

На правах рукописи

Фисенко Анна Юрьевна

**МЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В АСПЕКТЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Черногорюк Георгий Эдинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней ГБОУ ВПО
СибГМУ Минздрава России

Бодрова Тамара Николаевна

доктор медицинских наук, руководитель
терапевтического отделения ФГБУН
«Томский НИИ курортологии и
физиотерапии ФМБА России»

Смирнова Ирина Николаевна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Защита состоится « » сентября 2013 года в _____ часов на заседании

диссертационного совета Д 208.096.02 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « »

2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - одна из важнейших проблем здравоохранения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, предполагается, что в 2020 году ХОБЛ выйдет на третье место среди причин смерти от хронических заболеваний. В течении ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости ХОБЛ в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции [M.V. Lopez Varela et al, 2006]. В последние годы обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ: дисфункция скелетных мышц, снижение питательного статуса, анемии, сердечно-сосудистые эффекты, остеопороз и др. [С.Н.Авдеев, 2006; Н. Andreassen et al, 2003; А. Agusti et al., 2003]. Одним из наиболее значимых из их числа является дисфункция скелетной мускулатуры [D. Sin, 2003], в мультифакториальном патогенезе которой ведущие роли принадлежат системным эффектам воспаления, окислительного и нитрозативного стрессов [R.C. Wüst et al., 2007]. Имеются сведения, что эти сдвиги в наибольшей степени выражены у больных ХОБЛ со сниженным индексом массы тела [R.A. Rabinovich et al., 2007]. Таким образом, альтерация митохондриального аппарата миоцитов лежит в основе потери мышечной массы, формирования мышечной слабости и снижения толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ.

Векторы лечения обострений ХОБЛ в настоящее время направлены на улучшение бронхиальной проходимости, купирование воспаления, антибактериальную терапию, респираторную поддержку. Поиск средств, повышающих эффективность лечения обострений ХОБЛ, может лежать и в сфере воздействия на системные внелегочные проявления болезни, в частности, на восстановление функции скелетной мускулатуры.

Вопросы коррекции дисфункции скелетных мышц у больных ХОБЛ разработаны недостаточно. Восстановление мышечной дисфункции при ХОБЛ предлагают проводить методами сбалансированного питания, включением в рацион пищевых добавок [W. Aniwidyaningsih et al., 2008]. У этой категории больных недостаточно исследована возможность фармакологической коррекции дисфункции скелетных мышц.

В исследовании AI Naimi (2011) было показано, что изменение сократительной способности миоцитов скелетных мышц при ХОБЛ происходит вследствие митохондриальной дисфункции. 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 [М.Н. Кондрашова, 1991].

Известно, что янтарная и кетоглутаровая кислоты способны регулировать реакции, ответственные за синтез АТФ в митохондриях. Эндогенный приток субстрата к сукцинатдегидрогеназе (СДГ) осуществляется через глутамат-оксалоацетаттрансферазный шунт [М.Н. Kondrashova, 1991]. Внеклеточная янтарная кислота реализует регуляторный эффект посредством сопряженного с G-белком орфан-рецептора GPR91 [W. He et al., 2004]. Эти факты позволили обосновать применение некоторых метаболитов цикла Кребса (в первую очередь янтарной кислоты) для оптимизации процессов выработки митохондриями АТФ.

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

Задачи исследования

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 скоростные показатели вентиляции легких находятся в прямой зависимости от силовых характеристик скелетной мускулатуры. У здорового человека такая взаимосвязь отсутствует. Показано, что при системной дисфункции скелетной мускулатуры в виде уменьшения динамометрических показателей увеличивается степень одышки, снижается толерантность к физической нагрузке, увеличиваются интегральные клинические характеристики ХОБЛ – BODE-индекс, снижается сатурация крови кислородом, увеличивается темп сердечной деятельности и частота дыхания.

Впервые выявлено, что 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). 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, снижении 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 хроническим легочным сердцем.

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 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. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ лекарственного средства, содержащего янтарную кислоту, оказывает положительный клинический эффект, который проявляется при всех типах обострений, в одинаковой степени реализуется при фенотипах болезни с частыми и редкими обострениями, при обратимой и необратимой бронхиальной обструкции, при ХОБЛ, осложненной компенсированным легочным сердцем.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты используются в работе отделения Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница». Новые научные данные, полученные при выполнении исследования, используются в программе учебного процесса студентов лечебно-профилактического факультета на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины. На основании данных диссертации получен патент РФ на изобретение «Способ ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких».

