации в современной пульмонологии являются улучшение качества жизни, уменьшение симптомов и повышение физического, а также эмоционального участия в повседневной жизни [158].

1.6. Стандарты терапии ХОБЛ в фазу обострения

Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития обострений в будущем. В основе лечения обострения ХОБЛ заложено усиление бронхолитической терапии (увеличение частоты ингалируемых β -2-агонистов и антихолинергических препаратов), назначение системных глюкокортикоидов, кислородотерапии и при усилении одышки, увеличении объема мокроты и усилении гнойного характера мокроты – антибиотикотерапия. Специфической терапии, которая была бы направлена против системных эффектов, пока, к сожалению, не разработано. Но, на основе уже накопленных в современной пульмонологической практике сведений, мы уже можем дать некоторые рекомендации. Ввиду того, что малоподвижный образ жизни пациентов и гипоксемия играют весьма важную роль в генезе системных проявлений ХОБЛ, возможность их устранения (оптимальная лекарственная терапия, а также респираторная реабилитация и кислородотерапия), окажут благоприятное влияние на больного. Немаловажная роль системного воспаления диктует необходимость использования противовоспалительной терапии. Сегодня число противовоспалительных препаратов, использующихся при ХОБЛ, ограничено и представлено преимущественно иГКС. Тем не менее, относительно недавно выяснили, что иГКС уменьшают выраженность системных проявлений ХОБЛ [2]. Основным принципом лечения обострения ХОБЛ, как принято считать, это интенсивная бронхолитическая терапия [127]. Роль же антихолинергических средств возрастает при наличии гипоксе-

мии, тахикардии [31]. Воспаление, как выяснено, является системным проявлением ХОБЛ, клиницистом поэтому ожидается, что противовоспалительное лечение может оказывать клинический эффект, заключающийся в контроле симптомов, замедлении прогрессирования болезни, а также, что немаловажно, в предупреждении обострений. Оно плохо поддается терапии ГКС [127]. Применение как системных, так и небулизированных форм ГКС, купирующих обострения, позволяют добиться выраженной положительной динамики спирометрических показателей и улучшить газовый состав крови [1;4;136]. Maltais F et al., 2002, используя системные ГКС, получили повышение ОФВ₁ на 160 мл, а будесонида в небулизированной форме - на 100 мл в сравнении с плацебо [90]. Авторы [149] расценили прирост как незначительный. Кортикостероидное влияние на системное воспаление при ХОБЛ может иметь и негативные стороны, DD Sin и соавт. было проведено нерандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение эффектов от иГКС, а также оральных ГКС на системные проявления воспаления у пациентов с ХОБЛ [163]. Дизайн предполагал включение 41 пациента с ХОБЛ с 1 и 2 степенями GOLD. После обследования больных в течение 4 нед. прекращалась терапия иГКС, которую большинство из них принимали до исследования, затем пациентам на 2 нед. назначали ингаляционный флутиказон (в режиме: 500 мкг 2 раза в сутки), или преднизолон per os (в режиме: 30 мг/сут), либо плацебо. Установили, что после отмены иГКС уровень СРБ в сыворотке крови пациентов увеличился на 71%. Интересно, что через 2 нед. после приема флутиказона уровень СРБ в сыворотке крови пациентов снизился на 50%, при назначении пациентам преднизолона — на 63%; прием плацебо не влиял на концентрацию СРБ в крови. Флутиказон в ингаляционной форме достоверно снижал уровень и ИЛ-6 — на 26%. Значит, иГКС уменьшают выраженность системного воспаления при течении ХОБЛ вне обострения. Обнаружили, что Kunter E и соавт. [136], 2006, при использовании системных кортикостероидов сроком в 2 недели у группы из 26 пациентов с обострением ХОБЛ отметили значительное, статистически достоверное уменьшение уровня сывороточного фибриногена в сравнении с кон-

трольной группой (n=10), не принимавших ГКС. Malo O., et al., 2002, оценивали медиаторы воспаления: ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ - в контрольной группе с наличием тяжелого обострения ХОБЛ, они не выявили достоверной динамики в уровне концентраций перечисленных показателей при применении системных ГКС [171]. Ретроспективно в эпидемиологическом исследовании L.Huiart и соавт. обнаружили, что иГКС позволяют снижать риск развития инфаркта миокарда в когорте обследуемых пациентов. Изучен 371 случай больных с ХОБЛ, принимавших иГКС, и сравнено с данными 1864 больных ХОБЛ, не принимавших этих препаратов. Этим установлено, что применение в лечебной практике иГКС достоверно дает снижение частоты развития инфаркта миокарда на 18%, что явилось благоприятным эффектом. Уменьшение же риска возникновения инфаркта миокарда отметили в группе больных, использующих низкие дозы иГКС (50—200 мкг в перерасчете на беклометазон) на 32% [3].

При обострении ХОБЛ гипоксемия опасна для жизни пациентов. Поэтому, в современной пульмонологической практике кислородотерапия - основа стационарного лечения больных с ХОБЛ в период обострения. Одно из основных направлений комплексного лечения в условиях стационара – получение уровня $PaO_2 > 60$ мм.рт.ст. или целевого уровня SaO_2 88-92% [9;30].

Результаты большого количества исследований антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов короткого действия показали, что эти препараты обладают сравнимой эффективностью по влиянию на вентиляционную способность легких. Клиническая практика использования метилксантинов сопряжена с риском нежелательных реакций [54;127]. Эффект ингаляционных бронходилататоров превосходит таковой, наблюдаемый у метилксантинов, хотя последние способны повышать физическую работоспособность, улучшать газообмен, снижать показатель выраженности одышки, увеличивать силу дыхательной мускулатуры и уменьшать выраженность одышки у пациентов [30].

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт может использоваться для снижения частоты обострений у пациентов с тяжелой или крайне тяжелой

ХОБЛ и частыми обострениями, не поддающимися адекватному контролю, путем применения длительнодействующих бронхолитиков.

Роль специфических противовоспалительных препаратов требует уточнения. Эффективность антител против ФНО- α (инфликсимаб и др.) достоверно не доказана в отношении противовоспалительного действия их у больных ХОБЛ. По первым клиническим данным в применении нового препарата — антител моноклональных против ИЛ-8 — лекарственное средство хорошо переносимо больными [3]. Но по данным, опубликованным в руководстве GOLD 2011, ни одно из ЛС в практике длительного применения не позволяет предупреждать снижения функции легких, а это является отличительной чертой ХОБЛ и требует пристального внимания.

1.7. Понятие о митохондриальной дисфункции. Опыт применения регуляторов энергетического обмена в клинической медицине — энерготропная терапия, ее рациональные основы

Большая группа ЛС, которые принято называть метаболическими, пользуется чрезвычайной популярностью, они влияют на самые различные обменные процессы организма. Те метаболически активные средства, мишенью которых являются процессы энергетического обмена, и имеют право называться энерготропными. Это направление наименее известно нам, но, руководствуясь данными Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, становится известно, что повышенная пролиферация митохондрий обладает адаптационным потенциалом, компенсирующим дефект функционирования этих органелл при некоторых заболеваниях (например, при врожденных структурных миопатиях) [68]. Митохондриальная дисфункция приводит к недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки. Для клинициста оценка степени митохондриальной дисфункции имеет существенное значение как для формирования представлений о сути и степени происходящих на тканевом уровне процессов, так и для разработки плана терапевтической коррекции патологического состояния [41;59;140;25]. Увеличение числа митохон-

дриальных дисфункций является одним из важнейших механизмов старения [99]. Эти мутации не обнаруживаются у молодых пациентов, а у лиц пожилого возраста определяются в различных клетках организма с частотой свыше 50%.

В условиях гипоксии в дыхательной цепи митохондрий возникает ограничение НАД-зависимого окисления, а также активация более выгодного окисления ЯНТ [38;172]. М.Н. Кондрашовой в ее работах достаточно подробно описаны медленный и быстрый пути обмена субстратов в митохондриях с доминирующей активацией быстрого пути при возрастании органных энергозапросов [33;38;39]. Идет замыкание в цикл с участием цитозольных трансаминаз, поддерживается и приток субстратов (малат, глутамат, пируват) [23;38]. По скорости окисления и образования энергетически более значимых соединений ЯНТ опережает НАД-зависимые субстраты и выдерживает конкуренцию с субстратами за конечный этап дыхательной цепи, потому как в условиях организма, особенно при повышенных энергозатратах, важна прежде всего не термодинамическая эффективность, а все-таки кинетическая (скорость аккумуляции АТФ) [33;38;39]. При активации обменных процессов в организме (стресс, мышечная нагрузка, холодное или гипоксическое влияние) происходит избирательное усиление окисления с образованием ЯНТ. Преимущества окисления ЯНТ в кинетическом аспекте обусловлены весьма повышенной активностью СДГ, которая значительно превосходит активность других дегидрогеназ цикла Кребса [32;33;36;38;39]. Чаще всего используется субстрат, скорость окисления которого наиболее высока, – это ЯНТ [33]. ЯНТ как регулятор физиологического состояния привлекла внимание именно в качестве субстрата окисления, обладающего максимальной мощностью энергетических процессов в митохондриях [35].

Из теоретических соображений ставятся под сомнение как обоснованность применения ЯНТ, одного из ключевых метаболитов митохондрий, так и достоверность наблюдаемых позитивных эффектов этого препарата. М.Н. Кондрашовой показано, что терапевтический эффект ЯНТ основан не на заместительном принципе, а на сигнальном. Следовательно, совершенно не нужно запол-

нять все митохондрии во всех клетках организма ЯНТ путем искусственного введения в больших количествах. Достаточно назначить микродозы (5-10 мг/кг/сут), чтобы получить эффект [50]. Следовательно, физиологическое действие ЯНТ, подобно действию гормонов, включает сигнальные механизмы, усиливающие эффект применяемого вещества [32].

Исследователями получены положительные эффекты применения солей ЯНТ (сукцинат натрия и сукцинат аммония): антиоксидантные, гепатопротекторные, антитоксические, а также обнаружена способность снижать метаболический ацидоз в клетке, уменьшать избыточное количество липидов и видоизменять фосфолипиды [18;34;62;66;74;76].

Применение в практике солей ЯНТ оказывает действие детоксикационное, связанное прежде всего с энергетической поддержкой механизмов дезинтоксикации и выведения ксенобиотиков, а также предупреждает нежелательные воздействия на организм гормонов, нестероидных противовоспалительных препаратов, тиосемикарбазида, барбитуратов, этанола, четыреххлористого углерода, кислорода, сердечных гликозидов, антибиотиков [55;61].

В рамках настоящей работы ЯНТ интересна в связи с обнаруженным в России ее фармакологическим действием как стимулятора энергетических процессов при введении в организм [32;33;69;85]. Кондрашова М.Н. и соавторы в исследовательских работах достоверно обнаружили, что энергетическая значимость процесса синтеза АТФ при окислении ЯНТ значительно превышала такую при окислении других субстратов [33;36;38]. При большой потребности в обеспечении АТФ в клетке активируются дополнительные пути образования ЯНТ [39;55;73;74]. Также, при окислении ЯНТ (в отличие от других субстратов) водород встает на близлежащий к кислороду фрагмент дыхательной цепи в митохондриях [32;34], описанный процесс продолжается даже при глубокой гипоксии. Исследователями группы Кондрашовой М.Н. обнаружено, что в условиях гипоксии ЯНТ «монополизирует» дыхательную цепь [32;34;67]. Большинство энергозависимых процессов, особенно в условиях гипоксии, именно по этой причине протекают лишь с участием окисления ЯНТ [57;78]. Окисление

ЯНТ, таким образом, монополизирует дыхательную цепь и это происходит с развитием последующего ингибирования СДГ. При этих условиях вводимая извне ЯНТ обеспечивает поддержание интенсивной работы системы энергопродукции [77;80].

Известен опыт успешного использования регуляторов энергетического обмена во избежании развития прогрессирующей хронической ишемической болезни сердца. В комплексной терапии острого инфаркта миокарда применение регуляторов энергетического обмена убедительно повышает эффективность от проводимого лечения и уменьшает весьма значимые в клинической практике осложнения данного заболевания: острая сердечная недостаточность; острая аневризма сердца [20;74]. Использование регулятора энергетического обмена у детей профилактически нормализовало адаптивные реакции в системе энергопродукции, что отражалось в повышении резистентности организма ребенка [17;75;76;77]. Положительное клиническое использование ЯНТ в педиатрии при выраженных наследственных снижениях функциональной активности митохондрий, которые сопровождаются задержкой роста, также описано. При этом наблюдалось улучшение показателей роста, снижение утомляемости, улучшение показателей речевого функционирования, переносимости физических нагрузок, уменьшалась выраженность миопатического синдрома [14]. Е.А. Николаева показала в своих работах, что при митохондриальных энцефаломиопатиях, используя комплексную энерготропную терапию, клиницисты наблюдали существенный эффект от лечения [50].

Также в исследованиях, выполненных совместно со специалистами Российского государственного медицинского университета (группа С.О. Ключникова), показано, что применение метаболических средств оказывало значимое влияние на состояние здоровья детей дошкольного возраста с различными вариантами нарушения речевого развития, у детей с соединительнотканной дисплазией и в группе, так называемых, часто болеющих детей. Указанное лечение дети получали, как правило, длительно, в течение 2-3 месяцев, после чего они проходили повторное обследование, позволившее выявить существенную по-

ложительную динамику в состоянии здоровья [50]. Применение регуляторов энергетического обмена повышало адаптационные резервы организма, а также выявлено положительное влияние клинически в динамике хронических воспалительных заболеваний [24] и состояний, вызванных влиянием факторов промышленного производства [49]. Клиническая эффективность данной группы препаратов связана с мембраностабилизирующим, антиоксидантным действиями ЯНТ и предотвращением внутриклеточного отложения кальция. Один из основных фармакологических эффектов ЯНТ – улучшение усвоения пищевого железа и его препаратов [26;48;103;129]. Использование регуляторов энергетического обмена представляется весьма актуальным и необходимым. Нет единого мнения о том, какая длительность курса может быть оптимальной при энерготропной терапии. При лечении хронических заболеваний необходимо достаточно длительное лечение, особенно если принимать во внимание вероятность заместительного механизма действия. Из клинического опыта и рекомендаций патофизиологов, можно сказать, что длительное применение энерготропных препаратов не нужно. Целесообразнее использовать схемы с периодическими назначениями (1-3 месяца) и отменой (примерно на такой же или несколько больший период). Выбор схемы применения зависит от искусства врача [47]. В настоящей работе нами было выбрано лекарственное средство «Янтарь-антитокс».

1.8. Лекарственное средство - «Янтарь-антитокс»

НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН совместно с Сибирским государственным медицинским университетом, другими НИИ и ВУЗами страны разработали новый лекарственный препарат «Янтарь-антитокс». Это метаболическое средство, рекомендованное для снижения интоксикации пациентов при различных заболеваниях, уменьшения побочных токсических эффектов лекарственных препаратов, повышения эффективности медикаментозной терапии различных патологических состояний. Обширные клинические исследования показали эффективность «Янтарь-антитокса» в педиатрии, геронтологии, фтизиатрии, кардиологии, неврологии,

онкологии, пульмонологии, анестезиологии, гепатологии, акушерстве, урологии, офтальмологии, эндокринологии, в лечении инфекционных и профессиональных заболеваний. Действие препарата наиболее ярко проявляется у больных хроников, ослабленных и пожилых пациентов. Эффект препарата проявляется уже в первые дни приема. «Янтарь-антитокс» способствует повышению эффективности терапии больных, восстанавливая активность основных систем гомеостазирования организма за счет нормализации продукции АТФ, хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами; снижает, как правило, потребность в сильнодействующих средствах. Уникальной особенностью является способность сокращать сроки лечения и снижать его стоимость за счет повышения эффективности терапии. Регистрационный номер № ЛС-002722. ЯНТ является естественным метаболитом организма человека, животных и растений. Препараты ЯНТ также относятся к малоопасным веществам, не обладают способностью к кумуляции. ЯНТ способна устранять или уменьшать метаболический ацидоз [55;61].

Таким образом, мотивацией для формирования темы данного исследования были следующие аргументы:

1. Мышечная дисфункция при ХОБЛ играет большую роль в клинике заболевания, особенно в период обострения;
2. На сегодняшний день нет предложенных лекарственных средств для коррекции этого системного проявления ХОБЛ;
3. Имеются теоретические предпосылки, что в развитии мышечной дисфункции большая роль принадлежит нарушению митохондриальных процессов;
4. Фундаментальные исследования, поддержанные практическим опытом, свидетельствуют о клинической эффективности препаратов – регуляторов энергетического обмена, содержащих янтарную кислоту при митохондриальной дисфункции;
5. До настоящего времени не было опыта применения янтарной кислоты для коррекции мышечной дисфункции при ХОБЛ.

Глава II. КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе отделения пульмонологии Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница» (главный врач – М.А. Лукашов).

Проведено сравнительное открытое нерандомизированное проспективное исследование клинической эффективности препарата янтарной кислоты в параллельных группах у пациентов с ХОБЛ высокого риска с большим количеством симптомов в период обострения (GOLD 2011) [21].

2.1. Характеристика клинических групп

В исследование включено 173 пациента с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней по спирометрической классификации GOLD в обострении.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты, находящиеся на стационарном лечении;
- Возраст пациентов от 40 до 70 лет;
- Добровольное согласие пациента на участие в исследовании;
- Пациенты с установленным ранее диагнозом хронической обструктивной болезни легких тяжелой или крайне тяжелой степеней по спирометрической классификации GOLD, с большим количеством симптомов (GOLD 2011) [21], имеющие проявления обострения заболевания при включении в исследование.

Критерии исключения из исследования:

- Непроходимость по критериям включения;
- Отказ субъекта от выполнения протокола исследований;
- Участие в других клинических испытаниях лекарственных средств давностью менее 3 месяцев;
- Онкологические заболевания;
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в обострении;
- Злоупотребление алкоголем, наркотическая или лекарственная зависимость;
- Психические расстройства, могущие оказать влияние на согласие больного

участвовать в исследовании;

- Применение лекарственных средств без осведомленности врача – исследователя;
- Наличие пневмоний на фоне хронической обструктивной болезни легких или воспалительного процесса другой локализации;
- Тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости, имплантированный ЭКС;
- Наличие туберкулеза или системных заболеваний соединительной ткани;
- Анемия тяжелой степени тяжести;
- Отрицательная динамика респираторных симптомов.

В исследование были включены пациенты только мужского пола. Все они являлись активными курильщиками с индексом курения превышающим 20 пачка/лет.

При поступлении в стационар пациентов, которые бы соответствовали критериям включения и исключения, распределяли на 2 группы:

- Группа 1 n=101, средний возраст – $57,5 \pm 0,64$ лет; в ней проводилась стандартная терапия обострения;
- Группа 2 n=72, средний возраст – $55,96 \pm 0,81$, в ней стандартная терапия обострения была дополнена лекарственным средством «Янтарь-антитокс» в течение 14 дней по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день после еды.

Также нами дополнительно с целью получения контрольных (эталонных) значений в рамках настоящего исследования однократно были обследованы 67 практически здоровых добровольцев обоего пола без диагностических критериев ХОБЛ в возрасте от 22 до 28 лет (группа 3, средний возраст $23,16 \pm 0,16$ лет). Условия включения этих обследуемых: отсутствие кашлевого анамнеза, бронхита, бронхиальной астмы, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение последних трех месяцев, нормальные показатели функции внешнего дыхания по данным спирографии, а также положительное отношение к исследованию.

2.2. Критерии диагностики

Диагноз, а также соответствие каждого пациента степени тяжести хронической обструктивной болезни легких устанавливались на основании критериев, изложенных в документе GOLD 2011, и Федеральной программы по ХОБЛ, 2004 г. [82].

Ключевые симптомы, используемые при постановке диагноза ХОБЛ:

- одышка: прогрессирующая, персистирующая;
- хронический кашель;
- хроническая продукция мокроты;
- действие факторов риска в анамнезе:
 - промышленная пыль и химикаты,
 - курение и табачный дым,
 - дым домашних отопительных приборов и гарь от приготовления пищи;
- необратимость бронхообструкции;
- обструктивные изменения при оценке ФВД;
- при клиническом обследовании – удлиненная фаза выдоха в дыхательном цикле, над легкими – при перкуссии легочный звук с коробочным оттенком, при аускультации легких – ослабленное везикулярное дыхание, рассеянные сухие хрипы;
- при рентгенографии грудной клетки – исключение заболеваний, проявляющихся аналогичными клиническими симптомами.

Для оценки степени тяжести ХОБЛ использовались критерии диагностики ATS/ERS, 2004 [167] (табл.1).

Таблица 1

Спирометрическая классификация ХОБЛ по степени тяжести

Степень	Характеристика
I. Легкая	✓ $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$
	✓ $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должных величин
	✓ Хронический кашель и продукция мокро-

	ты обычно, но не всегда
II. Среднетяжелая	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$ ✓ $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должных величин ✓ Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда.
III. Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$ ✓ $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должных величин ✓ Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда.
IV. Крайне тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> ✓ $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$ ✓ $ОФВ_1 < 30\%$ от должных величин ✓ $ОФВ_1 < 50\%$ от должных величин в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью.

Примечания:

- Все значения $ОФВ_1$ в классификации ХОБЛ относятся к постбронходилатационным.
- Дыхательная недостаточность: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) менее 8,0 кПа (60 мм рт.ст.) в сочетании или без $PaCO_2$ более 6,0 кПа (45 мм рт.ст.).

Обострение ХОБЛ и его тип диагностировались в соответствии с общепринятыми «Виннипегскими» критериями [82] и отмечались в ИРК пациентов.

● Основные критерии:

- - появление гнойной мокроты;
- - увеличение объема мокроты;
- - усиление одышки;

● Дополнительные критерии:

- - усиление хрипов в легких;

- - усиление кашля;
- - лихорадка;
- - увеличение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений

на 20% по сравнению с исходными показателями.

Типы обострения ХОБЛ, используемые в работе:

I тип – имеются все 3 основных симптома;

II тип – имеются 2 из 3 основных симптомов;

III тип – имеется только 1 из основных симптомов и какой-либо дополнительный симптом.

В предыдущих версиях доклада GOLD рекомендации по лечению ХОБЛ базировались только на спирометрической классификации. Но уже известно, что только по $ОФВ_1$ невозможно адекватно оценить состояние пациента, поэтому при разработке плана лечения ХОБЛ стабильного течения следует также рассматривать индивидуальную клиническую картину заболевания и учитывать риск развития обострений.