Апробация работы. 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.

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

ВАК, 1 патент РФ на изобретение № 2425369 «Способ ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких».

Личный вклад автора. Автор самостоятельно разработала план обследования пациентов, лично участвовала в отборе пациентов, собрала первичный материал, включающий обследование и курирование пациентов, включенных в обследование, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Томской областной клинической больницы. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан лично автором.

Объем 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе отделения пульмонологии Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Томская областная клиническая больница» (главный врач – М.А. Лукашов). Проведено проспективное открытое сравнительное нерандомизированное исследование клинической эффективности препарата янтарной кислоты в параллельных группах у пациентов с ХОБЛ высокого риска с большим количеством симптомов в период обострения (GOLD 2011).

Характеристика клинических групп. Под наблюдением находилось 173 пациента с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени.

Критерии включения в исследование. Пациенты с доказанным ранее диагнозом ХОБЛ тяжелой или крайне тяжелой степеней по спирометрической классификации GOLD (GOLD 2011), имеющие проявления обострения заболевания на момент включения в исследование, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования. Несоответствие критериям включения, участие в клинических испытаниях других лекарственных средств давностью менее 3 месяцев, отказ пациента от выполнения протокола исследований, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, онкологические заболевания, психические расстройства, лекарственная или наркотическая зависимость, применение лекарственных препаратов без назначения врача – исследователя, наличие пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких или активного воспалительного процесса другой локализации, наличие туберкулеза или системных заболеваний соединительной ткани, тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости, имплантированный ЭКС, отрицательная динамика респираторных симптомов, анемия тяжелой степени.

Все пациенты – мужчины, активные курильщики с индексом курения более 20 пачка/лет. При поступлении в стационар пациентов, соответствующих критериям

включения и исключения, методом случайной выборки распределяли на 2 группы: группа 1 (n=101) (возраст – 57,5±0,6 лет). Пациентам проводилась стандартная терапия обострения; группа 2 (n=72) (возраст – 55,9±0,8 лет). 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.

С целью получения контрольных значений показателей в рамках исследования были однократно обследованы 67 практически здоровых добровольцев обоего пола без диагностических критериев ХОБЛ в возрасте от 22 до 28 лет (группа 3, средний возраст 23,16±0,16 лет). Условиями для включения в группу 3 были: отсутствие кашлевого анамнеза, бронхиальной астмы, бронхита, нормальные показатели функции внешнего дыхания по данным спирографии, отсутствие острых респираторных заболеваний в течение последних трех месяцев, положительное отношение к исследованию.

Методы исследования. Обследование пациентов включало: сбор анамнеза, клиническое обследование, проведение цито-биохимического метода исследования активности СДГ в лимфоцитах периферической крови, функциональные и лабораторные методы. При оценке анамнеза обращалось внимание на наличие основного фактора риска ХОБЛ – курения. Рассчитывался индекс курящего человека (ИК). Оценка респираторных симптомов проводилась в соответствии со шкалой, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелевым (2003).

Для оценки нарушений физической активности, связанной с выраженностью одышки, был использован вопросник - шкала Medical Research Council Dyspnoea Scale. Симптомы оценивались при поступлении и на 14-16 день пребывания пациентов в стационаре. Фиксировалось количество эпизодов обострения ХОБЛ на протяжении предшествующих 12 месяцев. В рамках исследования проводилось заполнение медицинских вопросников: HADS и самоопросник депрессий CES-D.

Оценка толерантности к физической нагрузке и мышечной силы. Всем пациентам в день поступления, на 14-16 день лечения проводилась шаговая проба в соответствии со стандартным протоколом, изложенном в Федеральной программе по ХОБЛ, 2004г. На контрольных точках проводилась динамометрия мышечной силы групп мышц и расчет показателей процентного отношения мышечной силы к массе тела. При каждом визите измерялась сила дыхательных мышц по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости с использованием прибора Micro RPM (Respiratory Pressure Meter), данные учитывались в паскалях.

Методы оценки трофологического статуса больных: Определялись антропометрические показатели (рост в метрах, вес в кг). С помощью прибора HBF-400 OMRON, определяли индекс массы тела (ИМТ), процентное содержание жировой ткани в организме пациента.