Таблица 2

Индивидуальный подход к оценке состояния пациента выглядит так (GOLD 2011) [21]:

Категория пациентов	Характеристики	Спирометрическая классификация	Число обострений в год	mMRS	CAT
A	Низкий риск, меньше симптомов	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	≤ 10
B	Низкий риск, больше симптомов	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск,	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	≤ 10

	меньше сим- птомов				
D	Высокий риск, больше сим- птомов	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

(При оценке степени риска, выбираем **наивысшую степень** в соответствии с классификацией GOLD ограничения скорости воздушного потока или с частотой обострений в анамнезе.)

2.3. Методы исследования

Обследование пациентов включало комплекс мероприятий: сбор анамнеза, проведение цито-биохимического метода исследования активности СДГ в лимфоцитах периферической крови, функциональные и лабораторные методы, клиническое обследование. Предполагалось также проведение клинико-фармакологического исследования и статистической обработки полученных результатов.

2.3.1. Клинико-анамнестическое обследование

Клиническое обследование больных было проведено на базе многопрофильного стационара. На включенных в исследование пациентов заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), где указывались данные анамнеза, физикальных данных, а также результатов проводимого исследования.

Всем больным проводилась оценка анамнеза жизни и заболевания. В оценке анамнеза внимание привлекало выявление наличия основного фактора риска ХОБЛ – курения. Рассчитывался индекс курящего человека (ИК) [71].

$$\text{ИК(пачка/лет)} = (\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения(годы)}) / 20.$$

Оценка респираторных симптомов проводилась по шкале, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелевым (2003) [13] (табл. 3).

Оценка выраженности респираторных симптомов в баллах

Симптомы	1	2	3	4
Кашель	Только утром	Редкие эпизоды (2-3) в течение дня	Частые эпизоды (более 3 раз) в течение дня.	
Хрипы	Единичные, исчезающие при покашливании	Единичные, постоянные	Множественные, постоянные	
Количество отделяемой мокроты	Скудное количество, непостоянный симптом	Скудное количество, постоянно	Умеренное количество (до 50 мл) в течение дня	Более 50 мл в течение дня
Ночное удушье	Иногда	1 раз в неделю	Ежедневно	

Для оценки нарушений физической активности, связанной с выраженностью одышки, был использован популярный в пульмонологии вопросник - шкала Medical Research Council Dyspnoea Scale [139]. Этот вопросник, согласно рекомендациям GOLD 2011, хорошо соотносится с другими методами оценки состояния здоровья и позволяет прогнозировать риск смерти.

Симптомы оценивались при поступлении, а также на 14-16 день пребывания пациентов в стационаре.

Также нами учитывалось и число эпизодов обострения ХОБЛ на протяжении предшествующих госпитализации 12 месяцев.

2.3.2. Лабораторные исследования

У исследуемых пациентов при поступлении в стационар, а также на 14-16 дни терапии выполнялся общий анализ периферической крови, общий клинический анализ мокроты и бактериологическое исследование мокроты.

2.3.3. Заполнение медицинских вопросников специального назначения

В рамках работы проводилось заполнение медицинских вопросников специального назначения: HADS и самоопросника депрессий CES-D. Согласно глобальной стратегии GOLD 2011 симптомы депрессии и/или тревожности заслуживают специальных вопросов при сборе анамнеза, поскольку при ХОБЛ именно такие симптомы обычны и ассоциируются с повышенным риском обострений и ухудшением общего состояния пациентов.

2.3.3.1. Оценка тяжести состояния пациента по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS)

1. Шкала разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaitth в 1983г. для того чтобы было удобно выявлять и оценивать в клинической практике тяжесть депрессии и тревоги, шкала адаптирована и валидизирована для использования в России М.Ю. Дробижевым в 1993г. HADS относится к субъективным шкалам. Бланк шкалы выдается для самостоятельного заполнения пациенту [138].

2. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: "тревога" и "депрессия". Каждому из включенных утверждению соответствует 4 варианта ответа, которые отражают градации выраженности признака и кодируются по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) [117].

При интерпретации результатов учитывается уже суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений:

- 0-7 – "норма" (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8-10 – "субклинически выраженная тревога / депрессия";
- 11 и выше – "клинически выраженная тревога / депрессия".

2.3.3.2. Оценка выраженности депрессивного расстройства по самоопроснику CES-D

В качестве скринингового инструмента по выявлению депрессивного расстройства также используется опросник CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), разработанный в США в 1977 г. Сегодня это наиболее часто используемый в мире для проведения эпидемиологических исследований депрессии метод оценки. Опросник был переведен и валидизирован в России [11]. Преимуществом данного опросника является удобство использования: опросник заполняется самим пациентом, его заполнение занимает всего около 5 минут. Если пациент набирает 19 и более баллов, то он страдает депрессивным расстройством: легкие депрессии 19-26 баллов выраженные депрессии – более 26 баллов.

2.3.4. Функциональное обследование

2.3.4.1. Оценка толерантности к физической нагрузке и мышечной силы

Согласно GOLD 2011 объективно измеренное снижение толерантности к физической нагрузке по величине уменьшения максимального расстояния, пройденного пациентом в привычном для него темпе или в процессе лабораторного тестирования с возрастающей нагрузкой. Является информативным показателем ухудшения состояния здоровья пациента и прогностическим фактором.

1. Для документации данных степени снижения переносимости пациентами физической нагрузки всем им в день поступления, и на 14-16 день госпитализации проводилась шаговая проба по стандартному протоколу [72]. Обследуемым предлагалось ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. Разрешалось при этом останавливаться и отдыхать во время теста, но они должны восстанавливать ходьбу, когда сочтут это возможным. Перед началом и в конце теста оценивались пульс, частота дыхания и сатурация периферической крови кислоро-

дом при помощи напалечного пульсоксиметра. Пациенты прекращали ходьбу при развитии следующих ситуаций: тяжелой одышки, боли в грудной клетке, головокружения, боли в ногах и при снижении SaO₂ до 86%.

2. На контрольных точках проводилась динамометрия мышечной силы групп мышц и расчет показателей процентного отношения мышечной силы к массе тела.

3. На каждом визите измеряли силу дыхательной мускулатуры по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости с применением прибора MicroRPM (Respiratory Pressure Meter), данные выдавались в паскалях.

2.3.4.2. Методы оценки трофологического статуса больных

1. Определение антропометрических показателей (рост в метрах, вес в кг) в динамике.

2. Определение с помощью прибора HBF-400, OMRON индекса массы тела (ИМТ), процентного содержания жировой ткани в организме пациента в динамике.

2.3.4.3. Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания у пациентов проводилось в соответствии с рекомендациями, предложенными Американским Торакальным Обществом [166], используя спироанализатор – «Диамант». Спирометрические показатели оценивались по отношению к должным величинам, учитывая возраст, пол и рост обследуемого. Степень обратимости бронхиальной обструкции рассматривалась после проведения:

- Пробы с ингаляцией β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол 400 мкг) с оценкой бронходилатационного ответа через 15-30 мин.
- Пробы с антихолинергическим препаратом – ипратропия бромид 80мкг с оценкой бронходилатационного ответа через 30-45 мин.

Во внимание принимались постбронходилатационные значения ОФВ₁.

Для исключения кардиального генеза респираторной симптоматики, выявления признаков перегрузки и/или гипертрофии правых отделов сердца при формировании легочного сердца, нарушений ритма сердца проводились ЭКГ в 12 стандартных отведениях и ЭхоКГ.

2.3.5. Цитохимический метод

Исследование состояния энергопродукции клетками (по результатам определения активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови) нами было проведено у 60-ти пациентов, а также у 20-ти добровольцев, не страдающих ХОБЛ.

В настоящее время разработан доступный цито-биохимический метод исследования митохондрий лимфоцитов крови, позволяющий не только обеспечивать сохранность естественной структурной организации митохондриальной сети, через которую осуществляется физиологическая регуляция, но и удовлетворять запросы лабораторной диагностики – надежно регистрировать дисфункции митохондриального аппарата [37;133]. Традиционный цитохимический подход не позволял регистрировать регуляторное действие экзогенной ЯНТ, а также выявлять градации активности СДГ. Выбранный метод подразумевает выявление и оценку распределения темно-фиолетовых гранул формазана, образующихся в лимфоцитах в процессе восстановления нитросинего тетразолия, в формазан в местах активности дегидрогеназ.

Изучение влияния лекарственного средства «Янтарь-антитокс» в комбинированной фармакотерапии на ферментную активность лимфоцитов периферической крови нами было проведено у 20-ти пациентов. У этих пациентов происходила нормализация показателей ферментативной активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови.

Цито-биохимическое определение активности СДГ в лимфоцитах крови.

Активность СДГ лимфоцитов крови больных определяли новым цито-биохимическим методом, предложенным Кондрашовой М.Н. [37;133]. Метод

позволяет зарегистрировать не единственный показатель активности СДГ, как при традиционном цитохимическом варианте, а комплекс показателей, на основе которых рассчитывали активность СДГ, с учетом особенностей её регуляции *in vivo*. От каждого обследуемого готовили 4 мазка крови, взятой из пальца.

Приготовление мазков крови. Для приготовления мазков использовали кровь, взятую из пальца без антикоагулянта. Требуется для анализа по данной методике забор всего 3-4 капель крови. Процедура происходит после получения согласия пациентов утром (между 8-00 и 9-00 ч) натошак из концевой фаланги безымянного или среднего пальца руки. На предметные одноразовые стекла фирмы ‘Menzel – Glaser’ (Germany) наносили по 5 мкл крови и делали тонкие мазки.

Фиксация. Свежеприготовленные мазки периферической крови фиксировались в течение 30 секунд 60% ацетоном (ОСЧ 9-5, Химмед Москва), с добавлением буферного раствора 10 мМ HEPES, при комнатной температуре, pH 5,2 - 5,4: ацетон : вода (3:2), инкубировали в 4-х средах соответствующего состава в течении 1 часа при 37°C. Этот прием позволяет получить индивидуальную характеристику состояний СДГ каждого пациента и представить в форме уникального комплекса цито-биохимических показателей - специфических паттернов. Потом ополаскивали дистиллированной водой, высушивали при комнатной температуре на воздухе. Допускается многократное использование раствора в течение 1 месяца. Фиксирующий раствор рекомендуется хранить в склянке с притертой стеклянной крышкой, без попадания яркого света, при комнатной температуре.

Проведение реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Реакцию восстановления проводили на мазках в цито-биохимической среде с различными добавлениями при инкубации в течение 1 часа при 37°C, pH - $7,2 \pm 0,05$. Основная среда для инкубации содержит 125 мМ KCl, осч (Реахим, Донецк), 10 мМ HEPES (Sigma), 1,22 мМ нитросинего тетразолия хлорида (Dudley Chemical Corporation). Добавки к основной среде: янтарная кислота (ЯНТ) 5 мМ (Succinic acid, Sigma), ингибитор СДГ малоновая кислота (МАЛ) 5 мМ (Malonic

acid, Sigma), изолимонная кислота (ИЗЛ) 5 мМ (трео-Ds(+)) монокалиевая соль изолимонной кислоты (природная форма) ИБФМ РАН, Пушкино). После проведения инкубации мазки промывались дистиллированной водой, докрашивались ядра клеток нейтральным красным 0,5% (чда) в течение 8 мин, затем снова промывались дистиллированной водой.

Микроскопирование. Мазки после развития окраски НСТ микроскопировали под масляной иммерсией на микроскопе Axio Scope A1 («Carl Zeiss», Германия), при увеличении 6,3x100/1,30, соединенном с цифровым фотоаппаратом Canon PowerShot G1 X (Япония). С мазков крови под микроскопом выбирали 30 лимфоцитов, их видеософотографии, сделанные через красный фильтр, помещали на один планшет в компьютере и всю картину подвергали количественному морфометрическому анализу с помощью программы ImageJ, версия ImageJ 1.46a (National Institutes of Health, США).

В качестве характеристики активности фермента в клетках автоматически определяли площадь продукта реакции – формазана, интенсивность которой превышала по оптической плотности определенный фоновый уровень. Величины активностей можно выражать в разных единицах: общей площадью окраски, средней величиной на клетку, средней площадью окрашенного объекта, или другим способом. В данной работе результаты обсчета выражены в средней площади окраски объекта (S), полученной делением общей окрашенной площади на число объектов. Интенсивность восстановления НСТ лимфоцитами выражали в $\mu\text{м}^2/\text{лимфоцит}$.

2.3.6. Клинико-фармакологическое исследование

Общее описание проекта

Настоящее исследование было посвящено изучению влияния РЭО «Янтарь-антитокс» на купирование обострения ХОБЛ 3-4 степени по спирометрической классификации GOLD у пациентов высокого риска обострений с большим количеством симптомов и влияния препарата на силовые характеристики скелетной мускулатуры через воздействие на быстрый энергетический кластер

митохондрий в миоцитах, а также на энергетический потенциал лимфоцитов периферической крови.

До назначения терапевтического курса происходило подробное информирование пациентов, получение их информированного согласия на участие в исследовании. Побочных реакций на прием лекарственного средства зафиксировано не было. Клинико-фармакологическое исследование проводилось на базе отделения пульмонологии Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница».

Цель исследования: оценка терапевтической эффективности комплексного лечения обострения ХОБЛ 3-4 степени по спирометрической классификации GOLD (у пациентов с высоким риском обострений и большим количеством симптомов) при добавлении в стандартный протокол лечения регулятора энергетического обмена в митохондриях – янтарной кислоты, входящей в состав зарегистрированного лекарственного средства «Янтарь-антитокс».

Исследование проводилось в дизайне проспективного открытого сравнительного нерандомизированного исследования клинической эффективности препарата янтарной кислоты в параллельных группах. Перед началом исследования нами было получено устное согласие пациентов, а также проводилась оценка их соответствия критериям включения/ исключения, приведенным выше.

Пациенты были распределены по нему на основную группу и группу сравнения. В основной группе стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ дополнялся лекарственным средством «Янтарь-антитокс» по 0,5 г 3 раза в день внутрь в течение 14 дней. Группа сравнения велась на стандартном протоколе лечения обострений ХОБЛ, в соответствии с Федеральным руководством от 2004 г. [82].

- Группа 1: n=101, средний возраст- 57,5±0,64 лет;
- Группа 2: n=72, средний возраст – 55,96±0,81 лет.

Проспективное наблюдение

Наблюдение за больными длилось в течение 14-16 дней их нахождения в стационаре (сроки наблюдения обусловлены длительностью пребывания пациентов в стационаре). Пациентам группы 2 на первом визите был назначен «Янтарь-антитокс» по 0,5 г - 1 таблетка 3 раза в день на 14-16 дней. Каждый день при этом во время осмотра пациента проводилось комплексное расценивание состояния здоровья пациента, переносимость и эффективность выбранного курса терапии, решался вопрос о продолжении или прекращении приема «Янтарь-антитокса».

Визит 1:

- Получение информированного согласия у пациентов на участие в клинико-фармакологическом исследовании.
- Сбор анамнеза, оценка клинического статуса, осмотр пациента, на момент включения в исследование.
- Дообследование пациента с целью уточнения диагноза: ЭКГ, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ЭхоКГ, по показаниям – фиброгастроскопия, фибробронхоскопия.
- Распределение больных в группу 1 или 2.
- Проведение спирографии с пробами на обратимость бронхообструкции.
- Проведение теста с 6-минутной ходьбой.
- Оценка трофологического статуса.
- Оценка силы дыхательной мускулатуры по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости.
- Проведение кистевой и становой динамометрии.
- Заполнение медицинских вопросников специального назначения (оценка психологического статуса больного).
- Назначение терапии обострения ХОБЛ.
- Забор периферической крови для цито-биохимического определения активности СДГ в лимфоцитах.
- Заполнение соответствующих полей в ИРК.

Визит 2:

- Осмотр пациента, оценка клинического статуса на момент выписки из стационара.
- Проведение теста с 6-минутной ходьбой.
- Выполнение спирографии с пробами на обратимость бронхообструкции.
- Оценка трофологического статуса.
- Оценка силы дыхательной мускулатуры по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости.
- Проведение кистевой и становой динамометрии.
- Заполнение медицинских вопросников специального назначения (оценка психологического статуса больного).
- Забор периферической крови у пациентов, в лечение которых было введено лекарственное средство «Янтарь-антитокс», для цито-биохимического определения активности СДГ в лимфоцитах .
- Заполнение соответствующих полей ИРК.
- Назначение пациентам из основной группы препарата «Янтарь-антитокс» по 0,5 г 3 раза в день сроком на 1 месяц.

Преждевременный выход пациента из программы (предполагался при возникновении следующих ситуаций):

- При несоблюдении пациентом требований программы исследования.
- Отказ пациента от участия в программе.
- В случае, когда участие в программе наносило вред здоровью пациента.

2.3.7. Методы лечения

Лекарственное лечение обострения ХОБЛ в группе 1 проводилась по стандартной схеме – в соответствии с Федеральным руководством 2004 г. [82], рекомендациями стратегии GOLD: короткий курс системных глюкокортикостероидов, бронхолитическая, мукорегуляторная терапия, по показаниям – анти-

бактериальная. Группа 2 состояла из пациентов, у которых стандартный протокол лечения был дополнен препаратом – регулятором энергетического обмена – «Янтарь-антитоксом». Препарат является представителем фармакотерапевтической группы регуляторов энергетического обмена и разрешен в РФ к применению в клинической практике с 31.05.2001 г.

«Янтарь-антитокс» назначали внутрь по стандартной схеме – каждый день в течение 14 дней по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день после еды. Больные обследовались в день поступления в стационар и на 14 -16 сутки госпитализации. При выявлении у пациентов сопутствующих заболеваний проводилось их этиопатогенетическое и симптоматическое лечение. Все данные о назначении этих препаратов фиксировались в ИРК.

2.3.8. Статистический анализ

Статистические процедуры выполнялись с использованием пакета прикладных программ «STASTICA for Windows 8.0». Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха [$Q_1:Q_2$] (процентили – 25 и 75); а также в виде среднего значения (M) и ошибки среднего значения (m). Применены непараметрические методы статистического анализа. Для сравнения количественных показателей в несвязанных группах нами был использован критерий Манн-Уитни, в зависимых – критерий Вилкоксона. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах применялся критерий Фишера; в случаях, когда частоты были менее 10 – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Анализ связи двух признаков проводился методом Спирмена. Различия считали значимыми при уровне статистической значимости менее 0,05.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ВЗАИМОСВЯЗЬ СИЛОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХОБЛ

Исследована связь силовых характеристик скелетной мускулатуры с вентиляцией легких (применялся корреляционный анализ двух признаков). Оказалось, что скоростные характеристики легочной вентиляции ($ОФВ_1$, $ФЖЕЛ/ОФВ_1$) находятся в прямом соотношении с силой отдельных мышечных групп, не принимающих участие в акте дыхания (мышцы кистей, спины). Ингаляции короткодействующих бронходилататоров не влияли на проявления этой зависимости (табл. 4).

Таблица 4

Взаимосвязь силовых показателей скелетной мускулатуры с вентиляционными характеристиками легких при ХОБЛ 3-4 степени по спирометрической классификации GOLD в период обострения (корреляции по Спирмен; $n=173$)

Анализируемые пары (Динамометрия ↔ клинический показатель)	r	p
Левая кисть, кг ↔ $ОФВ_1$	0,64	0,00005
Левая кисть, кг ↔ $ОФВ_1$ после бронходилатации	0,41	0,002
Правая кисть, кг ↔ $ОФВ_1$	0,45	0,0007
Правая кисть, кг ↔ $ОФВ_1$ после бронходилатации	0,42	0,002
Становая сила, кг ↔ $ОФВ_1$	0,65	0,00003
Становая сила, кг ↔ $ОФВ_1$ после бронходилатации	0,43	0,001
Левая кисть, кг ↔ $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после бронходилатации	0,38	0,01

У практически здоровых лиц контрольной группы взаимосвязи силовых показателей скелетной мускулатуры с вентиляционными характеристиками легких не было (табл. 5).

Таблица 5

Анализ взаимосвязи силы скелетной мускулатуры с вентиляцией легких у практически здоровых (корреляции по Спирмен) (контрольная группа; n= 40)

Анализируемые парные показатели	r	p
Сила мышц левой кисти, кг. ↔ ФЖЕЛ	0,04	>0,05
Сила мышц спины, кг. ↔ ФЖЕЛ	0,01	>0,05
Сила мышц правой кисти, кг. ↔ ФЖЕЛ	0,02	>0,05
Сила мышц левой кисти, кг. ↔ ОФВ ₁	0,1	>0,05
Сила мышц правой кисти, кг. ↔ ОФВ ₁	0,01	>0,05
Сила мышц спины, кг. ↔ ОФВ ₁	0,1	>0,05
Сила мышц спины, кг. ↔ ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,1	>0,05
Сила мышц спины, кг. ↔ ЖЕЛ	0,02	>0,05

Следовательно, при ХОБЛ на показатели бронхиальной обструкции при ХОБЛ оказывает влияние состояние силовых характеристик скелетной мускулатуры. Сила скелетной мускулатуры взаимодействовала при ХОБЛ не только с показателями внешнего дыхания, но и с другими клиническими проявлениями болезни. Средней и высокой степенью корреляций с высоким уровнем «р»-значимости нами характеризовалась связь динамометрических показателей скелетных мышц с клиническими проявлениями обострений ХОБЛ: частота дыхания, одышка, темп сердечных сокращений, проходимая дистанция в 6МШТ, сатурация крови кислородом, величина индекса BODE (табл. 6).