Исследование функции внешнего дыхания. Исследование функции внешнего дыхания выполняли в соответствии с рекомендациями Американского Торакального Общества на спироанализаторе – «Диамант».

Оценка спирометрических показателей проводилась по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, пола и роста. Степень обратимости бронхиальной обструкции оценивалась после проведения пробы с бронхолитиком: ингаляцией β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол 400 мкг) или антихолинергического препарата (ипратропия бромид 80 мкг). С целью исключения кардиального генеза респираторной симптоматики, выявления признаков перегрузки и/или гипертрофии правых отделов сердца при развитии легочного сердца, нарушений ритма сердца проводились ЭКГ в 12 стандартных отведениях и ЭхоКГ.

Цито-биохимическое определение активности СДГ в лимфоцитах крови.

Активность СДГ лимфоцитов крови больных определяли цито-биохимическим методом, предложенным М.Н. Кондрашовой, 2009 г. 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 ее регуляции *in vivo*. Приготовление мазков крови. Для приготовления мазков использовали кровь, взятую из пальца без антикоагулянта. На предметные одноразовые стекла фирмы 'Menzel – Glaser' (Germany) наносили по 5 мкл крови и делали тонкие мазки. Фиксация. Свежеприготовленные тонкие мазки крови фиксировали в течение 30 секунд 60% ацетоном (ОСЧ 9-5, Химмед Москва), забуференным 10 мМ НЕРЕС, при комнатной температуре, рН 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. Проведение реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Реакцию восстановления проводили на мазках в цито-биохимической среде с разными добавками при инкубации в течение 1 часа при 37°C, рН - 7,2 ± 0,05. Основная среда инкубации содержит 125 мМ КСl, осч (Реахим, Донецк), 10 мМ НЕРЕС (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, Пущино). После инкубации мазки промывали дистиллированной водой, докрашивали ядра нейтральным красным 0,5% (чда) в течение 8 мин, снова промывали 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 Power Shot G1 X (Япония). Находили 30 лимфоцитов, видеофотографии, сделанные через красный фильтр, помещали на планшет в компьютере и всю картину подвергали количественному морфометрическому анализу с помощью программы Image J, версия Image J 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. 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 $\text{мкм}^2/\text{лимфоцит}$. Индивидуальную характеристику состояний СДГ каждого пациента и представляли в форме комплекса цито-биохимических показателей - специфических паттернов. Метод позволяет выявлять следующие состояния активности СДГ: «покой», «активация», «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием» [М.Н. Кондрашова и др., 2009].

Клинико-фармакологическое исследование. Исследование проводилось в дизайне проспективного открытого сравнительного нерандомизированного исследования клинической эффективности препарата янтарной кислоты в параллельных группах. Наблюдение за больными длилось в течение 14-16 дней их нахождения в стационаре (сроки наблюдения были обусловлены длительностью пребывания пациентов в стационаре). Пациентам группы 2 на первом визите назначался «Янтарь-антитокс» в дозе 0,5 г по 1 таблетке 3 раза в день на период 14-16 дней. Ежедневно при осмотре пациента проводилась комплексная оценка состояния больного, переносимость и эффективность назначенной терапии, решался вопрос о продолжении или завершении приема «Янтарь-антитокса». Больные обследовались в день поступления в стационар и на 14 - 16 сутки госпитализации.

Методы лечения. Фармакотерапия обострения ХОБЛ в группе 1 проводилась по стандартной схеме – в соответствии с Федеральным руководством 2004, рекомендациями стратегии GOLD: короткий курс системных глюкокортикостероидов, бронхолитическая, мукорегуляторная терапия, по показаниям – антибактериальная. Группа 2 включала пациентов, которым стандартная терапия дополнялась 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. При наличии сопутствующих заболеваний проводилось их этиопатогенетическое и симптоматическое лечение. Все данные о назначении препаратов фиксировались в ИРК.

Статистическая обработка материалов. 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 использовался 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первый план выступила задача – оценить функциональное состояние скелетной мускулатуры и исследовать ее связь с клиническими характеристиками обострения ХОБЛ. В результате было продемонстрировано, что существует связь между силовыми характеристиками скелетной мускулатуры и клиническими проявлениями болезни (табл.1). В частности, скоростные показатели вентиляции легких (ОФВ₁, ФЖЕЛ/ОФВ₁) находятся в прямом соотношении с силой отдельных мышечных групп, не принимающих участие в акте дыхания (мышцы кистей, спины). После ингаляции бронходилататоров эта взаимозависимость сохраняется. Полученные данные имеют статистически значимое обоснование.

Таблица 1.

Взаимосвязь силовых показателей скелетной мускулатуры с вентиляционными характеристиками легких при ХОБЛ III-IV 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

В группе практически здоровых лиц взаимосвязь силы скелетной мускулатуры с вентиляционными показателями не была установлена.

Таблица 2

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

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

Таким образом, на показатели бронхиальной обструкции при ХОБЛ оказывает влияние функциональное состояние скелетной мускулатуры. Ослабление силы скелетной мускулатуры увеличивает выраженность основных клинических проявлений (табл. 3). Средней и высокой степенью корреляций характеризовалась связь динамометрических показателей скелетной мускулатуры с такими клиническими проявлениями обострений ХОБЛ как

одышка, частота дыхания, темп сердечных сокращений, сатурация крови кислородом (SaO₂), проходимая дистанция в 6 МШТ, величина индекса BODE. Эти критерии характеризуют клиническое течение заболевания и дают оценку прогрессирования либо стабилизации болезни.

Таблица 3

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 1 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

Таблица 4

Взаимосвязь силовых показателей дыхательной мускулатуры (тонометрические показатели в фазу выдоха) с клиническими характеристиками 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

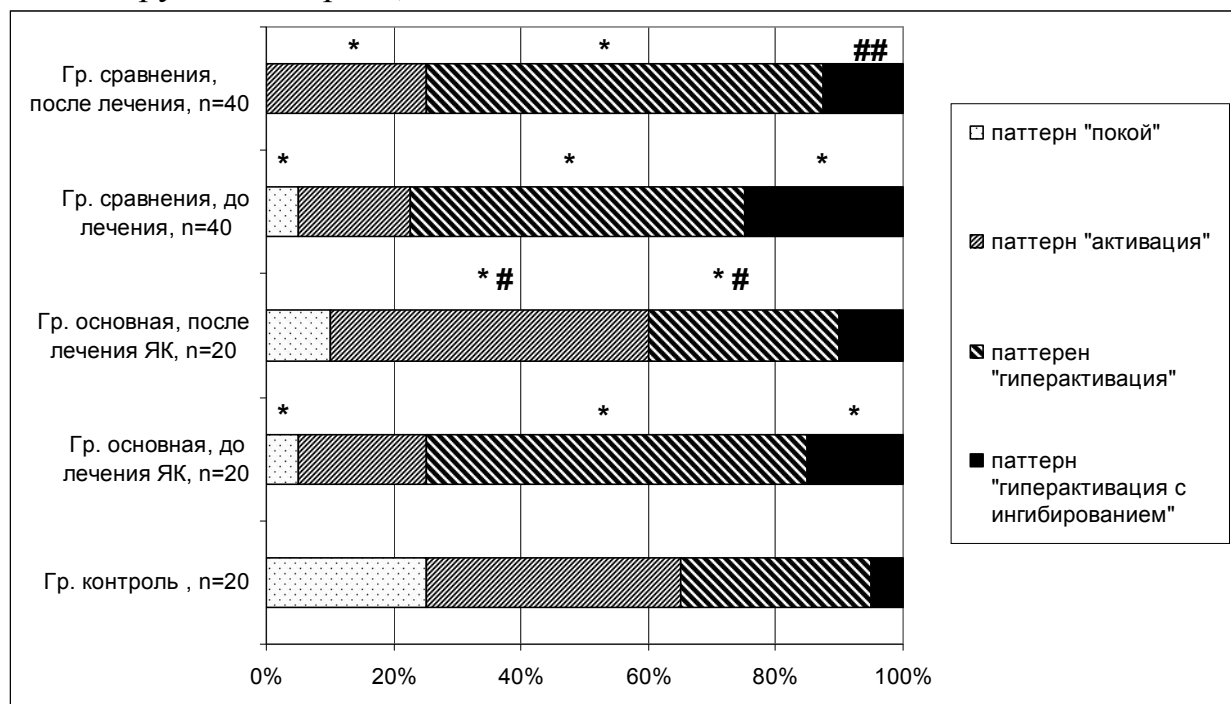
Исследование связи мышечной дисфункции у пациентов с тяжелой ХОБЛ в фазе обострения с нарушением митохондриальных процессов проведено методом определения активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови. В физиологических условиях (норма) активность СДГ характеризуется состояниями «покой» и «активация». В условиях реализации компенсаторно-адаптивных реакций организма – состоянием «гиперактивации»; срыв адаптационного потенциала – состоянием «гиперактивация с ингибированием».