Таблица 6

Взаимосвязь силовых показателей скелетной мускулатуры с клиническими характеристиками ХОБЛ III-IV степени в период обострения (корреляции по Спирмен; n= 173)

Анализируемые пары (Динамометрия ↔ клинический показатель)	r	p
Становая сила, кг ↔ Одышка по шкале MRS (баллы)	-0,36	0,002
Правая кисть, кг ↔ Дистанция в 6 МШТ (м)	0,44	0,001
Левая кисть, кг ↔ Дистанция в 6 МШТ (м)	0,59	0,0003
Становая сила, кг ↔ Дистанция в 6 МШТ (м)	0,65	0,00004
Правая кисть, кг ↔ ЧД в 1 мин до 6 МШТ	-0,42	0,002
Правая кисть, кг ↔ ЧД в 1 мин после 6 МШТ	-0,41	0,0005
Левая кисть, кг ↔ ЧД в 1 мин до 6 МШТ	-0,41	0,001
Левая кисть, кг ↔ ЧД в 1 мин после 6 МШТ	-0,47	0,00006
Становая сила, кг ↔ ЧД в 1 мин до 6 МШТ	-0,46	0,0005
Становая сила, кг ↔ ЧД в 1 мин после 6 МШТ	-0,49	0,00003
Правая кисть, кг ↔ ЧСС в 1 мин после 6 МШТ	-0,39	0,003
Левая кисть, кг ↔ ЧСС в 1 мин до 6 МШТ	-0,47	0,0003
Левая кисть, кг ↔ ЧСС в 1 мин после 6 МШТ	-0,56	0,00001
Становая сила, кг ↔ ЧСС в 1 мин до 6 МШТ	-0,48	0,0003
Становая сила, кг ↔ ЧСС в мин после 6 МШТ	-0,54	0,00003
Правая кисть, кг ↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,4	0,005
Правая кисть, кг ↔ SaO ₂ после 6 МШТ	0,57	0,0002
Левая кисть, кг ↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,45	0,001
Левая кисть, кг ↔ SaO ₂ после 6 МШТ	0,68	0,00001
Становая сила, кг ↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,67	0,00001
Становая сила, кг ↔ SaO ₂ после 6 МШТ	0,61	0,00001
Становая сила, кг ↔ Индекс BODE (баллы)	-0,36	0,0001

Тонометрический показатель, измеренный на уровне ротовой полости в фазу выдоха, отражающий состояние дыхательных мышц, при ХОБЛ III-IV степени демонстрировал связь со скоростными характеристиками легочной вентиляции, с переносимостью пациентами физической нагрузки (табл.7).

Таблица 7

Взаимосвязь силовых показателей дыхательных мышц (тонометрические показатели в фазу выдоха) с клиническими проявлениями ХОБЛ III-IV степени в период обострения (корреляции по Спирмен; n= 173)

Анализируемые пары		r	p
Максимальное усилие выдоха, Па	↔ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,33	0,01
	↔ ОФВ ₁	0,56	0,00001
	↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,52	0,0005
	↔ Дистанция, в 6 МШТ	0,44	0,001

Тонометрические показатели в ротовой полости при максимальном усилии выдоха положительно коррелировали с силовыми характеристиками скелетной мускулатуры (табл.8).

Таблица 8

Взаимосвязь силовых показателей дыхательной мускулатуры (тонометрические показатели в фазу выдоха) с силовыми характеристиками других мышечных групп (корреляции по Спирмен; n= 133)

Анализируемые пары		r	p
Максимальное усилие выдоха, Па	↔ Правая кисть, кг	0,32	0,0002
	↔ Становая сила, кг	0,33	0,0001
	↔ Левая кисть, кг	0,38	0,000007

Вывод. Силовые характеристики скелетных мышц при тяжелой ХОБЛ находятся в прямой взаимосвязи с силой дыхательных мышц, значениями ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, дистанцией, проходимой пациентом в 6МШТ, показателем сатурации кислорода и связаны обратным соотношением с темпом сердечных сокращений, частотой дыхания и с индексом BODE.

3.2. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С МЫШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ

3.2.1. Активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови при обострении ХОБЛ тяжелой степени

Достаточно чувствительным методом функциональной оценки энергетического статуса организма является цитохимическое исследование активности СДГ лимфоцитов, которые выступают в качестве метаболического зеркала тканей [56;85]. Индивидуальная характеристика человека представляется комплексом цитобиохимических показателей. Они составляют специфический паттерн (узор) личности.

В данной работе использовали цитобиохимический метод определения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ). В исследовании СДГ применен новый принцип подбора состава реакционной среды, обеспечивающего максимальное выявление активации фермента при возбуждении адреналином благодаря сохранению минимальной активности в покое. Высокая физиологическая чувствительность метода позволяет выявить существование подгрупп с разным уровнем покоя или возбужденности среди обследуемых [37;51;84]. Согласно авторам метода, при интерпретации состояния СДГ, информативным показателем тяжести патологии и степени её коррекции является именно доля индивидуальных состояний активности СДГ (паттернов) внутри группы. Метод позволяет выявлять следующие состояния активности СДГ: «покой», «активация», «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием».

В физиологических условиях (норма) активность СДГ характеризуется, в основном, состояниями «покой» и «активация». В условиях реализации компенсаторно-адаптивных реакций организма - состоянием «гиперактивации», срыв адаптационного потенциала - состоянием «гиперактивация с ингибированием». Для выявления двух последних состояний в среду инкубации включали изолимонную кислоту (ИЗЛ). Типичные паттерны и состав сред инкубации

мазков крови представлены на рисунке 1. При микроскопировании мазка находили 30 лимфоцитов, в каждом из которых измеряли общую площадь гранул формазана (S , мкм^2) с помощью микроскопа «AxioScope A1» (CarlZeiss) и программы обработки цифровых изображений ImageJ. Интенсивность восстановления НСТ лимфоцитами выражали в $\text{мкм}^2/\text{лимфоцит}$ (рис.1).

Контрольную группу для исследования активности СДГ в лимфоцитах крови составили 20 практически здоровых мужчин - добровольцев, идентичных по возрасту больным ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ в данном исследовании представлены двумя группами. Группа сравнения – пациенты, у которых лечение обострения ХОБЛ проводилось согласно стандартному регламенту (40 пациентов). Основная группа – пациенты стандарт лечения обострения ХОБЛ дополнен лекарственным средством «Янтарь-антитокс» (20 пациентов).

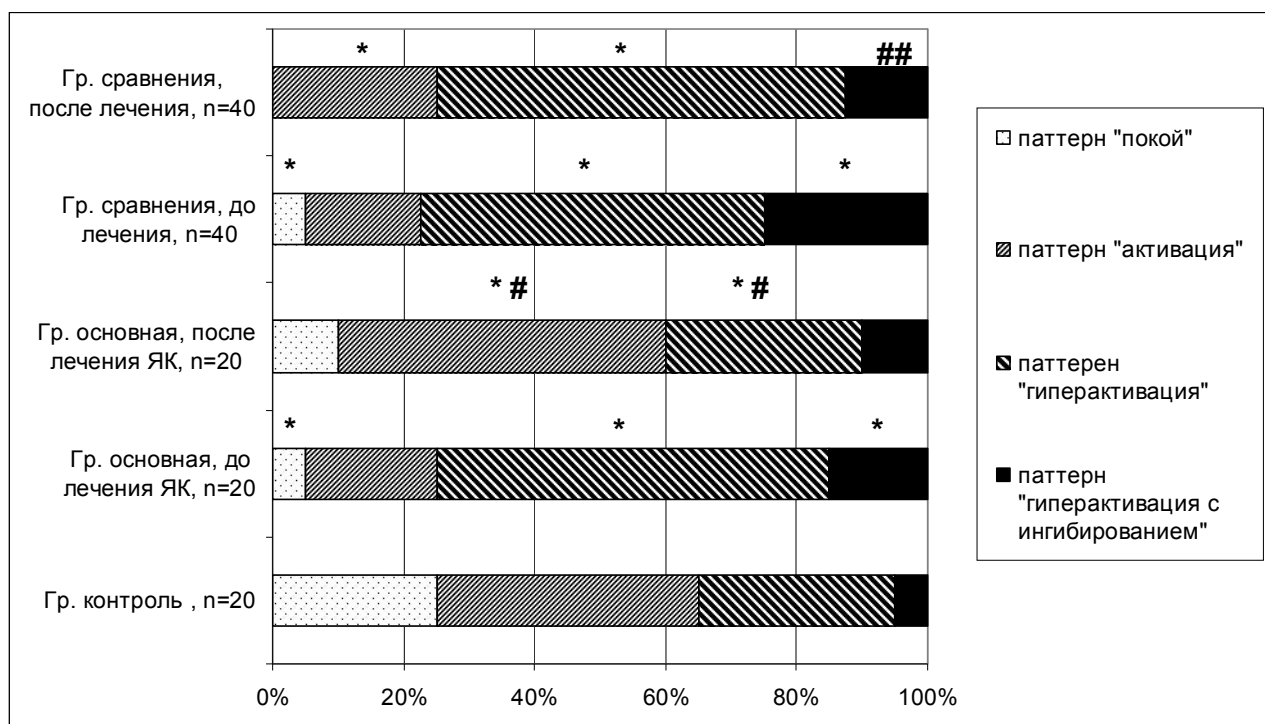
В группе контроля в спектре состояний активности СДГ лимфоцитов преобладали лица, прежде всего, с состояниями «покой» и «активация», в меньшей мере «гиперактивация», что соответствовало типичным вариантам функционального состояния системы энергопродукции организма в физиологических условиях (в норме) [37;133] (рис.1).

Состояния покоя по активности СДГ, авторы методики рассматривают как указание на латентное или "спящее" состояние СДГ - глубокий покой. Оно соответствует физиологическим представлениям о реципрокном попеременном включении - выключении симпатической и парасимпатической регуляции в организме при активности и покое соответственно, что соответствует принципу "все или ничего". Состояние СДГ у обследуемых с более высокой активностью определяется как физиологическая активация. Оно наблюдается при нормальном физиологическом состоянии организма и отражает большую выраженность симпатической регуляции. Выявлялась также «гиперактивация», «гиперактивация с ингибированием». В основе обоих случаев может лежать ослабление энергетической регуляции дыхания в митохондриях. Результаты, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что процентные доли четырех состояний активности СДГ лимфоцитов крови больных ХОБЛ в различных про-

порциях представлены внутри каждой из обследуемых групп. Согласно авторам метода, при интерпретации состояния СДГ, информативным показателем тяжести патологии и степени её коррекции является именно доля индивидуальных состояний активности СДГ (паттернов) внутри группы.

Рисунок 1

Соотношение состояний активности СДГ в лимфоцитах крови больных ХОБЛ и группы контроля, выявленные цито-биохимическим методом



* статистически значимое отличие от гр. контроль ($p < 0,05$)

статистически значимое отличие от гр. основная, до лечения ЯК ($p < 0,05$)

статистически значимое отличие от гр. сравнения, до лечения ($p < 0,05$)

Показано, что пропорции состояний активности СДГ лимфоцитов у больных группы сравнения и основной группы до лечения были хорошо сопоставимы. Характерным было преобладание состояний «активация», «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» (18% и 20%, 53% и 60%, 25% и 15% соответственно), что статистически значимо превышало долю соответствующих состояний в группе контроля ($p < 0,05$). Состояние «покой» было выявлено лишь у 1 и 2 пациентов (группы сравнения и основной группы соответственно). Такой спектр состояний активности СДГ соответствовал статусу организма, энергопродукция которого вероятно нарушена патологическим процессом – ХОБЛ.

После лечения больных основной группы статистически значимо, по сравнению с состоянием до лечения, увеличивалась доля лиц с паттернами «активация» при одновременном значимом уменьшении доли больных с паттернами «гиперактивация». Доля больных с паттернами «гиперактивация с ингибированием» незначительно снижалась. Пациентов с состоянием «покой» стало двое (до лечения – один). Такая направленность сдвигов в спектре состояний активности СДГ у больных основной группы свидетельствовал о том, что экзогенная янтарная кислота, поступающая в организм в составе препарата «Янтарь-антитокс», активно способствовала устранению ингибирования СДГ. Ингибирование СДГ является характерным признаком угнетения митохондриального аппарата при любых повреждающих воздействиях на организм [38] и выявлено в скелетных мышцах при ХОБЛ [131]. В группе сравнения после лечения (рис. 1) отсутствовали пациенты с состоянием активности СДГ «покой» (до лечения их было двое), а также были выявлены тенденции к дальнейшему увеличению доли пациентов с состоянием СДГ «активация» и «гиперактивация». Доля больных с состоянием «гиперактивация с ингибированием», как и в основной группе, проявляла тенденцию к уменьшению. Направленность сдвигов спектра состояний активности СДГ лимфоцитов больных группы сравнения указывал

на то, что стандартная медикаментозная терапия не способствовала устранению ингибирования СДГ лимфоцитов крови, индуцированных обострением ХОБЛ.

В основной группе, разделяя пациентов по четырем цитобиохимическим паттернам по уровню активности СДГ в лимфоцитах периферической крови, до лечения, и после лечения, сравнивая эти уровни между собой в обеих группах по критерию Уилкоксона, получили явный положительный эффект от терапии $p=0,023$. В группе сравнения получили, что у 50% наблюдаемых пациентов прослеживается положительная динамика по СДГ активности, а у 50% такой динамики нет, то есть либо на том же уровне, либо даже ниже (2 пациента).

В группе из 20-ти пациентов с обострением ХОБЛ, которые были пролечены с добавлением в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» при поступлении было 5 человек – 25% от общего числа с цитобиохимическим паттерном «покоя» и «активации» по СДГ активности и 15 – 75% с паттернами «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием». По окончании курса лечения (14 дней) у 12 пациентов – 60% от общего числа наблюдали паттерны «покоя» и «активации» и у 8 – 40% паттерны «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием». Значимость различий по этому признаку (паттернам «покоя» и «активации») в ходе анализа частот проверялась с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йетса. Были получены статистически значимые различия ($p=0,02$) по увеличению количества пациентов в состоянии «покоя» и «активации» по активности СДГ.

Сопоставляя между собой цитобиохимические паттерны в группе добровольцев и в группе пациентов с обострением ХОБЛ, до начала лечения по Манн-Уитни, получили $p=0,0019$, что говорит о статистически значимом различии между собой этих групп. Значимость различий по этому признаку (состоянию активности СДГ без указаний на ослабление энергетической регуляции дыхания в митохондриях) в ходе анализа частот проверялась с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Получили статистически значимую разницу ($p= 0,0023$).

20 пациентов были пролечены с включением в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс», из них до лечения состояние «покоя» и «активации» системы имели 5 человек – 25%, «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» выявилась в 15 случаях – 75% от общего числа. Сравниваем с группой здоровых добровольцев по уровню активности системы СДГ. По критерию Манн-Уитни получаем $p=0,009$. Значимость различий по этому признаку в ходе анализа частот проверялась с использованием точного критерия Фишера и критерия χ^2 , она получилась статистически достоверной, $p = 0,01$.

После курса лечения с включением в стандартный протокол «Янтарь-антитокс» получили, что у 20 наблюдаемых состояние «покоя» и «активации» было в 12 случаях – 60%, а «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием» в 8 случаях – 40% от общего числа. Сравнение результатов лечения в группе с использованием янтарной кислоты с группой здоровых добровольцев по уровню активности СДГ не выявило различий по цитобиохимическим паттернам (по Манн-Уитни $p \geq 0,05$). Анализа частот

признака также не выявил различий. Таким образом, после лечения с добавлением в стандартный протокол «Янтарь-антитокс», состояние активизации СДГ в лимфоцитах периферической крови стало сопоставимым с показателями группы здоровых добровольцев. Таким образом, включение в схему лечения лекарственного средства «Янтарь-антитокс» приводит к оптимизации энергетического обмена, способствуя тем самым мобилизации энергетических и адаптационных резервов организма.

Вывод. Митохондриальные нарушения при ХОБЛ III-IV степени проявляются изменением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови: по сравнению с контрольной группой паттерны активности СДГ

смещены к «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием». После двухнедельного курса приема внутрь лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту состояние активизации СДГ в лимфоцитах становится сопоставимым с показателями здоровых добровольцев (контрольная группа).

3.2.2. Соотношение паттернов активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови с клиническими характеристиками обострения ХОБЛ

Корреляционный анализ данных (табл. 9) показал, что у пациентов обеих групп до лечения характер корреляционных связей был сходным: значимые положительные связи были выявлены только между состоянием активности СДГ лимфоцитов (паттерны) и динамометрией правой кисти. У пациентов основной группы после лечения сохранились вышеупомянутые статистически значимые позитивные корреляции, но при этом величина коэффициента r увеличилась с 0,38 ($p=0,002$) до 0,76 ($p=0,004$) (абсолютные значения) и с 0,46 ($p=0,02$) до 0,65 ($p=0,02$) (относительные величины) соответственно. Кроме того, появилась новая значимая позитивная корреляция между паттернами и становой динамометрией (относительная величина) $r=0,78$; ($p=0,009$). После лечения в группе сравнения характер взаимосвязей между сопоставляемыми парами показателей существенно не изменился, за исключением того, что статистически значимая корреляция (r) в паре паттерны - динамометрия правой кисти (относительная величина) трансформировалась в отрицательную: от 0,33 ($p=0,02$) до -0,54 ($p=0,01$), соответственно. Это могло указывать на то, что у пациентов, в лечении которых не использовали ЯНТ, в целом сохранялись дисфункции митохондрий (в том числе - ингибирование СДГ), а силовые характеристики скелетных мышц оставались пониженными.

Таблица 9

Корреляционный анализ взаимосвязей между состояниями активности СДГ лимфоцитов крови (паттернами), силовыми характеристиками скелетной мускулатуры у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения

Анализируемые пары	Коэффициент корреляции, <i>r</i>	<i>p</i>
Основная группа, до лечения		
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, кг	0,38	0,002
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, отн. вел.	0,46	0,02
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, кг	0,35	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, отн. вел.	0,24	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow становая динамометрия, кг	0,29	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow становая динамометрия, отн. вел.	0,21	> 0,05
Основная группа, после лечения		
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, кг	0,76	0,004
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, отн. вел.	0,65	0,02
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, кг	0,37	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, отн. вел.	0,87	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow становая динамометрия, кг	0,48	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow становая динамометрия, отн. вел.	0,76	0,009

Группа сравнения, до лечения		
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, кг	0,36	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, отн. вел.	0,34	0,022
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, кг	0,38	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, отн. вел.	0,23	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow станова динамометрия, кг	0,32	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow станова динамометрия, отн. вел.	0,18	> 0,05
Группа сравнения, после лечения		
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, кг	0,48	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow динамометрия правой кисти, отн. вел.	-0,54	0,01
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, кг	0,37	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow динамометрия левой кисти, отн. вел.	0,27	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow станова динамометрия, кг	0,49	> 0,05
Паттерны \leftrightarrow станова динамометрия, отн. вел.	0,74	> 0,05

В физиологических условиях активность СДГ характеризуется, в основном, состояниями «покой» и «активация», в условиях реализации компенсаторно-адаптивных реакций организма - состоянием «гиперактивации», а срыв адаптационного потенциала - состоянием «гиперактивация с ингибированием». Исходя из этого, с целью исследования влияния активности СДГ в митохондриях на клинические проявления ХОБЛ, в том числе функциональные характеристики скелетной мускулатуры, сравнили клинические характеристики в группах с различными уровнями активности СДГ до лечения между собой по Манн-Уитни. Сопоставили клинические показатели при наиболее «физиологичных» паттернах активности СДГ «покой» и «активация» с паттернами «гиперактивация»

ция» и «гиперактивация с ингибированием» до лечения обострения ХОБЛ (таблица 10;11).

Таблица 10

Сравнительная оценка клинических характеристик пациентов с ХОБЛ при паттернах активности СДГ «покой», «активация» и «гиперактивация», «гиперактивация с ингибированием» Me [Q₂₅:Q₇₅]

Клинический показатель	Паттерны активности СДГ	
	Активация (n=15)	Гиперактивация (n=35)
Индекс безжировой массы тела (кг/см ²)	22 (19:23)	18 (17:22)
	p=0,04	
Динамометрия левой кисти (кг)	40 (35:46)	35 (29:40)
	p=0,03	
Динамометрия мышц спины (кг)	80 (60:100)	50 (45:60)
	p=0,03	
	Активация (n=15)	Гиперактивация с ингибированием (n=10)
Безжировая масса тела (кг)	64 (54,5:70)	55 (49:63)
	p=0,04	
	Покой и активация (n=16)	Гиперактивация и гиперактивация с ингибированием (n=45)

Индекс безжировой массы тела (кг/см ²)	22 (19:23)	19 (17:21)
	p=0,04	
Динамометрия мышц спины (кг)	70 (55:100)	50 (45:67)
	p=0,04	

Связь паттернов активности с клиникой ХОБЛ демонстрируют данные, полученные после лечения обострений с включением янтарной кислоты. Сопоставили данные прироста ОФВ₁ у пациентов с положительной динамикой активности СДГ (переход состояния от «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием» к состоянию «покой» и «активация»). В группе с положительной динамикой по уровню активности СДГ произошел статистически значимый прирост показателя ОФВ₁. При отсутствии положительной динамики по цитобиохимическим паттернам активности СДГ констатировали снижение показателя ОФВ₁, несмотря на проводимое лечение (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная оценка групп без положительного результата по активности СДГ и с положительным результатом по активности СДГ после лечения по Манн-Уитни (Me [Q₂₅:Q₇₅])

Клинический показатель	Паттерны по активности СДГ	
	Без положительного результата от лечения по показателю активности СДГ (n=10)	С положительным результатом от лечения по показателю активности СДГ (n=10)
Изменение ОФВ ₁ после лечения (% от должных значений)	-2,5 (-5,7:-1,1)	2,5 (-0,8:7,9)
	p=0,016	

Связь клинического эффекта с нормализацией активности СДГ демонстрируют данные таблицы:10 и 11. После лечения с использованием янтарной кислоты, в группе больных с паттернами «покой» и «активация» и сравнении с

паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» получили в первом случае прирост $ОФВ_1$, во втором – либо снижение, либо отсутствие динамики этого показателя.

Таблица 12

Оценка динамики $ОФВ_1$ при достижении в результате лечения паттернов активности СДГ «покой» и «активация» в сравнении с паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» (Me [Q₂₅:Q₇₅])

Клинический показатель	Паттерны по активности СДГ	
	Покой и активация (n=12)	Гиперактивация и гиперактивация с ингибированием (n=8)
Изменение $ОФВ_1$ после лечения (% от должных значений)	1,3 (-1,2:3)	-3,7 (-8:-2)
	p=0,037	

Полученные в ходе настоящего исследования результаты, свидетельствовали о том, что дополнение стандартного протокола медикаментозного лечения обострений ХОБЛ препаратом «Янтарь-антитокс» существенно улучшало функциональное состояние митохондриального аппарата клеток и этим способствовало коррекции дисфункций скелетных мышц у больных. Механизмы реализации эффекта экзогенной ЯНТ на энергопродукцию клетки, а также пути синтеза эндогенной ЯНТ, активирующиеся в условиях функционального напряжения, представлены в работах [33;38;39;128;134;135].

Вывод. Позитивные проявления паттернов активности СДГ «покой» и «активация» в сравнении с паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» у пациентов с ХОБЛ заключаются в большей безжировой (мы-

шечной) массе тела, большей силой скелетных мышц, увеличением $ОФВ_1$ после лечения обострения ХОБЛ.