В группе контроля в нашем исследовании в спектре состояний активности СДГ лимфоцитов преобладали лица с состояниями «покой» и «активация», в меньшей мере «гиперактивация», что соответствовало типичным вариантам функционального состояния системы энергопродукции организма в физиологических условиях (в норме) [М.Н.Кондрашова, 2009; M.N. Kondrashova, 2009] (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. Состояние СДГ у обследуемых с более высокой активностью определяется как физиологическая активация, которое 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 пропорциях представлены внутри каждой из обследуемых групп. Согласно авторам метода, при интерпретации состояния СДГ, информативным показателем тяжести патологии и степени ее коррекции является именно доля индивидуальных состояний активности СДГ (паттернов) внутри группы. 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 свидетельствует о статистически значимом различии между собой этих групп. Значимость различий по этому признаку в ходе анализа частот проверяли при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Получили статистически значимую разницу ($p= 0,0023$).

Показано, что пропорции состояний активности СДГ лимфоцитов при ХОБЛ группы сравнения и основной группы до лечения были 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 вероятно нарушена патологическим процессом – ХОБЛ.

Рисунок 1

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



* $p < 0,05$ - статистически значимые отличия по сравнению с группой контроля.

$p < 0,05$ - статистически значимые отличия по сравнению с основной группой, до лечения.

$p < 0,05$ - статистически значимые отличия относительно группы сравнения, до лечения.

После лечения больных основной группы (включение в лечение янтарной кислоты) статистически значимо, по сравнению с состоянием до лечения, увеличивалась доля лиц с паттернами «активация» при одновременном значимом уменьшении доли больных с паттернами «гиперактивация» и «гиперактивация с ингибированием». Такая направленность сдвигов в спектре состояний активности СДГ у больных основной группы свидетельствовала 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 [М.Н. Кондрашова, 1989]. В группе сравнения после лечения (без включения янтарной кислоты) не произошли изменения спектра активности СДГ лимфоцитов, что указывало 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 положительный эффект от терапии

$p=0,023$. В группе сравнения такой динамики нет, то есть, либо на том же уровне, либо даже ниже.

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 проверяли при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йетса. Были получены статистически значимые различия ($p=0,02$) увеличения количества пациентов в состоянии «покоя» и «активации» по активности СДГ.

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. Сравнивали с группой здоровых добровольцев по уровню активности системы СДГ. По критерию Манн-Уитни получили $p=0,009$. Значимость различий по этому признаку в ходе анализа частот проверяли при помощи 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 $p>0,05$). Анализ 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. Из этого следует, что включение в схему лечения лекарственного средства «Янтарь-антитокс» приводит к оптимизации энергетического обмена, способствуя тем самым мобилизации энергетических и адаптационных резервов организма.

Таким образом, 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).

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

Корреляционный анализ данных показал, что у пациентов обеих групп до лечения характер 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 сохранялась дисфункция митохондрий (в том числе - ингибирование СДГ), а силовые характеристики скелетных мышц оставались пониженными.

Полученные результаты показали, что дополнение стандартного протокола медикаментозного лечения обострений ХОБЛ препаратом - активатором быстрого метаболического кластера митохондрий «Янтарь-антитокс» существенно улучшало функциональное состояние митохондриального аппарата клеток и этим способствовало коррекции дисфункций скелетных мышц у больных. 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 ($p=0,04$), с большей силой скелетных мышц ($p=0,03$), с увеличением значений $ОФВ_1$ после лечения обострения ХОБЛ ($p=0,016$).

Сравнительная оценка результатов лечения обострений ХОБЛ с применением стандартного протокола и протокола с включением лекарственного средства «Янтарь-антитокс» показала, что клинический эффект достигался в обеих группах. Вместе с тем, большая эффективность лечения обострения была получена у пациентов, стандарт терапии которых был дополнен препаратом янтарной кислоты. Если исходные значения этих показателей в сравниваемых группах были одинаковы, то после лечения более значимое снижение было достигнуто у пациентов, получавших внутрь препарат «Янтарь-антитокс» в течение двух недель. Включение в стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ этого лекарственного средства оказывало 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. Также более значимо снижались интегральные характеристики выраженности обострения ХОБЛ – BODE-индекс и респираторный индекс (табл.5).