3.3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛА И ПРОТОКОЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЯНТАРЬ-АНТИТОКС»

В табл. 13 и 14 представлены в сравнении средние данные изменений клинических характеристик, у пациентов двух когорт: при лечении обострений с использованием стандартного протокола и протокола с добавлением препарата янтарной кислоты. Полученные данные свидетельствуют, что клинический эффект был достигнут у пациентов обеих групп: как при использовании стандартного протокола, так и протокола лечения с добавлением препарата янтарной кислоты. В первом случае возросли значения $ОФВ_1$, улучшилась переносимость физической нагрузки, возросли динамометрические показатели, уменьшилась одышка. Кроме того, снизились значения интегральных показателей, характеризующих состояние пациента – респираторного индекса и BODE – индекса. Изменился психологический статус пациентов – уменьшились проявления депрессии по шкалам специализированных опросников (табл. 14). У больных, получавших «Янтарь-антитокс», наблюдали также положительный эффект: возросла проходимая дистанция в 6 МШТ, уменьшилась ЧДД и ЧСС в минуту до и после выполнения нагрузочного теста, увеличилась SpO_2 , возросла сила скелетной мускулатуры, в том числе сила дыхательной мускулатуры (увеличилось экспираторное давление на уровне ротовой полости). По интегральным оценочным шкалам уменьшился респираторный и BODE индексы, а по психологическому статусу снизились проявления тревоги и депрессии.

Оценку влияния препарата с янтарной кислотой проводили сравнением клинических характеристик после лечения. До лечения сравниваемы клинические данные были идентичны, что подтверждается отсутствием статистически

значимых различий между ними ($p \leq 0,05$) (табл.13). При лечении обострений с включением янтарной кислоты в большей степени возросли значения показателей вентиляции легких – ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, переносимость физической нагрузки (увеличилась дистанция, проходимая пациентами в 6-МШТ), снизился темп сердечной деятельности и частоты дыхания (как до, так и после 6МШТ), больше стали значения сатурации крови кислородом. При лечении янтарной кислотой в большей степени увеличились показатели динамометрии кистей, спины, увеличился показатель экспираторного давления на уровне ротовой полости (следовательно, возросла сила мышц, участвующих в акте дыхания). Одновременно у этих пациентов более значимо снизились интегральные показатели, характеризующие выраженность клинических проявлений: респираторного и BODE индексов (свидетельство более успешного достижения целей лечения).

Таблица 13

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n= 61)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 72)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ФЖЕЛ (% к долж- ным)	52,73 (41,4:62,6)	49,63 (42,4:62,5)	57,95 (48,3:71,4)	60,45 (48,9:70,6)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,01
	p ≤ 0,05		p ≤ 0,05		
	ОФВ ₁ (% к долж-	29 (20,3:35,5)	30,2 (20,8:38,1)	32,95 (23,7:42,1)	

ным показателям)	p=0,04		p ≤ 0,05		
ОФВ ₁ (% к должным показателям)	35,13 (28,2:41,7)	35,13 (28,1:47,6)	40,71 (30,7:49,6)	40,95 (29,1:52,1)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,07
	p ≤ 0,05		p ≤ 0,05		
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	40,7 (35,2:47)	40,5 (32,8:47,3)	48 (37,9:56,4)	45,4 (36,2:55,7)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p ≤ 0,05		p ≤ 0,05		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	330 (270:390)	370 (300:400)	330 (290:360)	415 (360:480)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0003
	p = 0,00003		p = 0,000001		
ЧСС в 1 мин до 6-МШТ	85 (73:95)	82 (72:92)	84 (75:96)	76 (70:85)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p ≤ 0,05		p = 0,000001		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	100 (89:102)	95 (85:104)	95 (87:109)	82 (75:90)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0002
	p ≤ 0,05		p = 0,000001		
ЧДД в 1 мин до 6-МШТ	20 (16:24)	20 (15:23)	20 (17:23)	16 (14:20)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0004
	p ≤ 0,05		p = 0,000001		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	26 (23:30)	25 (22:27)	26 (22:29)	20 (18:23)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0004
	p = 0,003		p = 0,000001		
SpO ₂ до 6-МШТ	96 (94:97)	96 (95:97)	97 (95:98)	98 (97:98)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0001

(%)	p \leq 0,05		p=0,000001		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	95 (92:97)	96 (95:98)	96 (94:97)	99 (98:99)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p=0,0005		p=0,000001		
Динамо- метрия правой кисти (кг)	37,5 (33:42)	37 (32:45)	37 (33:42)	45 (41:52)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p \leq 0,05		p=0,000001		
Динамо- метрии ле- вой кисти (%)	47,6 (39,3:59,6)	51 (42,5:60,7)	49 (44:58,5)	61 (55:70)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p \leq 0,05		p=0,000001		
Динамо- метрия ле- вой кисти (кг)	35 (30:40)	36 (32:41)	35 (30:38,5)	44 (39,5:49,5)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p=0,03		p=0,000001		
Становая динамо- метрия (%)	99,6 (80,5:120)	118 (93,7:140)	118,5 (81:149)	148 (110:180)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,001
	p=0,000003		p=0,000001		
Становая динамо- метрия (кг)	65 (55:80)	80 (66,6:100)	75 (60:100)	101 (80:125)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,002
	p=0,000004		p=0,000001		
Экскурия грудной клетки (см)	4 (3:5,5)	4 (3:5)	6 (4,7:8)	9 (7:10,5)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p \leq 0,05		p=0,000001		
Экспира- торное давление	6,0 (4:8)	6,1 (4,7:8,1)	6,65 (4,0:9,0)	7,98 (5,7:10,6)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,002

на уровне ротовой полости (Па)	p=0,04	p=0,000001	
--------------------------------	--------	------------	--

Таблица 14

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия (n= 61)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 72)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Одышка (шкала MRS, баллы)	2,8±0,1	1,8±0,1	2,6±0,1	1,5±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,000001		p=0,000001		p ₂₋₄ □ 0,05
Респираторный индекс (баллы)	2,1±0,1	1,5±0,1	1,9±0,08	1,2±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,000001		p=0,000001		p ₂₋₄ = 0,01
BODE-индекс (баллы)	5,8±0,2	4,5±0,2	5,2±0,2	3,6±0,2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,000001		p=0,000001		p ₂₋₄ = 0,003
Проявление тревоги (шкала HADS, баллы)	7±0,4	7±0,4	7,7±0,4	6,8±0,5	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,007		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии (шкала HADS, баллы)	7,4±0,4	6,7±0,5	7,7±0,4	6,6±0,4	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,01		p=0,005		p ₂₋₄ □ 0,05

Проявление депрессии (опросник CES-D баллы)	19±0,8	16,4±0,9	20,1±1,3	16,6±1,2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0002		p=0,00003		p ₂₋₄ □ 0,05

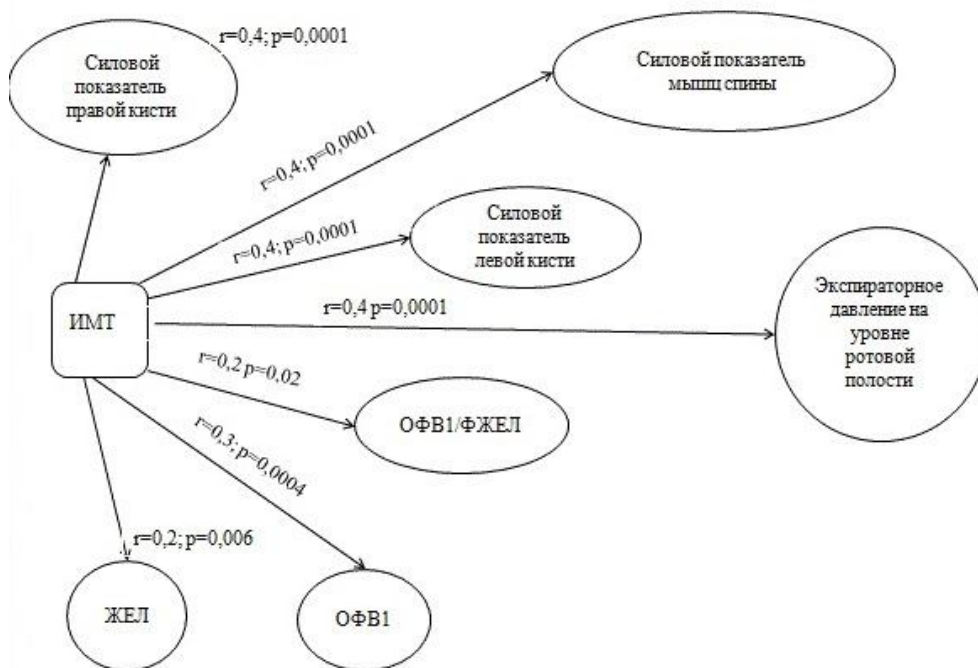
Вывод. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, оказывает положительный клинический эффект заключающийся в увеличении силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличении скоростных показателей вентиляции легких, повышении толерантности к физическим нагрузкам, увеличении сатурации крови кислородом, снижении темпа сердечных сокращений и частоты дыхания. При добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» в сравнении с лечением обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола более значительно снижаются интегральные характеристики обострений ХОБЛ – BODE-индекс и респираторный индекс.

3.4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛА И ПРОТОКОЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЯНТАРЬ-АНТИТОКС» У ПАЦИЕНТОВ, СТРАТИФИЦИРОВАННЫХ ПО РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПАМ

3.4.1. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по индексу массы тела

Как показано выше прием янтарной кислоты оказывает положительный эффект при лечении обострений ХОБЛ. Поскольку механизм его действия связан с активацией энергетических процессов в митохондриях миоцитов, возникает вопрос о его эффективности у пациентов с различным индексом массы тела (что в большинстве случаев предполагает большую мышечную массу). Проведенный нами анализ показал, что индекс массы тела у пациентов с ХОБЛ находится в прямой взаимосвязи с силовыми характеристиками и вентиляционными показателями (рис. 2).

Рисунок 2



Стратификация по ИМТ: 1-я группа: ИМТ – до 21кг/см²; вторая группа ИМТ выше 30 кг/см². В обеих стратифицированных группах при включении в протокол лечения янтарной кислоты достигнут большой клинический эффект в лечении обострений в сравнении со стандартным протоколом (табл. 15-18).

Таблица 15

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ИМТ до 21 кг/см² (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n=15)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=20)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	330 (270:390)	390 (300:420)	300 (247:352)	380 (360:480)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p=0,009		p=0,00009		

ЧСС в 1 мин до нагрузки	86 (80:96)	90 (77:104)	92 (74:100)	80 (71:90)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p = 0,0004		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	92 (90:101)	102 (95:118)	101 (89:115)	85 (77:95)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,002
	p ≤ 0,05		p = 0,00009		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	22 (20:24)	22 (18:24)	20 (17:22)	17 (15:20)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,002
	p ≤ 0,05		p = 0,0002		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	25 (23:33)	25 (23:27)	26 (23:28)	21 (19:24)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,01
	p = 0,04		p = 0,00009		
SpO ₂ до нагрузки (%)	95 (93:97)	96 (93:97)	97 (95:98)	98 (98:98,5)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0002
	p ≤ 0,05		p = 0,0006		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	94 (91:97)	95 (94:98)	96 (94:98)	99 (98:99)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0002
	p ≤ 0,05		p = 0,0001		
Показатель динамометрии правой кисти (%)	64,6 (53,7:75)	66 (52:73,2)	60,5 (51,2:68,5)	71 (63,5:82)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p = 0,00009		
Динамометрия правой кисти (кг)	36 (33:40)	35 (30:42)	35,5 (27,5:39)	41 (35:47,5)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p ≤ 0,05		p = 0,00009		

Показатель динамометрии левой кисти (%)	61,8 (58:64)	62,3 (54,6:66)	60 (49:65,7)	72 (68:78,5)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,001$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,00009$		
Динамометрия левой кисти (кг)	34 (31:36)	33 (30:37)	33 (27,5:35,5)	40,7 (36,7:44,5)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,002$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,00009$		
Показатель становой динамометрии (%)	110 (104:120)	135,6 (110:149,8)	136 (122:153)	178 (148:180)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,002$
	$p = 0,02$		$p = 0,0001$		
Динамометрия мышц спины (кг)	60 (55:65)	75 (65:80)	75 (65:85)	96 (87:103)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,002$
	$p = 0,006$		$p = 0,0001$		
Экскурия грудной клетки (см)	4 (3:5,5)	4,5 (3,5:5)	5 (4:6)	8 (6,5:9)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0002$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,0009$		
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	4 (2,7:5,32)	3,99 (2,53:5,05)	4,33 (3,7:6,6)	6,64 (4,19:9,31)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,005$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,0001$		

Таблица 16

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ИМТ до 21 кг/см² ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия (n=15)	Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс»	p
------------	----------------------------	---	---

	(n=20)				
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Одышка (шкала MRS, баллы).	2,8±0,2	1,6±0,2	2,6±0,2	1,5±0,2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,002		p=0,003		p ₂₋₄ □ 0,05
Респираторный индекс (баллы)	2,1±0,2	1,3±0,1	2±0,1	1,2±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,001		p=0,0001		p ₂₋₄ □ 0,05
BODE-индекс (баллы)	5,2±0,3	3,8±0,4	5±0,5	3,6±0,3	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,003		p=0,003		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии опросник CES-D, баллы)	20,3±1,5	17,7±1,5	22,3±2,3	17±2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,04		p=0,001		p ₂₋₄ □ 0,05

Таблица 17

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ИМТ выше 30 кг/см² (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия у пациентов (n=13)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=13)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ФЖЕЛ (% к должным) после бронхо-	64,77 (61,3:69,4)	66,7 (61,9:71,5)	66,96 (53,3:71,3)	72,07 (64,9:81,6)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05

дилатации	p \leq 0,05		p=0,03		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	300 (255:355)	330 (325:390)	300 (280:360)	400 (380:450)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,02
	p=0,03		p=0,001		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	81 (77:95)	92 (73:98)	87 (84:96)	80 (75:90)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ \leq 0,05
	p \leq 0,05		p=0,006		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	102 (91:116)	102 (92:123)	104 (90:110)	86 (80:95)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,04
	p \leq 0,05		p=0,004		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	21 (18:24)	19 (17:20)	20 (19:22)	15 (14:18)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ \leq 0,05
	p \leq 0,05		p=0,001		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	27 (23:28)	26 (22:28)	25 (23:29)	19 (18:20)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,04
	p \leq 0,05		p=0,001		
SpO ₂ до нагрузки (%)	97 (96:98)	97 (94:97)	97 (95:98)	98 (96:98)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,07
	p \leq 0,05		p=0,03		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	96 (94:97)	97 (96:98)	96 (95:97)	99 (98:99)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p \leq 0,05		p=0,001		
Показатель динамометрии правой кисти (%)	40 (35,5:46)	41 (29:48)	38 (36:51)	46 (45:53)	p ₁₋₃ \leq 0,05 p ₂₋₄ =0,04
	p \leq 0,05		p=0,001		

Динамометрия правой кисти (кг)	41 (35:44)	44 (31:46)	40 (35:48)	50 (45:58)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,009
	p ≤ 0,05		p = 0,002		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	41 (33,6:43,8)	42 (36:44,5)	38,5 (32:45)	50 (43:55)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,006
	p ≤ 0,05		p = 0,001		
Динамометрия левой кисти (кг)	39 (31:41)	39 (33:42)	42 (32:44)	50 (46:53)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0005
	p ≤ 0,05		p = 0,001		
Показатель становой динамометрии (%)	87 (53,5:106)	106 (84:118)	100 (81:116)	120 (110:150)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p = 0,02		p = 0,001		
Динамометрия мышц спины (кг)	75 (50:110)	95 (95:110)	81 (65:100)	123 (114:140)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p = 0,02		p = 0,001		
Экскурия грудной клетки (см)	4 (3:5,5)	3,5 (3:4,5)	6 (5:8)	11 (10:12)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0004
	p ≤ 0,05		p = 0,003		
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	8,64 (7,98:9,97)	9 (8:10,3)	6,65 (5,3:11,9)	10,64 (6,8:16)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p = 0,001		

Таблица 18

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ИМТ выше 30 кг/см² (M± m)

Показатель	Стандартная терапия у пациентов (n=13)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс (n=13)		p
	До лечения	После лечения	До лече- ния	После ле- чения	
	1	2	3	4	
Одышка (шкала MRS, баллы)	3±0,3	2±0,3	3±0,2	2±0,3	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,02		p=0,01		p ₂₋₄ □ 0,05
Респираторный индекс (баллы)	2,2±0,1	1,5±0,2	2±0,2	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,004		p=0,005		p ₂₋₄ = 0,02
BODE-индекс (баллы)	6±0,5	5±0,5	6±0,4	3±0,5	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,03		p=0,003		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление де- прессии, по CES-D	22±2	19±2	20±3	16±2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,04		p ₂₋₄ □ 0,05

Вывод. Таким образом, клиническая эффективность янтарной кислоты при лечении обострений ХОБЛ не зависит от ИМТ.

3.4.2. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по обратимости бронхообструкции

В пульмонологической практике обратимость обструкции измеряется приростом показателя ОФВ₁, выраженным в процентах к должному значению этого показателя. Для того, чтобы выявить характер обструкции дыхательных путей (обратимая, необратимая) используют бронходилатационные фармакологические тесты. Изменение ОФВ₁, у одного и того же обследуемого в разные дни составляет в среднем около 178 мл, увеличение ОФВ₁ при проведении теста на

12% и более по отношению к должному значению этого вентиляционного показателя при одновременном абсолютном увеличении $ОФВ_1$ не меньше чем на 200 мл не случайность и является диагностически значимым при определении обратимости бронхиальной обструкции [70;120;65]. Ориентируясь на этот факт, мы провели анализ динамики клинических показателей в основной группе и группе сравнения у пациентов с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией.

У пациентов с необратимой бронхообструкцией наблюдали положительную динамику при купировании обострения при обоих режимах терапии по приведенным ниже исследуемым клиническим показателям (табл.19 и 20). У пациентов, находящихся на дополнительной терапии препаратом «Янтарь-антитокс», заметнее увеличивается $ОФВ_1$ до теста с бронхолитиком, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после теста, более выражена переносимость физической нагрузки более значительный прирост по всем видам измеряемой динамометрии, экскурсии грудной клетки и величине экспираторного давления на уровне ротовой полости. Оказалась более выраженной положительная динамика по VODE-индексу.

Таблица 19

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов без обратимости бронхообструкции (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия, (n= 46)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс»(n= 41)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
$ОФВ_1$ (% к должным показате-	28,9	29,65	33	34,79	$p_{1-3} \leq 0,05$

лям)	(19,5:35,5)	(20,3:35)	(22,9:42,58)	(22,7:41,8)	$p_{2-4}=0,03$
	$p \leq 0,05$		$p \leq 0,05$		
ЖЕЛ (% к должным) после бронходи- латации	66,7 (55,9:75,7)	66,12 (53,14:79,3)	62,22 (51,61:76,85)	66,3 (56,01:80,92)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} \leq 0,05$
	$p \leq 0,05$		$p=0,04$		
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ по- сле брон- ходилата- ции	39,64 (34,47:45,4)	39,68 (31,6:46,44)	47,51 (37,6:55,96)	45,33 (34,3:55)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,01$
	$p \leq 0,05$		$p \leq 0,05$		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	330 (270:385)	370 (300:390)	300 (255:360)	400 (360:480)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,001$
	$p=0,0001$		$p=0,000001$		
ЧСС в 1 мин до на- грузки	86 (75:95)	84 (74:93)	85 (75:97)	78 (69:90)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,02$
	$p \leq 0,05$		$p=0,000001$		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	100 (90:104)	99 (90:109)	99 (86:110)	82 (75:94)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p \leq 0,05$		$p=0,000001$		
ЧДД в 1 мин до на- грузки	20 (16:24)	20 (17:23)	20 (17:23)	17 (14:20)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,001$
	$p \leq 0,05$		$p=0,000001$		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	26 (23:30)	25 (22:27)	26 (22:28)	20 (18:24)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p=0,009$		$p=0,000001$		

SpO ₂ до нагрузки (%)	96(94:97)	96(95:97)	97(95:98)	98(97:98)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,04		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0001
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	94(91:97)	96(94:97)	96(93:97)	99(98:99)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0001		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0001
Показатель динамометрии правой кисти (%)	50(40:63)	50(41:66)	54(41:61)	65(53:74)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0002
Динамометрия правой кисти (кг)	36 (32:42)	37 (31:44)	37 (32:42)	45 (40:52)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,05		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0004
Показатель динамометрии левой кисти (%)	47 (38:61)	46,5 (38,5:62)	49 (44:58)	60 (55:70)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0001
Динамометрия левой кисти (кг)	34,5 (29:39)	35 (30:40)	35 (30:38)	42 (38:49)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0001
Показатель становой динамометрии (%)	99 (73,5:113)	112,5 (91:136)	117 (80,5:148,5)	145 (110:179)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,00006		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0005
Становая сила (кг)	60(55:75)	75(65:95)	75(57,5:100)	96(80:120)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,00003		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,001
Экскурсия гр. клетки (см)	4 (2,5:5,5)	4(3:5)	6(4,5:7,5)	9(7:11)	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,000001		p ₂₋₄ =0,0001
Экспира-	6 (4:8)	6 (4:8)	7 (4:9,3)	8 (6:11)	p ₁₋₃ □ 0,05

торное давление в ротовой полости (Па)	$p \leq 0,05$	$p=0,000001$	$p_{2-4}=0,007$
	$p=0,04$	$p \leq 0,05$	

Таблица 20

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов без обратимости бронхообструкции ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия, (n= 46)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n= 41)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Оценка одышки по шкале MRS (баллы)	$3 \pm 0,1$	$2 \pm 0,4$	$3 \pm 0,1$	$2 \pm 0,1$	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,000003$		$p=0,000001$		$p_{2-4} \leq 0,05$

Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	1,5±0,1	2±0,1	1,2±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,000001		p=0,000001		p ₂₋₄ □ 0,05
BODE-индекс (баллы)	6±0,2	5±0,2	5,5±0,3	4±0,2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,000004		p=0,000001		p ₂₋₄ = 0,008
Проявление депрессии по шкале HADS (баллы)	7±0,5	6,5±0,5	8±0,5	7±0,5	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,007		p=0,008		p ₂₋ □ 0,05
Проявление депрессии по опроснику CES-D (баллы)	19±1	16±1	21±1	16±1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0009		p=0,0002		p ₂₋₄ □ 0,05

В группе пациентов с обратимой бронхообструкцией также получили положительную динамику как на стандартном протоколе, так и при добавлении в него «Янтарь-антитокс» по некоторым исследуемым нами клиническим показателям (табл. 21 и 22). Вместе с тем, в группе больных с «Янтарь-антитоксом» более значимо улучшается переносимость пациентами физической нагрузки, больше увеличиваются показатели динамометрии, экскурсии грудной клетки, отмечена более выраженная положительная динамика респираторного индекса.