Таблица 5

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при включении 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 должным)	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 должным показателям)	35,1 (28,2:41,7)	35,1 (28,1:47,6)	40,71 (30,7:49,6)	40,95 (29,1:52,1)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05
	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 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>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 >0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p=0,0005		p=0,000001		
Динамометрия правой кисти (кг)	37,5(33:42)	37(32:45)	37(33:42)	45(41:52)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p>0,05		p=0,000001		
Динамометрия левой кисти (кг)	35(30:40)	36(32:41)	35(30:38,5)	44(39,5:49,5)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p=0,03		p=0,000001		
Становая динамометрия (кг)	65(55:80)	80(66,6:100)	75(60:100)	101(80:125)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,002
	p=0,000004		p=0,000001		

Продолжение Таблицы 5

Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ на стандартном протоколе и при включении в стандартный протокол лечения препарата «Янтарь-антитокс» (Me [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	
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	6,0(4:8)	6,1(4,7:8,1)	6,65(4,0:9,0)	7,98(5,7:10)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,002
	p=0,04		p=0,000001		
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 ₂₋₄ =0,01
	p=0,000001		p=0,000001		
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 ₂₋₄ =0,003
	p=0,000001		p=0,000001		

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 по N.R. Anthonisen. Оказалось, 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. 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 (табл.6). У этих пациентов 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 снижение интегральных показателей, характеризующих тяжесть обострения – респираторного индекса и BODE-индекса. Обоснованность этого вывода подтверждается высоким уровнем статистически значимых различий.

Таблица 6

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

Показатель	Стандартная терапия (n=34)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=33)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ЖЕЛ (% к должным)	57,31 (49,6:65,1)	56,8 (43:70,7)	52,66 (45,8:67,94)	60,14 (50,6:76,4)	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 (50,6:71,3)	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 (61,5:83,4)	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 >0,05 p ₂₋₄ =0,0005
	p=0,03		p=0,000001		
SpO ₂ до нагрузки (%)	96 (93:97)	96 (94:97)	96 (94:98)	98 (97:98)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p>0,05		p=0,00001		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	95 (91:97)	96 (94:98)	95 (93:97)	99 (98:99)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,0001
	p=0,01		p=0,000001		
Динамометрия правой кисти (кг)	38 (34:43)	38,5 (35:45)	36 (34:40)	45 (41:52)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,003
	p>0,05		p=0,000001		
Динамометрия левой кисти (кг)	35 (30:41)	36,5 (33:42)	35 (29:38)	45 (40:50)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,0002
	p=0,04		p=0,000001		
Динамометрия мышц спины (кг)	67 (54:95)	80 (70:100)	80 (75:100)	106 (90:123)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,002
	p=0,003		p=0,000001		

Продолжение Таблицы 6

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

Показатель	Стандартная терапия (n=34)		Стандартная терапия + «Янтарь-антитокс» (n=33)		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Экспираторное давление на уровне ротовой полости (Па)	6(5:9)	6(5:9)	6(4:11)	9(6:13)	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,01
	p=0,01		p=0,000001		
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 ₂₋₄ =0,03
	p=0,0006		p=0,00002		
BODE-индекс (баллы)	6±0,3	5±0,3	5±0,3	4±0,2	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ =0,001
	p=0,0009		p=0,000008		
Проявление тревоги (шкала HADS, баллы)	8±0,5	8±0,5	8±0,5	7±1	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05
	p>0,05		p=0,03		
Проявление депрессии по шкале HADS (баллы)	8±1	8±1	8±0,5	7±0,5	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05
	p>0,05		p=0,03		
Проявление депрессии по опроснику CES-D (баллы)	21±1	18±1	20±1	17±2	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05
	p>0,05		p=0,0003		

Выводы

1. Силовые характеристики скелетной мускулатуры при обострении тяжелой ХОБЛ находятся в прямой взаимосвязи с силой мышц, участвующих в дыхательном цикле, значениями ОФВ₁, ОФВ₁/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 ОФВ₁ 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 – VODE-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 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 VODE-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, а также определять давление на уровне ротовой полости при максимальном усилии выдоха, как показатель, характеризующий функциональное состояние дыхательной мускулатуры. Рекомендуется дополнить стандарт лечения обострений ХОБЛ тяжелой степени 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 хроническим легочным сердцем.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Контролируемая активация калликреин-кининовой системы в бронхиальном регионе как фактор толерантности развития ХОБЛ у длительно курящих [Текст]/ С.В. Федосенко, Г.Э. Черногорюк, О.Е. Акбашева, А.А. Смотрова, Н.В. Варвянская, А.Ю. Фисенко // Здоровье и образование в XXI веке: сборник научных трудов IX международного конгресса. – М., 2008. – С. 167-168.
2. Проявления внеантибиотических свойств кларитромицина при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [Текст]/ С.В. Федосенко, Г.Э. Черногорюк, Н.А. Кириллова, А.Ю. Фисенко, А.А. Михайлова, Е.А. Горбаченко, М.Ф. Малышкин, Е.П. Рослякова, О.Е. Акбашева, Т.К. Климентьева // Здоровье и образование в XXI веке: сборник научных трудов X международного конгресса. – М., 2009. – С. 772.
3. Апоптоз нейтрофилов в регионе асептического воспаления как проявление системной реакции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)[Текст]/ Н.А. Кириллова, Г.Э. Черногорюк, С.В. Федосенко, А.Ю. Фисенко, А.А. Михайлова, Е.П. Рослякова, Н.В. Варвянская, М.С. Санжаровская // Здоровье и образование в XXI веке: сборник научных трудов X международного конгресса. – М., 2009. – С. 773.
4. Different pattern of systemic and local inflammation in patients with exacerbation of COPD with different body composition [Текст]/ М. Sanzharovskaya, E. Roslyakova, A. Fisenko, G. Chernogoryuk // European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 20, N 9. – P. 321.
5. Fisenko, A. Relationship between dietary energy intake and clinical status in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. Fisenko, G. Chernogoryuk, M. Sanzharovskaya [Текст]// European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 20, N 9. – P. 73.
6. Внеантибиотические эффекты макролидов в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ Г.Э. Черногорюк, С.В. Федосенко, Н.А. Кириллова, А.Ю. Фисенко, М.С. Санжаровская, А.А. Михайлова, Е.П. Рослякова// Сборник научных трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания.– М., 2010. – С. 436.
7. Влияние тиотропия бромиды на цитоморфометрические характеристики макрофагов индуцированной мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]/ Н.А. Кириллова, Г.Э. Черногорюк, С.В. Федосенко, А.Ю. Фисенко, Е.П. Рослякова // Сборник научных трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания.– М., 2010. – С. 435.
8. Изменение нутритивного статуса и дисфункция скелетных мышц при ХОБЛ - взгляд на проблему у Российских пациентов [Текст]/ М.С. Санжаровская, А.Ю. Фисенко, Н.А. Кириллова, С.В. Федосенко, Г.Э. Черногорюк // Сборник научных трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания.– М., 2010. – С. 430.
9. Малая величина макрофагов индуцированной мокроты - предиктор формирования хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, С.В. Федосенко, А.Ю. Фисенко, Н.А. Кириллова // Материалы пятого Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С.248-249.
10. Фисенко, А.Ю. Влияние силовых характеристик скелетной мускулатуры на вентиляционные показатели при хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ А.Ю. Фисенко, М.С. Санжаровская, Г.Э. Черногорюк. // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии: сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции. – Томск, 2011. – С.78-81.