Таблица 21

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с обратимой бронхообструкцией (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия у пациентов (n=15)	Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=15)	p
------------	--	---	---

	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	365 (270:440)	380 (330:430)	360 (320:390)	450 (400:520)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,005
	p □ 0,05		p = 0,0006		
ЧСС в 1 мин до 6-МШТ	77 (68:85)	75 (67:87)	84 (76:90)	75 (70:82)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,002		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	89 (83:100)	87 (77:100)	94 (90:100)	82 (78:88)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0009		
ЧДД в 1 мин до 6-МШТ	18 (15:24)	21 (14:24)	21 (18:22)	16 (15:18)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0009		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	27 (23:31)	25 (20:27)	26 (23:30)	20 (18:22)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,004
	p □ 0,05		p = 0,0006		
SpO ₂ до 6-МШТ (%)	97 (95:98)	97 (94:98)	98 (97:98)	98 (98:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,004
	p □ 0,05		p = 0,005		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	98 (97:98)	97 (96:98)	97 (95:98)	99 (98:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,001
	p □ 0,05		p = 0,002		

Показатель динамометрии правой кисти (%)	52 (46:64)	55 (45:66)	57 (39,5:65)	68 (48:80)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,009
	p ≤ 0,05		p = 0,0006		
Динамометрия правой кисти (кг)	41 (36:45)	42,5 (35:47)	38 (35:47)	50 (44:57)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,006
	p ≤ 0,05		p = 0,0006		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	49 (42:60)	55 (46:59,5)	56 (44:60)	68 (55:75)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,001
	p ≤ 0,05		p = 0,0006		
Динамометрия левой кисти (кг)	39 (35:43)	39 (32:46)	37 (35:46)	48 (45:50)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,006
	p ≤ 0,05		p = 0,0006		
Показатель становой динамометрии (%)	117 (90:153)	134 (110:181)	122 (87:160)	160 (115:190)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p = 0,02		p = 0,0006		
Динамометрия мышц спины (кг)	80 (70:110)	100 (80:135)	100 (75:125)	116 (101:143)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p = 0,03		p = 0,0006		
Экскурсия грудной клетки (см)	4 (3:5)	4 (3:4,5)	7 (5:8)	10 (8:10)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0006
	p ≤ 0,05		p = 0,003		
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	6 (5:9)	6 (5:8)	5 (3:8)	7 (5:11)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p = 0,0006		

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с обратимой бронхообструкцией ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия у (n= 15)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 15)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Оценка одышки по шкале MRS (баллы)	3±0,2	2±0,2	2±0,3	1±0,2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,003		p=0,009		p ₂₋₄ □ 0,05
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	1,5±0,1	2±0,1	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,002		p=0,007		p ₂₋₄ = 0,03
BODE-индекс (баллы)	5±0,3	4±0,4	4±0,3	3±0,3	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,005		p=0,03		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление тревоги по шкале HADS (баллы)	7±1	8±1	8±1	7±1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,02		p=0,02		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии по опроснику CES-D (баллы)	18±2	16±2	16±3	13±2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p □ 0,05		p ₂₋₄ □ 0,05

Вывод: клиническая эффективность препарата янтарной кислоты при лечении обострений ХОБЛ не зависит от обратимости бронхиальной обструкции.

3.4.3. Оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» у пациентов, стратифицированных по частоте обострений в год

Частыми обострениями ХОБЛ называют обострения, если их было более двух за последние 12 месяцев [21;63]. По новым рекомендациям GOLD 2011, таких пациентов следует относить к группе с высоким риском обострений. Пациенты были разделены на группы с частыми и редкими обострениями на основании данных, полученных за годовой период наблюдения.

В группе пациентов, находящихся на стандартном протоколе лечения, к моменту выписки из стационара наблюдаем: положительную динамику по весу и ИМТ, вырос уровень кислородного насыщения крови после шагового теста, показатель становой динамометрии (табл. 23), получена положительная динамика при оценке одышки по шкале MRS, клинического эффекта по респираторному и BODE-индексам, а также уменьшилось проявление депрессии по опроснику CES-D (табл.24). У пациентов, дополнительно получающих «Янтарь-антитокс», наблюдали в результате терапии улучшение переносимости физической нагрузки, экскурсии грудной клетки, экспираторного давления на уровне ротовой полости, всех видов измеряемой динамометрии (табл. 23). Уменьшился показатель MRS, респираторный и BODE-индексы, уровень проявления депрессии (табл. 24). До лечения клинические характеристики сравниваемых групп были идентичны. После лечения в группе с добавлением в стандартный протокол лечения «Янтарь-антитокс» заметнее улучшается переносимость пациентами физической нагрузки и силовые характеристики скелетной мускулатуры. (табл.22).

Таблица 23

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с редкими обострениями (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n= 17)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=18)		p
	До лече- ния	После лече- ния	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	350 (300:420)	370 (330:415)	342 (300:360)	426 (390:480)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,01
	p □ 0,05		p = 0,0001		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	80 (70:86)	80 (72:92)	87 (80:96)	78 (70:90)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0004		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	100 (85:102)	96 (82:100)	97 (88:110)	84 (78:95)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p □ 0,05		p = 0,0001		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	19 (16:22)	19 (14:21)	19 (16:22)	16 (14:18)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,001		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	24 (21:25)	22 (19:26)	24 (20:28)	20 (18:22)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0004		
SpO ₂ до 6- МШТ (%)	96 (94:98)	96 (95:97)	96 (95:98)	98 (97:98)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0003
	p □ 0,05		p = 0,0002		
SpO ₂ после 6- МШТ (%)	95 (93:97)	96 (96:97)	95 (92:98)	99 (98:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0001

	p=0,007		p=0,0005		
Показатель динамометрии правой кисти (%)	47 (40:54)	48 (39:54)	50 (38:57)	61 (45:68)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,01
	p □0,05		p=0,00006		
Динамометрия правой кисти (кг)	35 (32:42)	34,5 (30:42)	37 (33:43)	46 (41:50)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,003
	p □0,05		p=0,0001		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	45 (38:59)	45 (37:51)	48 (39:57)	59 (49:70)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,004
	p □0,05		p=0,00006		
Динамометрия левой кисти (кг)	35 (31:39)	35 (30:41)	36 (34:40)	45 (42:50)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p □0,05		p=0,00006		
Показатель становой динамометрии (%)	100 (81:110)	110 (92,5:120)	135 (93:160)	166 (125:200)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p=0,02		p=0,00006		
Динамометрия мышц спины (кг)	70 (60:75)	80 (68:97)	100 (75:125)	126 (105:148)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0004
	p=0,02		p=0,00006		
Экскурия грудной клетки (см)	3,5 (2:4,5)	3 (2,5:4)	6,5 (5:8)	9,5 (8:10)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p □0,05		p=0,0002		
Экспираторное давление на уровне ротовой	6 (5:10)	6 (5:9)	8 (4:12)	11 (6:16)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ □0,05

полости (Па)	$p \leq 0,05$	$p=0,00006$	
--------------	---------------	-------------	--

Таблица 24

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при включении в стандартный протокол препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с редкими обострениями ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия, пациенты (n= 17)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=18)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Одышка (MRS) (баллы)	3±0,2	1,4±0,2	2,5±0,2	1±0,2	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,0009$		$p=0,001$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	1,3±0,1	2±0,1	1±0,1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,0004$		$p=0,0003$		$p_{2-4} \leq 0,05$
BODE-индекс (баллы)	5±0,4	4±0,4	5±0,4	3±0,2	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,002$		$p=0,001$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Проявление депрессии по шкале HADS (баллы)	8±1	7,5±1	7±1	5±1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p \leq 0,05$		$p=0,02$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Проявление депрессии по опроснику CES-D (баллы)	21±2	18±2	16±2	13±2	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,03$		$p=0,03$		$p_{2-4} \leq 0,05$

Дана оценка сравнительной эффективности применения препарата янтарной кислоты у пациентов с частыми обострениями. В группе сравнения наблю-

дали следующий положительный эффект от проводимой терапии (табл. 25): увеличился показатель ФЖЕЛ после теста с бронхолитиком, улучшилась переносимость физической нагрузки, увеличились показатели функциональной активности скелетной мускулатуры, отмечена положительная динамика при оценке одышки по шкале MRS, респираторного и BODE-индексов, уменьшилось проявление депрессии по опроснику CES-D (табл. 26).

В основной группе был положительный эффект по трофологическим характеристикам (табл. 25), улучшилась переносимость физической нагрузки и функциональная активность скелетной мускулатуры. Уменьшились интенсивность одышки, оцениваемой по шкале MRS, снизились значения респираторного индекса и BODE-индексы, уменьшились проявления депрессии, тревоги, измеряемых по шкале HADS (табл. 26).

Сравнивая клинический эффект от проводимой терапии между группами, отмечены статистически значимые различия по ряду параметров у пациентов, которые в течение двух недель принимали внутрь препарат с янтарной кислотой. Поскольку до лечения клинические характеристики сравниваемых групп были идентичны, то следует констатировать, что у пациентов основной группы более значимо уменьшилась ЧСС в 1 мин. после нагрузочного теста, ЧДД в 1 мин. до и после теста, выросла сатурация крови кислородом до и после ходьбы, увеличились показатели всех исследуемых видов динамометрий, возросло экспираторное давление на уровне ротовой полости и экскурсия грудной клетки, уменьшился показатель одышки по шкале MRS и BODE-индекс.

Таблица 25

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с частыми обострениями (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия, (n= 30)	Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=23)	p

	До лечения	После ле- чения	До лечения	После лече- ния	
	1	2	3	4	
ФЖЕЛ (% к должным) после брон- ходилатации	63,49 (56,7:77,6)	68,86 (61,1:78,8)	70,02 (48,8:90,9)	69,66 (53,1:85,6)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p=0,04		p □ 0,05		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	330 (270:385)	390 (325:415)	301 (240:360)	404 (360:460)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p=0,0002		p=0,000004		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	87 (77:97)	87 (74:93)	89 (75:100)	79 (70:85)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,00005		
ЧСС в 1 мин после 6- МШТ	100 (90:104)	98 (90:104)	100 (88:110)	85 (77:90)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ =0,0008
	p □ 0,05		p=0,00004		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	20 (18:25)	21 (19:24)	21 (18:22)	17 (15:20)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ =0,003
	p □ 0,05		p=0,0002		
ЧДД в 1 мин после 6- МШТ	28 (24:31)	25 (23:28)	27 (24:29)	21 (18:24)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ =0,0003
	p=0,02		p=0,000004		
SpO ₂ до на- грузки (%)	96 (93:97)	96 (94:98)	96 (95:98)	98 (97:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ =0,0007
	p □ 0,05		p=0,00004		
SpO ₂ после	95	96	94	98	p ₁₋₃ □ 0,05

6-МШТ (%)	(91:97)	(94:98)	(94:97)	(98:99)	p ₂₋₄ =0,0005
	p=0,008		p=0,000008		
Показатель динамометрии правой кисти (%)	50 (43:63)	52,5 (45:66)	54 (42:67,5)	66 (56:80)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,005
	p □0,05		p=0,000004		
Динамометрия правой кисти (кг)	38 (33:42)	40 (35:45)	35 (32:42)	45 (41:52)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,04
	p □0,05		p=0,000004		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	47 (38:59)	50 (45:59,5)	51 (43:65)	64 (55:75)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0009
	p=0,02		p=0,000004		
Динамометрия левой кисти (кг)	35 (29:40)	36,5 (32:41)	34 (29:38)	43 (37:49)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,002
	p=0,01		p=0,000004		
Показатель становой динамометрии (%)	95 (79:132)	120 (96:144)	139 (107:160)	167 (130:190)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0009
	p=0,003		p=0,000004		
Динамометрия мышц спины (кг)	65 (55:80)	82,5 (65:100)	92 (75:125)	112 (94:142)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,003
	p=0,005		p=0,000004		
Экursionsия грудной клетки (см)	4 (3:5)	4 (3:5)	6 (4:7,5)	9 (7:11)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p □0,05		p=0,00001		
Экспираторное давление на уровне	5 (4:7)	5 (4:8)	6 (3:8)	8 (5:10)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,01

ротовой полости (Па)	p=0,01	p=0,000004	
----------------------	--------	------------	--

Таблица 26

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с частыми обострениями ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия (n= 30)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 23)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Одышка (шкала MRS (баллы))	3±0,2	2±0,2	3±0,1	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0003		p=0,00001		p ₂₋₄ =0,04
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	1,4±0,1	2±0,1	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,00007		p=0,0008		p ₂₋₄ □ 0,05
BODE-индекс (баллы)	6±0,3	5±0,3	5±0,4	3±0,3	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,00006		p=0,00004		p ₂₋₄ =0,009
Проявление тревоги (шкала HADS, баллы)	7±1	7±1	9±1	7±1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,008		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии (опросник CES-D, баллы)	18±1	16±1	22±2	17±2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,04		p=0,003		p ₂₋₄ □ 0,05

Вывод. Клиническая эффективность включения в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ препарата янтарной кислоты в одинаковой степени

достигается у пациентов, стратифицированных по критерию «частые обострения» и «редкие обострения».

3.5. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛА И ПРОТОКОЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЯНТАРЬ-АНТИТОКС» У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ОБОСТРЕНИЙ

Важным для практикующего доктора является выделение двух различных по этиологии типов обострения ХОБЛ - обострения, вызываемого неинфекционными причинами и инфекционно-зависимого обострения.

Классическими признаками, которые характеризуют обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.R. Anthonisen и соавт.:

- увеличение объема отделяемой мокроты;
- появление или усиление одышки;
- усиление гнойности мокроты

Наличие этих трёх вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них - как II тип, одного из их числа – как III тип обострения заболевания [96].

У пациентов с первым типом обострения в группе сравнения и в основной получен положительный результат от выбранных режимов лечения по некоторым клиническим характеристикам (табл. 27 и 28). Сравнивая обе группы по клиническим данным в конце лечения, констатировали, что в группе пациентов, протокол лечения которых был дополнен лекарственным препаратом «Янтарь-антитокс», наблюдается статистически значимый больший прирост ЖЕЛ и ФЖЕЛ, снижение ЧСС в 1 мин. после нагрузочного теста, увеличение концентрации кислорода в крови как до, так и после ходьбы, становой динамометрии и экскурсии грудной клетки.

Таблица 27

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с первым типом обострения по N.R. Anthonisen (Me [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия, (n= 19)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=10)		p
	До лечения	После ле- чения	До лече- ния	После лечения	
	1	2	3	4	
ЖЕЛ (% к должным)	52,9 (39,6:58,5)	51,5 (36,9:57,9)	63,59 (50,6:75,0)	60,57 (54:76)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p □ 0,05		p □ 0,05		
ФЖЕЛ (% к должным)	47,55 (39:60)	48,37 (36,6:60)	67,21 (52,2:72)	63,76 (53:74)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,02
	p □ 0,05		p □ 0,05		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	325 (270:380)	380 (295:420)	285 (210:360)	405 (360:460)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p = 0,007		p = 0,005		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	86 (74:95)	83 (72:93)	84 (77:87)	74 (70:80)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,005		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	100 (86:101)	92 (84:102)	90 (88:95)	80 (76:86)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,003
	p □ 0,05		p = 0,007		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	20	19	20	15	p ₁₋₃ □ 0,05

	(18:25)	(15:22)	(18:24)	(14:20)	$p_{2-4} \leq 0,05$
	p=0,03		p=0,008		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	26	23	26	19	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(23:30)	(18:25)	(25:29)	(18:23)	$p_{2-4} \leq 0,05$
	p=0,002		p=0,005		
SpO ₂ до на- грузки (%)	94	96	96	98	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(93:97)	(94:97)	(95:98)	(97:98)	$p_{2-4}=0,003$
	p=0,04		p=0,01		
SpO ₂ после 6- МШТ (%)	94	95	95	99	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(91:97)	(94:96)	(94:97)	(98:99)	$p_{2-4}=0,002$
	p=0,04		p=0,008		
Показатель динамометрии правой кисти (%)	52	55,5	54,5	66,5	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(43:62)	(48:68)	(39,5:59)	(48:68)	$p_{2-4} \leq 0,05$
	p=0,003		p=0,005		
Динамометрия правой кисти (кг)	35	42	34,5	44,5	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(31:42)	(34,5:45)	(32:39)	(37:50)	$p_{2-4} \leq 0,05$
	p=0,003		p=0,005		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	49	54	49	60	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(39:60)	(45:62)	(47:56)	(55:68)	$p_{2-4} \leq 0,05$
	p=0,02		p=0,005		
Динамометрия левой кисти (кг)	32	34,5	33,5	42,5	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(29:39)	(32:43)	(28:37)	(35:47)	$p_{2-4} \leq 0,05$
	p=0,01		p=0,005		
Показатель становой ди- намометрии	104	128	132,5	146	$p_{1-3} \leq 0,05$
	(83:122)	(106:141)	(87:149)	(120:190)	$p_{2-4}=0,04$

(%)	p=0,007		p=0,005		
Динамометрия мышц спины (кг)	60 (58:95)	80 (70:95)	75 (75:100)	98,5 (84:123)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p=0,02		p=0,005		
Экскурсия грудной клет- ки (см)	4 (3:6)	4,5 (3:6)	6 (4:8)	10 (7:12)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,002
	p ≤ 0,05		p=0,008		
Экспираторное давление на уровне рото- вой полости (Па)	6 (5:9)	5 (5:8)	5 (3:7)	8 (5:9)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p=0,005		

Таблица 28

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с первым типом обострения по N.R. Anthonisen (M ± m)

Показатель	Стандартная терапия, (n= 19)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=10)		p
	До лече- ния	После ле- чения	До лече- ния	После ле- чения	
	1	2	3	4	
Оценка одыш-	3±0,2	2±0,2	3±0,3	1,5±0,2	p ₁₋₃ ≤ 0,05

ки по шкале MRS (баллы)	p=0,001		p=0,01		p ₂₋₄ □ 0,05
Респираторный индекс (баллы)	2±0,2	1,4±0,1	2±0,2	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,001		p=0,005		p ₂₋₄ □ 0,05
BODE-индекс (баллы)	6±0,3	5±0,4	5±0,5	3±0,5	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,001		p=0,008		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии по шкале HADS (баллы)	9±1	8±1	10±1	9±1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,02		p □ 0,05		p ₂₋₄ □ 0,05

В результате лечения пациентов со вторым типом обострения ХОБЛ в группе сравнения возросла пройденная в 6-МШТ дистанция, повысилась концентрация кислорода крови после нагрузочного теста, улучшился показатель становой динамометрии, увеличилось экспираторное давление в ротовой полости, но снизилось содержание палочкоядерных нейтрофилов в формуле, снизилась одышка по шкале MRS, уменьшились значения интегральных показателей: респираторного и BODE-индексов, уменьшились проявления депрессии (табл. 29, 30).

В основной группе положительный эффект от лечения получен по следующим критериям: возросла ЖЕЛ, увеличилась проходимая дистанция в 6-МШТ, снизился темп ЧСС и ЧДД в 1 мин., увеличилась кислородная насыщенность крови как до, так и после ходьбы, возросла сила всех групп мышц, включая дыхательную мускулатуру (табл. 29). Положительный результат от лечения получен при оценке одышки по шкале MRS, респираторного и BODE-индексов, а также снижение проявления депрессии по опроснику CES-D (табл. 30). Исходно клинические характеристики сравниваемых групп были идентичны. Сравнивая конечные результаты в обеих группах, констатировали более значимый результат от проводимого лечения в основной группе по переносимости

пациентами физической нагрузки, увеличению силы скелетной и дыхательной мускулатуры, уменьшению одышки, респираторного и BODE-индексов (табл. 29,30).

Таблица 29

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов со вторым типом обострения по N.R. Anthonisen (Me [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия, (n= 24)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=24)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ЖЕЛ (% к должным)	56,46 (50,7:71,6)	57,89 (46,1:76,6)	53,17 (41,7:63,2)	57,25 (47,5:71,5)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p=0,69		p=0,03		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	347,5 (270:405)	372,5 (300:402,5)	337,5 (300:360)	410 (380:450)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p=0,03		p=0,00002		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	85 (73:94)	79 (73:90)	90 (75:96)	80 (70:84)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,0001		
ЧСС в 1 мин после 6- МШТ	99 (89:101)	95 (87:102)	101 (90:104)	84 (77:90)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,002
	p □ 0,05		p=0,00002		
ЧДД в 1 мин	20	20	20	16	p ₁₋₃ □ 0,05

до нагрузки	(16:22)	(17:23)	(17:22)	(14:20)	$p_{2-4}=0,002$
	$p \leq 0,05$		$p=0,00006$		
ЧДД в 1 мин после 6- МШТ	27 (23:30)	25 (23:27)	27 (22:30)	20 (18:24)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0009$
	$p=0,29$		$p=0,00002$		
SpO ₂ до на- грузки (%)	96 (94:98)	96 (95:97)	96 (94:98)	98 (97:98)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0007$
	$p \leq 0,05$		$p=0,00004$		
SpO ₂ после 6- МШТ (%)	94 (89:97)	97 (94:98)	94 (91:97)	99 (98:99)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0002$
	$p=0,006$		$p=0,00004$		
Показатель динамомет- рии правой кисти (%)	52 (43:64)	50 (43:64)	56 (39,5:67)	65 (51:80)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,01$
	$p \leq 0,05$		$p=0,00002$		
Динамомет- рия правой кисти (кг)	37 (33,5:41,5)	36,5 (33:43)	35,5 (32,5:42)	44,5 (41:50)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,004$
	$p \leq 0,05$		$p=0,00003$		
Показатель динамомет- рии левой кисти (%)	50,5 (43:61)	49 (43:57,5)	50 (43,5:59,5)	60 (53,5:73)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,002$
	$p \leq 0,05$		$p=0,00002$		
Динамомет- рия левой кисти (кг)	35 (31:41,5)	35 (32:40)	35 (30:38)	43 (40:48,5)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p \leq 0,05$		$p=0,00002$		
Показатель становой ди- намометрии	97,5 (74:128)	112,5 (77:143)	134 (106,5:162)	160 (135:182,5)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0007$

(%)	p=0,02		p=0,00002		
Динамометрия мышц спины (кг)	70 (55:75)	75 (62:101)	90 (75:112,5)	113,5 (98:138)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0004
	p=0,01		p=0,00002		
Экскурсия грудной клетки (см)	3,5 (3:4,5)	4 (3:6)	5,5 (5:7)	8 (7:10)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,0007
	p □ 0,05		p=0,00003		
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	6 (3:7)	6 (3:7)	6 (4:8)	8 (6:11)	p ₁₋₃ □0,05 p ₂₋₄ =0,004
	p = 0,02		p=0,00002		

Таблица 30

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов со вторым типом обострения по N.R. Anthonisen (M± m)

Показатель	Стандартная терапия, (n=24)		Стандартная терапия + (n=24)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Оценка одышки	3±0,2	2±0,2	2±0,2	1,5±0,2	p ₁₋₃ □0,05

по шкале MRS (баллы)	p=0,0009		p=0,0004		p ₂₋₄ =0,04
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	2±0,1	2±0,1	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,00006		p=0,00006		p ₂₋₄ =0,009
BODE-индекс (баллы)	6±0,3	5±0,3	5±0,4	3,5±0,3	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0006		p=0,0003		p ₂₋₄ =0,02
Проявление де- прессии по оп- роснику CES-D (баллы)	19±1	15±1	16±2	13±2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,001		p=0,004		p ₂₋₄ □ 0,05

Третий тип обострения ХОБЛ. В группе сравнения получен положительный эффект от проводимой терапии: увеличилась дистанция в 6-МШТ, показатель становой динамометрии, снизилась одышка, меньше стали значения респираторного и BODE-индексов (табл. 31, 32). В основной группе положительный эффект лечения проявился увеличением пройденной дистанции в 6-МШТ, урежении ЧСС и ЧДД, увеличении сатурации кислорода в крови как до, так и после нагрузочного теста, увеличением силы скелетной и дыхательной мускулатуры (табл. 31), снижением одышки, респираторного и BODE-индексам, а также уменьшением проявлений депрессии. (табл. 32). До лечения клинические характеристики сравниваемых групп были идентичны. После лечения в группе с «Янтарь-антитокс» более положительная динамика по переносимости пациентами физической нагрузки, функциональной деятельности скелетной мускулатуры, снижению проявлений депрессии (табл. 31 и 32).

Таблица 31

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с третьим типом обострения по N.R. Anthonisen (Me [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n=18)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=18)		p
	До лече- ния	После ле- чения	До лече- ния	После лечения	
	1	2	3	4	
Дистанция, прохо- димая в 6-МШТ м	335 (285:385)	367,5 (325:390)	320 (260:360)	400 (360:490)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p = 0,03		p = 0,0003		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	81 (70:95)	86 (72:92)	89 (80:100)	81 (70:90)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0005		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	95 (85:106)	100 (82:110)	102 (88:116)	88 (78:95)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0004		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	22 (15:24)	21 (13:24)	21 (17:23)	16 (15:20)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0002		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	25 (19:30)	24 (20:27)	25 (22:27)	20 (18:24)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0002		
SpO ₂ до нагрузки (%)	96 (95:98)	97 (94:98)	97 (96:98)	98 (97:98)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,01
	p □ 0,05		p = 0,005		
SpO ₂ после 6- МШТ (%)	95 (94:98)	97 (96:98)	96 (94:97)	99 (99:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0001

	p ≤ 0,05		p=0,0004		
Показатель динамометрии правой кисти (%)	46,5 (40:60)	46 (39:64)	49 (38:57)	63,5 (45:72)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p ≤ 0,05		p=0,0002		
Динамометрия правой кисти (кг)	40 (35:43)	39 (31:44)	37 (28:44)	44,5 (40,5:52)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,03
	p ≤ 0,05		p=0,0002		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	44 (32,5:58)	48 (37:59,5)	45,5 (38:59)	59 (49:68)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p ≤ 0,05		p=0,0002		
Динамометрия левой кисти (кг)	37,5 (31:39)	39 (32:42)	35 (29:42)	46 (38:50)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,009
	p ≤ 0,05		p=0,0002		
Показатель становой динамометрии (%)	100,5 (80,5:117)	121 (103:138)	123 (83:159)	151 (120:190)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,02
	p=0,002		p=0,0002		
Динамометрия мышц спины (кг)	67,5 (55:95)	95 (75:100)	92,5 (75:125)	118,5 (89:142)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p=0,002		p=0,0002		
Экскурия грудной клетки (см)	4,5 (3:5,5)	3,5 (3,5:4,5)	6,5 (4,5:8)	9 (7:11)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0009
	p ≤ 0,05		p=0,0004		
Экспираторное давление на уровне ротовой полост-	6 (4:10)	6,4 (4:9,3)	8 (4:12)	11 (6:16)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05

ти (Па)	$p \leq 0,05$	$p=0,0002$	
---------	---------------	------------	--

Таблица 32

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с третьим типом обострения по N.R. Anthonisen ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия (n= 18)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 18)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Оценка одышки по шкале MRS (баллы)	2±0,2	1,5±0,2	3±0,2	1,5±0,2	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,001$		$p=0,0004$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	1±0,2	2±0,1	1±0,1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,002$		$p=0,001$		$p_{2-4} \leq 0,05$
BODE-индекс (баллы)	5±0,4	4±0,4	5,5±0,3	4±0,3	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,007$		$p=0,0004$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Проявление депрессии по шкале HADS (баллы)	7±1	7±1	8±1	7±1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p \leq 0,05$		$p=0,03$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Проявление депрессии по опроснику CES-D (баллы)	18±1	16±2	25±2	21±2	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p \leq 0,05$		$p=0,02$		$p_{2-4}=0,03$

Вывод. Положительный клинический эффект от включения в схему лечения обострений ХОБЛ препарата янтарной кислоты проявляется при всех типах обострений по N.R. Anthonisen.

3.6. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛА И ПРОТОКОЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ЯНТАРЬ-АНТИТОКС» У ПАЦИЕНТОВ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

В группе пациентов, находящихся на стандартном протоколе лечения и с добавлением в него регулятора энергетического обмена «Янтарь-антитокс» получили положительную динамику по клиническим показателям (табл. 33, 34). При сравнении итогов лечения обеих групп оказалось, что у пациентов, получающих «Янтарь-антитокс», произошел больший прирост ФЖЕЛ до теста с бронхолитиком, больше увеличилась дистанция в 6-МШТ, урежалось более значительно ЧСС в 1 мин. после ходьбы, ЧДД в 1 мин. до и после нагрузки, повышалась концентрация кислорода в крови как до, так и после нагрузки, более значим прирост показателей динамометрии, экскурсии грудной клетки и экспираторного давления в ротовой полости. Более значимый положительный результат получен при оценке одышки по шкале MRS, по респираторному и VODE-индексам.

Таблица 33

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ХЛС (Me [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n=34)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс», (n=33)		p
	До лечения	После ле-	До лечения	После ле-	

	чения		чения		
	1	2	3	4	
ЖЕЛ (% к должным)	57,31 (49,6:65,2)	56,8 (43:70,7)	52,66 (45,8:67,9)	60,14 (50,6:76,5)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p=0,006		
ФЖЕЛ (% к должным)	53,16 (45,19:61,4)	53,81 (45,3:61,2)	55,57 (48,56:61,4)	60,81 (50,64:71,3)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,04
	p ≤ 0,05		p=0,03		
ЖЕЛ (% к должным) после бронходилатации	68,86 (61,56:80,7)	69,61 (60:80)	62,3 (53:85,02)	68,24 (61,5:83,46)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p=0,03		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	305 (270:355)	335 (300:390)	330 (270:360)	400 (380:450)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0002
	p=0,0009		p=0,000001		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	86 (73:95)	84 (73:92)	92 (84:98)	82 (72:90)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ ≤ 0,05
	p ≤ 0,05		p=0,000006		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	100 (87:102)	97 (87:104)	102 (90:110)	88 (80:95)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,007
	p ≤ 0,05		p=0,000001		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	20 (17:24)	20 (17:23)	20 (17:22)	16 (15:20)	p ₁₋₃ ≤ 0,05 p ₂₋₄ = 0,009
	p ≤ 0,05		p=0,000002		

ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	28 (23:30)	25 (22:27)	26 (24:30)	20 (18:24)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0005$
	$p = 0,03$		$p = 0,000001$		
SpO ₂ до на- грузки (%)	96 (93:97)	96 (94:97)	96 (94:98)	98 (97:98)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0002$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,000001$		
SpO ₂ после 6- МШТ (%)	95 (91:97)	96 (94:98)	95 (93:97)	99 (98:99)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0001$
	$p = 0,01$		$p = 0,000001$		
Показатель динамомет- рии правой кисти (%)	51 (43:60)	49 (44:62)	53 (39:65)	65 (48:79)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,007$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,000001$		
Динамомет- рия правой кисти (кг)	38 (34:43)	38,5 (35:45)	36 (34:40)	45 (41:52)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,003$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,000001$		
Показатель динамомет- рии левой кисти (%)	44 (39:57)	46 (42,5:56)	47 (39:56)	60 (50:70)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0006$
	$p \leq 0,05$		$p = 0,000001$		
Динамомет- рия левой кисти (кг)	35 (30:41)	36,5 (33:42)	35 (29:38)	45 (40:50)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0002$
	$p = 0,04$		$p = 0,000001$		
Показатель становой ди- намометрии (%)	95 (73:117)	110 (91:136)	122 (90:149)	150 (120:180)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} = 0,0002$
	$p = 0,002$		$p = 0,000001$		
Динамомет-	67	80	80	106	$p_{1-3} \leq 0,05$

Сила мышц спины (кг)	(54:95)	(70:100)	(75:100)	(90:123)	$p_{2-4}=0,002$
	$p=0,003$		$p=0,000001$		
Экursionsия грудной клет- ки (см)	3,5 (2,5:5,5)	3,5 (3:4,5)	6 (5:8)	9 (8:11)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	$p=0,63$		$p=0,000001$		
Экспиратор- ное давление на уровне ро- товой полости (Па)	6 (5:9)	6 (5:9)	6 (4:11)	9 (6:13)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,01$
	$p=0,01$		$p=0,000001$		

Таблица 34

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ХЛС ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия (n= 34)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 33)		p
	До лече-	После ле-	До лече-	После ле-	

	ния	чения	ния	чения	
	1	2	3	4	
Оценка одышки по шкале MRS (баллы).	3±0,2	2±0,2	2±0,2	1,5±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0006		p=0,00002		p ₂₋₄ =0,03
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	2±0,1	2±0,1	1±0,1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,00003		p=0,000003		p ₂₋₄ =0,03
BODE-индекс (баллы)	6±0,3	5±0,3	5±0,3	4±0,2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p=0,0009		p=0,000008		p ₂₋₄ =0,001
Проявление тревоги по шкале HADS (баллы)	8±0,5	8±0,5	8±0,5	7±1	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,03		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии по шкале HADS (баллы)	8±1	8±1	8±0,5	7±0,5	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,03		p ₂₋₄ □ 0,05
Проявление депрессии по опроснику CES-D (баллы)	21±1	18±1	20±1	17±2	p ₁₋₃ □ 0,05
	p □ 0,05		p=0,0003		p ₂₋₄ □ 0,05

В предыдущих материалах работы оперировали данными, в которых пациенты с компенсированным хроническим легочным сердцем не были исключены. В связи с этим посчитали целесообразным оценить эффективность янтарной кислоты у пациентов с тяжелой ХОБЛ, но без признаков легочного сердца. Как следует из таблиц 35 и 36, клинический эффект лечения достигнут в основной группе. В группе сравнения после проведенного лечения получили положительную динамику по трофологическим характеристикам, переносимости физической нагрузки, также увеличивается показатель становой динамометрии,

а в красной крови наблюдается увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов, снижение уровня палочкоядерных нейтрофилов (табл. 35). Получили положительную динамику при оценке одышки по шкале MRS, по респираторному и BODE-индексам, снизился уровень проявления депрессии (табл. 36). В основной же группе после лечения получили: улучшение показателей функциональной активности скелетной мускулатуры. получили положительную динамику при оценке одышки по шкале MRS, по респираторному и BODE-индексам, а также уменьшение проявления депрессии по опроснику CES-D. Сравнивая клинический эффект от проводимой терапии в обеих группах, нами получено, что в основной группе в отличие от группы сравнения увеличивается ОФВ₁/ФЖЕЛ, снизился темп ЧСС и ЧДД в 1 мин. после нагрузки, увеличилась сатурация крови кислородом в покое и при нагрузке, более заметен прирост по всем видам используемых нами динамометрий, экскурсии грудной клетки и уровня экспираторного давления в ротовой полости.

Таблица 35

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов без ХЛС (Ме [Q₂₅:Q₇₅])

Показатель	Стандартная терапия (n=24)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=19)		p
	До лече-	После ле-	До лече-	После ле-	

	ния	чения	ния	чения	
	1	2	3	4	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронходилатации	42,57 (34,9:45,4)	40 (32,5:45,3)	47,8 (39,2:52,5)	51,5 (36,3:59,2)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,02
	p □ 0,05		p □ 0,05		
Дистанция, проходимая в 6-МШТ (м)	380 (270:410)	390 (360:420)	320 (240:390)	390 (360:480)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p = 0,02		p = 0,0002		
ЧСС в 1 мин до нагрузки	82 (72:90)	77 (68:90)	83 (71:88)	74 (65:80)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0002		
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	92 (89:100)	95 (83:100)	90 (75:96)	80 (72:85)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,0002
	p □ 0,05		p = 0,0002		
ЧДД в 1 мин до нагрузки	20 (15:23)	20 (15:23)	20 (19:23)	16 (14:20)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ □ 0,05
	p □ 0,05		p = 0,0001		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	24 (20:30)	23 (20:27)	26 (22:29)	20 (18:23)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,02
	p = 0,03		p = 0,0002		
SpO ₂ до нагрузки (%)	96 (95:98)	97 (96:98)	97 (95:98)	98 (96:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋₄ = 0,008
	p □ 0,05		p = 0,0006		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	95 (93:98)	97 (95:98)	96 (94:98)	99 (98:99)	p ₁₋₃ □ 0,05 p ₂₋

	p=0,02		p=0,0004		$\chi^2=0,0003$
Показатель динамометрии правой кисти (%)	50,5 (40:64)	54 (41:69)	55 (42:57)	62 (53:68)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4} \leq 0,05$
	p $\leq 0,05$		p=0,0001		
Динамометрия правой кисти (кг)	36 (29:42)	35 (27,5:44)	32 (28:43)	43 (37:48)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,01$
	p $\leq 0,05$		p=0,0001		
Показатель динамометрии левой кисти (%)	58 (38:62)	57 (38,5:64)	50 (43:59)	60 (55:70)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,03$
	p $\leq 0,05$		p=0,0001		
Динамометрия левой кисти (кг)	35 (29:39,5)	35 (30:39)	34 (29:42)	42 (37:48)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,001$
	p $\leq 0,05$		p=0,0001		
Показатель становой динамометрии (%)	108 (87:122)	132 (103:145)	134 (116:160)	160 (142:200)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0009$
	p=0,0003		p=0,0001		
Динамометрия мышц спины (кг)	65 (58:75)	80 (65:95)	100 (75:125)	119 (96:150)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	p=0,0002		p=0,0001		
Экскурия грудной клетки (см)	4 (3:5,5)	4,5 (3,5:5)	6 (4:7)	9 (6:10)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,0001$
	p $\leq 0,05$		p=0,0003		
Экспираторное давление на уровне	6 (4:8)	6 (4:8)	6 (4:9)	9 (6:12)	$p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-4}=0,02$

ротовой полости (Па)	$p \leq 0,05$	$p=0,0001$	
----------------------	---------------	------------	--

Таблица 36

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ХЛС ($M \pm m$)

Показатель	Стандартная терапия (n= 24)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n= 19)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Одышка (шкала MRS, баллы)	3±0,2	1,5±0,1	3±0,1	1±0,1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,00001$		$p=0,0003$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Респираторный индекс (баллы)	2±0,1	1±0,1	2±0,1	1±0,1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,00002$		$p=0,0005$		$p_{2-4} \leq 0,05$
BODE-индекс (баллы)	5±0,3	4±0,2	5±0,4	3±0,3	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,00003$		$p=0,0004$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Проявление депрессии (шкала HADS, баллы)	6±0,5	5±0,5	7±1	6±1	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,007$		$p \leq 0,05$		$p_{2-4} \leq 0,05$
Проявление депрессии (опросник CES-D, баллы)	17±1	14±1	19±2	16±2	$p_{1-3} \leq 0,05$
	$p=0,0002$		$p=0,04$		$p_{2-4} \leq 0,05$

Таким образом, включение препарата янтарной кислоты в комплекс лечения обострений ХОБЛ у пациентов с компенсированным легочным сердцем оказывает весьма значимый клинический эффект. Об этом свидетельствует

весьма значимое изменение таких клинических характеристик как рост толерантности к физической нагрузке, увеличение силы скелетной мускулатуры и мышц, участвующих в дыхании, снижение темпа ЧСС и ЧД, увеличение сатурации крови кислородом, выраженное снижение интегральных показателей тяжести обострения респираторного индекса и BODE-индекса. Следует подчеркнуть, что для этой группы больных весьма выраженная положительная динамика клинических параметров подтверждается высоким уровнем «р-значимости», который по большинству показателей достигал 0,00001.

Вывод: Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ у пациентов с компенсированным ХЛС препарата янтарной кислоты оказывает выраженный положительный клинический эффект: значительно возрастает толерантность к физической нагрузке, увеличивается сила скелетной мускулатуры и мышц, участвующих в дыхании, снижается темп сердечных сокращений и частоты дыхания, увеличивается сатурация крови кислородом, происходит значимое снижение интегральных показателей, характеризующих тяжесть обострения – респираторного и BODE-индексов.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность темы исследования диктуют ряд обстоятельств, среди которых утвердившееся суждение, что мышечная дисфункция при ХОБЛ играет большую роль в клинике заболевания, особенно утяжеляя период обострения. На сегодняшний день нет исследований, доказывающих эффективность лекарственной коррекции этого системного проявления ХОБЛ. Вместе с тем имеются теоретические разработки, указывающие, что в развитии мышечной дисфункции определенная роль принадлежит нарушению митохондриальных про-

цессов. Фундаментальные исследования, поддержанные практическим опытом, свидетельствуют о клинической эффективности препаратов – регуляторов энергетического обмена, содержащих янтарную кислоту, при митохондриальной дисфункции. До настоящего времени не было опыта применения янтарной кислоты для коррекции мышечной дисфункции при ХОБЛ. Исходя из этого, была сформирована целевая установка исследования, которая решалась последовательной реализацией задач.

На первый план выступила задача - оценить функциональное состояние скелетной мускулатуры и исследовать её связь с клиническими характеристиками обострения ХОБЛ. Она решалась путем проведения кистевой и становой динамометрии, а также определялась сила дыхательной мускулатуры по данным тонометрии, проводимой уровне ротовой полости прибором MicroRPM (Respiratory Pressure Meter). В результате было продемонстрировано, что существует связь между силовыми показателями скелетной мускулатуры и клиническими характеристиками интересующей нас в данной работе болезни. В частности, скоростные показатели легочной вентиляции ($ОФВ_1$, $ФЖЕЛ/ОФВ_1$) находятся в прямом соотношении с силой отдельных групп мышц, которые не принимают участия в акте дыхания (мышцы спины, кистей). После ингаляции бронходилататоров эта взаимозависимость сохраняется. Полученные данные имеют статистически значимое обоснование. В группе почти здоровых добровольцев взаимосвязь силы скелетных мышц с вентиляционными показателями установлена не была. Значит, на показатели бронхиальной обструкции при ХОБЛ оказывает влияние в определенной степени функциональное состояние скелетных мышц.

Снижение силовых характеристик скелетной мускулатуры увеличивает выраженность основных клинических проявлений ХОБЛ. Средней и высокой степенью корреляций характеризовалась связь динамометрических показателей скелетных мышц с такими клиническими характеристиками обострений ХОБЛ как частота дыхания, сатурация крови кислородом (SaO_2), темп сердечных сокращений, проходимость дистанция в 6МШТ, величина индекса BODE. Эти кри-

терии характеризуют клиническое течение заболевания и дают оценку прогрессирования либо стабилизации болезни. Как ключевые характеристики болезни эти признаки многократно подчеркивались и уточнялись в GOLD всех пересмотров.

Анализ клинических, функциональных и лабораторных показателей, которые используются в качестве критериев тяжести состояния пациента при обострении ХОБЛ, показал нам высокую клиническую значимость шкалы респираторных симптомов, предложенной Е.И. Шмелевым и Ю.Л. Кунициной в 2003 году [40]. Тонометрические показатели, измеренные на уровне ротовой полости во время выдоха, которые отражают состояние дыхательных мышц, демонстрировали их связь при обострении ХОБЛ III-IV степени со скоростными вентиляционными легочными характеристиками, с переносимостью пациентами физических нагрузок.

В отношении оцениваемых параметров, таких как одышка, кашель, ночное удушье, количество и цвет мокроты, сухие хрипы – получили выраженную положительную динамику на фоне применения стандартной терапии. Таким образом, основываясь на перечисленных показателях, нами был рассчитан респираторный индекс, который также уменьшался на фоне проводимого лечения. Делаем вывод о том, что тяжесть состояния пациентов до начала лечения была объяснена обострением заболевания и изменялась за период госпитализации.

В исследовании Naimi AI (2011) показано, что нарушения в сократительной способности миоцитов скелетной мускулатуры при ХОБЛ происходит ввиду прежде всего митохондриальной дисфункции [128]. Альтерация митохондриального аппарата миоцитов лежит в основе потери мышечной массы, формирования мышечной слабости и снижения толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ [146].

В настоящее время разработан доступный цито-биохимический метод исследования митохондрий лимфоцитов крови, позволяющий не только обеспечивать сохранность естественной структурной организации митохондриальной сети, через которую осуществляется физиологическая регуляция, но и удовле-

творять запросы лабораторной диагностики – надежно регистрировать дисфункции митохондриального аппарата [37]. Этот метод применен в работе для оценки активности СДГ лимфоцитов периферической крови у больных ХОБЛ в период обострения при курсовом применении лекарственного препарата «Янтарь-антитокс».