11. Фисенко, А.Ю. Влияние силовых характеристик скелетной мускулатуры на клинику тяжелой хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ А.Ю. Фисенко // Науки о человеке: сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием. – Томск, 2011. – С.13-14.
12. Фисенко, А.Ю. Влияние нутритивного статуса и силы скелетной мускулатуры на клинические проявления хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ А.Ю. Фисенко, М.С. Санжаровская, Г.Э. Черногорюк // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: сборник тезисов по материалам IV Всероссийской научно-практической конференции. – Омск, 2011. – С.15-16.
13. Клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) при обострении хронической обструктивной болезни легких и его влияние на цитобиохимические маркеры воспаления / Г.Э. Черногорюк, А.А. Смотровая, А.Ю. Фисенко, О.Е. Акбашева, Т.К. Климентьева, Е.П. Рослякова, А.А. Михайлова, Н.В. Варвянская, М.С. Санжаровская, Н.А. Кириллова, С.В. Федосенко // **Практическая медицина.**– 2011. – № 3(51). – С. 92-97. Импакт-фактор 0,078.
14. Фисенко, А.Ю. Динамика показателей теста с 6 минутной ходьбой у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких [Текст]/ А.Ю. Фисенко, М.С. Санжаровская, Г.Э. Черногорюк.// Сборник XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С.395.
15. Клиническая эффективность лекарственного средства, нормализующего энергетический обмен, при лечении обострения хронической обструктивной болезни легких[Текст]/ А.Ю. Фисенко, Г.Э. Черногорюк, М.С. Санжаровская, Н.А. Кириллова, С.В. Федосенко // Сборник XXI международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. – М., 2011. – С.324-325.
16. Характеристика нейтрофилов и макрофагов индуцированной мокроты больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне базисной терапии [Текст]/ С.В. Федосенко, Г.Э. Черногорюк, Н.А. Кириллова, А.Ю. Фисенко, Е.П. Рослякова // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2011. – № 6. – С. 52-56. Импакт-фактор 0,199.
17. Клиническая эффективность коррекции дисфункции скелетных мышц янтарной кислотой при лечении обострений хронической обструктивной болезни легких[Текст]/ А.Ю. Фисенко, А.В. Черников, Д.И. Кузьменко, М.С. Санжаровская, Г.Э. Черногорюк // Вопросы естественных наук: биология, химия, физика: материалы международной заочной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2012. – С.82-90.
18. Коррекция дисфункции скелетных мышц стимулятором быстрого метаболического кластера митохондрий при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких[Электронный ресурс]/ А.Ю. Фисенко, А.В. Черников, Д.И. Кузьменко, М.С. Санжаровская, Г.Э. Черногорюк // **Современные проблемы науки и образования.** – 2012. – № 4. – URL: www.science-education.ru/104-6791. Импакт-фактор 0,110.
19. The six-minute walking test in patients with severe COPD: What conditions are matters? [Текст]/ М. Sanzharovskaya, А. Fisenko, G. Chernogoryuk, K. Zavadovskiy // European Respiratory Journal. – 2012. – Abstr. 56. – P. 530.
20. Факторы устойчивости части «злостных» курильщиков к развитию хронической обструктивной болезни легких[Электронный ресурс]/ Г.Э. Черногорюк, А.А. Михайлова, М.С. Санжаровская, М.С. Ямкина, О.Е. Акбашева, Н.В. Варвянская, Т.К. Климентьева, Е.П. Рослякова, А.Ю. Фисенко // **«Современные проблемы науки и образования.** – 2013. – № 1. – URL: www.science-education.ru/107-8536. Импакт-фактор 0,110.
21. Взаимосвязь активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови и силовых характеристик скелетной мускулатуры при хронической обструктивной болезни легких [Текст]/ А.В. Черников, А.Ю. Фисенко, Д.И. Кузьменко, В.Ю. Серебров, Г.Э. Черногорюк // Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной

медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения: материалы IX международной научно-практической конференции. – Астрахань, 2013. – С. 71-72.

22. Способ ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких: пат. 2425369 Рос. Федерация : МПК G01N33/48 / Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, А.А. Михайлова, Н.В. Варвянская, М.С. Санжаровская, С.И. Антипов, С.В. Федосенко, А.Ю. Фисенко, Н.А. Кириллова. – № 2010122238/15; заявл. 31.05.2010; опубл. 27.07.2011, Бюл. № 21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат
ИЗЛ – изолимонная кислота
ИМТ – индекс массы тела
ИРК – индивидуальная регистрационная карта
МАЛ - малонат
НСТ – нитросиний тетразолий
ОФВ₁– объем форсированного выдоха за первую секунду
РЭО – регуляторы энергетического обмена
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
США – Соединенные Штаты Америки
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
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, Dyspnoae, Exercise capacity
GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
MRS - шкала Medical Research Council Dyspnoea Scale
SaO₂ – сатурация кислорода

Подписано в печать 4 июля 2013 г.
Усл.печ.листов 1,6. Печать на ризографе.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, г. Томск, Московский тракт, 2 тел. 53-04-08
Заказ № 174. Тираж 100 экземпляров