В группе контроля в спектре состояний активности СДГ лимфоцитов преобладали лица, прежде всего, с состояниями «покой» и «активация», а в меньшей мере «гиперактивация», что соответствовало типичным вариантам функционального состояния системы энергопродукции организма в физиологических условиях (в норме) [133]. Показано, что пропорции состояний активности СДГ лимфоцитов у больных группы сравнения и основной группы до лечения были хорошо сопоставимы. Характерным было преобладание состояний «активация», «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» (18% и 20%, 53% и 60%, 25% и 15% соответственно), что статистически значимо превышало долю соответствующих состояний в группе контроля ($p < 0,05$).

Такой спектр состояний активности СДГ соответствовал статусу организма, энергопродукция которого нарушена патологическим процессом – обострением ХОБЛ. После лечения больных основной группы статистически значимо, по сравнению с состоянием до лечения, увеличивалась доля лиц с паттернами «активация» при одновременном значимом уменьшении доли больных с паттернами «гиперактивация». Доля больных с паттернами «гиперактивация с ингибированием» незначительно снижалась. Пациентов с состоянием «покой» стало двое (до лечения – один). Такая направленность сдвигов в спектре состояний активности СДГ у больных основной группы свидетельствовал о том, что экзогенная ЯНТ, поступающая в организм в составе препарата «Янтарь-антитокс», активно способствовала устранению ингибирования СДГ, что имело место до лечения. Ингибирование СДГ является характерным признаком угнетения митохондриального аппарата при любых повреждающих воздействиях на организм [38] и выявлено в скелетных мышцах при ХОБЛ [131]. В группе сравнения после лечения отсутствовали пациенты с состоянием активности СДГ

«покой» (до лечения их было двое), а также были выявлены тенденции к дальнейшему увеличению доли пациентов с состоянием СДГ «активация» и «гиперактивация». Доля больных с состоянием «гиперактивация с ингибированием», как и в основной группе, проявляла тенденцию к уменьшению. Направленность сдвигов спектра состояний активности СДГ лимфоцитов больных группы сравнения указывал на то, что стандартная медикаментозная терапия не способствовала устранению ингибирования СДГ лимфоцитов крови, индуцированного обострением ХОБЛ. Представлена динамика силовых характеристик скелетной мускулатуры и биохимических показателей, отражающих функциональное состояние мышечной ткани и реагирующих на воспалительные заболевания лёгких. У больных основной группы и группы сравнения результаты кистевой и становой динамометрии существенно не отличались. После лечения в группе сравнения отмечено к увеличению силы, выраженной в относительных значениях, в среднем на 6-10%. У больных основной группы к увеличению показателей мышечной силы были выражены в большей степени: прирост на 17 – 40%. В этой группе показано статистически значимое увеличение силы правой кисти на 36% (относительные величины).

Корреляционный анализ данных показал, что у больных обеих групп до лечения характер корреляционных связей был сходным: значимые положительные связи были выявлены только между состоянием активности СДГ лимфоцитов (паттерны) и динамометрией правой кисти. У больных основной группы после лечения сохранились вышеупомянутые статистически значимые позитивные корреляции, но при этом величина коэффициента r увеличилась с 0,38 ($p=0,002$) до 0,76 ($p=0,004$) (абсолютные значения) и с 0,46 ($p=0,02$) до 0,65 ($p=0,02$) (относительные величины) соответственно. Кроме того, появилась новая значимая позитивная корреляция между паттернами и становой динамометрией (относительная величина) $r=0,78$; ($p=0,009$). После лечения больных группы сравнения характер взаимосвязей между сопоставляемыми парами показателей существенно не изменился, за исключением того, что статистически значимая корреляция (r) в паре паттерны - динамометрия правой кисти (относи-

тельная величина) трансформировалась в отрицательную: от 0,33 ($p=0,02$) до -0,54 ($p=0,01$), соответственно. Это могло указывать на то, что у пациентов, в лечении которых не использовали ЯНТ, в целом сохранялись дисфункции митохондрий (в том числе - ингибирование СДГ), а силовые характеристики скелетных мышц оставались пониженными.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты, свидетельствовали о том, что дополнение стандартного протокола медикаментозного лечения обострений ХОБЛ препаратом – регулятором энергетического обмена на уровне митохондрий «Янтарь-антитоксом» существенно улучшало функциональное состояние митохондриального аппарата клеток и этим способствовало коррекции дисфункций скелетных мышц у больных. Механизмы реализации эффекта экзогенной ЯНТ на энергопродукцию клетки, а также пути синтеза эндогенной ЯНТ, активирующиеся в условиях функционального напряжения, представлены в работах Кондрашовой М. Н. [38;128;135]. М.Н. Кондрашовой показано, что терапевтический эффект ЯНТ основан не на заместительном принципе, а на сигнальном. Следовательно, совершенно не нужно заполнять все митохондрии во всех клетках организма ЯНТ путем искусственного введения в больших количествах. Достаточно назначить микродозы (5-10 мг/кг/сут), чтобы получить эффект [50]. Следовательно, физиологическое действие ЯНТ, подобно действию гормонов, включает сигнальные механизмы, усиливающие эффект применяемого вещества [66]. После курса лечения с включением в стандартный протокол «Янтарь-антитокс» получили, что по сравнению с группой здоровых добровольцев по уровню активности СДГ в митохондриях, различий между группами по цитобиохимическим паттернам нет. Таким образом, после лечения с добавлением в стандартный протокол «Янтарь-антитокс», состояние активизации СДГ в лимфоцитах периферической крови сопоставимо с показателями группы здоровых добровольцев. Нашим исследованием было установлено, что позитивные проявления паттернов активности СДГ «покой» и «активация» в сравнении с паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» у пациентов с ХОБЛ ассоциируются с большей безжировой

(мышечной) массой тела, с большей силой скелетных мышц, с увеличением значений $ОФВ_1$ после лечения обострения ХОБЛ.

Вторая часть работы оценивала в сравнительном аспекте возможности повышения эффективности от лечения обострения тяжелой и крайне тяжелой степеней при помощи включения в стандартный протокол регулятора энергетического обмена «Янтарь-антитокс».

Для этого нами была исследована динамика респираторных симптомов, силы скелетной мускулатуры, переносимость пациентами физической нагрузки, психологический статус, выраженность одышки по шкале MRS, а также BODE-индекса и его компонентов в группе лечения, соответствующего федеральным рекомендациям, и при дополнении его препаратом «Янтарь-антитокс». Клинический эффект достигался в обеих группах. Вместе с тем, сравнительный анализ показал большую эффективность лечения обострения у пациентов, стандарт терапии которых был дополнен препаратом янтарной кислоты. Исходные значения этих клинических характеристик заболевания в сравниваемых группах были одинаковы, то после проводимого курса лечения более значимое снижение достигнуто у пациентов, получавших внутрь препарат «Янтарь-антитокс» на протяжении двух недель. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту оказывает положительный клинический эффект, заключающийся в увеличении силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличении скоростных показателей вентиляции легких, повышении толерантности к физическим нагрузкам, увеличении сатурации крови кислородом, снижении темпа сердечных сокращений и частоты дыхания. При добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» в сравнении с лечением обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола более значительно снижаются интегральные характеристики обострений ХОБЛ – BODE-индекс и респираторный индекс.

Поскольку группа пациентов с ХОБЛ была неоднородна по ряду характеристик, сравнительный анализ влияния янтарной кислоты на результаты терапии был проведен в группах стратифицированных по таким признакам как

ИМТ, фенотипам болезни – с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией, частыми и редкими обострениями, по типу обострения. Отдельно был проведен сравнительный анализ в отношении пациентов с хроническим легочным сердцем, поскольку исследование проводилось у пациентов с тяжелой ХОБЛ, при которой это осложнение бывает весьма частым. Сравнение предложенной схемы лечения у пациентов с различным ИМТ продиктовано тем, что ИМТ тела предполагает и большую безжировую (мышечную) массу тела. Следовательно, исследование силовых характеристик и связанных с ними последствий могут зависеть от ИМТ. В работе показано, что эффективность янтарной кислоты не зависит от ИМТ. Кроме того, было показано положительное действие препарата янтарной кислоты при всех типах обострений по N.R. Anthonisen. В одинаковой степени положительный эффект реализуется при фенотипах болезни с частыми и редкими обострениями, при обратимой и необратимой бронхиальной обструкции.

Прицельного внимания заслуживают показатели клинической эффективности, которые наблюдались при ХОБЛ, осложненной компенсированным ХЛС. У пациентов с компенсированным хроническим легочным сердцем включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ препарата, содержащего янтарную кислоту, оказывает выраженный клинический эффект: значительно возрастает толерантность к физической нагрузке, увеличивается сила скелетной мускулатуры и мышц, участвующих в дыхании, снижается темп сердечных сокращений и частоты дыхания, увеличивается сатурация крови кислородом, происходит выраженное снижение интегральных показателей, характеризующих тяжесть обострения – респираторного индекса и BODE-индекса. Обоснованность этого вывода подтверждается высоким уровнем статистически значимых различий. Механизм столь выраженных позитивных результатов при ХЛС возможно связан с непосредственным влиянием янтарной кислоты на энергопродукцию в кардиомиоцитах. Опыт применения янтарной кислоты с положительным результатом в отношении пациентов с кардиологической патологией есть. В частности, введение регуляторов энергетического обмена в ком-

плексную терапию острого инфаркта миокарда повышает эффективность от проводимого лечения и приводит к снижению осложнений данного заболевания: острой сердечной недостаточности и острой аневризмы сердца [20;74].

Включение в схему лечения лекарственного средства «Янтарь-антитокс» приводит к оптимизации энергетического обмена, способствуя тем самым мобилизации энергетических и адаптационных резервов организма. Это позволяет улучшить силовые характеристики скелетных мышц пациентов, благодаря оптимизации в них процессов энергопродукции и ослабить клинические проявления одного из самых значимых экстрапульмональных системных проявлений заболевания – дисфункции скелетной мускулатуры. В результате улучшения митохондриальной энергопродукции клинический эффект проявляется увеличением силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличением скоростных показателей вентиляции легких, повышением толерантности к физическим нагрузкам, увеличением сатурации крови кислородом, снижением темпа сердечных сокращений и частоты дыхания. Лечение пациентов лекарственным средством «Янтарь-антитокс» за весь период наблюдения не вызвало у пациентов токсических и побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Силовые характеристики скелетной мускулатуры при обострении тяжелой ХОБЛ находятся в прямой взаимосвязи с силой мышц, участвующих в дыхательном цикле, значениями $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, дистанцией, проходимой пациентом в 6-мин шаговом тесте, показателем сатурации кислорода и связаны обратным соотношением с темпом сердечных сокращений, частотой дыхания и с индексом BODE.

2. Митохондриальные нарушения при ХОБЛ III-IV степени проявляются изменением активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови: по сравнению с контрольной группой паттерны активности фермента смещены к «гиперактивации» и «гиперактивации с ингибированием». После двухнедельного приема внутрь лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, состояние активизации СДГ в лимфоцитах становится сопоставимым с показателями здоровых добровольцев (контрольная группа).
3. Позитивные проявления паттернов активности СДГ «покой» и «активация», в сравнении с паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием», у пациентов с ХОБЛ ассоциируются с большей безжировой (мышечной) массой тела, с большей силой скелетных мышц, с увеличением значений $ОФВ_1$ после лечения обострения ХОБЛ.
4. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, оказывает положительный клинический эффект, заключающийся в увеличении силы скелетной и дыхательной мускулатуры, увеличении скоростных показателей вентиляции легких, повышении толерантности к физическим нагрузкам, увеличении сатурации крови кислородом, снижении темпа сердечных сокращений и частоты дыхания. При добавлении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс», в сравнении с лечением обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола, более значительно снижаются интегральные характеристики обострений ХОБЛ – $ВОDE$ -индекс и респираторный индекс.
5. Положительный клинический эффект от включения в схему лечения обострений ХОБЛ препарата янтарной кислоты не зависит от индекса массы тела, проявляется при всех типах обострений по N.R. Anthonisen; в одинаковой степени положительный эффект реализуется при фенотипах болезни с частыми и редкими обострениями, при обратимой и необратимой бронхиальной обструкции.
6. У пациентов с компенсированным хроническим легочным сердцем включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ препарата, содержащего

го янтарную кислоту, оказывает выраженный клинический эффект: значительно возрастает толерантность к физической нагрузке, увеличивается сила скелетной мускулатуры и мышц, участвующих в дыхании, снижается темп сердечных сокращений и частота дыхания, увеличивается сатурация крови кислородом, происходит выраженное снижение интегральных показателей, характеризующих тяжесть обострения – респираторного индекса и BODE-индекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется применение в клинической практике определения функционального состояния скелетной мускулатуры в качестве критерия эффективности лечения обострений ХОБЛ. С этой целью рекомендуется проводить динамометрию с определением кистевой и становой силы. Рекомендуется определение давления на уровне ротовой полости при максимальном усилии выдоха, как показатель, характеризующий функциональное состояние дыхательных мышц.

Рекомендуется стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ тяжелой степени дополнить приемом внутрь лекарственного средства «Янтарь-антитокс» в дозе 0,5 г 3 раза в день в течение всего периода лечения обострения. Применение препарата, содержащего янтарную кислоту, показано при фенотипах с обратимой и необратимой обструкцией, с частыми и редкими обострениями, при всех типах обострений ХОБЛ, а также при ХОБЛ, осложненной ХЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Ингаляционные глюкокортикостероиды при обструктивных болезнях легких / С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева // *Consilium medicum*. - 2001. – Т. 3, № 3. - С. 121-127.
2. Авдеев, С.Н. Комбинированная терапия хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // *Справочник поликлинического врача*. - 2008. - № 4. - С. 27-33.

3. Авдеев, С.Н. Могут ли современные лекарственные средства модифицировать течение хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Терапевтический архив. - 2008. – Т. 80, № 8. - С. 80-86.
4. Авдеев, С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Справочник поликлинического врача. - 2004. - № 6. - С.15-20.
5. Авдеев, С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению (обзор) / С.Н. Авдеев // Терапевтический архив. - 2004. – Т. 76, № 11. - С. 43-50.
6. Авдеев, С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Врач. - 2006. - № 12. - С. 3-8.
7. Авдеев, С.Н. Функциональные тесты оценки силы дыхательных мышц в клинической практике / С.Н. Авдеев. // Пульмонология. - 2004. - № 4. - С. 104-113.
8. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. - 2008. - № 1 . - С. 5-13.
9. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах / С.Н. Авдеев. - М.: Атмосфера, 2003. - 24 с.
10. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2007. - № 2. - С. 104-116.
11. Адрющенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики /А.В. Адрющенко, М.Д. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии. - 2003. - № 5. - С. 11-18.
12. Боровиков, В.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Филинь, 1997. – 608 с.
13. Брусов, О.С. Метод определения активности СОД / О.С. Брусов // Бюллетень экспериментальной и биологической медицины. – 1976. - № 1. – С. 33-35.

14. Василев, С.Ц. Эффективность применения янтарной кислоты в комплексном лечении детей с митохондриальными энцефаломиопатиями и с другими заболеваниями с митохондриальной дисфункцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Ц. Василев. - М., 2002. – 29 с.
15. Вильчинская, Н. Оксидантный стресс и риск развития атеросклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. Вильчинская, Е. Шуганов, Н. Распопина // Врач. - 2004. - № 7. - С. 26-27.
16. Влияние виагры на состояние полисистемного энергетического метаболизма при стрессе (экспериментальное исследование) / Е.Л. Вишневский, В.С. Сухоруков, Д.Ю. Пушкарь и др. // Урология. - 2004. - № 4. - С. 51-55.
17. Влияние регуляторов энергетического обмена на эффективность летнего оздоровления школьников / П.И. Серафимин, Л.И. Серафимина, Н.К. Мазина, В.И. Циркин // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: матер. IV Всеросс. симпоз. XII Российск. Нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 2005. – С. 72-78.
18. Возможность окисления введенной янтарной кислоты в условиях организма / Е.И. Маевский, А.С. Розенфельд, М.В. Вазаташвили и др. // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. - Пущино: НЦБИ РАН, 1997. - С. 52-57.
19. Вознесенский, Н.А. Высокие дозы флуимуцила при обострении ХОБЛ / Н.А.Вознесенский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 1. – С.43-45.
20. Вознесенский Н.К. Эффективность регулятора энергетического обмена при острых и хронических формах ИБС / Н.К. Вознесенский, В.В. Радаева // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: матер. IV Всеросс. симпоз. XII Российск. Нац. конгресса «Человек и лекарство». - М., 2005. - С. 44-50.
21. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер.с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.

22. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Атмосфера, 2008. - 100 с.
23. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий / М.Н. Кондрашова, Е.В. Григоренко, А.М. Бабский, В.А. Хазанов // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза: сб. науч. ст. - Новосибирск: Наука, 1987. - С. 40-66.
24. Грибов, С.А. Регуляторы энергетического обмена в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний / С.А. Грибов, Е.В. Бородулина, В.В. Удут // Регуляторы энергетического обмена: материалы симп. - М.; Томск, 2002. - С. 46-49.
25. Кнорре, Д.Г. Биологическая химия: учеб. для хим., биол. и мед. спец. вузов. - 2-е изд., перераб. и доп. / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина - М.: Высшая школа, 1998. - 479 с.
26. Дворецкий, Л.И. Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме / Л.И. Дворецкий, П.А. Воробьев. - М.: Ньюдиамед-АО, 1994. – 123 с.
27. Кароли, Н.А. Артериальная гипертензия и хронические обструктивные заболевания легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Новое в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: материалы Областной науч.-практ. конф. – Саратов, 2005. - С. 41-44.
28. Кароли, Н.А. Дисфункция эндотелия у больных хроническими обструктивными болезнями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров, Ю.Н. Юдакова // Проблемы туберкулеза. – 2004. - № 4. - С. 19-23.
29. Кароли, Н.А. Некоторые вопросы диагностики хронического легочного сердца у больных ХОБЛ / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Практическая медицина. – 2004. - № 1. - С. 19-21.
30. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2003. – 168 с.

- 31 Ключева, М.Г. Влияние атровента на нейровегетативный статус, вентиляционно-перфузионные отношения у больных бронхиальной астмой / М.Г. Ключева, Н.А. Геппе, А.И. Рывкин // Аллергология. - 2005. - № 1. - С. 27-30.
- 32 Кондрашова, М.Н. Взаимодействие метаболической и гормональной регуляции (биоэнергетические аспекты) / М.Н. Кондрашова // Регуляторы энергетического обмена: материалы симп. - М.; Томск, 2002. - С. 16-25.
- 33 Кондрашова, М.Н. Взаимодействие процессов переаминирования и окисления карбоновых кислот при разных функциональных состояниях ткани / М.Н. Кондрашова // Биохимия. – 1991. – Т. 56, № 3. – С. 388-406.
- 34 Кондрашова, М.Н. Классификация лекарственных средств с учетом их действия на митохондриальные процессы / М.Н. Кондрашова, В.А. Хазанов // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы X Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. - С. 18-31.
- 35 Кондрашова, М.Н. Митохондрии / М.Н. Кондрашова; под ред. С.Е. Северина. - М., Наука, 1972. - С. 151.
- 36 Кондрашова М.Н. Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена / М.Н. Кондрашова. - Пушино, 1987. - 158 с.
- 37 Кондрашова, М.Н. Оригинальный цито-биохимический метод выявления индивидуальных различий физиологического состояния организма по комплексной характеристике (паттерну) активности сукцинатдегидрогеназы / М.Н. Кондрашова, Н.В. Хундерякова, М.В. Захарченко // Биомедицинский журнал. - 2009. – Т. 10. – С. 27-43.
- 38 Кондрашова, М.Н. Структурно-кинетическая организация трикарбоновых кислот при активном функционировании митохондрий / М.Н. Кондрашова // Биофизика. - 1989. - Т. 34, № 3. - С. 450-457.
- 39 Кондрашова, М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетке как механизм адаптации к гипоксии / М.Н. Кондрашова // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: сб. тр. науч. совета по фармакологии и фармации президиума АМН СССР. - М., 1989. - С. 51-66.

- 40 Куницина, Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких / Ю.Л. Куницина, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. - № 4. – С. 111-116.
- 41 Ленинджер А. Основы биохимии: в 3 т. Т. 2 / А Ленинджер.; пер. с англ. В.В. Борисова и др.; под ред. В.А. Энгельгардта, Я.М. Варшавского. - М.: Мир, 1985. - С. 373-731.
- 42 Лобзин, Ю.В. Роль инфекционно-воспалительного фактора в развитии атеросклероза /Ю.В. Лобзин, А.В. Рудакова // Медицинский академический журнал. - 2003. – Т. 3, № 2. - С. 80-89.
- 43 Маевский, Е.И. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е.И. Маевский, А.С. Розенфельд, М.Н. Кондрашова. – ОНТИ, Пущино, 2001. – 155 с.
- 44 Митохондриальная природа кардиомиопатий у детей (анализ биоптатов скелетных мышц) / В.С. Сухоруков, А.И. Клембовский, В.В. Невструева и др. // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 5. – С. 12-21.
- 45 Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, З.О. Гринева, И.В. Погонченкова, А.А. Свиридов // Пульмонология. - 2003. - № 6 . - С. 88-92.
- 46 Невзорова, В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Терапевтический архив. - 2008. – Т. 80, № 3. - С. 85-90.
- 47 Неудахин, Е.В. Хронотерапевтический подход к применению лекарственных препаратов в педиатрии / Е.В. Неудахин, В.А. Таболин // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2004. – № 1(2). – С. 4-11.
- 48 Новые возможности применения регуляторов энергетического обмена в терапии и профпатологии / Н.К. Вознесенский, С.Д. Шешукова, С.М. Третьякова и др. //Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы симпозиума. - Томск : Изд-во Том. ун-та, 2003. - С. 31-41.

- 49 Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии / Т.В. Казюкова, Г.А. Самсыгина, Г.В. Калашникова и др. // Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - Т. 9, № 2. - С. 88-91.
- 50 Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Методические указания № 99/160. / Л.З. Казанцева, Э.А. Юрьева, Е.А. Николаева и др. – М.: МЗ РФ, 2001. – 24 с.
- 51 Патент № 2364868 РФ. МПК7 G 01 N33/50 Цитобиохимический способ определения активности сукцинатдегидрогеназы, окисления эндогенной янтарной кислоты, сигнального действия микромолярных концентраций янтарной кислоты, его применение для количественной оценки уровня адренергической регуляции в организме, среда и набор для осуществления способа / М.Н. Кондрашова, М.В. Захарченко, Н.В. Хундерякова, Е.И. Маевский. – № 2007143021/15; заявл. 20.11.2007; опубл. 27.05.2009.
- 52 Перцева, Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии // Здоровье Украины. – 2008. – № 3/1. – С. 17.
- 53 Пульмонология (клинические рекомендации) / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 264 с.
- 54 Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов и др.; под общ. ред. А.Г. Чучалина. - М.: Литтерра, 2004. - 874 с.
- 55 Регуляторы энергетического обмена в геронтологической практике и коррекции токсических состояний / Е.В. Бородулина, О.Н. Веснина, И.А. Воронова и др. // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы X Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство» / под ред. В.А. Хазанова. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. - С. 42-53.
- 56 Реципрокное сукцинату и катехоламинам действие введенных альфа-кетоглутарата и ацетилхолина на окисление субстратов в митохондриях сердца и нейрогуморальный статус организма / Н.М. Долиба,

Н.Н. Кургалюк, Абдула Локаль и др. // Митохондрии в патологии / ред. М.Н. Кондрашова, Ю.Г. Каминский, Е.И. Маевский. - Пушино: ОНТИ, 2001. - С. 21-27.

57 Розенфельд, А.С. Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФазных нагрузках: Автореф. дис... канд. биол. наук / А.С. Розенфельд. - Пушино, 1983. - 24 с.

58 Хроническая обструктивная болезнь легких - системное заболевание. / С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. - 2007. - № 2. - С. 104-116.

59 Северин, Е.С. Биохимия / Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов. - М: Медицина, 2000. -164 с.

60 Сепетлиев, Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д.А. Сепетлиев. - М.: Медицина, 1968. - 419 с.

61 Сербиновская, Н.А. Применение янтарной и глутаминовой кислот при отравлении четыреххлористым углеродом / Н.А. Сербиновская, Ю.С. Ротенберг // Терапевтическое действие янтарной кислоты. - Пушино: ПНЦ АН СССР, 1976. - С. 179-181.

62 Сигнальное действие янтарной кислоты и ее лечебное применение в малых дозах / М.Н. Кондрашова, М.В. Захарченко, В.А. Самохвалов и др. // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: матер. IV Всеросс. симпоз. XII Российск. Нац. конгресса «Человек и лекарство». - М., 2005. - С. 8-16.

63 Синопальников, А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Consilium medicum. - 2006. - Т. 8, № 1. - С. 52-55.

64 Смирнова, Н.Б. Коррекция патологических состояний в эксперименте регуляторами энергетического обмена / Н.Б. Смирнова, В.А. Хазанов // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / под ред. В.А. Хазанова. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. - С. 109-113.

- 65 Стандартизация легочных функциональных тестов: Отчет рабочей группы "стандартизация тестов исследования легочной функции" Европейского Сообщества Стали и Угля / пер. на русский язык под ред. А.Г. Чучалина // Пульмонология. – 1993. – Приложение 1. – С. 3-165.
- 66 Субстратно-гормональная система регуляции физиологического состояния. Условия ее выявления. Использование в практике / М.Н. Кондрашова, Н.И. Федотчева, И.Р. Саакян и др. // Горизонты биофизики. – ОНТИ; НЦБИ; Пушкино, 2003. – С. 147–154.
- 67 Субстратно-гормональная система янтарная кислота–катехоламины. Новые данные / А.М. Бабский, Ю.С. Стефанкив, М.Н. Кондрашова, И.В. Шостаковская // Митохондрии в патологии / под ред. М.Н. Кондрашова, Ю.Г. Каминский, Е.И. Маевский. - Пушкино: ОНТИ, 2001. - С. 14-21.
- 68 Сухоруков, В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С. Сухоруков; под ред. Е.А. Николаева. – М.: Атес Медика Софт, 2004. – 79 с.
- 69 Терапевтическое действие янтарной кислоты / под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушкино, 1976. – 261 с.
- 70 Турина Е.И. Организация работы по исследованию функционального состояния легких методами спирографии и пневмотахографии и применение этих методов в клинической практике: метод указания / Е.И. Турина, И.М. Лаптева, О.М. Капечиц; НИИ пульмонологии и фтизиатрии. - Минск, 2002. -77 с.
- 71 Убайдулаев, А.М. Роль ингибиторов протеолитических ферментов в развитии и возникновении хронических обструктивных заболеваний легких / А.М. Убайдулаев, К.С. Казаков, И.В. Меверко // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69, № 3. – С. 5-9.
- 72 Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IV. – М.: ЭХО, 2003. – 928 с.
- 73 Хазанов, В.А. Препараты - регуляторы энергетического обмена: Теоретическое обоснование и опыт клинического применения в кардиологии / В.А. Хазанов, Н.Б. Смирнова. – Томск, 2002. - 32 с.

- 74 Хазанов, В.А. Препараты регуляторы энергетического обмена: Теоретическое обоснование и опыт клинического применения в кардиологии / В.А. Хазанов, О.Ю. Трифонова, Н.Б. Смирнова. – Томск, 2003. - 32 с.
- 75 Хазанов, В.А. Регуляторы энергетического обмена - новый класс препаратов // X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Регуляторы энергетического обмена: материалы симп. - Томск, 2003. - С. 3-18.
- 76 Хазанов, В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Регуляторы энергетического обмена: мат. симп. - М.; Томск, 2002. - С. 3-15.
- 77 Хазанов, В.А. Фармакологическое обоснование применения регуляторов энергетического обмена в геронтологии / В.А. Хазанов, К.Ю. Васильев // Геронтология и гериатрия. - 2003. - Вып. 2. - С. 34-38.
- 78 Хазанов, В.А. Роль быстрого кластера цикла трикарбоновых кислот в поддержании энергетического гомеостаза головного мозга / В.А. Хазанов // Бюллетень Томского научного центра АМН СССР. - Томск, 1992. – Вып. 4. - С. 75-82.
- 79 Хмелькова, М.А. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / М.А. Хмелькова, Е.И. Шмелев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - № 11 . - С. 3-12.
- 80 Хочачка, П. Биохимическая адаптация / П. Хочачка, Дж. Сомеро. – М.: Мир, 1988. - 568 с.
- 81 Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть 2. ХОБЛ и некардиальные поражения / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. - 2008. – Т. 16, № 5. - С. 246-249
- 82 Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа: практическое руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.Г. Чучалина. - М. 2004. - 61 с.
- 83 . Хундерякова, Н.В Гиперактивация сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови новорожденных крысят / Н.В. Хундерякова, М.В. Захарченко, М.Н. Кондрашова // Биохимия. – 2008 – Т. 73, № 3. – С. 414-419.

- 84 Хундерякова, Н.В. Разработка метода определения активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов как показателя адренергической регуляции в организме: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н.В. Хундерякова. – Пушино, 2008. - 21 с.
- 85 Цитохимическая экспертиза качества жизни - вчера, сегодня, завтра / Р.П. Нарциссов, С.В. Петричук, З.Н. Духова и др. // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. - Пушино: НЦБИ РАН, 1997. - С. 155-164.
- 86 Школьник, М.А. Показатели окислительного метаболизма и антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным хроническим легочным сердцем, и их изменения в процессе лечения / М.А. Школьник, И.В. Буторов // Пульмонология. – 2002. - № 2. – С.45-49.
- 87 Шостаковская, И.В. Активация ацетилхолином окисления альфа-кетоглутарата в митохондриях печени / И.В. Шостаковская, Н.М. Долиба, М.Н. Кондрашова // Украинский биохимический журнал. – 1986. – Т. 58, № 6. – С. 54-61.
- 88 Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients / L. Puente-Maestu, J. Pérez-Parra, R. Godoy et al. // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, N 5. – P.1045-1052.
- 89 Abnormal Transition Pore Kinetics and Cytochrome C Release in Muscle Mitochondria of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Puente-Maestu, J. Pérez-Parra, R. Godoy et al. //Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2009. – Vol. 40, N 6. – P. 746-750.
- 90 Acute effects of nifedipine on systolic and diastolic ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / P. Mols , С.Н. Huynh, P. Dechamps et al. // Chest. – 1993. – Vol. 103, N 5. – P. 1381-1384.
- 91 Agusti, A. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? / A. Agusti, W. MacNee, K. Donaldson // Thorax. – 2003. –Vol. 58, N 10. – P. 832-834.

- 92 Alaynick, W.A. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism / W.A. Alaynick // *Mitochondrion*. – 2008. – Vol. 8. – P. 329-337.
- 93 Altered mitochondrial regulation in quadriceps muscles of patients with COPD / A.I. Naimi, J. Bourbeau, J. Baril et al. // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2011. – Vol. 31, N 2. – P.124-131.
- 94 Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen, J. Vestbo // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol.46. – Suppl. – P. 2s-4s.
- 95 Anemia and Inflammation in COPD / M. John, S. Hoernig, W. Doehner et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 127, N 3. – P. 825-829.
- 96 Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren, et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1987. - Vol. 106, N 2. – P. 196-204.
- 97 Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Bolton, A.A. Ionescu, K.M. Shiels et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 1286-1289.
- 98 Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. / C.E. McEvoy, K.E. Ensrud, E. Bender et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 704-709.
- 99 Attardi, G. Role of mitochondrial DNA in human aging / G. Attardi // *Mitochondrion*. – 2001. - Vol. 2, N 1-2. - P. 27-37.
- 100 Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* – 2003. - Vol. 22, N 4. – P. 672-688.
- 101 Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, N 1. – P. 165-185.
- 102 Chambellan, A. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. / A. Chambellan, E. Chailleux, T. Similowski // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 1201-1208.

- 103 Charlton, R.W. Iron absorption. / R.W. Charlton, T.H. Bothwell // *Ann. Rev. Med.* - 1983. – Vol. 34. - P. 55-68.
- 104 Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. / A.M. Menezes, R. Perez-Padilla, J.R. Jardim et al. // *Lancet.* – 2005. - Vol. 366. – P. 1875-1881.
- 105 Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000 / D.M. Mannino, D.M. Homa, L.J. Akinbami et al. // *Respiratory Care.* - 2002. - Vol. 47, N 10. - P. 1184-1199.
- 106 Chronic obstructive pulmonary disease: future projections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, N 2. – P. 397-412.
- 107 Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao et al. // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 27, N 2. – P. 307-312.
- 108 Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD / M.A. Caron, R. Debigaré, P.N. Dekhuijzen, F. Maltais // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, N 3. - P. 952-961.
- 109 COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. / Y. Fukuchi, M. Nishimura, M. Ichinose et al. // *Respirology.* – 2004. –Vol. 9, N 4. – P.458-465.
- 110 Correlates of erectile dysfunction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients / F. Karadag, H. Ozcan, A.B. Karul et al. // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 248-253.
- 111 Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Incalzi, P. Caradonna, P. Ranieri et al. // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P.1079-1084.
- 112 Cosio, M.G. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease / M.G. Cosio, M. Saetta, A. Agusti // *N. Engl. J. Med.* – 2009. - Vol. 360. – P. 2445-2454.
- 113 Cote, C.G. Surrogates of mortality in chronic obstructive pulmonary disease / C.G. Cote // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, N 10. – Suppl. 1. – P. 54-62.

- 114 C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD / M. Dahl, J. Vestbo, P. Lange et al. // *Am J Resp Crit Care Med.* – 2007. - Vol. 175. - P. 250-255.
- 115 Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. / F. Iqbal, J. Michaelson, L. Thaler et al. // *Chest.* – 1999. - Vol. 116, N 6. – P. 1616-1624.
- 116 Decramer: Hypogonadism, quadriceps, weakness, and exercise intolerance in COPD / M. van Vliet, M.A. Spruit, G. Verleden et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2005. - Vol. 172, N 9. - P. 1105-1111.
- 117 Detecting psychological distress in cancer patients: validity of the Italian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale / M. Costantini, M. Musso, P. Viterbori et al. // *Support Care Cancer.* – 1999. – Vol. 7, N 3. – P. 121-127.
- 118 Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? SaRA Investigators / R. Antonelli-Incalzi, C. Imperiale, V. Bellia et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. - Vol. 22, N 3. - P. 444-449.
- 119 Downregulation of lung mitochondrial prohibitin in COPD / N. Soultzis, E. Neofytou, M. Psarrou et al. // *Respir Med.* – 2012. – Vol. 106, N 7. – P. 954-961.
- 120 Enright, P.L. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting / P.L. Enright, M. Studnicka, J. Zielinski // *Europ. Respir. Monograph* / eds. R. Gosselink, H. Stam. – 2005. - Vol. 31 (Lung Function Testing). - P. 1-14.
- 121 Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: pan-airway and systemic inflammatory indices. / J.R. Hurst, W.R. Perera, T.M. Wilkinson et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3, N 6. – P. 481-482.
- 122 Exercise capacity and cytochrome oxidase activity in muscle mitochondria of COPD patients / B. D'Agostino, M. Polverino, G. Cirino et al. // *Respir Med.* – 2010. – Vol. 104, N 1. – P.83-90.
- 123 Future perspectives in COPD / B. Celli, R. Goldstein, J. Jardim, K. Knobil // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – Suppl. B. – P. S41-S48.

- 124 Genetic ablation of the aryl hydrocarbon receptor causes cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis. / A. Rico de Souza, M. Zago, S.J. Pollock et al. // *J. Biol. Chem.* – 2011. Vol. 286, N 50. – P. 43214-43228.
- 125 Gimenez, M. Technics and results in respiratory kinesitherapy of chronic obstructive bronchopneumopathies / M. Gimenez // *Rev. Fr. Mal. Respir.* - 1983. – Vol. 11, N 4. – P. 525-543.
- 126 Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 523-532.
- 127 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, update 2006 / National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. – 88 p.
- 128 He, W. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. / W. He, F.J. Miao, D.C. Lin // *Nature*. - 2004. - Vol. 429, N 429. - P. 188-193.
- 129 Heath A.L. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status / A.L. Heath, S.J. Fairweather-Tait // *Best Practic&Research Clin Haem.* – 2002. - Vol. 15, N 2. – P. 225-241.
- 130 Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study / D.J. Hole, G.C. Watt, G. Davey-Smith et al. // *BMJ.* – 1996. – Vol. 313. – P. 711-775.
- 131 Jakobsson, P. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. / P. Jakobsson, L. Jorfeldt, J. Henriksson // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 1995. - Vol. 151, N 2. - P. 374-377.
- 132 Kondrashova, M.N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. / M.N. Kondrashova, N.M. Doliba, N.V. Khunderyakova // *FEBS Lett.* – 1989. – Vol. 243. – P. 153-155.
- 133 Kondrashova, M.N. Preservation of the in vivo state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria / M.N. Kondrashova, M.V. Zakhar-

chenko, N.V. Khunderyakova // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* - 2009. - Vol. 41, N 10. - P. 2036-2050.

134 Kondrashova, M.N. Signal molecule and behavior / eds. W. Winlow et. al. / M.N. Kondrashova., G.D. Kuznetzova. - New York: Manchester University Press, 1991. – P. 295-300.

135 Kondrashova, M.N. Succinic acid as a physiological signal molecule. / M.N. Kondrashova, G.D. Kuznetzova // *Signal molecule and behavior* / eds. W. Winlow et al. – Manchester: University Press ; NewYork, 1991. - P. 295-300.

136 Kunter, E. Effect of Corticosteroids on Hemostasis and Pulmonary Arterial Pressure during Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. / E. Kunter, A. Ilvan, N. Ozmen et al. // *Respiration.* – 2006. – Vol. 75, N 2. – P. 145-154.

137 Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training. / F.M. Franssen, R. Broekhuizen, P.P. Janssen et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2005. – Vol. 37, N 1. – P. 2-9.

138 Lisspers, J. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): some psychometric data for a Swedish sample / J. Lisspers, A. Nygren, E. Suderman // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 96, N 4. – P. 281-286.

139 Lopez Varela, M.V. Functional status and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease following pulmonary rehabilitation / M.V. Lopez Varela, T. Anido, M. Larrosa // *Arch Bronconeumol.* – 2006. – Vol. 42, N 9. – P. 434-439.

140 Luft, R. The development of mitochondrial medicine / R. Luft // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 8731-8738.

141 Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright, J. Manfreda // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – Vol. 166, N 3. - P. 333-339.

142 MacNee, W. Acute exacerbations of COPD / W. MacNee // *Swiss Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133, N 17-18. – P. 247-257.

143 MacNee, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. / W. MacNee // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 258-266.

- 144 Maevsky, E.I. Signal, sympathetic action of succinate in experimental and clinical studies / E.I.Maevsky, A.B. Peskov, M.N. Kondrashova // BBA. Suppl. 14th EBEC Short Reports. – 2006. – Vol. 14. – P. 53-537.
- 145 Mathers, CD. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. - 2006. – Vol. 3, N 11. – P. e442.
- 146 Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index / Rabinovich R.A., Bastos R., Ardite E et al. // Eur. Respir. J. - 2007. - Vol. 29, N 4. - P. 643-650.
- 147 Morr, H. Therapeutic goals and outcome measurements in COPD patients / H. Morr // Med. Klin. (Munich). – 2006. – Vol. 101, N 4. – P.279-282.
- 148 Murray, C.J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 - 2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9064. – P. 1498-1504.
- 149 New developments in the treatment of COPD: comparing the effects of inhaled corticosteroids and N-acetylcysteine. / F.J. van Overveld, U. Demkow, D. Gorecka et al. // J. Physiol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 56, N 6. – Suppl. 4. – P. 135-142.
- 150 Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. / E. Shane, S.J. Silverberg, D. Donovan et al. // Am. J. Med. – 1996. – Vol. 101, N 3. – P. 262-269.
- 151 Oudijk, E.J. Expression of priming-associated cellular markers on neutrophils during an exacerbation of COPD / E.J. Oudijk, W.B. Gerritsen, E.H. Nijhuis // Respir Med. – 2006. – Vol. 100, N 10. – P. 1791-1799.
- 152 Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) / A.F. Jr. Connors, N.V. Dawson, C. Thomas et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 959-967.
- 153 Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. / E.M. Drost, K.M. Skwarski, J. Sauleda et al. // Thorax. – 2005. – Vol. 60, N 4. –P. 293-300.

- 154 Ozge, A. Headache in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of chronic hypoxaemia / A. Ozge, C. Ozge, H. Kalegasi et al. // *J.Headache Pain.* – 2006. – Vol. 7, N 1. – P. 37-43.
- 155 Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Bernard, P. LeBlanc, F. Whittom et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 158, N 2 - P. 629-634.
- 156 Rahman, I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic odstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // *Cell Biochem. Biophys.* - 2005. – Vol. 43, N 1. – P. 167-188.
- 157 Review Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene / W. Aniwidyaningsih, R. Varraso, N. Cano, C. Pison // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2008. – Vol. 11, N 4. – P. 435-442.
- 158 Ries, A.L. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / A.L. Ries, G.S. Bauldoff, B.W. Carlin // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, N 5. – Suppl. – P. 4S-42S.
- 159 Rustin, P. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme / P. Rustin, A. Munnich, A. Rotig // *Eur. J. Human Genetic.* – 2002. – Vol. 58, N 10. – P. 289-291.
- 160 Salvi, S.S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. / S.S. Salvi, P.J. Barnes // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374, N 9691. – P. 733-743.
- 161 Schmidt-Ioanas, M. Apoptosis of peripheral blood neutrophils in COPD exacerbation does not correlate with serum cytokines. / M. Schmidt-Ioanas, M. Pletz, A. de Roux// *Respiratory Medicine.* – 2006. – Vol. 100, N 4, - P. 639-647.
- 162 Schols, A.M. Systemic effects in COPD / A.M. Schols, E.F. Wouters, E.C. Creutzberg // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, N 5. – Suppl. – P. 127S-130S.
- 163 Sethi, S. Bacteria in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? / S. Sethi // *Am. Thorh. Soc.* - 2004. – Vol. 1. – P. 109-114.

- 164 Sin, D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 11. – P. 1514-1519.
- 165 Singer, R.B. Mortality in a recent study of 625 patients with chronic obstructive pulmonary disease compared with results of 3 older studies / R.B. Singer // *J. Insur. Med.* – 2005. – Vol. 37, N 3. – P. 179-184.
- 166 Spruit, M.A. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I / M.A. Spruit, R Gosselink, T Troosters // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58, N 9. – P. 752-756.
- 167 Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B.R. Celli, W. MacNee // *Eur. Respir. J.* – 2004. - Vol. 23, N 6. – P. 932-946.
- 168 Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, W.R. Perera, T.M. Wilkinson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, N 1. – P. 71-78.
- 169 Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agustí, A. Noguera, J. Sauleda et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, N 2. – P. 347-360.
- 170 Systemic effects of COPD / M. Decramer, F. De Benedetto, A. Del Ponte, S. Marinari // *Respir. Med.* – 2005. – Suppl. B. - S3-S10.
- 171 Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. / O. Malo, J. Sauleda, X. Busquets et al. // *Arch. Bronconeumol.* – 2002. – Vol. 38, N 4. – P. 172-176.
- 172 Taegtmeyer, H. Metabolic responses to cardiac hypoxia increased production of succinate by rabbit papillary muscles / H. Taegtmeyer // *Circulation Research*. - 1978. - Vol. 43, N 5. - P. 808-815.
- 173 The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59, N 7. – P.574-580.

- 174 The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD / Z. Kluchova, D. Petrasova, P. Joppa et al. // *Physiol. Res.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 51-56.
- 175 The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 10. – P. 1005-1012.
- 176 The interaction of Krebs cycle with sympathetic and parasympathetic nervous system. Substrate-hormonal system. / M.N. Kondrashova, E.I. Maevsky et al. // *International Conference on Mitochondria, from Molecular Insight to Physiology and Pathology. 40 Years of Bari Meetings. Dedicated to Ernesto Quagliariello.* – Bari; Italy, 2005. – P. 74.
- 177 The nature of small-airway obstruction pulmonary disease / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2645-2653.
- 178 Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease / M. Di Francia, D. Barbier, J.L. Mege, J. Orehek // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1994. – Vol. 150, N 5. - P. 1453-1455.
- 179 Usefulness of the Medical Research Council (MRS) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.S. Bestall, E.A. Paul, R. Garrod et al. // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54, N 7. – P. 581-586.
- 180 Westerterp, K.R. Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin / K.R. Westerterp, G. Plasqui, A.D. Kester // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2003. – Vol. 285, N 2. – P. E338-E343.
- 181 Wilson, D.O. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease / D.O. Wilson, E.C. Wright, N.R. Anthonisen // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 139, N 6. – P.1435-1438.
- 182 Wüst, R.C. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients / R.C. Wüst, H. Degens // *Int. J. COPD.* - 2007. - Vol. 2, N 3. - P. 289-300.